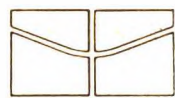


COLEÇÃO TEMAS BRASILEIROS



*Editora Universidade de Brasília*

# Carlos Chagas

**Coletânea de Trabalhos Científicos**



A obra de Carlos Chagas (1879 — 1934) constitui-se em uma das mais importantes contribuições brasileiras ao progresso da ciência. Membro do Instituto Bacteriológico Osvaldo Cruz desde seus tempos de acadêmico, e Doutor pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro (1903), suas qualidades de pesquisador e sanitarista levaram-no a dirigir a campanha profilática que erradicou a malária da cidade de Santos em 1905. A teoria sobre a transmissão domiciliar da malária que propôs então projetou seu nome nos meios científicos nacionais. Chefe da comissão de estudos sobre a profilaxia da malária em Minas Gerais em 1907, publica dois anos depois suas conclusões sobre a tripanossomíase, identificando-lhe o agente causador, ao qual denominou *Trypanosoma cruzi*, em homenagem a Osvaldo Cruz. Desenvolvendo sua pesquisa sobre a doença, abrange todos os aspectos da mesma: anatomia patológica, sintomatologia, etiologia, meios de transmissão e profilaxia, passando por suas formas clínicas, sua patogenia e epidemiologia. Esse múltiplo labor está bem refletido nesta coletânea, que inclui também duas de suas aulas inaugurais.

# Carlos Chagas

---

**Coletânea de Trabalhos Científicos**





**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
CONSELHO DIRETOR**

**Abílio Machado Filho  
Amadeu Cury  
Aristides Azevedo Pacheco Leão  
Isaac Kerstenetzky  
José Carlos de Almeida Azevedo  
José Carlo Vieira de Figueiredo  
José Ephem Mindlin  
José Vieira de Vasconcellos**

***Reitor:* José Carlos de Almeida Azevedo  
*Vice-Reitor:* Luiz Octávio Moraes de Souza Carmo**

**EDITORA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
CONSELHO EDITORIAL**

**Afonso Arinos de Melo Franco  
Arnaldo Machado Camargo Filho  
Cândido Mendes de Almeida  
Carlos Castello Branco  
Geraldo Severo de Souza Ávila  
Heitor Ferreira  
Hélio Jaguaribe  
Josaphat Marinho  
José Francisco Paes Landim  
José Honório Rodrigues  
Luiz Viana Filho  
Miguel Reale  
Octaciano Nogueira  
Tércio Sampaio Ferraz Júnior  
Vamireh Chacon de Albuquerque Nascimento  
Vicente de Paulo Barretto**

***Presidente:* Carlos Henrique Cardim**



**CNPq**

CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO  
CIENTIFICO E TECNOLÓGICO

DIRETORIA

*Presidente*

Lynaldo Cavalcanti de Albuquerque

*Vice-Presidente*

Guilherme Maurício Souza Marcos de La Penha

*Diretor Administrativo*

Sérgio Faria Lemos Fonseca Jr.

*Diretor de Coordenação*

Paulo de Almeida Machado

*Diretor de Difusão*

Marcus Freire Capobianco

*Diretor de Execução*

José de Anchieta Moura Fé

*Diretor de Fomento*

José Duarte de Araújo

COMITÊ EDITORIAL

Lynaldo Cavalcanti de Albuquerque

Guilherme Maurício Souza Marcos de La Penha

José Duarte de Araújo

Ângelo Barbosa Monteiro Machado

Cícero Gontijo

Fernando Irajá Félix de Carvalho

Francisco Almeida Biato

Mário Guimarães Ferri

Simon Schwartzman





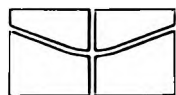
# Carlos Chagas

---

## Coletânea de Trabalhos Científicos

COLEÇÃO TEMAS BRASILEIROS  
Volume 6

Organização e Introdução do  
Professor Aluizio Prata, da Universidade de Brasília



*Editora Universidade de Brasília*

Este livro ou parte dele  
não pode ser reproduzido por qualquer meio  
sem autorização escrita do Editor

Impresso no Brasil

Editora Universidade de Brasília  
Campus Universitário — Asa Norte  
70910 Brasília — Distrito Federal

Copyright © 1981 by Editora Universidade de Brasília

*Capa:*  
Ragnar Lagerblad de Oliveira

C284 Carlos Chagas: Coletânea de trabalhos científicos. Brasília, Editora  
Universidade de Brasília, 1981.

902 p. (Coleção Temas Brasileiros, 6)

1. Doença de Chagas — Coletânea I. Série.

CDU — 616.937.3(08)

## SUMÁRIO

Apresentação . . . . .	1
CHAGAS, Carlos. Über eine neue Trypanosomiasis des Menschen. <i>Sonder-Abdruck aus "Archiv für Schiffs – und Tropen Hygiene"</i> , Band XIII, pp. 5-7, 1909 . . . . .	5
CHAGAS, Carlos. Nova tripanozomiose humana. Estudos sobre a morfologia e o evolutivo do <i>Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp.</i> , agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. <i>Memórias do Instituto Oswaldo Cruz</i> , Vol. I, Fasc. II, pp. 1-62 e estampas. 1909 . . . . .	9
CHAGAS, Carlos. Über eine neue Trypanosomiasis des Menschen. Studien über Morphologie und Entwicklungszyklus des <i>Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp.</i> , Erreger einer neuen Krankheit des Menschen. <i>Memórias do Instituto Oswaldo Cruz</i> , Vol. I, Fasc. II, pp. 1062 e estampas. 1909 . . . . .	9
CHAGAS, Carlos. Nouvelle espèce de trypanosomiose humaine. <i>Bulletin de la Société de Pathologie Exotique</i> , Tome II, n <sup>o</sup> 6, pp. 304-307. 1909 . . . . .	81
CHAGAS, Carlos. Aspecto clínico geral da nova entidade mórbida produzida pelo <i>Schizotrypanum cruzi</i> (nota prévia). <i>Brazil-Médico</i> , n <sup>o</sup> 27, pp. 263-265. 1910..	87
CHAGAS, Carlos. Nova entidade mórbida do homem. <i>Brazil-Médico</i> , n <sup>o</sup> 43, pp. 423-428, n <sup>o</sup> 44, pp. 433-437, n <sup>o</sup> 45, pp. 443-447. 1910. . . . .	90
CHAGAS, Carlos. Nova Entidade Mórbida do Homem. Resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. <i>Memórias do Instituto Oswaldo Cruz</i> , Tomo III, Fasc. II, pp. 3-59. 1911 . . . . .	107
CHAGAS, Carlos. Ein neuentdeckter krankheitsprozess des Menschen. Bericht über die etiologischen und klinischen Beobachtungen. <i>Memórias do Instituto Oswaldo Cruz</i> , Tomo III, Fasc. II, pp. 3-59, 1911. . . . .	107
CHAGAS, Carlos. Moléstia de Carlos Chagas. Segunda conferência realizada na Academia Nacional de Medicina, em agosto de 1911. . . . .	167
CHAGAS, Carlos. O Mal de Chagas. <i>Arquivo da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo</i> , n <sup>o</sup> 3, pp. 34-66, com ilustrações. 1912. . . . .	193
CHAGAS, Carlos. Sobre um tripanosomo do tatu, <i>Tatusia novemcincta</i> , transmitido pela <i>Triatoma geniculata</i> Latr. (1811). Possibilidade de ser o tatu um depositário do <i>Trypanosoma cruzi</i> no mundo exterior (nota prévia). <i>Brazil-Médico</i> , n <sup>o</sup> 30, pp. 305-306. 1912. . . . .	228
CHAGAS, Carlos. A Trypanosome of the Armadillo, <i>Tatusia novemcincta</i> , its transmission by <i>Triatoma geniculata</i> and the role of the tatusia as an out-of-door host of <i>Trypanosoma cruzi</i> . Preliminary Communication. Reprinted from the	

<i>Brazil-Médico</i> , nº 30, 1912. <i>From the Institute Oswaldo Cruz</i> , pp. 1-4. 1912..	233
CHAGAS, Carlos. Revisão do ciclo evolutivo do <i>Trypanosoma cruzi</i> . <i>Brazil-Médico</i> , nº 23, 1913. . . . .	235
CHAGAS, Carlos. Revision of the cycle of <i>Trypanosoma cruzi</i> . Reprinted from <i>Brazil-Médico</i> , nº 23, 1913. <i>From the Oswaldo Cruz Institute</i> , pp. 1-5. 1913. . . . .	239
CHAGAS, Carlos. Les Formes nerveuses d'une nouvelle trypanosomiase ( <i>Trypanosoma cruzi</i> inoculé par <i>Triatoma magistra</i> ) (Maladie de Chagas). <i>Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière</i> , pp. 1-9, com ilustrações. s.d. . . . .	245
CHAGAS, Carlos. Aspectos clínicos y anátomos-patológicos de la tripanosomiasis americana. <i>La Prensa Médica Argentina</i> , nº 13, pp. 125-127, nº 14, pp. 137-138, nº 15, pp. 153-158. . . . .	259
CHAGAS, Carlos. Clinical and Anatomic-Pathological Aspects of American Trypanosomiasis, <i>New Orleans Medical and Surgical Journal</i> , index, 1919-1920, reprinted from <i>Prensa Médica Argentina</i> , 1916, iii, 125-127, 137-138, 153-158; pp. 630-660..	273
CHAGAS, Carlos. Tripanosomiase americana: forma aguda da moléstia. <i>Memórias do Instituto Oswaldo Cruz</i> , Tomo VIII, pp. 37-65, com estampas. 1916. . . . .	305
CHAGAS, Carlos. American Trypanosomiasis. The Acute form. <i>Instituto Oswaldo Cruz</i> , pp. 3-47, com estampas nas pp. 331-335 da presente <i>Coletânea</i> . 1920. . . . .	339
CHAGAS, Carlos. Processos patogênicos da tripanozomiasis americana. <i>Memórias do Instituto Oswaldo Cruz</i> , Tomo VIII, pp. 5-35, com estampas nas pp. 453 e 454 da presente <i>Coletânea</i> . 1916. . . . .	387
CHAGAS, Carlos. Pathogenic Processes of American Trypanosomiasis. Reprinted from <i>Memórias do Instituto Oswaldo Cruz</i> , Volume VIII, nº II, 1916. pp. 3-36, com ilustrações. . . . .	421
CHAGAS, Carlos. e VILLELA, Eurico. Forma Cardíaca da Trypanosomiase Americana. Reimpresso das <i>Memórias do Instituto Oswaldo Cruz</i> , Tomo XIV, Fasc. I, 1922. pp. 5-91, com estampas . . . . .	457
CHAGAS, Carlos. Cardiac form of American Trypanosomiasis. Reprinted from the <i>Memórias do Instituto Oswaldo Cruz</i> , Vol. XIV, Fasc. I, 1922, pp. 3054, com estampas nas pp. 514-544 dessa <i>Coletânea</i> . . . . .	545
CHAGAS, Carlos. Descoberta do <i>Trypanosoma cruzi</i> e verificação da Tripanozomiasis Americana. Retrospecto Histórico. <i>Memórias do Instituto Oswaldo Cruz</i> . Tomo XV, Fasc. I, Número comemorativo da Independência do Brasil, pp. 67-76. 1922. . . . .	599
CHAGAS, Carlos. The Discovery of <i>Trypanosoma cruzi</i> and of American Trypanosomiasis. Historic Retrospect. <i>Memórias do Instituto Oswaldo Cruz</i> , Tomo XV, Fasc. I, Número comemorativo da Independência do Brasil, pp. 3-11. 1922. . . . .	611
CHAGAS, Carlos. La trypanosomiase Américaine. Étude du parasite et de son insecte intermédiaire. pp. 3-19. 1923. . . . .	623
CHAGAS, Carlos. Amerikanische Trypanosomenkrankheit. Chagas-Krankheit. <i>Sonderabdruck aus Handbuch der Tropenkrankheiten</i> , Leipzig, pp. 673-728, com ilustrações e bibliografia. 1929. . . . .	643

CHAGAS, Carlos. Die amerikanische Trypanosomiasis. <i>Handbuch der Inneren Medizin</i> , 2. ed. Berlim, pp. 1367-1386, com ilustrações e bibliografia. 1925.. . . . .	701
CHAGAS, Carlos. Sur les altérations du coeur dans la Trypanosomiase Américaine (Maladie de Chagas). Reproduzido da <i>Archives des Maladies du Coeur, des Vaisseaux et du Sang</i> , Paris, outubro de 1928; pp. 1-15, com ilustrações. . . . .	725
CHAGAS, Carlos. Forma Nervosa da Trypanosomiase Americana. <i>Revista das Clínicas</i> , n.º 4, abril de 1930, pp. 2-5. . . . .	755
CHAGAS, Carlos. Estado Atual da Tripanosomiase Americana. <i>Revista de Biologia e Higiene</i> , n.º 2, dezembro de 1934, pp. 58-64.. . . . .	761
BIBLIOGRAFIA DE CARLOS CHAGAS (1879-1934). Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, julho de 1959. . . . .	771
CHAGAS, Carlos. Profilaxia do Impaludismo. <i>Trabalho do Instituto de Mangueiras</i> , pp. 3-48. 1906. . . . .	
CHAGAS, Carlos. <i>Discursos e Conferências</i> , Rio de Janeiro, 1935.	
– Aula Inaugural da Cadeira de Medicina Tropical, 14 de setembro de 1926. . . . .	832
– Lição de abertura dos cursos da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, 1928..	861



## APRESENTAÇÃO

Os trabalhos de Carlos Chagas pela perfeição, originalidade e conteúdo tornaram-se clássicos na literatura médica, consistindo na melhor contribuição da ciência brasileira à medicina universal. Eles constituem, ainda hoje, fonte obrigatória de conhecimentos para os que desejam estudar a doença genialmente descrita por ele.

São ainda válidos os conceitos de Carlos Chagas sobre a importância do ensino da Medicina Tropical no Brasil, as relações entre clínica e laboratório, o Hospital Universitário e sobre o papel do professor no ensino e na pesquisa. E também sua concepção, exemplificada com a doença que descobriu, de que “a ciência é uma única e o que hoje representa uma conquista abstrata, sem qualquer fundo utilitário, será amanhã uma noção aplicada e, às vezes do mais alto alcance prático”.

Desejando homenagear Carlos Chagas, por ocasião do 1.º Centenário de seu nascimento, a Universidade de Brasília, com o auxílio do Conselho Nacional de Pesquisas, resolveu reimprimir algumas de suas mais importantes publicações sobre a tripanossomose americana, uma sobre paludismo e, também, duas aulas inaugurais. Com a finalidade de maior divulgação, quase todos os trabalhos estão traduzidos ou para o inglês, ou alemão ou francês.

A reimpressão não representa somente uma homenagem, que por si só a justificaria, mas também facilita a consulta de trabalhos fundamentais e ainda atualizados, alguns publicados em revistas de difícil acesso.

Aluizio Prata  
Professor de Medicina Tropical  
da Universidade de Brasília

Brasília, 9 de julho de 1979.







*Carlos Chagas*  
(1879 — 1934)



# Brazil-Medico

## SUMÁRIO

- Pathologia Intertropical:** *Nova especie morbida do homem, produzida por um trypanozoma (trypanozoma Cruzi)*, pelo Dr. Carlos Chagas.  
**Trabalhos Originaes:** — *A epilepsia de Bonaparte (conclusão)*, pelo Prof. Ilha de Buenos.  
**Clínica Médica:** — *Litíase biliar na compléncia*, pelo prof. Gilbert.  
**Consultas Médicas:** — *Adenomatida hypertrophica*, pelo Dr. Henrique Autran.  
**Anotações Científicas:** — **SOCIEDADE DE MEDICINA E CIRURGIA.**  
*Admissão de um novo socio*, pelos Drs. Wernick Machado, João Naves e Floriano de Lencos. — *Dr. Alfredo de Brito*, pelos Drs. Nascimento Gurgel e Wernick Machado. — *Cécora do Baurá*, pelo Dr. João Dr. Nascimento Gurgel. — *Injeções intra-umbilicaes do cabocano*, Daniel de Almeida. — *Relações histologicas entre o organismo materno e o feto*, pelo Dr. Nascimento Gurgel. — *Assistencia Publica*, pelos Drs. João Silveira e Floriano de Lencos.  
**Médicina Prática.** — *O regime dos diabeticos arthriticos*, pelo Dr. Georges Becu.  
**Bibliographia:** — *Hysteria e Syndroma hysterica*, pelo Dr. Austrveglio, — por J. M. C.  
**Melittum Demogagaphis:** — *Multiplicidade do cithide da Raça Australica*, por H. C.

## PATHOLOGIA INTERTROPICAL

Nova especie morbida do homem, produzida por um trypanozoma trypanozoma Cruzi.

Nota prévia

(Trabalho do Instituto OSWALDO CRUZ)

PELO DR. CARLOS CHAGAS

Assistente do Instituto

Vimos, desde mezes, estudando o cyclo evolutivo de um hemo-flagellado, o *trypanozoma Cruzi*, que tem para hospedeiro intermediario um hematophago, o *conorrhinus sanguisuga* (?). Fizemos, de nossas pesquisas ainda nao concluidas, uma publicação prévia (1), aguardando oportunidade, após esclarecimento de alguns pontos, para publicação definitiva. A infecção que serviu de inicio a nossos estudos fôra obtida experimentalmente pelo Dr. OSWALDO CRUZ, fazendo picar por alguns conorrhinos, levados de Minas, um sagui *lapalpe penicillata*). Por inoculações de sangue e ainda por picada de conorrhinos obtivemos a infecção em diversos animaes, taes como a cobaya, o cão, o coelho, sendo ella sempre mortal para alguns destes vertebrados. Ignoravamos, porém, qual fosse o hospedeiro habitual do trypanozoma e o esclarecimento deste ponto levou-nos a realizar novas pesquisas, na zona onde haviamos colhido o hematophago, pesquisas cujo resultado essencial, pela sua importancia, merecem immediata publicidade.

O *conorrhinus sanguisuga* (?) existe em grande abundancia no norte de Minas, nas zonas percorridas pelo prolongamento da E. de F. Central do Brazil. É um hematophago, conhecido pelo nome vulgar de *barbeiro*, que habita os domicilios humanos, preferindo sempre o sangue do homem para suas refeições. Nas casas o *conorrhinus* habita as cavidades das paredes, encontrando guarida favoravel nas paredes não rebocadas, e só ataca o homem á noite, depois de apagadas as luzes. Constitue um terrivel flagello, em extremo incommodo ao homem, cujo repouso nocturno elle dificulta. Outros animaes domesticos, aquelles que pernhoitam no interior

dos domicilios, são tambem picados pelo *conorrhinus*. No gato verificamos a infecção natural pelo trypanozoma que aquelle hematophago transmite.

Dada a preferéncia do *conorrhinus* pelo sangue humano, suspeitamos, de accordo com a theoria da evolução phylogenética dos hemo-flagellados, pudesse ser parasita do homem o trypanozoma encontrado no apparelho digestivo daquelle hematophago. Orientamos dest arte nossas pesquisas e desde logo chamou nossa attenção um quadro morbido uniforme, apreciavel em quasi todas as crianças da zona onde abunda o invertibrado.

Daquelle quadro, presente ás vezes em adultos, porém mais frequente nas crianças, os elementos mais salientes são os seguintes: grande anemia, decadencia organica accentuada, edema sub-pleural e frequentemente edemas generalisados, engurgitamento ganglionar consideravel, havendo volumosos ganglios nas pleiades periphericas (axilla, regiões inguinal e crural, pescoço, etc.). Em algumas crianças, é notavel a atrophia do desenvolvimento. É uma condição morbida permanente, com incidentes agudos, que se expressam em reacção febril e outros elementos morbidos. As noções clinicas que temos da molestia são ainda muito incompletas, estando apenas iniciadas, nesse sentido, nossas observações. Nem sabemos muito sobre o prognostico, parecendo, pelas informações colhidas, ser molestia ás vezes mortal, resistindo-lhe, porém, alguns doentes, que, seguidos nos parece, ficarão immunisados.

Repetidos exames de sangue, em crianças na condição morbida chronica, foram negativos. X um doente febricitante, profundamente anemiado e com edemas, com pleiades ganglionares engurgitadas, encontramos trypanozomas, cuja morfologia e identica á do *trypanozoma Cruzi*. Na ausencia de qualquer outra etiologia para os symptomatos morbidos observados e ainda de accordo com a experimentação anterior em animaes, julgamos tratar-se de uma trypanozomíase humana, molestia ocasionada pelo *trypanozoma Cruzi*, cujo transmissor é o *conorrhinus sanguisuga* (?).

Em nossas pesquisas temos sido vantajosamente acompanhado pelo Dr. BELISARIO PENSA, a quem deixamos aqui os mais sinceros agradecimentos.

Lassance, E. de F. Central, 15 de Abril de 1909.

(1) *Neve Trypanosomen.* — Tr. Minasense e T. Cruzi, n. 30, in «Archiv. f. Schiff u Tropenhygiene, 1909, pag. 120.



*Sonder-Abdruck aus*  
*„Archiv für Schiffs- und Tropen-Hygiene“.*  
*Band XIII, 1909.*  
*Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig.*

## Über eine neue Trypanosomiasis des Menschen.

Von

**Dr. Carlo Chagas,**

Assistent am Institut „Oswaldo Cruz“ in Manguinhos (Rio de Janeiro).

Direktor: Dr. Oswaldo Gonçalves Cruz.

Zweite vorläufige Mitteilung.

In einer früheren Mitteilung (dies. Arch. Bd. XIII, 1909 Heft 4, S. 120) berichtete ich bereits über einige interessante Tatsachen aus der Biologie des *Trypanosoma cruzi*, welches ich schon seit längerer Zeit studiere. Ich gab an, daß dieser Flagellat im Blute eines Affen, *Callithrix* (*Hapale penicillata*), gefunden wurde, an welchem Hemipteren des Genus *Conorrhinus* gesaugt hatten, deren Verdauungstrakt parasitäre Formen vom Crithidientypus enthalten hatte.

Das *Trypanosoma*, welches sich besonders durch seinen großen Blepharoplast kennzeichnet, infiziert Laboratoriumstiere im Experimente: es läßt sich leicht auf den Affen, den Hund, das Meerschweinchen, das Kaninchen und die Katzen übertragen und ohne Schwierigkeit auf Blutagar züchten.

Nachdem ich die Biologie dieses Flagellaten nicht nur in Wirbeltieren, sondern auch im Überträger, der *Conorrhinus*-wanze, studiert hatte, reiste ich nach der Gegend, wo diese Insekten gefangen worden waren

(Norden des Staates Minas), um an Ort und Stelle zu erforschen, welches Wirbeltier den wirklichen Wirt des Flagellaten darstellt. Beim Studium der Lebensgewohnheiten des *Conorrhinus* stellte ich fest, daß dieses Insekt in großer Zahl die Hütten der dortigen ärmeren Bevölkerung bewohnt, indem es bei Tage in die Spalten der Wände und sonstige dunkle Schlupfwinkel flüchtet und die



Fig. 1.  
*Conorrhinus* („barbeiro“), Zwischenwirt  
des *Trypanosoma cruzi*.

Bewohner nachts angreift, so daß es eine wirkliche Plage bildet. Diese Wanze saugt Blut, und zwar mit Vorliebe im Gesicht, weswegen sie beim Volke „Barbier“ (barbeiro) genannt wird, und greift auch Haustiere an, welche im Innern dieser Häuser übernachten. Bei Beobachtung der Bevölkerung dieser Häuser stellten wir fest, daß verschiedene Individuen, besonders Kinder, ein typisches Krankheitsbild boten, dessen Symptomatologie man kurz in folgender Weise zusammenfassen kann: Intensive Anämie, ausgesprochener organischer Verfall, starke Lymphdrüsenanschwellungen am Halse. in

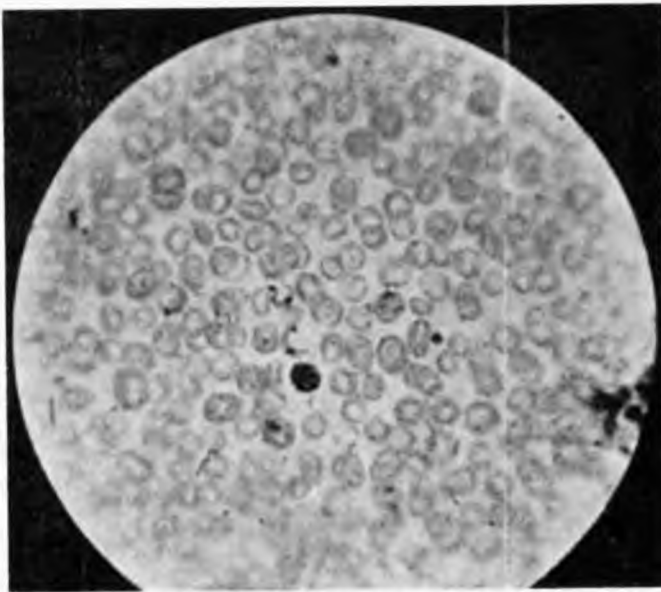


Fig 2.  
Trypanosoma cruzi.

den Achselhöhlen und in den Leisten, Milztumor (trotzdem in der Zone keine Malaria herrscht), Anfälle von Fieber, Ödeme an den Augenlidern und an anderen Körperstellen. Ich erfuhr auf meine Fragen, daß einige Individuen dieser Krankheit unterliegen, während andere derselben zu widerstehen scheinen.

Diese klinischen Daten, die noch allzu summarisch sind, sollen weiter vervollständigt werden.

Bei der Untersuchung des Blutes eines zweijährigen Kindes, welches dieses Krankheitsbild bot, gelang es mir nicht, bei der ersten Untersuchung etwas aufzufinden; als ich neuerdings während

eines Fieberanfalles untersuchte, fand ich im frischen Präparate einige Trypanosomen, welche der Färbung zufolge vollständig mit unserem *Trypanosoma cruzi* identifiziert werden konnten; zweifelsohne handelt es sich um eine neue und außerordentlich merkwürdige menschliche Trypanosomiasis, welche durch einen Parasiten hervorgerufen wird, der in seinem Entwicklungskreise sehr interessante Phasen bietet.

Demgemäß kann ich bereits folgendes als festgestellt anführen:

1. Eine gut charakterisierte, menschliche Trypanosomiasis,
2. daß diese Krankheit durch ein blutsaugendes Hemipteron aus der Familie Conorrhinus übertragen wird,

3. daß Entwicklungsformen des *Trypanosoma* im Verdauungstrakt und in der Leibeshöhle des übertragenden Insektes konstatiert wurden,

4. daß im Organismus des infizierten Wirbeltieres (Affe, Meerschweinchen), und zwar in den Lungen, schizogonische, geißellose, runde Formen vorkommen, von denen jede acht kleine Organismen mit zweilappigen Kernen enthält, die in rote Blutkörperchen eindringen und in denselben sich zu typischen Trypanosomen entwickeln. Diese findet man dann entweder ganz im Innern oder bereits teilweise außerhalb desselben oder endlich mit denselben nur durch den terminalen, ungewöhnlich großen Blepharoplast verbunden. Sowohl das Eindringen sowie die weitere Entwicklung dieser Formen wurde direkt beobachtet. Im Blute der infizierten Tiere scheinen drei verschiedene Formen des *Trypanosoma* vorzukommen, von denen die erste sehr breit ist, einen großen Kern mit nicht kondensiertem Chromatin und einen terminalen Blepharoplast besitzt. Eine zweite Form ist schmaler als die erste und zeigt einen ovalen Kern mit kondensiertem Chromatin und einen sehr großen Blepharoplast, der am Ende des Körpers deutlich vorspringt. Dabei sieht man gewöhnlich ein Zentriol, das mit dem Blepharoplast durch eine fibrilläre Struktur zusammenhängt. Eine dritte, noch nicht genau studierte Form scheint sich von den anderen durch die längere Gestalt des Kernes zu unterscheiden.

Eine eingehende, mit Illustrationen versehene Darstellung des Gegenstandes wird im zweiten Hefte der „Memoiren“ unseres Instituts erscheinen.

Lassance (Minas), den 15. April 1909.





---

**NOVA TRIPANOSOMIAZE HUMANA**

Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp.,  
agente etiológico de nova entidade morbida do homem

---

**UEBER EINE NEUE TRYPANOSOMIASIS DES MENSCHEN**

Studien über Morphologie und Entwicklungszyklus des *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp.,  
Erreger einer neuen Krankheit des Menschen

VON

**DR. CARLOS CHAGAS**

---

Reimpresso das "MEMORIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ"

Vol. I — Fac. II — Agosto 1909

Sonderabdruck aus den "MEMORIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ"

Band I — Heft II — August 1909

---

**RIO DE JANEIRO — MANGUINHOS**

**1909**



## Nova tripanozomíaze humana.

Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp.,  
agente etiológico de nova entidade morbida do homem

pelo

**Dr. Carlos Chagas,**

Assistente.

(Estampas 9 a 13 e 10 figuras no texto)

## Ueber eine neue Trypanosomiasis des Menschen.

Studien über Morphologie und Entwicklungszyklus des *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp.,  
Erreger einer neuen Krankheit des Menschen

von

**Dr. Carlos Chagas,**

Assistenten.

(Mit Tafeln 9—13 und 10 Textfiguren)

### Introdução.

Em 1907 fomos incumbido pelo diretor Dr. OSWALDO GONÇALVES CRUZ, de executar a campanha anti-palúdica nos serviços de construção da Estrada de Ferro Central do Brazil, na região norte do Estado de Minas Geraes. Tivemos informações da existência ali do hematofago, denominado *barbeiro* pelos naturais da zona, que habita os domicílios humanos, atacando o homem á noite, depois de apagadas as luzes, ocultando-se, durante o dia, nas frestas das paredes, nas coberturas das casas, em todos os esconderijos, emfim, onde possa encontrar guarida. De regra, é o hematofago visto em maior abundância nas habitações pobres, nas choupanas de paredes não rebocadas e cobertas de capim. Ali a reprodução d'elle é consideravel; são encontrados em numero imenso nas frestas das paredes e constituem condição anti-vital das mais notaveis, pela difficuldade trazida ao repouzo do homem. Muita vez verificámos o ataque do homem pelo hematofago: Poucos minutos após a extinção da luz nos apo-

### Einleitung.

Im Jahre 1907 wurde ich von Dr. OSWALDO GONÇALVES CRUZ, Leiter des Institutes von *Manguinhos* beauftragt, die Bekämpfung der Malaria bei der Konstruktion der brasilianischen Zentralbahn im Norden des Staates *Minas Geraes* zu organisieren. Dasselbst hörte ich von dem Vorkommen eines gefürchteten blutsaugenden Insektes, das bei den Einwohnern als *Barbier* (*Barbeiro*) bekannt ist. Dasselbe lebt in den menschlichen Wohnungen, woselbst es nachts, nach Löschen der Lichter, die Bewohner angreift, während es bei Tage sich in den Spalten der Wände, in den Zimmerdecken und wo es sonst eine sichere Zuflucht findet, versteckt hält. In der Regel wird dieser Blutsauger in grösster Menge in den Wohnungen armer Leute gefunden, welche nicht getüncht und nur mit Gras gedeckt sind. Hier vermehrt derselbe sich so sehr, dass er in ungeheurer Menge auftritt und durch die Störung des Schlafes eine höchst ungünstige Wirkung ausübt. Ich war oftmals Zeuge der Angriffe dieser Blutsauger, welche in den

zentos saem elles dos esconderijos, em grande numero, e vêm picar os individuos, de preferencia no rosto. Acendendo-se o lume os hematofagos fojem rapidamente, sendo mesmo difficil, deste modo, a captura delles.

O hematofago só permanece nas habitações emquanto aí reside o homem; das cabanas abandonadas bem depressa elle deza- parece, certo pelo fato de auzencia de alimentação.

Entre os naturais é crença geral que o hematofago é inseto silvestre, vindo á noite, para o interior das cazas, onde se domicilia e se reproduz. Si assim é, não o sabemos, porquanto, nunca nos foi dado verificar aquelle fato e tambem porque nunca encontrámos o inseto fóra de habitações humanas.

E' o hematofago referido um hemiptero heteroptero, da familia *Reduviidae*, genero *Conorhinus*. A especie é, provavelmente, *megistus* BURM. (Est. 9). O estudo do inseto, especialmente a biolojia delle, vai sendo feito na seção de zoolojia do Instituto, pelo Dr. ARTHUR NEIVA, que do assunto, quando oportuno, dará conhecimento exato.

Examinando o conteúdo do intestino posterior de exemplares de conorrinos, colhidos em Minas Geraes, no interior de habitações humanas, verificámos ali a presença de numerosos flajelados com os carateres morfolojicos de critídias. Enviámos, então, hematofagos para o Instituto e, aí, o nosso diretor, Dr. OSWALDO CRUZ, tentou infetar um macaco da especie *Callithrix penicillata*, fazendo-o picar por diversos exemplares do hemiptero. Decorridos 20 ou 30 dias, apoz a picada, foram encontrados no sangue periferico daquelle macaco tripanozômos em grande numero, de morfolojia inteiramente diversa da de qualquer das especies conhecidas do genero *Trypanosoma*.

Iniciámos, então, o estudo do flajelado, conseguindo, desde logo, infetar por inoculação diversos animais de laboratorio, cobaias, cães, coelhos e outros macacos.

O parasito mostra-se patojenico para todos esses animais, mais para os *Callithrix* e para as cobaias e muito menos para os cães que,

Wohnräumen wenige Minuten nach Auslöschsen der Lichter in grosser Zahl aus ihren Schlupfwinkeln hervorkommen und die Bewohner mit Vorliebe im Gesicht stechen. Wenn man dann das Licht anzündet, so fliehen diese Schmarotzer mit grösster Geschwindigkeit, so dass es schwer hält, sie bei dieser Gelegenheit zu fangen.

In den Wohnungen verbleiben diese Tiere nur so lange, als der Mensch sie benützt; aus verlassenen Hütten verschwinden dieselben sehr bald, wohl sicher in Folge mangelnder Nahrung.

Unter den dortigen Einwohnern herrscht allgemein die Ansicht, dass das blutsaugende Insekt ursprünglich im Walde lebt und nachts, vom Lichte angezogen, ins Innere der Häuser dringt, wo es sich niederlässt und weiter vermehrt. Ich bezweifle, dass es sich so verhält, da ich dieses Faktum nie beobachten konnte und das Insekt niemals ausserhalb menschlicher Wohnungen antraf.

Der erwähnte blutsaugende Schmarotzer gehört zu den *Hemiptera heteroptera*, zur Familie *Reduviidae* und in das Genus *Conorhinus* (Tafel 9). Die Species ist wahrscheinlich *megistus* BURM. Das Studium dieser Insekten und insbesondere ihrer Biologie wird in der zoologischen Abteilung des Institutes von Dr. ARTHUR NEIVA ausgeführt, der darüber zu gelegener Zeit eingehend berichten wird.

Bei der Untersuchung des Hinterdarmes von *Conorhinus*swanzen, welche im Staate *Minas Geraes* im Innern menschlicher Wohnungen gesammelt waren, konstatierte ich zahlreiche Flagellaten mit den morphologischen Charakteren der *Crithidien*. Ich sandte darauf solche Wanzen an das Institut, woselbst unser Direktor, Dr. OSWALDO CRUZ, einen kleinen Affen der Species *Callithrix penicillata* zu infizieren suchte, indem er denselben von verschiedenen Exemplaren dieser Wanzenart stechen liess. 20—30 Tage nach der Application wurden im peripherischen Blute dieses Affen zahlreiche Trypanosomiden gefunden, die sich morphologisch deutlich von den anderen Arten des Genus *Trypanosoma* unterschieden.

Ich begann hierauf das Studium dieser Flagellatenart, wobei es mir gleich anfangs

quando adultos, sobrevivem longamente á infecção. O *Callithrix* e as cobaias morrem em tempo variavel, geralmente com menos de 1 mez; a cobaia em pouco mais que o *Callithrix*; o mesmo acontece ao cão novo.

Dos animais experimentados, o mais sensível parece ser o *Callithrix*. Neste a infecção é sempre mais abundante do que nos outros animais e a ação patojenica tambem mais acentuada. Durante todo o evoluir da molestia, no *Callithrix*, como nos outros animais de laboratorio, os parasitos são vistos no sangue periferico, havendo fazes nas quais aumenta de modo sensível o numero de flajelados, o que parece indicar multiplicação periodica.

Já em nota anterior publicada nos «Arch. für Schiffs- und Tropenhygiene» fizemos referencia ao tripanozóida que estudamos, em sua evolução no conorrhino e nos animais por elle infetados, tendo denominado, nesse comunicado, o parasito *Trypanosoma cruzi*. O modo de evoluer todo particular deste protozoario, como se verá no correr deste trabalho, pareceu-nos poder justificar a criação, para elle, de novo genero, o que fizemos, passando por isto a denominal-o *Schizotrypanum cruzi*.

Depois de haver estudado o duplo ciclo evolutivo do flajelado nos animais de laboratorio e no inseto transmissor e ignorando qual fosse o hospedeiro habitual do parasito, quizemos realizar novas pesquisas na zona onde havíamos encontrado os *conorhini* infetados, no intuito de esclarecer, si possível, aquella incognita. Foi de grande exito nesse ponto, o resultado a que chegámos, visto termos verificado ser o flajelado parasito do homem, agente etiologico de entidade morbida bem caracterizada. Nem o fato foi, para nós, grande surpresa, porquanto, considerando os habitos do hematofago, que só habita os domicilios humanos, e nutre-se, de preferencia, de sangue do homem, era bem de admitir, de acordo ainda com a teoria filojenetica dos hemo-flajelados, pudesse o parasito em questão infetar a especie humana. E foi raciocinando deste modo que empreendemos exames de sangue

gelang, dieselbe durch Impfung auf verschiedene Laboratoriumstiere, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde und andere Affen zu übertragen. Der Parasit erwies sich für alle diese Tiere als pathogen, am meisten für *Callithrix*-affen und Meerschweinchen und viel weniger für den Hund, der, wenn erwachsen, die Infektion lange überlebt. Erstere Tiere sterben nach verschiedenen Zeiträumen, Meerschweinchen gewöhnlich vor Ablauf eines Monats und die Pinseläffchen wenig später; dasselbe beobachtet man bei jungen Hunden.

Von den Versuchstieren scheint die *Callithrix* am meisten empfindlich. Bei dieser ist die Infektion immer reichlicher und die pathogene Wirkung mehr ausgesprochen, als bei anderen Tieren. Während des ganzen Verlaufes der Krankheit aller dieser Versuchstiere erscheinen die Parasiten im peripheren Blute, indem die Zahl der Flagellaten zeitweise deutlich zunimmt, was eine periodische Vermehrung anzudeuten scheint. Ueber die Entwicklung der Trypanosomide in der Wanze und den damit infizierten Tieren habe ich im «Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene» schon vorläufig berichtet und sie «*Trypanosoma cruzi*» genannt. Die eigentümliche Entwicklung, über die ich in der vorliegenden Arbeit ausführlicher berichten werde, lässt es jedoch gerechtfertigt erscheinen, eine neue Gattung dafür aufzustellen, weshalb ich sie jetzt «*Schizotrypanum cruzi*» nenne.

Nachdem ich den doppelten Entwicklungsgang dieses Flagellaten im Versuchstiere und im übertragenden Insekte studiert hatte, ohne den gewöhnlichen Wirt zu kennen, wollte ich auch in der Zone, in welcher ich die infizierten *Conorhinus* angetroffen hatte, Untersuchungen anstellen, um, womöglich, auch dieses Problem aufzuklären. Das erhaltene Resultat erwies sich als von grosser Tragweite, da ich feststellen konnte, dass dieser Flagellat ein menschlicher Parasit und die Ursache eines eigenartigen und gut charakterisierten Krankheitszustandes ist. Uebrigens war diese Tatsache für mich nicht sehr überraschend; in Anbetracht der Gewohnheiten des Parasiten, welcher nur in Wohnungen lebt und sich mit Vorliebe von menschlichem Blute ernährt,

sistematicos nos individuos domiciliados nas cazas onde encontrámos *barbeiros*; procedemos ainda nelles a pesquisas semeioticas demoradas, afim de verificar a existencia de elementos morbidos característicos de tripanozomiazes. Examinámos, tambem, o sangue de animais domesticos que pernoitavam nas habitações humanas. Desde logo verificámos a existencia de tripanozómida no sangue periferico do gato.

#### Infeção do homem.

A historia clinica da nova especie morbida humana é ainda muito deficiente, porquanto não nos foi dado acompanhar longamente doentes, estudando nelles, com a sequencia dezejavel, a sintomatolojia completa. Pouco sabemos do prognostico e das relações necessarias entre o evoluer da especie morbida e o ciclo do agente etiolojico, fatos de grande monta que vão depressa ocupar nossas pesquisas e dos quais procuraremos dar, oportunamente, minuciozo conhecimento.

No homem o que primeiro impressionou nossa atenção foi a existencia de conjunto de sintomas frequentes e uniformes, mais salientes nas creanças, sintomas que, desde logo se impunham a nosso raciocinio clinico como expressivos de entidade morbida autonoma. Eram delles os mais apreciaveis os seguintes:

Anemia profunda, com grande decadencia organica e, em muitas creanças, sensível retardamento da evolução, e, nos adultos, infantilismo bem caracterizado; edemas, generalizados em alguns doentes, em outros, limitados a certas zonas; enfartamento ganglionar em todas as pleiades perifericas, podendo ser apreciados volumozos ganglios cervicais, axilares, crurais e inguinais; esplenomegalia, ás vezes consideravel, muito constante, sem que podesse ser atribuível á infeção pelo impaldismo; hepatomegalia menos frequente; perturbações funcionais diversas, especialmente para o sistema nervozo, sendo de impressionar a condição intelectual precaria de muitas creanças, havendo, mesmo, muitos cazos de verdadeira imbecilidade.

konnte man — auch im Einklange mit der Theorie der phylogenetischen Entwicklung der Hämoflagellaten — annehmen, dass der fragliche Parasit den Menschen infizieren könnte. Von diesen Gedanken geleitet, unternahm ich eine systematische Blutuntersuchung bei den Bewohnern der Häuser, in welchen die «Barbeiros» gefunden wurden; zugleich nahm ich semeiotische Untersuchungen vor, um das Vorhandensein krankhafter Erscheinungen festzustellen, welche zur Kennzeichnung einer Trypanosomiasis dienen könnten. Ich untersuchte auch das Blut derjenigen Haustiere, welche in den menschlichen Wohnungen übernachteten, wobei ich gleich anfangs das Vorkommen des Trypanosoma im peripherischen Blute einer Katze konstatierte.

#### Die Infektion beim Menschen.

Die klinische Geschichte der neuen menschlichen Krankheitsart ist noch ungenügend, da ich nicht Gelegenheit hatte, einen Patienten längere Zeit zu beobachten und die ganze Symptomatologie mit wünschenswerter Genauigkeit zu verfolgen. Ueber die Prognose und die notwendigen Beziehungen zwischen dem Verlaufe des Krankheitsprozesses und dem Entwicklungszyklus des Erregers ist noch wenig bekannt; diese wichtigen Verhältnisse werden demnächst meine Aufmerksamkeit beschäftigen und ich hoffe, später darüber ausführlicher zu berichten.

Was beim Menschen zuerst meine Aufmerksamkeit erregte, war das Bestehen eines Komplexes von häufigen und übereinstimmenden Symptomen, welche bei Kindern auffallender waren; sie erschienen bei der klinischen Beobachtung sofort als Ausdruck einer selbständigen Krankheitseinheit. Am deutlichsten waren die folgenden zu erkennen: Hochgradige Anämie mit starkem organischen Verfall und eine im Verhältnis zum Alter auffällige Verspätung der Entwicklung mit ausgesprochenem Infantilismus; Oedeme, die bei einigen Patienten generalisiert, bei anderen auf gewisse Zonen beschränkt waren; Lymphdrüenschwellungen, die an allen peripheren Gruppen zum Ausdruck kam, so dass ich grosse Nacken-, Achsel-, Schenkel- und Leistendrüsen beobach-

De informações cuidadosamente colhidas deduzimos ser muito grande a letalidade de creanças na zona. Referem os naturais como muito frequentes as convulsões infantis, em diversas idades, atribuindo áquelle síndrome a maioria de mortes das creanças. Ou assim é, morrem as creanças com predomínio de sintomas para o lado do sistema nervoso, ou apresentam, nos últimos estádios de molestia fatal, verdadeira hidropizia, comparável á da anquilostomíaze. E esse último fato dá razão ás duas denominações pelas quais a molestia é conhecida pelos naturais, a de *opilação* e a de *canguary*, nomes dados pelo povo, em outras zonas onde grassa, á anquilostomíaze. Julgámos dever excluir a intervenção desta molestia do quadro morbido observado e para isso, apesar da auzencia de sinais clinicos daquelle verminozze, procedémos a muitos exames de fezes, com resultado negativo, naquelles doentes cujo aspeto morbido referimos.

Foi do modo seguinte que verificámos a infecção do homem pelo flajelado:

Em diversas habitações humanas, onde existiam *barbeiros*, em cujo intestino encontramos abundantes fôrmas de *critídias*, fizemos uma primeira vez exames de sangue, mais demorados nos doentes com a sintomatologia referida. Nesta primeira pesquisa, cumpre observar, limitámo-nos a examinar, de cada doente, uma gota de sangue entre lamina e laminula, o que, de alguma fôrma, justifica o resultado negativo a que chegámos. Quatro dias depois, porém, chamado para medir uma creança em estado grave, creança cujo sangue havíamos também examinado, verificámos, em pesquisa no estado vivo, a presença de flajelados no sangue periferico. Córando preparados de sangue pelo metodo de GIEMSA concluimos ser o flajelado observado tripanozómida, de morfologia inteiramente identica á do *Schizotrypanum cruzi*, cuja biologia estudavamos no laboratorio, em animais inicialmente infetados por exemplares de *conorhini*, provenientes da mesma zona onde fazíamos as atuais pesquisas.

Imediatamente apoz esta verificação inoculámos duas cobaias e um sagui com sangue

ten konnte; eine sehr konstante und oft beträchtliche Milzschwellung, welche nicht auf Malaria zurückgeführt werden konnte; weniger häufig Leberschwellung; endlich verschiedene funktionelle Störungen, besonders des Nervensystems, wobei namentlich der prekäre Zustand der Intelligenz auffiel, so dass sogar viele Fälle von wirklicher Imbecillität vorkamen.

Aus sorgfältig erhobenen Informationen entnahm ich, dass in der Zone die Kindersterblichkeit eine grosse war, wobei von den Einwohnern Konvulsionen als besonders häufig und auf verschiedenen Altersstufen auftretend angegeben und diesem Symptome die meisten Todesfälle unter den Kindern zugeschrieben wurden. Entweder sterben die Kinder in dieser Weise, unter vorherrschenden Symptomen von Seiten des Nervensystems, oder sie zeigen in den letzten Stadien der tödlichen Erkrankung eine wirkliche Wassersucht, welche mit derjenigen bei Ankylostomiasis vergleichbar ist. Letztere Tatsache rechtfertigt die beiden Benennungen, unter welchen die Krankheit unter den Einwohnern bekannt ist, nämlich «*Opilação*» und «*Canguary*», Namen welche von dem Volke in anderen Zonen, wo dieselbe herrscht, der Ankylostomiasis gegeben werden. Ich glaubte, den Einfluss letzterer Krankheit bei dem beobachteten Krankheitsbilde ausschliessen zu müssen und habe deshalb, ungeachtet des Fehlens klinischer Zeichen dieser Wurmkrankheit, bei Kranken mit den geschilderten Erscheinungen zahlreiche Fäkaluntersuchungen vorgenommen, welche ein negatives Resultat ergaben.

Die Infektion des Menschen durch den Flagellaten wurde von mir in folgender Weise festgestellt:

In verschiedenen menschlichen Wohnungen, wo «*Barbeiros*» vorkamen, in deren Darmschleimhäuten ich reichlich *Crithidien*-formen gefunden hatte, machte ich eine erstmalige Blutuntersuchung, welche bei Patienten mit der oben angeführten Symptomatologie besonders eingehend war. Bei dieser ersten Untersuchung wurde, wie hier bemerkt sei, von jedem Patienten nur ein Blutstropfen im feuchten Deckglaspräparat untersucht, was das negative Resultat, zu dem ich gelangte, einigermassen

retirado, por punção venosa, da creança. As cobaias morreram no 6.º dia apoz a inoculação e no pulmão de ambas encontrámos fórmias parasitarias, inteiramente identicas ás que temos estudado no ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi*. O *Callithrix*, 8 dias depois da inoculação apresentou na circulação periferica flajelados de morfologia identica a do tripanozómida estudado.

Outro resultado positivo foi obtido quazi simultaneamente, por inoculação do sangue de creança de 2 anos em duas cobaias. Tratava-se de doente muito anemiado, com volumozos ganglios axilares, cervicais e inguinais, esplenomegalia, edema sub-palpebral, decadencia organica acentuada. Este doente era frequentes vezes acometido de acessos febris. Em exame de gotas de sangue periferico, entre lamina e laminula, assim como em exame do material retirado dos ganglios, nada obtivemos, pelo que dado o aspeto clinico característico do doente, rezolvémos tentar a inoculação de animais sensiveis. As duas cobaias morreram, uma dellas no 2.º dia, sem que podessemos verificar a prezença de parasitos, parecendo ter sido accidental a morte; a outra cobaia, porém, morreu no 9.º dia apoz a inoculação e no pulmão desta verificámos grande abundancia de fórmias parasitarias inteiramente identicas ás das cobaias da experiencia anterior. Não encontrámos no sangue periferico desta cobaia, em exame rapido, flajelados, o que significa o estado inicial da infeção e a pequena quantidade de material pesquisado.

Terceiro resultado positivo foi-nos fornecido ainda por inoculação em cobaia. Tratava-se de creança de 6 anos, em condição morbida intensa, espressando-se em profunda anemia, edemas generalizados, perturbações funcionais do sistema nervozo. Ao exame fizico encontrámos grandes ganglios cervicais e axilares. O exame do sangue, em epoca de apirexia, exame de gota entre lamina e laminula, foi de resultado negativo, pelo que inoculámos cobaia. Esta, 20 dias depois, apresentava flajelados na circulação periferica e 2 mezes depois era intensa a infeção, tendo sobrevivido até agora o animal.

rechtfertigt. Als ich jedoch nach vier Tagen zur Behandlung eines schwer kranken Kindes gerufen wurde, dessen Blut ich schon zuvor untersucht hatte, konstatierte ich die Gegenwart lebender Flagellaten im peripheren Blute. In nach GIEMSA gefärbten Blutaussstrichen erkannte ich in dem Flagellaten ein Trypanosoma, das morphologisch gänzlich übereinstimmte mit dem *Schizotrypanum cruzi*, dessen Biologie ich im Laboratorium studiert hatte und zwar an Tieren, welche ursprünglich durch *Conorhinus*-exemplare infiziert worden waren, die aus der Zone stammten, in welcher wir zur Zeit unsere Untersuchungen machten.

Nach diesem Befunde impfte ich sofort zwei Meerschweinchen und ein *Callithrix*-äffchen mit durch Venenpunktion entnommenem Blute des Kindes. Die Meerschweinchen starben am sechsten Tage nach der Impfung und in den Lungen beider wurden parasitäre Formen gefunden, welche mit den, im Entwicklungsstadium von *Schizotrypanum cruzi* studierten, vollkommen übereinstimmten. Die *Callithrix* zeigte acht Tage nach der Impfung im peripherischen Blutkreislaufe Flagellaten mit denselben Formen, wie die der studierten Trypanosomide.

Ein anderes positives Resultat wurde fast gleichzeitig erzielt, indem das Blut eines acht Jahre alten Kindes zwei Meerschweinchen eingimpft wurde. Es handelte sich um einen Patienten mit starker Anämie, voluminösen Axillar-, Cervical- und Inguinaldrüsen, Milzschwellung, Oedem der Augenlider und ausgesprochenem organischen Verfall. Er litt auch an häufigen Fieberanfällen. Bei der Untersuchung von Tropfen des peripherischen Blutes im feuchten Präparate und ebenso bei einer solchen von Lymphdrüsenmaterial fand ich nichts, weshalb ich, im Hinblick auf das charakteristische klinische Bild des Patienten beschloss, die Uebertragung auf sensible Tiere zu versuchen. Beide Meerschweinchen starben, eines davon am zweiten Tage, ohne dass ich das Vorhandensein von Parasiten konstatieren konnte, während der Tod zufällig erfolgt zu sein schien; das andere Meerschweinchen starb dagegen am neunten Tage nach der Einimpfung und in den Lungen desselben fand



Convém afirmar a absoluta impossibilidade de infecção acidental dos animais em experiencia, os quais se achavam continuamente em gaiola de t ela fina, ao abrigo de picadas de qualquer hematofago. E por outro lado, estando estes resultados inteiramente de acordo com experiencias de laboratorio que obedeceram ao maior rigor de tecnica, izentas de qualquer cauza de erro, foram elles decisivos, dando marjem, desde logo, a conclusões definitivas.

O flajelado obtido no *Callithrix* por inocula ao de sangue humano parazitado acha-se no laboratorio e tem servido para a continuaçao de novas pesquisas. Os *Callithrix* morrem um mez e meio apoz a inocula ao com flajelados no sangue periferico e f ormas parazitarias no pulmão, identicas às da scobaia.

Vamos referir a historia clinica dos dois doentes, em cujo sangue verificámos a presenca do *Schizotrypanum cruzi*.

I. BERENICE, de c or branca, 2 anos de idade, brasileira, nascida na mesma zona onde se encontra. A anamnese ensina: Auzencia completa de fenomenos morbidos até a presente moléstia, cujo inicio é referido   4 mezes antes. As primeiras manifesta oes morbidas constaram de acessos febris intensos intermitentes, entrando a creanca, desde essa ocazi ao, em franca decadencia organica. Depois dos primeiros ataques de rea ao febril a doente tinha periodos longos de apirexia, interrompidos de acessos febris de pouca durac ao. Não foram referidas perturba oes funcionais do sistema nervoso.

Condi ao morbida atual: Palidez consideravel, aspeto *bouffu*, edema sub-palpebral constante e edemas fugazes na testa e membros. No primeiro exame, quando auzentes parazitos do sangue periferico, a doente achava-se apiretica; quatro dias depois, porém, quando encontrámos flajelados, a creanca tornou-se febril, atinjindo a temperatura 40o, no primeiro acesso; a este seguiram-se tres outros nos dias consecutivos, comecando a eleva ao de temperatura depois de meio dia e prolongando-se pela noite. Havia, nas primeiras horas do dia, algumas horas de apirexia.

ich eine grosse Anzahl parasitärer Formen, welche mit denjenigen des Meerschweinchens im obigen Versuche vollständig übereinstimmen. Bei einer kurzen Untersuchung fand ich im peripheren Blute dieses Meerschweinchens keine Flagellaten, was auf das Anfangsstadium der Infektion und geringe Menge des untersuchten Materials deutet.

Ich erhielt noch ein drittes positives Resultat durch die Impfung eines Meerschweinchens. Es handelte sich um ein sechsjähriges Kind in ausgesprochenem Krankheitszustande; derselbe äusserte sich in starker An mie, generalisierten Oedemen und funktionellen Störungen von Seite des Nervensystems: Bei der Untersuchung konstatierte ich grosse Cervical- und Axillardr usen. Die einmalige Untersuchung eines Blutstropfens unter dem Deckglase, welche während der Apyrexie vorgenommen wurde, ergab nichts, weshalb ein Meerschweinchen geimpft wurde. Dieses zeigte zwanzig Tage später Flagellaten in der peripherischen Zirkulation und zwei Monate darauf war die Infektion eine sehr lebhaft; doch ist das Tier bisher am Leben geblieben.

Es ist hier auch am Platze, die absolute Unmöglichkeit einer zufälligen Infektion der Versuchstiere anzuführen, welche sich, vor Stichen geschützt, in Käfigen von feiner Drahtgaze befanden.

Diese Ergebnisse stehen nun völlig im Einklange mit Laboratoriumsexperimenten, welche mit sorgfältigster Technik ausgeführt wurden und frei von jeder Fehlerquelle sind; so waren sie entscheidend und gestatteten ohne weitere bestimmte Schlüsse.

Die Flagellaten, welche bei der *Callithrix* durch Einspritzung parasitenhaltigen menschlichen Blutes erhalten wurden, werden stets im Laboratorium gezüchtet und haben zur Fortsetzung neuer Versuche gedient. Der Affe starb 1 1/2 Monate nach der Inokulation, mit Flagellaten im peripheren Blute und Parasitenformen in den Lungen, welche mit denjenigen der Meerschweinchens übereinstimmen.

Ich gebe hier die klinische Geschichte der beiden Patienten, in deren Blute ich das Vorhandensein von *Schizotrypanum cruzi* konstatierte.

Exame físico: Grande numero de ganglios cervicais, alguns bem volumozos, nas rejões sub-maxilar, esterno cleido-mastoidea e na infra-clavicular. Diversos ganglios volumozos nas rejões axilares, inguinais e crurais. Baço crecido, estando perceptível, pela palpação, sob a arcada costal. Area de matidez esplenica muito aumentada. Certo gráu de esplenalgia. Hepatomegalia. O figado está aumentado para cima e para baixo. Dôr á pressão do órgão, abaixo do rebordo costal e tambem no epigastrio. Aparelho urinario: Leves vestijos de albumina na urina. Micções normais. Sistema nervozo: Grande agitação e delirio nos periodos de maxima elevação termica.

Sangue: Dia 14-4-09 — Tripanozómidas no sangue periferico, em numero não muito grande, sendo vistos de 15 a 20 em gota, entre lamina e laminula.

Dia 17-4-09 — A doente esteve febril durante a noite; tripanozómidas no sangue periferico, em numero sensivelmente menor que no exame anterior.

Dia 23-4-09 — A doente achava-se apiretica, desde 2 dias; tripanozómidas em menor numero, sendo com dificuldade verificaveis nos preparados vivos. Foi esta a ultima pesquiza que nos foi dado fazer nesta doente.

II. JOSE, de 8 anos, cõr preta, nacido na zona. A anamnese refere: Estado morbido desde 2 anos, espressando-se em grande fraqueza geral, edemas mais ou menos demorados na face e membros inferiores, acessos febris periodicos. Estado atual: Esteve febril 8 dias antes do nosso exame e no momento achava-se apiretico, notando-se, porém, salientes, os seguintes sintomas morbidos: edema palpebral, grande palidez com aspeto *bouffu*, ganglios cervicais, axilares e inguino-crurais engurjitados. Esplenomegalia accentuada e tambem hepatomegalia. Auzencia de perturbações funcionais do sistema nervozo.

Sangue: Dia 14-4-09 — Exame de preparado vivo, entre lamina e laminula, negativo; assim o exame de material retirado pela punção ganglionar.

I. BERENICE, zweijährige, weisse Brasilianerin, am Orte der Untersuchung geboren. Die Anamnese ergibt ein vollständiges Fehlen von Krankheitserscheinungen bis zum Beginne der gegenwärtigen Affektion, welche auf vier Monate früher angegeben wird. Die ersten Krankheitserscheinungen bestanden in sehr heftigen intermittierenden Fieberanfällen, wobei sich an der Kranken von dieser Zeit an ein deutlicher organischer Verfall zeigte. Nach den ersten Fieberanfällen hatte die Patientin längere Perioden von Apyrexie, die von kurz dauernden febrilen Accessen unterbrochen wurden. Funktionelle Störungen von Seite des Nervensystems wurden nicht angegeben.

*Gegenwärtiger Krankheitsbefund:* Bedeutende Blässe, gedunsenes Aussehen, beständiges Oedem der Augenlider und flüchtige Oedeme an Stirne und Extremitäten. Bei der ersten Untersuchung, als die Parasiten im peripheren Blute fehlten, war sie apyretisch; vier Tage darauf jedoch, als wir die Parasiten in demselben fanden, wurde das Kind fieberisch, wobei die Temperatur im ersten Anfälle 40 Grad erreichte; auf diesen folgten in den nächsten Tagen drei andere Accesses, bei welchen die Temperatursteigerung nach der Mittagsstunde eintrat und sich bis in die Nacht verlängerte. Zu Anfang des Tages gab es einige fieberfreie Stunden.

*Untersuchung der Kranken:* Grosse Anzahl von, zum Teil voluminösen, Drüsen am Halse, in den Submaxillar-, Sterno-cleodomastoideal- und Supraclaviculargegenden. Verschiedene beträchtliche Drüsenschwellungen in den Axillar-, Inguinal- und Cruralregionen. Milz vergrößert, unter dem Rippenbogen der Palpation zugänglich; die Dämpfung deutlich erweitert, auch ein gewisser Grad von Splenalgie ist vorhanden. Leber vergrößert und zwar sowohl nach oben, wie nach unten. Beim Druck auf dieselbe unter dem Rippenbogen und im Epigastrium wird Schmerz empfunden.

*Harnapparat:* Leichte Spuren von Albumin im Urin. Mictionen normal.

*Nervensystem:* Grosse Aufregung und Delirien während der Perioden höchster Temperatursteigerung.

*Blut:* 14-IV-09. Trypanosomen im peri-

Dia 17-4-09 — Negativo o exame de gota entre lamina e laminula. Inoculadas nesse dia 2 cobaias com sangue obtido por punção venosa, morreram 12 dias depois e apresentaram no pulmão grande numero de formas esquizogonicas. Este doente, como a precedente, continua sob observação clinica.

III. JOAQUINA, de 6 annos, do sexo feminino, côr parda. Doente desde 6 mezes com acessos febris irregulares. Grande decadencia organica. Edema generalizado mais accentuado no rosto e nos membros inferiores. Ganglios do pescoço, especialmente os da região cleido-mastoidéa, muito volumozos. Baço aumentado e dolorozo á palpação. Insonias repetidas e agitação noturna.

Sangue: Pesquisa de gota entre lamina e laminula, negativa. Verificação da infeção pela presença de flajelados em cobaia inoculada.

#### Morfolojia e evolução do *Schizotrypanum cruzi* no organismo dos vertebrados.

No sangue periferico dos animais infetados o *Schizotrypanum cruzi* apresenta duas fazes distintas de evolução, a de organismos intraglobulares e a de flajelados livres no plasma.

No inicio da infeção, isto é, quando tem logar o aparecimento dos primeiros flajelados no sangue periferico, as fórmias intraglobulares são mais abundantes, sendo nesta fase, ás vezes, as unicas encontradas na circulação periférica. O aspeto dos tripanozómidas intra-globulares é variavel: ora se acham elles inteiramente incluídos no globulo vermelho, de modos diversos, formando ás vezes circulo, ou colocados transversalmente, ora têm parte incluída na hemátia e outra livre no plasma, ora, finalmente, o que é aspeto muito frequente, são vistos prezos á hemátia só pelo blefaroplasto. A inclusão de tripanozómidas em hemátias, mais abundantes no inicio da infeção é vista em menor numero, em qualquer outra fase da molestia, o que indica ser aquelle fenomeno condição biologica no ciclo evolutivo do protozoario.

pherischen Blute in nicht sehr grosser Anzahl, indem etwa 15—20 in einem Tropfen zwischen Objectträger und Deckglass gesehen werden.

17-IV-09. Patientin hat während der Nacht Fieber gehabt; Trypanosomen im peripherischen Blute in deutlich geringerer Anzahl, als bei der letzten Untersuchung.

23-IV-09. Die Patientin ist seit zwei Tagen ohne Fieber; Trypanosomen in geringerer Zahl und im frischen Präparate nur mühsam nachzuweisen. Es war dies die letzte Untersuchung, welche ich bei der Kranken machen konnte.

II. JOSÉ, achtjähriger Mulattenjunge, in der Zone geboren.

Die *Anamnese* ergibt:

Seit zwei Jahren ein krankhafter Zustand, der sich in grosser allgemeiner Schwäche, mehr oder weniger dauernden Oedemen im Gesicht und an den unteren Gliedmassen, sowie in periodischen Fieberanfällen äussert.

*Gegenwärtiger Zustand:* Acht Tage vor unserer Untersuchung hat er Fieber gehabt, gegenwärtig ist er apyretisch, dagegen treten folgende Krankheitssymptome deutlich hervor: Oedem der Augenlider, grosse Blässe mit gedunsenem Aussehen, angeschwollene Cervical-, Axillar- und Inguinocruraldrüsen. Ausgesprochene Splenomegalie und auch Leberschwellung vorhanden. Funktionelle Störungen von Seite des Nervensystems nicht nachzuweisen.

*Blut:* 14-IV-09. Untersuchung im frischen Zustande, negativ; ebenso eine solche von durch Drüsenpunktion erhaltenem Material.

17-IV-09. Untersuchung eines Blutropfens im frischen Präparate negativ. Zwei mit, durch Venenpunktion erhaltenem, Blute geimpfte Meerschweinchen starben nach 12 Tagen und zeigten in den Lungen grosse Mengen von Schizogonieförmigen. Der Patient bleibt, wie der vorige, in klinischer Beobachtung.

III. JOAQUINA, sechsjähriges Mulattenmädchen. Seit sechs Monaten krank, mit unregelmässigen Fieberanfällen. Starker organischer Verfall. Allgemeine Oedeme, im Gesichte und an den unteren Gliedmassen mehr ausgesprochen. Ganglien des Halses, besonders der Cleido-mastoidealregion, sehr volumiös. Milz geschwollen und auf Druck empfindlich. Wie-

Desde o estágio intra-globular é bem saliente no tripanozômida dualismo morfológico, permanecendo este em todas as fases do ciclo evolutivo. Este dimorfismo, que se espessa mesmo nos preparados defeituosamente fixados após dessecação e que melhor se caracteriza, de modo exato, quando são os preparados fixados húmidos, consta principalmente de diversidade de forma e de dimensões do blefaroplasto e do núcleo, como será verificado nas descrições seguintes.

Apresentando o tripanozômida algumas variantes morfológicas conforme o mamífero infetado pensamos mais conveniente estudar a morfologia do parasito adulto nos três principais hospedeiros vertebrados, homem, sagui e cobaias, em seguida descrevendo as diversas fases do ciclo evolutivo na cobaia e no sagui, principais animais que serviram para nossas experiências.

#### **Schizotrypanum cruzi no sangue periferico do homem.**

Os exames do parasito no sangue de nossa primeira doente só foram feitos com fixação, após dessecação, e coloração pelo método de GIEMSA, o que ocasiona certa deficiência nos dados morfológicos obtidos. Verdade é que temos conhecimento exato da morfologia do tripanozômida humano inoculado no *Callithrix*, conhecimento fornecido pela fixação a húmido e coloração pela hematoxilina ferrea (método de ROSEBUSCH) o que vem garantir a verdade de nossa descrição.

No sangue humano observamos dois aspectos morfológicos bem distintos do tripanozômida:

Uma das formas apresenta grande blefaroplasto ovoide, colocado muito proximo ou exatamente na extremidade posterior do parasito, com o maior diametro transversal. A fixação a seco determina ver-se, de regra, saliências laterais do blefaroplasto, o qual se apresenta com aspecto de barra de cromatina transversal, com as partes laterais não cercadas de plasma. E' frequente observar-se, nesta forma, como apendice do blefaroplasto

derholte Schlaflosigkeit und nächtliche Aufregung.

*Blut:* Untersuchung eines frischen Präparates negativ. Feststellung der Infektion durch Auffinden von Flagellaten bei einem geimpften Meerschweinchen.

#### **Morphologie und Entwicklung des Schizotrypanum cruzi im Organismus der Wirbeltiere.**

Im peripherischen Blute der infizierten Tiere zeigt das *Schizotrypanum cruzi* zwei verschiedene Entwicklungsphasen: diejenige des intraglobulären Organismus und die der im Blutplasma frei vorkommenden Flagellaten. Zum Beginne der Infektion, d. h., wenn die ersten Flagellaten im Blute erscheinen, sind die intraglobulären Formen zahlreicher vorhanden und nicht selten in dieser Phase die einzigen, welche in dem peripheren Blutkreislauf gefunden werden. Ihr Aussehen ist ein wechselndes: bald befinden sie sich im roten Blutkörperchen vollständig eingeschlossen, indem sie manchmal kreisförmig, manchmal transversal gelagert sind, bald haben sie einen Teil im Innern des Blutkörperchens und den andern frei im Plasma oder endlich, was sehr häufig zu sehen ist, sind sie nur durch den Blepharoplasten mit den Hämatien verbunden. Der Einschluss der Trypanosomen in den Blutkörperchen, welcher zu Anfang der Infektion häufiger ist, wird in den anderen Phasen der Krankheit seltener gesehen, was darauf hinweist, dass diese Erscheinung einen biologischen Zustand im Entwicklungszyklus des Protozoons darstellt.

Schon vom intraglobulären Stadium an, zeigt sich beim *Schizotrypanum* sehr deutlich ein morphologischer Dualismus, welcher in allen Entwicklungsphasen weiter besteht. Dieser Dimorphismus, welcher auch in getrockneten und mangelhaft fixierten Präparaten zum Ausdruck kommt und sich genauer und deutlicher kennzeichnet, wenn der Parasit feucht fixiert wird, zeigt sich besonders in der Verschiedenheit von Form und Dimensionen des Kernes und Blepharoplasten, wie man aus den folgenden Beschreibungen ersehen kann.

segundo elemento cromático, a elle intimamente ligado e que corresponde ao fuizo central e ao rizoplasto bem apreciavel nos preparados fixados humidos. O nucleo principal tem geralmente fórma ovoide ou se apresenta como longa faixa de cromatina, colocada no sentido lonjitudinal, aspeto este que parece indicar faze atrazada na evolução do nucleo. E' frequente observar-se, no interior do nucleo, corpusculo de cromatina mais intensamente córado e que corresponde ao cariozoma.

A membrana ondulante apresenta-se com variavel numero de ondulações dependentes, naturalmente, das condições de movimento do parazito no momento da fixação. O flajelo, cuja orijem apreciavel é ou o proprio blefaroplasto ou a o elemento cromático já citado apenso áquelle, passa de uma para outra extremidade do organismo, geralmente nas imediações do nucleo ou exatamente ao nivel deste e apresenta porção livre de comprimento variavel, sempre mais curta que na outra fórma que vamos em seguida descrever. A extremidade anterior do parazito é afilada, sendo o flajelo livre acompanhado até certa altura por delgado prolongamento do plasma.

A outra fórma, observada no sangue humano distingue-se da precedente, sobretudo, pelo tamanho e aspeto do blefaroplasto e do nucleo.

Aqui o blefaroplasto é mais ou menos esferico situado na extremidade posterior do organismo e muito menor que a da fórma anterior não apresentam de regra, pela tecnica uzada, apendice cromático apreciavel.

O nucleo é tambem esferico, apresenta a cromatina menos condensada, sendo, ás vezes, possivel observar os elementos constitutivos della separados em diversos cromozomios. Finalmente, nesta fórma o plasma apresenta largura sensivelmente maior que na fórma anterior.

Observámos ainda, no sangue de nossa doente, um outro aspeto de tripanozómida no qual o blefaroplasto, ao contrario do que acontece no aspeto normal, acha-se muito dis-

Da die Trypanosomiden, je nach der Art des geimpften Säugetieres, einige Formverschiedenheiten zeigen, halte ich es für angebracht, die Morphologie des Parasiten in den drei Hauptwirten Mensch, *Callithrix* und Meerschweinchen zu studieren und hierauf die verschiedenen Entwicklungsphasen im Meerschweinchen und Pinseläffchen zu beschreiben, da diese Tiere hauptsächlich zu meinen Versuchen dienen.

#### Das Schizotrypanum cruzi im peripherischen Blute des Menschen.

Die Untersuchung des Parasiten im Blute unserer ersten Kranken wurden mit getrockneten, fixierten und nach GIEMSA gefärbten Präparaten gemacht, was eine gewisse Mangelhaftigkeit der erhaltenen morphologischen Befunde erklärt. Allerdings kannte ich die Morphologie des menschlichen Parasiten genau, da ich sie an den geimpften Affchen studiert hatte, wobei feuchte Fixation und Färbung mit Eisenhämatoxylin (Methode von ROSENBUSCH) zur Anwendung kam, was die Richtigkeit unserer Beschreibung garantiert. Im menschlichen Blute beobachtete ich zwei deutlich verschiedene Formen des Trypanosomiden.

Eine der Formen zeigt einen grossen, eiförmigen Blepharoplasten, welcher sehr nahe oder ganz am Hinterende des Parasiten liegt und seinen grössten Durchmesser in transversaler Richtung hat. In Folge der trockenen Fixation bilden sich in der Regel seitliche Hervorragungen des Blepharoplasten, der als transversaler Chromatinbalken erscheint, bei welchen die beiden Enden nicht vom Plasma eingefasst sind. Bei dieser Form beobachtet man häufig ein zweites Chromatinelement, das als innig verbundenes Anhängsel des Blepharoplasten erscheint und der Centralspindel und dem Basalkorn entspricht, was in feucht fixiertem Präparate sehr deutlich wird. Der Hauptkern hat gewöhnlich eine ovale Form oder erscheint als langes, in Längsrichtung gelagertes Chromatinband; die letzte Form scheint eine frühere Phase in der Entwicklung des Kernes anzudeuten. Man erkennt häufig im Innern des Nucleus ein stärker ge-

tante da extremidade posterior do organismo. Nesta forma o nucleo apresenta-se sempre como longa faixa longitudinal. Acreditamos tratar-se aqui de formas de evolução, nas quais a emigração do blefaroplasto para a extremidade do parazito vae-se realizando. Identico aspeto observámos algumas vezes em cobaias, inoculadas com parazitos vindos dos conorrhinos.

Não raro é observar-se no sangue humano formas do tripanozóida incluídas nas hemátias, sendo demonstrativo deste fato a figura 28 da Est. 10.

#### Morfologia do *Schizotrypanum cruzi*, de orijem humana, no sangue do *Callithrix penicillata*.

A inoculação do sangue de nossa doente BERENICE em *Callithrix penicillata* forneceu-nos intensa infecção, com abundancia do parazito no sangue periferico, de modo a termos podido estudar minuciozamente a morfologia do tripanozóida.

Uzámos, como processo de tecnica, além da coloração pelo metodo de GIEMSA, o recente processo de ROSEBUSCH, do qual tivemos conhecimento pelo Dr. MAX HARTMANN. Consta do seguinte o metodo de coloração de ROSEBUSCH: Fixação a humido, pelo sublimado-alcool, segundo SCHAUDINN, durante vinte minutos ou meia hora; passagem dos *frottis* pelos alcooles a 70° e 95°, permanecendo de 10 a 15 minutos em cada; lavagem com agua destilada e permanencia de duas horas em solução a 3,5 % de alumen ferrico; nova lavagem em agua destilada e coloração, durante 5 minutos, em solução a 1 % de hematoxilina em alcool a 96 %, adicionada de algumas gotas de solução concentrada de carbonato de litio; lavagem dos preparados em agua corrente e diferenciação em solução aquosa a 2,5 % de alumen ferrico; dehidratação e montagem no balsamo. A mistura corante deve apresentar a cor de vinho tinto, sendo necessario que a solução alcoolica de hematoxilina tenha sido preparada com antecedencia nunca menor de 4 semanas. A parte mais delicada do

färbtes Chromatinkörperchen, welches dem Caryosom entspricht.

Die undulierende Membran zeigt eine wechselnde Anzahl von Ausbuchtungen, die natürlich von den Bewegungszuständen abhängen, in welchen der Parasit fixiert wurde. Die Geissel, welche, so weit man sehen kann, vom Blepharoplast selbst oder dem erwähnten Chromatinelement, welche sich an diesen anschliesst, entspringt, verläuft quer von einem zum anderen Ende des Organismus, gewöhnlich sehr nahe oder direkt im Niveau des Kernes und zeigt einen freien Teil, von wechselnder Länge, aber immer kürzer, als in der andern Form, die ich noch näher beschreiben werde. Das Vorderende des Parasiten ist zugespitzt, indem die freie Geissel bis zu einer gewissen Höhe von einem dünnen Protoplasmafortsatz begleitet ist.

Die zweite im menschlichen Blute beobachtete Form unterscheidet sich von der vorigen besonders durch Grösse und Aussehen des Blepharoplasten und des Kernes.

Hier ist der Blepharoplast mehr oder weniger rund, am Hinterende des Organismus liegend und bedeutend kleiner als bei der vorigen Form; auch zeigt er in der Regel bei der angewandten Technik kein deutliches Chromatinhängsel. Auch der Nucleus ist rund und das Chromatin erscheint weniger verdichtet, so dass man manchmal seine Zusammensetzung aus verschiedenen Chromatinkörnern unterscheiden kann. Endlich zeigt bei dieser Form das Plasma eine deutlich grössere Breite, wie in der vorigen.

Ich habe ausserdem im Blute unserer Patientin noch eine Form des Trypanosoma beobachtet, in welcher der Blepharoplast im Gegensatz zum gewöhnlichen Befunde sich sehr weit vom Hinterende des Organismus befindet; dabei zeigt sich der Kern immer als ein langes und längsgerichtetes Chromatinband. Ich halte dies für eine Entwicklungsform, in welcher die Wanderung des Blepharoplasten nach dem Hinterende des Parasiten sich eben vollzieht; einen ähnlichen Anblick beobachtete ich einigemal bei Meerschweinchen, welche mit von *Conorhinus* stammenden Parasiten geimpft waren.

processo é a diferenciação; desta depende, essencialmente, o sucesso dos preparados. Por outro lado, cumpre observar que alguns protozoários resistem mais á diferenciação pelo alumen, quando outros deixam escapar mais depressa a materia córante; pelo que, o gráu de diluição da substancia diferenciadora deverá variar e será conhecido para cazo especial, de acordo com ensaios realizados.

Obtivemos com este metodo de pesquisas, os melhores rezultados nas diversas fazes da evolução, tendo chegado ao conhecimento das mais finas estruturas do tripanozóida, não apreciáveis pelos outros metodos.

No *Callithrix* pelo metodo de GIEMSA, o *Schizotrypanum cruzi* apresenta os aspetos morfolojicos descritos no sangue do doente, sendo de notar, porém, que nas fórmãs de grande blefaroplasto este se apresenta ainda maior que no sangue humano. Interessantes foram os rezultados fornecidos pelo processo de ROSENBUSCH: Bem evidente é aqui o dimorfismo do tripanozóida e, em vista do processo de fixação uzado, devemos considerar os aspetos morfolojicos verificados como absolutamente verdadeiros e não determinados por accidentes de tecnica.

Uma das fórmãs do tripanozóida mostra grande blefaroplasto, quasi sempre ovoide, situado proximo da extremidade posterior do organismo; neste blefaroplasto distingue-se grande corpusculo central, esferico ou ovoide, intensamente córado, e zona externa clara, limitada por membrana delgada, de contorno, ás vezes, regular. E' a zona de suco nuclear do nucleo-blefaroplasto, como acaba de demonstrar ROSENBUSCH para diversos tripanozómos. Nos exemplares cuja fixação e coloração tenham sido bem sucedidas, observa-se, partindo do blefaroplasto, quasi sempre em ligação com o cariozoma deste, cone fibrilar de aspeto difuzo, na extremidade do qual ha pequeno corpusculo intensamente córado. Esta ultima estrutura é o fuzo central e o corpusculo da extremidade, ponto de emergencia do flajelo, é o corpusculo bazal. Esse aspeto corresponde ás observações de ROSENBUSCH; aqui, porém, com muito maior nitidez.

Nicht selten beobachtet man im menschlichen Blute auch Trypanosomenformen, die in den Blutkörperchen eingeschlossen sind, wie die Figur 28, Taf. 10 zeigt.

**Morphologie des von Menschen stammenden Schizotrypanum cruzi in der Callithrix penicillata.**

Die Ueberimpfung des Blutes unserer Patientin BERENICE auf eine *Callithrix penicillata* ergab eine intensive Infektion mit zahlreichen Parasiten im peripherischen Blute, so dass ich die Morphologie des *Schizotrypanum* genau studieren konnte.

Von technischen Verfahren benützte ich neben der Methode von GIEMSA auch die neue von ROSENBUSCH, deren Kenntnis ich den Vorlesungen von Dr. MAX HARTMANN verdanke. Dieselbe besteht in Folgendem: feuchte Fixierung durch Sublimalkohol nach SCHAUDINN während 20 bis 30 Minuten, Durchführen der Ausstriche durch Alkoholgemische von 70 bis 95 Grad (bei einem Aufenthalte von 10 bis 15 Minuten in jedem derselben) und zurück; Abspülen im destillierten Wasser und zweistündigem Verweilen in einer 3,5 % Eisenalaunlösung; abermaligem Abspülen in aqua destillata und Einlegen während eines Zeitraums von 5 Minuten in eine 1 % Lösung von Hämatoxylin in 96 % Alkohol, welcher einige Tropfen einer konzentrierten Lithiumkarbonatlösung zugesetzt werden. Hierauf werden die Ausstrichpräparate in fließendem Wasser gewaschen und in einer 2,5 % wässrigen Eisenalaunlösung differenziert; dann wird das Präparat deshydratiert und in Balsam eingeschlossen. Die Farbelösung soll eine Rotweinfarbe zeigen und die Hämatoxylinlösung wenigstens vier Wochen früher hergestellt sein.

Der delikateste Teil des Verfahrens ist die Differenzierung und davon hängt hauptsächlich das gute Resultat ab. Jedoch muss bemerkt werden, dass einige Protozoen der Differenzierung durch Alaun länger widerstehen, während andere den Farbstoff schneller abgeben; deswegen muss der Verdünnungsgrad der differenzierenden Substanz wechseln und sich in jedem Falle nach zuvorgemachten Ver-

O nucleo principal nesta forma é ovoide, com membrana muito regular, bastante espessa, e com grande cariozoma esferico no centro. A zona de suco nuclear é quasi sempre clara, inteiramente sem cromatina, ou apresenta raras e finas trabeculas desta substancia.

A membrana ondulante, cuja largura é igual a pouco mais do terço da largura do plasma, apresenta pequeno numero de ondulações e não deixa, por este processo, perceber estrutura especial. O flajelo parte, em alguns exemplares, do corpusculo basal, situado no apice do cone fibrilar; ás vezes, porém, não é perceptível o fuзо central nem o corpusculo basal, emergindo, então, o flajelo diretamente da membrana do nucleo-blefaroplasto. Pode-se supor que, em tais cazos, o fuзо central dezaparece e que o corpusculo basal se torne invizível em consequencia de enrugamento. O plasma apresenta, ás vezes, estrutura alveolar bem nitida; em alguns exemplares, porém, mostra estrutura mal caracterizada, de aspeto difuzo, ou mais ou menos reticular. As extremidades do parazito são afiladas, ponteagudas.

A outra forma distingue-se da precedente pelo tamanho muito menor do blefaroplasto e pelo aspeto do nucleo. Aqui, o nucleo-blefaroplasto, ora esferico, ora ovoide, apresenta ainda um corpusculo central (cariozoma), menor que o da forma precedente, cercado de zona clara, em cuja periferia existe circulo de substancia cromatica, com o aspeto de membrana. Partindo do cariozoma do blefaroplasto, é geralmente vizível o fuзо central, com o corpusculo basal na extremidade.

O nucleo é esferico, com cariozoma central menor que na forma precedente; zona de suco nuclear clara, sem substancia cromatica e membrana espessa. E' frequente nesta forma observar-se condição nuclear curioza, similar á verificada por JOLLOS nos coccídios e por ZÜTZER nos heliozoarios. Os nucleos (Est. 13, fig. 1, 5, 6 e 7) apresentam-se muitas vezes em estado de mitoze sem que seja observado qualquer outro estádio de divizão nos outros pontos do organismo celular. E' mitoze precoce do nucleo, precedendo a esquizogonia do parazito, fenomeno atualmente conhecido em cito-

suchen richten. Mit dieser Untersuchungsmethode erhielt ich bei verschiedenen Entwicklungsstadien die besten Resultate und erkannte die feinsten Strukturen des *Schizotrypanum*, welche bei den anderen Methoden nicht zu beobachten waren.

Nach der Methode von GIEMSA zeigt das *Schizotrypanum cruzi* die im Blute der Patientin geschilderten Formen auch bei der *Callithrix*; doch ist zu bemerken, dass bei den Formen mit grossen Blepharoplasten dieser noch grösser erscheint, als im menschlichen Blute. Sehr interessant waren die Ergebnisse der Methode von ROSENBUSCH: hier zeigt sich der Dimorphismus des Trypanosomiden sehr deutlich und im Hinblick auf die angewandte Fixierungsart kann man die beobachteten morphologischen Bilder als natürliche und nicht durch technische Zufälligkeiten verursachte ansehen.

Eine der Trypanosomenformen zeigt einen grossen, fast immer eiförmigen Blepharoplasten am Hinterende des Organismus, in welchem man einen grossen runden oder eiförmigen Centalkörper erkennt, welcher intensiv gefärbt ist; ferner eine äussere helle Zone, welche durch eine dünne Membran mit nicht selten ganz regelmässigem Umrisse begrenzt wird. Es ist dies die Kernsaftzone des Blepharoplastkernes, wie dies ROSENBUSCH neuerdings für verschiedene Trypanosomen gezeigt hat.

An solchen Exemplaren, bei welchen Fixation und Färbung gut gelungen sind, beobachtet man vom Blepharoplasten ausgehend und fast immer in Verbindung mit dem Caryosom desselben, einen faserigen Kegel von diffusum Aussehen, der an seinem Ende ein stark gefärbtes Körperchen trägt. Dieses Strukturelement ist eine Centralspindel und das endständige Körperchen, von den die Geissel entspringt, ist das Basalkörperchen. Auch dies entspricht den Befunden von ROSENBUSCH, ist in unserm Falle aber noch deutlicher.

Bei dieser Form ist der Hauptkern eiförmig, mit regelmässiger dickerer Membran und einem grossen runden Caryosom im Zentrum. Die Kernsaftzone ist fast immer hell, ganz ohne Chromatin oder schliesst nur wenige und feine Bälkchen dieser Substanz ein. Die undulierende Membran, deren Breite etwas mehr als



lojia de protozoários. Diversos dos nossos dezentos registam este fato e num delles (Est. 13, fig. 1) observa-se, bem nitida a divisão do centriolo com formação do fuço central (*Centralspindel*); as duas metades do nucleo são desiguais, o que não indica, como poderia parecer á primeira vista, divisão heteropolar, mas deve antes significar desigualdade na evolução das duas partes do nucleo, como é de regra observar, segundo JOLLOS, no coccidio «*Adelea ovata*». Permanece, nesta figura, ainda intata a membrana nuclear, apezar de quasi completa a divisão das substancias do interior.

É digno de salientar, na citolojia deste tripanozóida, a estrutura do blefaroplasto. Este se apresenta com todas as partes e com a organização identica á do nucleo, com cariozoma, zona do suco nuclear, correspondendo ao halo claro que circumda este e membrana nuclear, de contorno nem sempre muito nitido. O modo de encarar o assunto pela escola de SCHAUDINN, por V. PROWAZEK, HARTMANN, etc., que consideram o blefaroplasto como segundo nucleo, o nucleo locomotor dos tripanozóidas, tem aqui solido apoio.

#### Morfolojia e ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* no organismo da cobaia.

Foi no organismo da cobaia que estudámos, principalmente, o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi*, sendo nossa descrição baseada em grande numero de experiencias com aquelle animal. Das fazes principais do ciclo evolutivo, principalmente daquellas que constituem, na evolução deste tripanozóida, fenomeno não conhecido nas outras especies, procurámos e obtivemos confirmação no organismo do *Callithrix penicillata*, do cão e de outros animais sensiveis.

No sangue periferico das cobaias inoculadas e sistematicamente estudadas o *Schizotrypanum cruzi* tem primeira faz de evolução no interior das hemátias e outra livre no plasma, conforme acima dissemos. Já nas formas intraglobulares a dualidade morfologica é bem acentuada, apresentando-se uma das

um Drittel der Breite des Plasmakörpers gleich kommt, zeigt eine geringe Zahl von Ausbuchtungen und lässt bei diesem Verfahren keine besondere Struktur erkennen. Die Geissel entspringt bei einigen Exemplaren von dem Basalkörperchen, das am Ende des Faserkegels liegt; manchmal ist jedoch weder die Centralspindel, noch das Basalkörperchen sichtbar und es entspringt dann die Geissel direkt der äusseren Membran des Blepharoplastkernes. Man kann annehmen, dass dann die Centralspindel rückgebildet und das Basalkorn infolge Schrumpfung unsichtbar geworden ist.

Das Plasma zeigt bei einigen Exemplaren eine sehr deutliche alveoläre Struktur, bei anderen jedoch einen undeutlichen diffusen, mehr oder weniger netzartigen Bau. Die Enden der Parasiten sind verschmälert und zugespitzt.

Die andere Form unterscheidet sich von der vorigen durch die viel geringere Grösse des Blepharoplasten und das Aussehen des Kernes. Hier zeigt der bald runde, bald eiförmige Blepharoplastkern ein kleineres Caryosom als in der vorigen Form, welches ebenfalls von einer helleren Zone umgeben ist, die in ihrer Peripherie einen Kreis von chromatischer Substanz in der Form einer Membran enthält. Vom Blepharoplastcaryosom entspringend, sieht man gewöhnlich die Centralspindel mit dem Basalkörperchen an einem Ende.

Der Kern ist rund, mit einem kleineren zentralen Caryosoma als in der vorigen Form, einer hellen Kernsaftzone ohne chromatische Substanz und dicker Membran. Bei dieser Form beobachtet man häufig einen sonderbaren Zustand des Kernes. Aehnliches wurde (nach mündlichen Mitteilungen von Dr. HARTMANN) von JOLLOS bei *Coccidien* und von ZÜTZER bei *Heliozoen* beobachtet (Fig. 1, 5, 6 u. 7, Taf. 13).

Die Kerne zeigen sich oft im Zustande der Mitose, ohne dass man an den anderen Teilen des Zellorganismus Teilungen erblicken könnte. Es handelt sich um eine frühzeitige Mitose des Kernes, welche einer Schizogonie des Parasiten vorangeht, eine heutzutage in der Cytologie der Protozoen bekannte Er-

formas, nos preparados tratados pelo GIEMSA, com grande blefaroplasto colocado na extremidade posterior e com núcleo muito longo, longitudinalmente disposto (Est. 10, fig. 11 e 12). A outra forma caracteriza-se pelo blefaroplasto menor, pelo aspeto do núcleo que, ao em vez de ser longo e estar longitudinalmente disposto, apresenta-se ovoide, com a cromatina menos condensada, e, finalmente pela largura maior do plasma. Numa e noutra forma o blefaroplasto, que, nos organismos completamente desenvolvidos se acha quasi na extremidade posterior, pôde ser visto afastado desta, mais para as proximidades do núcleo.

Em algumas formas intra-globulares não existem ainda o flagelo e a membrana ondulante, também ausentes, ás vezes, das formas prezas ás hemátias pelo blefaroplasto (Est. 10, fig. 17 e 18). Nestas ultimas, muito frequentes conforme dissemos, não é raro ver-se o núcleo localizado em porção dilatada do parasito, que se apresenta com aspeto piriforme (Est. 10, fig. 16 e 17). É frequente nas hemátias a que se acham prezos tripanozomidas ver-se a impressão deixada no globo pelo parasito, parecendo nem sempre haver destruição do globo vermeelho parasitado. Não vimos, jamais, qualquer aspeto de pigmentação das hemátias em que se achavam tripanozomidas incluídos.

Abundantes no início da infeção, as formas intra-globulares do parasito são vistas em qualquer periodo, em maior ou menor quantidade, o que não admira, visto serem ellas faze necessaria na evolução deste flagelado.

Os tripanozomidas livres no plasma apresentam morfologia semelhante á das formas intra-globulares. E minuciosamente tratámos dessa morfologia, quando descrevemos o parasito do sangue do sagui inoculado com sangue humano, pelo que, quasi nada nos resta dizer.

A dualidade de forma continúa evidente. E, admitindo diferenciação sexuada relativa á diversidade morfológica, deveremos considerar fema a forma com blefaroplasto menor, quasi sempre esferico, com núcleo ovoide de cromatina frouxa, nas colorações pelo GIEMSA,

scheinung. Verschiedene unserer Zeichnungen geben diesen Vorgang wieder und auf einer derselben (Fig. 1, Taf. 13) sieht man deutlich die Teilung des Centralspindels mit Bildung der Centralspindel (Centrodemesose); die beiden Hälften des Nucleus sind ungleich, was nicht, wie es auf den ersten Blick scheinen könnte, eine heteropolare Teilung beweist, sondern, wie das nach JOLLOS auch bei der Coccidie *Adelea ovata* in der Regel der Fall ist, eher eine Ungleichheit in der Entwicklung der beiden Teile des Kernes andeutet. Es bleibt in dieser Figur die Kernmembran noch unverändert, obgleich die Substanzen im Innern schon fast vollständig geteilt sind.

Bei der Cytologie dieses Trypanosomas verdient die Struktur des Blepharoplasten hervorgehoben zu werden. Derselbe zeigt sich in allen seinen Teilen und in seiner Organisation als identisch mit dem Nucleus, indem er ein Caryosom, eine Kernsaftzone (der das erstere umgebende, helle Hof) und eine Kernmembran mit — nicht immer sehr deutlichem — Umriss besitzt. Hier findet die Anschauungsweise der SCHAUDINN'schen Schule (PROWAZEK, HARTMANN, u. s. w.), welche den Blepharoplasten als zweiten, lokomotorischen Kern der *Trypanosomen* ansieht, eine feste Stütze.

#### Morphologie und Entwicklungskreislauf des *Schizotrypanum cruzi* im Organismus der Meerschweinchen.

Den Entwicklungskreis des *Schizotrypanum cruzi* habe ich ganz besonders am Meerschweinchen studiert und meine Beschreibung beruht auf einer grossen Anzahl an diesen Tieren gemachter Versuche. Von den hauptsächlichsten Entwicklungsphasen dieses Trypanosomas, besonders denjenigen, welche noch unbekannte Vorgänge darstellen, suchte und fand ich die Bestätigung im Organismus der *Callithrix penicillata*, des Hundes und der anderen empfänglichen Tiere.

Im peripherischen Blute der geimpften und systematisch studierten Meerschweinchen hat das *Schizotrypanum cruzi* eine erste Entwicklungsphase im Innern der Blutkörperchen und eine zweite frei im Plasma, wie ich oben aus-

plasma mais largo. A outra fôrma, de maior blefaroplasto, nucleo comprido e ovoide, plasma mais estreito, será, então, a fôrma macha.

Não temos idéa formada, por enquanto, respeito  relao numerica entre essas duas fôrmas no correr da infeo; certo , porém, que em dados momentos ha predominancia evidente de uma sobre a outra.

Nas primeiras fazes de infeo observa-se no sangue periferico grande diversidade nas dimensões das fôrmas de flajelados; encontram-se organismos, intra-globulares ou livres no plasma, muito estreitos e de pequeno comprimento, com nucleo longo, em faixa, ou arredondado, indicando assim, desde este estdio jven, a dualidade morfolojica (Est 10, fig. 22, 23 e 24). Nos preparados, segundo ROSENBUSCH, encontrámos minucias de estrutura que merecem especial referencia. Os flajelados do plasma apresentam blefaroplasto com a estrutura nuclear já descrita a proposito do tripanozomida humano no sangue; identica, também, é a estrutura do nucleo, havendo ainda figuras muito tipicas de mitoze precoce. O aspeto do plasma, da membrana ondulante e do flajelo  identico aos descritos para o tripanozomida, no macaco. O que observámos aqui de interessante foi a presença frequente de estrutura fibrilar especial, constituida de unica fibrila espessa (Centrosomoze), ligando o nucleo ao blefaroplasto (Est. 13, fig. 5, 6 e 8). Parece tratar-se do fuo central da divizão heteropolar, o qual teria permanecido, apoz as formaes do blefaroplasto.

#### Esquizogonia do *Schizotrypanum cruzi* no pulmão de vertebrado.

As mais minuciozas pesquisas nunca nos permitiram verificar qualquer aspeto que pudesse ser considerado como divizão longitudinal do *Schizotrypanum cruzi* no sangue periferico, ou nos orgãos profundos. Este fato, de si, indicava a existencia de outro processo de multiplico, que pesquismos e verificámos amplamente, constando elle de esquizogonia do flagelado no pulmão dos animais infetados. Não temos ainda deter-

einandergesetzt habe. Schon bei den intraglobulren Formen ist die morphologische Dualität gut gekennzeichnet, indem eine der Formen in Präparaten, die nach GIEMSA gemacht sind, einen grossen, am Hinterende liegenden, Blepharoplasten und einen sehr langen, längsgerichteten Kern zeigt (Fig. 11, 12, Taf. 10). Die andere Form charakterisiert sich durch kleineren Blepharoplasten und die Form des Kernes, welcher, statt lang und lngsgerichtet, eiförmig und mit weniger dichtem Chromatin versehen erscheint, endlich durch die grössere Breite des Plasmakörpers. In beiden Formen kann der Blepharoplast, der in ganz entwickelten Organismen sich beinahe am Hinterende findet, von diesem entfernt und mehr in der Nähe des Kernes gesehen werden.

Bei einigen der intraglobulären Formen fehlt die Geissel und die undulierende Membran, welche auch zuweilen bei den Formen, die mittelst des Blepharoplasten an den Blutkörperchen haften, vermisst werden (Fig. 17 und 18, Taf. 10). Bei letzteren, die, wie gesagt, sehr häufig sind, sieht man öfters den Kern in einer erweiterten Portion der birnförmig erscheinenden Parasiten liegen (Fig. 16 und 17, Taf. 10). Nicht selten erkennt man in den Blutkörperchen, denen Trypanosomiden anhaften, den vom Parasiten zurückgelassenen Eindruck, wobei dasselbe nicht immer zerstört zu werden scheint. Niemals habe ich bei den eingeschlossenen Trypanosomiden irgend eine Andeutung von Blutpigment gesehen.

Die zu Anfang der Infektion häufigen, intraglobulären Parasitenformen werden zu jeder Zeit in grösserer oder geringerer Menge beobachtet, was nicht verwundern kann, da sie eine notwendige Entwicklungsphase dieses Flagellaten darstellen; die im Plasma frei vorkommenden Trypanosomiden zeigen eine Morphologie, welche derjenigen der intraglobulären Formen ähnlich ist. Dieselbe ist eingehend behandelt worden, als ich den Parasiten der mit menschlichem Blut geimpften Pinseläffchen beschrieb, weshalb nichts mehr darüber gesagt zu werden braucht. Die Dualität der Formen bleibt auch weiterhin deutlich. Wenn man entsprechend der verschiedenen Morphologie einen Geschlechtsunterschied an-

minismo seguro para surpreender a faze de esquizogonia do parasito, com facilidade. E' que a virulencia do *Schizotrypanum cruzi* parece variar de acordo com diversos fatores, ainda não determinados, parecendo delles o mais importante a passagem atravez do organismo da mesma especie animal. Assim é que, em nossas experiencias, a inoculação de 1 centimetro cubico de sangue de cobaias infetadas por conorrinos, matava, quizi seguramente, os animais, em 5 dias, apresentando as cobaias grande abundancia de fórmas esquizogonicas no pulmão e alguns flajelados no sangue periferico. Apoz algumas passagens em cobaias, porém, o tripanozômida não matava mais os animais naquelle espaço de tempo, vindo as cobaias a morrer apoz 1 ou 2 mezes, geralmente com intensa infeção e sendo encontradas, no pulmão, grande abundancia de fórmas esquizogonicas. Por outro lado, em qualquer faze da molestia encontram-se poucas fórmas de multiplicação, sendo as vezes difficil verificar, nestas condições, a esquizogonia.

De multiplas experiencias concluimos ser o melhor processo, para obter abundancia de fórmas esquizogonicas, a inoculação intraperitoneal de 1 a 2 centimetros cubicos de sangue de cobaia infetada por conorrinos, sacrificando-se os animais, quando não morram, do 5.º ao 6.º dia depois da inoculação.

A abundancia de fórmas de esquizogonia no momento da morte dos animais com infeção demorada (cronica) e o menor numero dellas em outras fazes da molestia, nos animais sacrificados, faz-nos acreditar em multiplicações periodicas do parasito, que seriam verdadeiras recrudescencias da molestia; tanto mais quanto, no sangue periferico, a quantidade de flajelados apresenta oscilações, cujas normas não nos foi possivel ainda determinar.

No pulmão, a esquizogonia, como a do parasito da malária, realiza-se nos capilares, multiplicando-se o tripanozômida do seguinte modo: Os parasitos perdem o flajelo e a membrana ondulante, deslocando-se o nucleo de sua posição normal para o lado da extremidade anterior; esta extremidade, por movimento de flexão do organismo, aproxima-se

nimmt, müssen wir die Formen mit kleinerem, gewöhnlich rundem Blepharoplasten, mit eiförmigem, lockeres Chromatin enthaltendem Kerne und breiterem Plasmakörper (bei GIEMSA-färbung) als weibliche ansehen. Die andere Form mit grösserem Blepharoplasten, eiförmigem oder langgestrecktem Kerne und schmälere Plasmakörper, wäre dann die männliche.

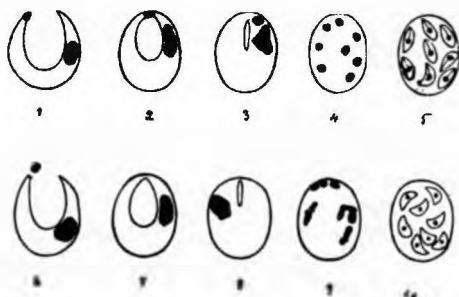
Ich habe zur Zeit noch kein sicheres Urteil über das Zahlenverhältnis, welches zwischen beiden Formen in Verlauf der Infektion besteht; jedoch steht soviel fest, das zu gewissen Zeiten die eine über die andere in auffallender Weise vorwiegt.

In den ersten Infektionsphasen beobachtet man im peripherischen Blute eine grosse Verschiedenheit in den Dimensionen der Flagellenformen; man findet intraglobuläre und frei im Plasma vorkommende Organismen, die sehr schmal und kurz sind und einen breiten Kern haben, der bandförmig oder rund ist und die auf diese Weise schon im Jugendzustande die morphologische Dualität verraten. (Fig. 22, 23 und 24, Taf. 10). In den Präparaten nach ROSEBUSCH fand ich Struktureinheiten, welche eine besondere Erwähnung verdienen. Die Flagellaten im Plasma zeigen einen Blepharoplasten mit der — schon bei dem, vom Menschen abstammenden, Trypanosomiden des Pinseläffchens beschriebenen — Struktur; auch der Bau des Kernes ist identisch, indem gleichfalls typische Bilder von frühzeitiger Mitose vorkommen. Plasma, undulierende Membran und Geißel gleichen vollständig den bei den Parasiten des Aeffchens beschriebenen Bildern. Besonders interessant war auch eine, häufig beobachtete, fibrilläre Struktur, welche aus einer einzigen dicken, Kern und Blepharoplast verbindenden, Fibrille (Centrosomose) besteht. (Fig. 5, 6, 8, Taf. 13). Es scheint sich um den Rest der Kernspindel der heteropolaren Teilung zu handeln, welche nach der Bildung des Blepharoplasten weiter besteht.

#### Schizogonie des *Schizotrypanum cruzi* in der Lunge der Wirbeltiere.

Die eingehendsten Beobachtungen gestatteten mir niemals, im peripherischen Blute

da posterior com ella se fundindo; torna-se, então, esférico ou arredondado o parazito, e, é possível ver ainda, em muitos exemplares, a fenda de separação entre as duas metades do organismo que se uniram lateralmente. O blefaroplasto tem, no fenomeno, duplo procedimento: Ora elle se separa do parazito, juntamente com o flajelo, antes que o tripanozómida se tenha tornado esférico, (Est. 10, fig. 31 a 36 e fig. do texto de 6 a 10) ora elle é conservado, funde-se com o nucleo e entra com elle em multiplicação. (Fig. do texto 1 a 5). Esta duplicidade de processo, em relação ao blefaroplasto, vem aliaz confirmada no aspeto das fórmas esquizogonicas completamente divididas. (Vide fig. 5 a 10 do texto).



Segue-se a divição do nucleo; delle só, num dos casos; do nucleo e do blefaroplasto, no outro. O processo de divição nuclear, os fenomenos celulares exatos deste momento do ciclo são ainda obscuros, porquanto não os estudámos, o que devemos fazer depois, com o emprego da fixação a humido e no estado vivo.

As fórmas segmentadas apresentam 8 pequenos organismos claviformes, dispostos irregularmente no interior do espaço limitado por delgada pelicula que será, de certo, o periplasto do parazito. Esta pelicula, a um exame superficial, poderia imprprioamente, fazer considerar as fórmas descritas como quistos, impressão fornecida, ainda, nos preparados fixados apoz dessecação, por orla clara, de duplo contorno, que cerca o parazito nesta fase e que deverá ser explicada pela coagulação de substancias adherentes á

oder in den inneren Organen irgend ein Bild aufzufinden, welches als eine Längsteilung des Schizotrypanum angesehen werden könnte. Dies allein genügt, um die Existenz eines anderen Vermehrungsprozesses nahe zu legen; ich suchte einen solchen und fand ihn sehr reichlich: er besteht in einer Schizogonie des Trypanosomas in der Lunge der infizierten Tiere. Es fehlt noch an einem sicheren Anhaltspunkte, um die Schizogoniephase des Parasiten mit Leichtigkeit auffinden zu können. Der Grund liegt darin, dass die Virulenz des *Schizotrypanum cruzi* unter dem Einfluss verschiedener noch unbekannter Faktoren wechseln kann, wobei als der wichtigste die Passage durch den Organismus derselben Tierart erscheint. So tötete in unseren Versuchen die Einspritzung eines ccm. Blutes von Meerschweinchen, welche durch *Conorhinus* infiziert waren, die Tiere fast sicher in 5 Tagen, wobei die Meerschweinchen eine grosse Menge von Schizogonieformen in der Lunge und einige Flagellaten im peripherischen Blute zeigten. Nach einigen Meerschweinchenpassagen tötete aber das *Schizotrypanum* die Tiere nicht mehr in dieser Zeit, indem die Meerschweinchen ein bis zwei Monate später starben, gewöhnlich mit intensiver Infektion, wobei man in der Lunge eine grosse Menge von Schizogonieformen fand. Auf der anderen Seite finden sich in einer beliebigen Krankheitsphase nur wenige Vermehrungsformen sodass es unter solchen Bedingungen schwer hält, die Schizogonie zu beobachten.

Aus zahlreichen Versuchen schliesse ich, dass die beste Methode, reichliche Schizogonieformen zu erhalten, in der Intraperitonealeinspritzung von 1 bis 2 ccm. Blut von Meerschweinchen, die durch *Conorhinus* infiziert wurden, besteht, wobei man die Tiere, wenn sie nicht sterben, am 5. oder 6. Tage nach der Einspritzung tötet.

Der Reichtum an Schizogonieformen bei Tieren mit chronischer Infektion im Momente des Todes und die geringere Zahl desselben bei — in anderen Phasen der Krankheit — getötenen — Tieren lässt mich an eine periodische Vermehrung des Parasiten glauben, wodurch eigentliche Rückfälle der Krankheit zu Stande

superfície da célula. Aliás, aspeto idêntico é observado nas amebas em repouso, especialmente nas culturas em agar, quer no estado vivo, quer no material fixado.

Aprezentam-se com dois aspetos, em relação à estrutura dos merozoítos, as formas segmentadas do parasito, bem estudadas nos preparados fixados pelo método de SCHAUDINN e corados pelo de ROSENBUSCH. Verificamos, assim, duas estruturas bem distintas: ora, os merozoítos se apresentam com núcleo esférico, tendo pequeno cariózoma central e zona de suco nuclear distinta limitada por delgada membrana, (Est. 13, Fig. 26) não sendo encontrado nestes o blefaroplasto; ora se apresentam com núcleo, possuindo maior quantidade de cromatina, tendo cariózoma maior que o das formas anteriores, esférico e único, ou disposto em 2 lóbulos; nestes vê-se quase sempre o blefaroplasto, colocado na extremidade delgada do parasito e ligado ao núcleo por filamento cromático (Est. 43, Fig. 25, 27 e 28) ou situado muito próximo do núcleo, delles apenas diferenciado. Na mesma forma segmentada encontram-se, às vezes, diversos estádios dos merozoítos em relação à posição do blefaroplasto, conforme é fácil verificar à fig. 27, Est. 13. Os merozoítos da primeira estrutura, que consideramos como formas fêmeas, são também menores que os outros, que acreditamos ser os elementos machos. É bem de crer que as formas segmentadas, cujas unidades se apresentam já com o blefaroplasto, individualizado, correspondam aos tripanozómidas que conservaram o blefaroplasto, e as outras sejam a esquizogonia dos flajelados cujo blefaroplasto fora expelido com o flajelo, no momento de se tornarem esféricos, no pulmão. Nos preparados corados pelo GIEMSA é possível verificar alguns pontos da estrutura descrita, especialmente a presença ou ausência do blefaroplasto. (Est. 11, Fig. 42, 43, 44 e 46). Alií, porém, o núcleo se apresenta sem estrutura apreciável, como massa de cromatina compacta, geralmente disposta em 2 lóbulos. (Est. 11, Fig. 45).

Os merozoítos, parece, escapam individualmente do espaço limitado pela película envolvente; não ha aqui, como para o caso do

kommen, um so mehr, als im peripherischen Blute die Zahl der Flagellaten Schwankungen zeigt, deren Gesetz ich noch nicht feststellen konnte.

In der Lunge vollzieht sich die Schizogonie, wie bei Malaria-Parasiten, in den Kapillaren, indem das Trypanosoma sich auf folgende Weise vermehrt: die Parasiten verlieren Geißel und undulierende Membran, während der Kern sich aus seiner normalen Stellung nach dem Vorderende zu disloziert; dieses Ende nähert sich durch eine Biegung des Organismus dem Hinterende und verschmilzt mit demselben; der Parasit wird so rundlich oder kugelförmig und man kann bei manchen Exemplaren noch die Trennungsspalte zwischen den beiden Hälften der Organismen, die sich seitlich vereinigt haben, wahrnehmen. Der Blepharoplast zeigt bei dieser Erscheinung ein zweifaches Verhalten: bald trennt er sich von dem Parasiten, zugleich mit der Geißel, bevor sich das Trypanosoma abrundet; bald bleibt er erhalten und vereinigt sich mit dem Kern, mit dem zusammen er die Vermehrung eingeht. Diese Duplizität des Prozesses in Hinsicht auf das Verhalten des Blepharoplastes wird durch das Aussehen der bereits völlig getheilten Schizogonieformen weiter bestätigt.

Es folgt hierauf die Teilung, in einem Falle des Kernes allein, im anderen des Kernes und Blepharoplasten. Der Prozess der Kernteilung und die genaueren Vorgänge in der Zelle während dieser Phase sind noch unklar, da ich sie nicht, wie ich später zu thun gedanke, unter Anwendung der feuchten Fixierung oder im lebenden Zustande studiert habe.

Die Teilungsformen zeigen 8 kleine, keulenförmige Teilungsprodukte, die unregelmäßig im Innern eines, von dünner Haut begrenzten, Raumes angeordnet sind; letzterer muss dem Periplast des Parasiten entsprechen und könnte bei oberflächlicher Untersuchung die beschriebenen Formen unrichtigerweise als Cysten auffassen lassen. Dieser Eindruck wird in den nach dem Trocknen fixierten Präparaten auch durch einen hellen Saum mit doppeltem Kontur, welcher den Parasiten in diesem Zustande umgiebt, hervorgerufen;

parazito da malária, rutura total da fôrma segmentada. É o que se deduz de nossos dezenhos onde são vistos organismos atravessando a pelicula, ainda intata, e outros já no exterior, aderentes á superficie externa.

São estes os pequenos organismos, resultantes da esquizogonia do tripanozóida no pulmão, que penetram nos glóbulos vermelhos e evoluem, chegando ao estágio de flajelados. As fôrmas jovens intra-globulares apresentam morfologia identica á descrita nos merozoitos do pulmão; vêm-se organismos com o blefaroplasto já individualizado (Est. 10, Fig. 1) e outros sem blefaroplasto (Est. 10, Fig. 2 e 3); este se acha misturado ao nucleo. A formação do blefaroplasto nas fôrmas intra-globulares da ultima categoria dá-se por divizão heteropolar do nucleo, conforme indica nosso dezenho. Aí se vê o blefaroplasto, já diferenciado, ligado ainda ao nucleo pelo fuço central da divizão heteropolar. Devemos referir aqui a necessidade de preparados muito bem sucedidos para o estudo das fôrmas jovens intra-globulares, as quais, por outro lado, só se encontram, em grande abundancia, em certas fazes da infecção, especialmente na fase inicial.

#### Evolução do *Schizotrypanum cruzi* no organismo do inséto transmissor.

A maioria de nossas experiencias sobre a evolução do *Schizotrypanum cruzi*, no organismo do *Conorhinus*, tem sido realizadas em larvas novas do hemiptero, nadas no laboratorio. Os inséto adultos e as ninfas, quando colhidos em residencias de individuos na condição morbida referida, apresentam, quazi em totalidade, flajelados no intestino médio e no reto, pelo que não constituem material de escolha para observações sistematicas sobre o ciclo exojeno do parazito.

Da condição infecioza de larvas, quando mantidas em suas sêdes naturais, não temos conhecimento, por enquanto; aquellas, porém, nadas no laboratorio, embóra de ovos postos por inséto que apresentam flajelados no intestino, não se mostram infetadas. E, para a verificação necessaria da hipóteze de que os

doch ist derselbe aus der Gerinnung der Zellenoberfläche anhängender Substanzen zu erklären. Uebrigens beobachtet man ein gleiches Bild bei den ruhenden Amöben, besonders in Agarkulturen, an lebendem sowohl, wie an fixiertem Material.

Die segmentierten Formen des Parasiten zeigen in Hinsicht auf die Struktur der Merozoiten eine doppelte Form, welche — in nach SCHAUDINN fixierten und nach ROSENBUSCH gefärbten Präparaten — gut studiert wurden. Auf diese Weise fand ich zwei deutlich verschiedene Strukturen: einmal zeigen die Merozoiten einen runden Kern, welcher ein kleines Caryosom und eine deutliche, von dünner Membran begränzte, Kernsaftzone aufweist (Taf. 13, Fig. 26), wobei kein Blepharoplast gefunden wird; im anderen Falle haben sie einen Kern mit grösserer Chromatinmenge und einen Caryosom, welches grösser als bei den vorigen Formen, einheitlich oder aus zwei Lappen gebildet ist; hier sieht man fast immer den Blepharoplasten am dünnen Ende des Parasiten liegend und mit dem Kerne durch ein Chromatinfilament verbunden (Tafel 13, Fig. 25, 27 und 28) oder auch nahe am Kerne gelegen und kaum von demselben differenziert. In derselben Teilungsform findet man zuweilen, in Hinsicht auf die Lage der Blepharoplasten, verschiedene Formen der Merozoiten, wie man leicht in der Fig. 27; Taf. 13 erkennen kann. Die Merozoiten der zuerst beschriebenen Struktur, welche wir als weibliche Form auffassen, sind ausserdem kleiner als die anderen, die wir für männliche Elemente halten. Es ist auch anzunehmen, dass die Teilungsformen, deren Teilstücke sich im Blepharoplasten schon individualisiert zeigen, denjenigen Trypanosomen entsprechen, welche den Blepharoplasten beibehalten haben, während die anderen die Schizogonie des Flagellaten darstellen, welche — bei der Abrundung in der Lunge — den Blepharoplasten mit der Geissel abgestossen haben. Bei, nach GIEMSA gefärbten, Präparaten kann man einige Einzelheiten der beschriebenen Strukturen erkennen, besonders die Gegenwart oder das Fehlen des Blepharoplasten (Taf. 11, Fig. 42, 43, 44 und 46). Doch zeigt sich hier der Kern ohne erkennbare Struktur, als

flajelados das larvas em experiência fossem parasitos naturais dellas, transmitidos por herança e cultivados no sangue injerido, procedemos, em muitas de nossas pesquisas, de modo a izentar os resultados daquella cauza alegavel de erro. Assim é que dividiamos a coleção de larvas, nacidas dos ovos de determinada postura, em duas partes, alimentando uma dellas em animal infetado e a outra em animais indenes. A auzencia, multiplas vezes verificada, de flajelados no tubo dijestivo das larvas nutridas em animais normais, com a presença simultanea de parasitos nas outras, elimina, de uma vez, a objeção possivel de infeção hereditaria do insêto e de cultura, nelle, de fórmias parasitarias preexistentes.

Algumas das fazes do ciclo evolutivo do flajelado foram verificadas em insêtos adultos, nos quais, aliaz, repetimos muitas vezes as observações feitas nas larvas. Nas ninfas as pesquisas encontram maior dificuldade, porque nellas o sangue, na porção quilifica do intestino médio, sofre modificações rapidas, transformando-se desde o 3.º ao 4.º dia apoz a injeção, em massa extremamente compacta e dura, na qual a fixação e coloração do parasito tornam-se quizi impossiveis.

O tubo dijestivo das larvas de *Conorhinus*, de 15 a 20 horas, apoz a primeira injeção de sangue, apresenta, em relação ao conteúdo, duplo aspeto: Na porção quilifica do intestino médio, que se mostra dilatada ao extremo, ovoide, encontra-se sangue vermelho, em via de dijestão; na porção cilindrica, estreita, encontra-se liquido negro, granuloso, que representa o resultado da dijestão do sangue. Depois de 30 horas aparece no conteúdo liquido amarelado. A permanencia de sangue no intestino quilifico é longa, sendo elle aí encontrado até o 5.º dia depois da injeção.

Nos insêtos adultos, recentemente alimentados, o aspeto do tubo dijestivo é identico, com pequenas variantes, ao das larvas; naquelles, porém, deixados em jejum desde alguns dias, 8 pelo menos, a porção quilifica não apresenta sangue, contendo só um liquido incolor espumoso.

eine kompakte, gewöhnlich zweilappige Chromatinmasse (Taf. 11, Fig. 45).

Wie es scheint, schlüpfen die Merozoiten einzeln aus dem von der umgebenden Membran begrenzten Raume aus, indem es hier nicht, wie im Falle der Malariaparasiten, zu einem gänzlichen Zerfall der Teilungsform kommt. Dies kann man aus unseren Zeichnungen ersehen, wo man Organismen erkennt, welche die noch erhaltene Membran durchsetzen und andere schon freiliegende, welche der äusseren Fläche anhaften.

Diese kleinen aus der Schizogonie in der Lunge hervorgehenden Organismen sind es, welche in die roten Blutkörperchen eindringen und sich zur Phase von Flagellaten entwickeln. Die jungen endoglobulären Formen zeigen eine identische Morphologie, wie die beschriebenen Merozoiten der Lunge, indem man Organismen mit schon individualisierten Blepharoplasten sieht, wobei derselbe noch mit dem Kern vereinigt ist (Tafel 10, Fig. 1), neben anderen ohne solchen (Taf. 10, Fig. 2 und 3).

Die Bildung des Blepharoplasten in der letzten Art von intraglobulären Formen erfolgt durch heteropolare Kernteilung, wie unsere Zeichnung zeigt. Hier sieht man den Blepharoplasten schon differenziert, aber noch mit dem Kerne durch die Centralspindel der heteropolaren Teilung verbunden. Ich muss hier die Notwendigkeit gut gelungener Präparate für das Studium der jungen intraglobulären Formen betonen; letztere finden sich überdies nur in gewissen Phasen, besonders zu Beginn der Infektion, in grosser Menge.

#### Entwicklung des «Schizotrypanum cruzi» im Organismus des Ueberträgers.

Die Mehrzahl meiner Versuche über die Entwicklung des *Schizotrypanum cruzi* im Organismus des *Conorhinus* stellte ich an jungen Larven dieser Wanze an, welche im Laboratorium ausgeschlüpft waren. Erwachsene Insekten und Nymphen, welche in den Wohnungen von Patienten mit den bereits geschilderten Krankheitserscheinungen gesammelt wurden, zeigten fast durchwegs Flagellaten im Mittel- und Enddarm, weshalb sie



Nas ninfas, desde o 5.º dia, o sangue, na porção quilifica do tubo digestivo, transforma-se em massa compacta, onde as pesquisas são difíceis.

As larvas só aceitam refeição 4 ou 5 dias apoz a ecloção. D'aí em diante, embora com permanência de sangue no intestino quilifico, sugam facilmente de 3 em 3 dias, repletando-se a cada refeição, ficando então com o abdome muito aumentado, de forma ovoide.

De numerosas experiencias, realizadas sobre a evolução do *Schizotrypanum cruzi* no organismo do *Conorhinus*, temos colhido resultados do mais alto interesse, quer para a biologia particular daquella flagelado, quer para o ponto de vista geral, para as questões de doutrina relativas ao mecanismo da transmissão dos hemoflagelados pelos invertebrados. Existem ainda, é certo, nesta parte de nosso trabalho, alguns pontos importantes não esclarecidos e cuja solução nos preocupa atualmente; do que ha feito, porém, será talvez possível tirar ilações aproveitáveis ás pesquisas similares, achando-se, em nossos resultados, esclarecidos muitos fenomenos, até aqui obscuros, do papel dos hospedeiros intermediarios nas tripanozomiazes.

Exporemos primeiro, simplesmente, nossas observações, estudando as transformações morfológicas do parazito nas diversas fazes do ciclo; em considerações finais procuraremos então interpretar os fatos adquiridos, concluindo de acordo com as experiencias realizadas.

Decorridas 6 horas apoz a injeção, pelo *Conorhinus*, de sangue contaminado, têm lugar as primeiras modificações evolutivas do parazito.

O blefaroplasto, que nos organismos normais se acha muito proximo ou exatamente na extremidade posterior da celula, caminha dali para as proximidades do nucleo, pondo-se em contato intimo com elle (Est. 11, Fig. 47 a 55). Si ha fuzão do blefaroplasto com o nucleo principal, não o sabemos com segurança, sendo, porém, provavel que isso aconteça, porquanto, em muitas formas, neste momento o blefaroplasto é visto no interior do nucleo, constituindo aí um corpusculo mais intensamente córado.

kein geeignetes Material für systematische Beobachtungen über den exogenen Entwicklungszyklus des Parasiten bilden.

Ueber die Infektiosität von Larven an ihrem natürlichen Fundort habe ich zur Zeit keine Erfahrung; jedoch zeigten sich die im Laboratorium gezüchteten nicht infiziert, obwohl die Eier von Exemplaren stammten, welche Flagellaten im Darne zeigten.

Es erschien notwendig, die Hypothese zu prüfen, dass die Flagellaten der beim Versuche gebrauchten Larven natürliche Parasiten derselben seien, die erblich übertragen werden und sich nach der Blutaufnahme vermehren; ich ging daher bei vielen meiner Untersuchungen so vor, dass ich die Möglichkeit dieser Fehlerquelle ausschloss. Ich teilte deshalb die, aus gleichzeitig abgelegten Eiern, ausgeschlüpften Larven in zwei Gruppen, von denen eine an einem infizierten Tiere, die andere an gesunden Tieren ernährt wurde. Die vielfach festgestellte Abwesenheit der Flagellaten im Darne der mit dem Blute normaler Tiere ernährten Larven und das gleichzeitige Vorkommen der Parasiten bei den andern schliesst vollständig den Einwand aus, dass eine hereditäre Infektion des Insektes und eine in demselben erfolgte Vermehrung präexistierter Parasiten vorliege.

Einige Phasen des Entwicklungszyklus der Flagellaten wurden bei erwachsenen Insekten festgestellt, bei welchen wir übrigens die an den Larven gemachten Beobachtungen oftmals wiederholten. Bei den Nymphen stossen die Untersuchungen auf grössere Schwierigkeiten, da bei denselben das Blut in dem chylusbildenden Teile des Mitteldarmes sich rasch verändert und vom dritten oder vierten Tage an eine äusserst kompakte und harte Masse darstellt, welche die Fixierung und Färbung des Parasiten fast unmöglich macht.

Der Darmkanal der *Conorhinuslarven* zeigt 15—20 Stunden nach der ersten Blutaufnahme eine zweifache Beschaffenheit seines Inhalts: Im chylusbildenden Teile des Mitteldarmes, welcher extrem erweitert und eiförmig erscheint, findet man rotes Blut im Stadium der beginnenden Verdauung; im engeren cylindrischen Teile ist eine schwarze körnige Flüssig-

Nesta primeira fase a maioria das fôrmas já se apresenta sem flajelo e sem membrana ondulante, o que faz acreditar seja a perda destas duas estruturas a fenomeno inicial da evolução; alguns organismos, porém, com o blefaroplasto muito proximo do nucleo, possuem ainda flajelo, cuja porção livre tem, então, maior comprimento que nos parazitos normais. Os organismos, assim modificados, tornam-se depois redondos (Est. 11, Fig. 58) e entram em multiplicação, às vezes muita rapida, vendo-se grandes aglomerações de fôrmas esfericas. Cumpre salientar que estas fôrmas aparecem frequentemente sem blefaroplasto e que tambem se encontram figuras que denunciam nova formação do blefaroplasto achando-se elle ainda ligado ao nucleo principal pelo filamento central da divião hetero-polar, e, finalmente, fôrmas ha sem esta ligação entre os dois nucleos.

Estas fôrmas são a principio aflajeladas e, nos preparados fixados humidos e córados pelo ROSEBUSCH, mostram a estrutura seguinte:

O plasma é alveolar, de colorido uniforme e apresenta, na superficie, delgada camada mais condensada, que é o periplasto. O nucleo, de fôrma esferica, colocado no centro da celula, mostra um grande cariozoma, em cujo centro, nos preparados mais diferenciados, é possível, às vezes nitidamente, verificar a presença do centriolo (Est. 13, Fig. 9).

Em torno do cariozoma existe largo espaço claro, a zona de suco nuclear, atravessada, no sentido transversal, por finas trabeculas de linina, limitada por membrana de contornos muito regulares. Esta membrana, ora se apresenta com aspeto homogeneo, ora mostra pequenos granulos de cromatina mais intensamente córados (Est. 13, Fig. 13) regularmente dispostos e equidistantes. A estes granulos prendem-se os filamentos de linina partidos do cariozoma.

O nucleo, assim descrito para a generalidade das fôrmas observadas, apresenta algumas variantes, relativas, sobretudo, á quantidade da substancia cromatica contida na zona do suco nuclear, onde, às vezes, a cromatina

contem, welche das Endresultat der Blutverdauung darstellt. Nach 30 Stunden erscheinen im Rektum die Exkremente in Form einer gelblichen Flüssigkeit. Das Blut verweilt im Chylusdarm eine lange Zeit und wird daselbst noch 5 Tage nach der Aufnahme gefunden.

Bei erwachsenen, frisch gefütterten Insekten gleicht der Darmkanal demjenigen der Larven bis auf geringe Unterschiede; dagegen zeigen sie nach längerem, wenigstens 8-tägigem, Fasten im Chylusdarm nicht Blut, sondern eine farblose schaumige Flüssigkeit.

Bei den Nymphen verändert sich das Blut im Chylusdarm, wie gesagt, vom 5. Tage an in eine kompakte Masse.

Die Larven nehmen die Nahrung erst 5 bis 6 Tage nach dem Ausschlüpfen an. Von da an und trotz des Fortbestehens vom Blut im Chylusdarm, saugen sie ohne Umstände von 3 zu 3 Tagen, indem sie ihn jedes mal vollständig anfüllen, sodass der Hinterleib sehr vergrößert und eiförmig erscheint.

Aus den vielfachen Versuchen über die Entwicklung des *Schizotrypanum cruzi* in *Conorhinus* gewann ich höchst interessante Resultate, sowohl in Hinsicht auf die specielle Biologie dieser Flagellaten, als auch in Beziehung auf die allgemeine Lehre über den Vorgang der Uebertragung der Hämoflagellaten durch blutsaugende Schmarotzer. Allerdings gibt es in diesem Teil meiner Untersuchung einige Punkte, die noch unaufgeklärt sind und mich gegenwärtig beschäftigen; doch kann man wohl aus dem bereits festgestellten Schlüsse ziehen, welche für ähnliche Untersuchungen von Nutzen sind, da sich hier die Erklärung vieler bisher dunkler Erscheinungen in Beziehung auf die Rolle des Zwischenwirtes bei Trypanosomenerkrankungen findet.

Ich gebe zuerst nur meine Beobachtungen wieder, aus welchen die morphologischen Veränderungen des Parasiten in den verschiedenen Entwicklungsstadien ersichtlich sind; hierauf werde ich die Tatsachen zu erklären und aus den zahlreichen Experimenten endgiltige Schlüsse zu ziehen suchen.

Sechs Stunden nach der Aufnahme des parasitenhaltigen Blutes durch den *Conorhinus* gehen die ersten Veränderungen des Para-

é mais abundante, constituindo, em algumas formas, fina rede na superfície interna da membrana nuclear. São variações que, na teoria de HARTMANN, devem ser atribuídas ás modificações cíclicas do cariozoma (lançamento de cromatina na zona de suco nuclear) e que são comparáveis a fenomenos similares observáveis na *Amoeba tetragena*.

O blefaroplasto apresenta aqui aspeto comparavel ao descrito nos flajelados do sangue. Nelle existe um grande cariozoma, quasi sempre constituido por espessa barra de substancia cromatica, (Est. 13, Fig. 9 e 11) curva, apresentando concavidade voltada, — nas formas jovens aflajeladas — para o lado do nucleo. Cérca o cariozoma do blefaroplasto zona clara, na qual não são vizíveis filamentos cromáticos; é a zona do suco nucleo-blefaroplastico limitada por delgada membrana de contornos pouco regulares.

A posição do blefaroplasto é, como já dissemos, variavel, achando-se, ora colocado no interior do nucleo, em qualquer ponto da zona do suco nuclear, ora aderente á superficie externa da membrana delle, ora, finalmente, distante do nucleo, a este ligado, ás vezes, pelo filamento central da divizão hetero-polar.

Nos preparados córados pelo GIEMSA, nesta como nas fazes seguintes da evolução exojena do flajelado, encontram-se granulações córadas em vermelho intenso, de dimensões variáveis. São identicas ás descritas por ROSENBUSCH nas culturas de hemoproteo e parecem ser granulações de volutina (SWELLENGREBEL).

A formação do aparelho flajelar inicia-se, muitas vezes, nestas formas esfericas, encontrando-se então, (Est. 13, Fig. 9, 11 e 12) como resultado da divizão heteropolar do blefaroplasto, um cone de fibrilas, o *fuzo central com o rizoplasto do centro*, que apresenta no apice um granulo de substancia cromatica, o *corpusculo basal*, orijem do flajelo. Algumas vezes, nas formas esfericas, o flajelo só tem porção intra-celular, não existindo ainda, aí, flajelo livre; em alguns organismos, porém, já se encontra flajelo livre, que, frequentemente atinje grande comprimento.

siten vor sich. Der Blepharoplast, welcher beim normalen Organismus sich sehr nahe oder ganz am Hinterende der Zelle befindet, wandert von dort in die Nähe des Nucleus und tritt mit demselben in innige Berührung. (Taf. 11, Fig. 47 und 55). Ob eine Verschmelzung des Blepharoplasten mit dem Hauptkerne stattfindet, weiss ich zwar nicht gewiss, doch ist es wahrscheinlich, da man bei vielen Formen zu dieser Zeit den Geisselkern im Innern des Nucleus sieht und zwar in Gestalt eines stärker gefärbten Körnchens.

In diesem ersten Stadium zeigt sich die Mehrzahl der Formen bereits ohne Geissel und undulierende Membran, sodass man den Verlust dieser beiden Strukturen als die erste Erscheinung der Entwicklung auffassen kann; doch besitzen einige Formen, deren Blepharoplast dem Kerne sehr genähert ist, noch eine Geissel, deren freier Teil dann länger erscheint, als bei der normalen Parasitenform. Nach dieser Veränderung rundet sich der Organismus ab (Taf. 11, Fig. 58) und vermehrt sich, oft sehr schnell, durch Teilung, sodass man grosse Haufen von runden Formen sieht. Es verdient hervorgehoben zu werden, dass diese Formen häufig keinen gesonderten Blepharoplast zeigen und dass man Bilder trifft, die auf eine Neuentstehung des Blepharoplasten hinweisen. So findet er sich bald im Innern des Kernes, an einem beliebigen Punkte der Kernsaftzone, bald an der Aussenfläche — der Membran anliegend oder vom Nucleus entfernt, aber mit diesem manchmal durch die Centralfaser der heteropolaren Teilung verbunden —; schliesslich kann auch eine solche Verbindung fehlen. Diese Formen sind anfangs geissellos und zeigen in feuchtfixierten und nach ROSENBUSCH gefärbten Präparaten folgende Struktur: das Plasma erscheint alveolär und zeigt in der Oberfläche eine schmale Zone stärkerer Verdichtung, welche den Periplast darstellt. Der runde, im Zentrum der Zelle gelagerte, Kern zeigt ein grosses Caryosom, in dessen Zentrum man bei gut differenzierten Präparaten oft ganz deutlich ein Centriol (Taf. 13, Fig. 9) wahrnimmt. Das Caryosom ist von einem breiten hellen Hofe, der Kernsaftzone umgeben, welche

Sobre o flajelo, geralmente na extremidade d'elle, é visto muitas vezes um segundo granulo cromatico, menor que o corpusculo bazal, de colorido semelhante ao daquelle. A presença de tal corpusculo se liga ao mecanismo de formação do flajelo, representando elle, de acôrdo com a teoria de SCHAUDINN o centriolo da segunda divizão hetero-polar.

Este fato foi tambem verificado por HARTMANN nos microgâmetas do proteozoma e por ROSENBUSCH em diversos tripanozómidas.

Em continuação ás fôrmas precedentes encontram-se no intestino quilífico organismos mais desenvolvidos, alguns piriformes, com extremidade afilada, pela qual emerge o flajelo, e o lado oposto mais ou menos rombo, ás vezes regularmente arredondado (Est. 13, Fig. 12, 21 e 22). Nestas fôrmas, óra existe flajelo livre, óra só é encontrada a porção intracelular do flajelo; nellas a estrutura é semelhante á descrita para os organismos esfericos sendo, porém, mais acentuadas algumas das minucias estruturais que referimos. Assim é que na membrana do nucleo frequente mente são vistos os granulosromaticos, o mai das vezes em numero de 8 (Est. 13, Fig. 21) e o blefaroplasto apresenta estrutura nuclear mais bem caracterizada (Est. 13, Fig. 12 e 21). Nesta faze é comum observar o fenomeno de divizão prèvia do nucleo, referido nos flajelados do sangue, sendo demonstrativo deste fato um dos nossos dezenhos (Est. 13, Fig. 22) no qual o cariozoma do nucleo principal mostra dois centriolos, o mesmo acontecendo ao cariozoma do nucleo-blefaroplasto. Neste os dois centriolos se acham ligados por filamento central, que é formado pela divizão do centriolo.

A posição do blefaroplasto é aqui variavel, sendo elle encontrado quasi sempre atraz do nucleo, afastado da extremidade ponte aguda (Est. 13, Fig. 21 e 22) podendo tambem ser visto ao lado do nucleo principal.

Simultaneamente com os últimos organismos vêm-se outros menores, geralmente aflajelados (Est. 11, Fig. 58—59) ou só apresentando a baze do aparelho flajelar, de fôrma ovoide, com a estrutura do nucleo e a do

von feinen Linienbälkchen durchsetzt und von einer regelmässig begrenzten Membran umschlossen ist. Diese Membran erscheint bald homogen, bald zeigt sie kleine Chromatin-Granula, die stärker gefärbt und regelmässig, in gleichen Abständen angeordnet sind. (Taf. 13, Fig. 13). An diese Körnchen schliessen sich die Lininfäden, welche vom Caryosom ausgehen.

Der Kern, den ich so beschrieben habe, wie er in der Regel bei den beobachteten Formen auftritt, zeigt oft eine Abänderung; dieselbe bezieht sich hauptsächlich auf die Menge der chromatischen Substanz, welche in der Kernsaftzone enthalten ist; hier tritt das Chromatin manchmal reichlicher auf, sodass es bei einigen Formen an der Innenfläche der Kernmembran ein feines Netzwerk bildet. Es sind dies Bilder, welche (nach der Theorie von HARTMANN) auf zyklische Veränderungen des Caryosoms zurückzuführen sind (Abgabe von Chromatin in die Kernsaftzone) und sich mit ähnlichen Erscheinungen bei der *Amoeba tetragena* vergleichen lassen. Bei Blepharoplast zeigt hier Ähnlichkeit mit dem Bilde, welches von Blutflagellaten beschrieben wurde; er enthält ein grosses Caryosom, welches fast immer von einem dicken und gekrümmten Chromatinbalken gebildet ist (Taf. 13, Fig. 9 und 14), welcher bei jungen geissellosen Formen mit der Konkavität dem Kerne zugewandt ist. Das Caryosom des Blepharoplasten ist von einer hellen Zone umgeben, in welcher weder Chromatin noch Linin sichtbar sind. Es ist dies seine Kernsaftzone, welche durch eine feine, nicht sehr regelmässig konturierte, Membran begrenzt wird.

In dieser und den darauffolgenden Phasen des exogenen Entwicklungszyklus des Flagellaten finden sich, in nach GIEMSA gefärbten Präparaten, intensiv rot gefärbte Granulationen von wechselnder Grösse im Innern des Plasma. Sie entsprechen den von ROSENBUSCH in den Kulturen von *Hämoproteus* beschriebenen und scheinen aus Volutin (SWELLENGREBEL) zu bestehen.

Die Bildung des Geisselapparates beginnt häufig bei diesen runden Formen; man findet dann (Taf. 13, Fig. 9, 11 und 12) als Resultat der heteropolaren Teilung des Blepharoplasten

blefaroplasto identicas á referida. Destas fórmas encontram-se frequentemente aglomerações consideraveis, o que indica, nellas, ativa multiplicação.

#### Divisão dos flajelados no intestino quilífico.

Em qualquer das fórmas descritas do parazito, a multiplicação, por cizão lonjitudinal, na primeira parte do intestino médio, é muito ativa, sendo encontrados organismos com nucleos e blefaroplastos multiplos, óra com 2 blefaroplastos e 1 só nucleo principal, fato o mais frequente; óra, ao contrario, com 2 nucleos principais e 1 só blefaroplasto; óra, finalmente, com igualdade das duas especies de nucleos. Tambem se observam estadios varios da divizão celular, sendo frequente, nas grandes aglomerações de fórmas esfericas ou ovoides, acharem-se os parazitos ligados entre si por meio de delgadas lamínas de plasma. Variantes multiplas de aspeto são ainda vistas, relativas ao nucleo principal e ao blefaroplasto, á prezença ou auzencia de flajelos. Assim é que frequentes vezes vêm-se fórmas com um só nucleo principal e 2 blefaroplastos, cada um destes possuindo um aparelho flajelar. Parece, da maioria de aspetos observados, ser a divizão do nucleo principal quizi sempre precedida pela do blefaroplasto; aliás nas figuras de mitoze que surpreendemos, o mais das vezes a mitoze do blefaroplasto se acha em fase mais adiantada que a do nucleo principal.

Os preparados fixados secos e còrados pelo GIEMSA, nada ensinam dos fenomenos intimos dos 2 nucleos, pelo que, nossas pesquisas sobre este ponto foram feitas com o metodo de ROSENBUSCH. Não nos foi possível, por emquanto, surpreender todas as fazes da divizão dos nucleos principal e locomotor; procedemos atualmente a novos estudos, cujos rezultados serão referidos mais tarde. Alguns estadios que observámos da mitoze do nucleo principal e do blefaroplasto são muito interessantes, merecendo exposição minucioza. As Figs. 83—86 da Est. 13 representam fazes terminais de mitoze. Nestas mesmas figuras observam-se as telofazes

ten, einen Faserkegel, die Centralspindel, welche den Rhizoplasten umgiebt; erstere zeigt an ihrer Spitze ein Chromatinkorn, das Basalkörperchen, von welchem die Geißel entspringt.

Manchmal haben diese runden Formen keine freie Geißel, sondern nur den intracellulären Teil derselben; doch findet sich bei einem Teil der Organismen eine freie Geißel, die nicht selten eine bedeutende Länge erreicht.

An dieser Geißel, gewöhnlich an ihrem Ende, sieht man häufig ein zweites Chromatinkorn, welches kleiner ist, als das Basalkörperchen, demselben aber in der Färbung gleicht.

Das Vorkommen eines solchen Körperchens entspricht der Bildungsweise der Geißel, indem es nach der Theorie von SCHAUDINN das Centriol einer zweiten heteropolaren Teilung darstellt. Diese Auffassung ist ja auch von HARTMANN für die Mikrogameten von *Proteosoma* und von ROSENBUSCH für verschiedene Trypanosomiden begründet worden.

Einer weiteren Entwicklung der beschriebenen Form entsprechend, findet man im Chylusdarme Organismen, die zum Teil birnförmig sind; vom zugespitzten Ende entspringt die Geißel, während das andere mehr oder weniger stumpf und nicht selten regelmässig gerundet erscheint (Tafel 13, Fig. 12, 21 u. 22). Bei diesen Formen findet sich bald eine freie Geißel, bald nur der intracelluläre Teil einer solchen; ihre Struktur gleicht derjenigen der sphärischen Organismen, doch sind einige der beschriebenen Strukturdetails deutlicher ausgeprägt; so sieht man in der Kernmembran häufig Chromatingranula, gewöhnlich deren acht, (Taf. 13, Fig. 21), und der Blepharoplast zeigt eine deutlichere Kernstruktur (Taf. 13, Fig. 12, u. 21). In dieser Phase beobachtet man häufig die, schon von den Blutflagellaten bekannte, vorläufige Kernteilung, wie dies eine meiner Zeichnungen (Tafel 13, Fig. 22) darstellt, in welcher das Caryosom des Hauptkernes zwei Centriolen zeigt, wie es auch bei den Caryosom des Blepharoplastkernes der Fall ist. Bei diesem finden sich die Centriolen an beiden Enden verbunden durch die Fibrille der Centrifaser, welche durch Teilung des Centriols selbst gebildet wird.

Auch hier ist die Lage des Blepharoplasten

de divisão do blefaroplasto e do núcleo principal. No blefaroplasto, ligando as duas metades da figura, permanece o filamento central do fuço, cujas extremidades prendem-se aos dois centriolos colocados nos centros dos cariozomas. Num destes ha divisão precoce do centriolo, destinada, talvez, á formação do aparelho flajelar ou á nova mitoze do blefaroplasto. A mitoze do núcleo principal se acha em estadio mais atrazado, vendo-se as duas metades da figura ligadas ainda pelo fuço central da divisão (*Centralspindel*) em cujo centro existe o filamento central (*Centralfaser*), que tem nas extremidades os dois centriolos. Os novos cariozomas já se acham organizados, e tambem as zonas de suco nuclear, com as membranas envolventes. Fatos similares vêm demonstrados á Fig. 10 da Est. 13. A Fig. 83 da Est. 13 representa a faze terminal da mitoze do núcleo principal, achando-se os 2 núcleos filhos ligados pelo *Centralspindel* (fuço central e filamento). As substancias dos dois cariozomas apresentam-se aí dispostas em dois zonas, a cujos apices se acham prezas as extremidades do fuço. Nas Figs. 84 e 85 da Est. 13 vêm-se ainda fazes terminais de mitozes, sendo de notar aí a divisão do centriolo de alguns blefaroplastos.

Estas observações são relativas ás fórmãs esfericas aflajeladas, ficando para mais tarde a referencia de fenomenos similares que temos observado em fórmãs flajeladas, quer nas fórmãs novas, quer em organismos criticiais completamente desenvolvidas.

Devemos salientar aqui a evidencia do papel do centriolo nas mitozes do núcleo principal e do blefaroplasto, atuando elle, cuja divisão precede sempre á das outras partes do núcleo, como o órgão orientador do fenomeno. E' esta nova demonstração, bem clara, da teoria de v. PROWAZEK e HARTMANN, para quem o centriolo do cariozoma representa, na mitoze dos protozoarios, função identica á do centriolo do centrozomio nas celulas dos metazoarios. Alias, observações multiplas sobre fenomenos de divisão nuclear, em outros grupos de protozoarios, fazem-nos absolutamente convencido das idéas daquelles inves-

eine wechselnde; gewöhnlich findet man ihn hinter dem Nucleus, entfernt vom zugespitztem Ende (Taf. 13, Fig. 21 u. 22); doch kann er auch neben dem Hauptkerne getroffen werden.

Gleichzeitig mit den letztbeschriebenen Formen findet man andere kleinere und gewöhnlich geissellose (Taf. 13, Fig. 58-59) oder nur die Basis derselben zeigende, von ovaler Form und mit, wie oben beschrieben, gebildetem Kerne und Blepharoplasten. Dieselben finden sich oft in beträchtlichen Gruppen, was eine rasche Vermehrung andeutet.

#### Teilung der Flagellaten im Chylusdarme.

Bei allen den oben beschriebenen Parasitenformen ist die Vermehrung durch Längsteilung im Anfangsteile des Mitteldarmes sehr lebhaft, wobei man Exemplare mit mehrfachen Blepharoplasten und Kernen findet; man trifft entweder 2 Blepharoplasten und einen Hauptkern, was am häufigsten vorkommt, oder im Gegenteil 2 Hauptkerne neben einem Blepharoplasten oder endlich beide Kernarten in der gleichen Zahl. Auch beobachtet man verschiedene Stadien der Zellteilung, wobei man in den grossen Haufen von runden und eiförmigen Formen nicht selten durch dünne Plasmenlamellen verbundene Parasiten antrifft. Auch finden sich verschiedene Kombinationen in Beziehung auf Hauptkern und Blepharoplast und das Fehlen oder Vorhandensein von Geisseln.

So findet man häufig Formen mit einem Hauptkern und 2 Blepharoplasten, von denen jeder einen Geisselapparat besitzt. Nach der Mehrzahl der Beobachtungen scheint die Teilung des Hauptkernes gewöhnlich derjenigen des Blepharoplasten zu folgen; übrigens findet sich auch bei den Teilungsphasen, die ich beobachtete, gewöhnlich die Mitose des Blepharoplasten weiter vorgerückt, als diejenige des Hauptkernes.

Trocken fixierte und nach GIEMSA gefärbte Präparate geben über die Einzelheiten der Kernteilung keinen Aufschluss, weshalb ich meine diesbezüglichen Untersuchungen nach ROSENBUSCH'scher Methode anstellte. Bis jetzt gelang es mir nicht, alle Phasen der Teilung

tigadores. Por outro lado, a mitose do blefaroplasto, que neste parazito apresenta aspeto de grande nitidez e regularidade, vem confirmar ainda a natureza nuclear daquelle orgão, cuja estrutura, na condição dinamica, quanto na estatica, é inteiramente comparavel á do nucleo principal.

Os nossos resultados estão, por conseguinte, em pleno accordo com os novos achados de ROSEBUSCH sobre outros tripanozómidas e confirmam a interpretação sobre as condições do nucleo da célula dos tripanozómidas dada por SCHAUDINN e seus sucessores.

#### Flajelados da porção posterior ou intestiniforme do intestino médio do *Conorhinus*.

Ainda na porção quilifica do intestino médio, 25 horas apoz a injestão de sangue, encontram-se novas fórmias parasitarias que representam estados evolutivos mais adiantados das fórmias descritas. Aí, porém, tais organismos são raros, parecendo que pouco tempo permanecem, apoz sua formação, neste segmento do tubo dijestivo, depressa passando para a porção cilindrica posterior, onde são vistos em grande numero.

Na porção intestiniforme do intestino médio, desde a 15.<sup>a</sup> hora, encontra-se, como dissemos, liquido negro, que representa faze mais adiantada da dijestão do sangue; os parazitos, porém, só aparecem neste liquido depois da 25.<sup>a</sup> hora e aí, devido á rapida multiplicação, tornam-se numerosissimos, permanecendo indefinidamente vivos, embõra deixadas as larvas sem alimentação, infetante ou não, durante longos dias.

Estes flajelados são de morfologia inteiramente identica á dos que existem no intestino de conorrinos adultos, colhidos nas zonas infetadas. Tambem nestes, privados de alimentação por muito tempo, os flajelados permanecem em plena atividade, mostrando mesmo fenomenos de multiplicação.

Os flajelados desta parte do intestino médio apresentam grande variedade de aspetos, predominando, porém, os organismos critidiformes adultos Fig. 13—20, Est. 13. Estes

des Haupt- und lokomotorischen Kernes aufzufinden; doch bin ich mit weiteren Beobachtungen beschäftigt, über deren Resultate später berichtet werden soll. Einige Stadien der Mitose des Hauptkernes und Blepharoplasten, die ich beobachtete, sind sehr interessant und verdienen eine nähere Beschreibung. Die Fig. 83—86 der Taf. 12 zeigen die Endstadien der Mitose; in denselben Figuren sieht man die Telophasen der Teilung des Blepharoplasten und Hauptkernes. Die beiden Hälften der Figur verbindend, ist im Blepharoplasten die Centralfaser der Spindel erhalten und ihre Enden verbinden die beiden Centriolen, welche im Centrum der Caryosome liegen. Bei einem derselben bemerkt man eine vorzeitige Teilung des Centriols, die scheinbar für die Bildung des Geißelapparates oder eine neue Mitose des Blepharoplasten bestimmt ist. Die Mitose des Hauptkernes ist weniger vorgeückt, indem die Hälften der Teilungsfigur noch durch die Centralspindel und die, in der Mitte gelegene, Centralfaser mit den an beiden Enden gelegenen Centriolen verbunden sind. Die neuen Caryosomen, die Kernzonen und die umhüllenden Membranen sind bereits gebildet. Aehnliche Vorgänge erkennt man in der Fig. 10, Taf. 13. Die Fig. 13 der Taf. 12 zeigt das Ende der Mitose des Hauptkernes, wobei die beiden Tochterkerne durch Centralspindel und -Faser verbunden sind. Die Substanz der beiden Caryosomen erscheint hier in 2 Kegel angeordnet, an deren Spitzen sich die Enden der Spindel anlegen. In den Fig. 84 und 85 der Taf. 12 sieht man auch noch Endstadien der Mitose, wobei man die Teilung der Centriolen einiger Blepharoplaste erkennt.

Diese Beobachtungen beziehen sich auf die Mitose der runden, geißellosen Formen; auf eine spätere Zeit verschiebe ich den Bericht über ähnliche Erscheinungen, die ich an geißeltragenden Formen und zwar teils an jungen Stadien, teils an voll entwickelten Crithidienformen, beobachtet habe.

Ich muss hier die Rolle der Centriolen bei den Mitosen des Kernes und des Blepharoplasten hervorheben, welche sie unzweifelhaft als orientierende Organe des Teilungsphänomens spielen, indem ihre Teilung immer derjenigen

são parasitos alongados, de largura variável, com ambas as extremidades ponteadas, apresentando, na coloração pelo método de ROSENBUSCH, plasma alveolar. A extremidade anterior prolonga-se em longo filamento delgado; a posterior, óra termina abruptamente em ponta aguda, óra se mostra arredondada, óra, finalmente, é também longa e aguda, menos delgada que a oposta.

O nucleo apresenta estrutura semelhante á das fôrmas anteriores: um cariozoma, em cujo centro é muitas vezes apreciável centriolo, zona de suco nuclear, atravessada de finas e regulares trabeculas de linina, membrana onde, de regra, é vizível a diferenciação de 8 ou mais granulos de cromatina. Nas fôrmas longas o nucleo principal acha-se situado mais ou menos no meio do eixo longitudinal do parasito.

O blefaroplasto mostra, ainda aqui, a nítida estrutura nuclear já descrita. Está situado, óra para frente do nucleo principal, sempre em posição lateral, nunca no eixo longitudinal da celula, óra ao lado do nucleo principal. Nunca, nos flajelados desta zona do tubo digestivo, é visto o blefaroplasto atraz do nucleo principal.

A baze do aparelho flajelar não oferece neste caso outras minucias além das referidas; nestes organismos, porém, existe a membrana ondulante, colocada sobre todo o prolongamento delgado anterior da celula e apresentando, de regra, muitas ondulações.

Além destes flajelados, encontram-se outros, piriformes ou esfericos, nos quais existe prolongamento plasmático muito fino, munido de membrana ondulante e de flajelo; nestes o flajelo livre é, ás vezes, muito longo, em grande desproporção com as dimensões da celula (Est. 13, Fig. 87).

Estádios intermediarios multiplos, no ponto de vista do aspeto e da fôrma geral, existem entre os organismos esfericos pequenos e as fôrmas adultas longas de crítiçias; todos os parasitos, porém, encontrados neste segmento do intestino médio, apresentam-se munidos de flajelo.

der anderen Kernbestandteile vorangeht. Es bildet dies einen deutlichen Beweis zu Gunsten der Theorie von v. PROWAZEK und HARTMANN, nach welcher das Centriol der Caryosome bei der Mitose der Protozoen dieselbe Funktion hat, wie die Centrosome der Metazoenzelle. Uebrigens haben mich auch vielfältige Beobachtungen über die Kernteilung bei anderen Protozoengruppen vollständig von der Richtigkeit ihrer Anschauungen überzeugt. Auf der anderen Seite dient die, bei diesen Parasiten sehr deutliche und regelmässige, Mitose des Blepharoplasten zur weiteren Bestätigung der Kernnatur dieses Organes, dessen Struktur, ebensowohl im aktiven, wie im Ruhezustande vollständig derjenigen des Hauptkernes gleicht. Meine Resultate stehen somit in vollständiger Uebereinstimmung mit den neuen Befunden von ROSENBUSCH an anderen Trypanosomen und bestätigen die Auffassung der Kernverhältnisse der Trypanosomenzelle, wie sie von SCHAUDINN und seinen Nachfolgern vertreten wird.

#### **Flagellaten des hinteren oder cylindrischen Teiles des Mitteldarmes des Conorhinus.**

Noch im vorderen Teile des Mitteldarmes findet man 25 Stunden nach der Blutaufnahme weitere Parasitenformen, welche vorgerückteren Entwicklungsstadien der bereits beschriebenen Formen entsprechen. Doch sind dasselbst solche Formen selten und es scheint, dass sie nach ihrer Bildung nur kurze Zeit in diesem Darmabschnitt verbleiben, um bald in den hinteren cylindrischen Teil überzutreten, woselbst sie in grosser Zahl zu finden sind. Im cylindrischen Teile des Mitteldarmes findet man, wie gesagt, von der 15. Stunde an eine schwarze Flüssigkeit, welche das Produkt einer vorgeschrittenen Verdauung des Blutes darstellt; die Parasiten erscheinen jedoch in dieser Flüssigkeit erst nach 25 Stunden und werden hier in Folge einer rapiden Vermehrung äusserst zahlreich, wobei sie sich unbeschränkte Zeit erhalten, trotzdem man die Larven während vieler Tage ohne infektiöse oder anderweitige Nahrung belässt. Diese Flagellaten gleichen in ihrer Morphologie vollständig denjenigen im Darne erwachsener



Nos preparados fixados secos e corados pelo GIEMSA ha só que referir a presença de abundantes granulos vermelhos, irregularmente espalhados pelo plasma e que são, provavelmente, rezultantes do metabolismo celular. (Fig. 62-69, Est. 11)

Rapida multiplicação experimenta o parasito nesta faze evolutiva, sendo, por isso, encontradas grandes aglomerações de fórmulas, ligadas entre si por delgadas pontes plasmáticas, vendo-se tambem criticidias plurinucleadas e divizões celulares incompletas. Os flajelados adultos dividem-se lonjitudinalmente, apresentando diversos aspetos, desde a divizão lonjitudinal binaria, a mais comum, até a divizão lonjitudinal multipla, na qual fórmulas aberrantes de criticidias, muito volumozas, mostram muitos nucleos.

Os organismos descritos permanecem por tempo indeterminado no intestino e são encontrados nos escrementos, em pequeno numero. Não conhecemos qualquer outra faze que possa ser interpretada como a continuação desta, apezar das numerosas pesquisas realizadas.

Em todos os insetos experimentados, sem uma unica exceção, os fatos passam-se conforme acabámos de referir; algumas experiencias, porém, deixam observar ainda outros fenomenos diferentes que, embora não esclarecidos de modo satisfatorio, devem ser expostos desde já, visto representarem, a nosso ver, fatos de grande importancia na biologia do parasito:

Das larvas experimentalmente infetadas algumas mostram, ao lado dos organismos descritos, outros de morfologia completamente diversa. Assim é que, de 20 a 30 horas apoz a injestão de sangue, encontrámos em muitas larvas organismos esfericos (Est. 12, Fig. 78—82) munidos de camada periferica condensada, semelhante a membrana, e possuindo grande nucleo que ocupa talvez 2 terços da celula. Este nucleo apresenta, óra na periferia, óra no centro, um corpusculo de cromatina intensamente corado, com o aspeto de blefaro-plasto; este é visto ainda separado do nucleo, colocado na superficie do organismo e fre-

*Conorhinus*swanzen, welche in infizierten Zonen gesammelt wurden. Auch bei diesen bleiben die Flagellaten in voller Tätigkeit, selbst bei lang andauerndem Nahrungsmangel, und zeigen sogar Vermehrungserscheinungen.

In diesem Teile des Mitteldarmes weisen die Flagellaten sehr verschiedene Formen auf, unter denen jedoch die erwachsenen Organismen vom Crithidiatypus vorwiegen. Diese Parasiten sind länglich, von wechselnder Breite, an beiden Enden zugespitzt und zeigen bei der Färbung nach ROSENBUSCH ein alveoläres Protoplasma. Das Vorderende verlängert sich in einen langen dünnen Faden; das hintere endet plötzlich mit einer scharfen Spitze oder zeigt sich abgerundet; endlich kann es auch lang und zugespitzt, aber weniger schlank als das entgegengesetzte, gefunden werden.

Der Kern zeigt eine ähnliche Struktur, wie bei den früher beschriebenen Formen, nämlich: ein Caryosom, in dessen Zentrum man häufig ein Centriol erkennt, eine Kernsaftzone, die von feinen, regelmässigen Linien-Bälkchen durchsetzt ist und eine Kernmembran, von der in der Regel 8 oder mehr Chromatinkörner sich abheben; bei den längeren Formen befindet sich der Hauptkern ungefähr in der Mitte der Längsachse des Parasiten.

Der Blepharoplast zeigt auch hier die bereits beschriebene, deutliche Kernstruktur. Er befindet sich bald zur Seite des Hauptkernes, bald vor demselben, aber immer in seitlicher Lage, niemals in der Längsachse der Zelle; dagegen wird bei den Flagellaten aus diesem Teile des Darmtraktes der Blepharoplast niemals hinter dem Hauptkerne gefunden.

Die Basis des Geisselapparates zeigt nur die bereits beschriebenen Details; dagegen findet man bei diesen Organismen eine undulierende Membran, welche dem ganzen dünnen Fortsatze des Vorderendes der Zelle folgt und gewöhnlich viele Wellen zeigt; ausser diesen länglichen Flagellaten findet man andere von Birn- oder Kugelform, bei welchen ein sehr dünner, mit Geissel und undulierender Membran verschener, Plasmavorsatz vorkommt; bei diesen ist die freie Geissel nicht selten sehr lang und ganz ausser Verhältnis mit den Dimensionen der Zelle (Taf. 2, Fig. 87).

quentemente apresenta-se bilobado, como se fôra o resultado da união de 2 corpusculos identicos (Est. 12, Fig. 80—81).

A quantidade destas fôrmas era muito variavel, sendo encontradas com abundancia em todas as larvas alimentadas em certos animais e raras ou ausentes nas alimentadas em outros. Do determinismo do aparecimento destes organismos nada sabemos ainda, esperando esclarecel-o bem depressa; é, porém, de notar a frequencia com que os encontramos nas larvas alimentadas em *Callithrix*, com infecção antiga, ao passo que nas alimentadas em cobaias, mesmo infetadas desde muito, com numerosos parasitos, rarissimas vezes observámos aquellas fôrmas. Infelizmente só uzámos, nas pesquisas deste ponto, a fixação a seco e a coloração pelo metodo de GIEMSA, o que explica, em parte, a dificuldade na interpretação dos aspetos observados.

Importantes são ainda as fôrmas de esquizogonia que observámos em 3 experiencias, de 140 a 150 horas apoz a refeição, no sangue, em via de dijestão, contido na porção quilifica do intestino médio. Estas se apresentam constituídas de 8 pequenos organismos mais ou menos ovoides, prezos por massa de plasma central (Est. 12, Fig. 89). Em cada existe um nucleo longo e numa das extremidades um corpusculo de cromatina mais intensamente córado, com o aspeto de blefaroplasto. Aquellas unidades da fôrma esquizogonica são vistas, no mesmo material, já separadas (Est. 12, Fig. 90—97), óra em aglomerações, óra izoladas; mostram nitidamente um nucleo principal e um blefaroplasto, tendo, o primeiro, a cromatina, ás vezes, disposta em longa fita e outras já condensada em corpo ovoide. O blefaroplasto, óra está unido ao nucleo, numa das extremidades (Est. 12, Fig. 91), óra d'elle afastado, ligado ou não por filamento cromatico (Est. 12, Fig. 95—97). E' aspeto estrutural bem tipico dos tripanozómidas, similar, em alguns pontos, ao que se observa nas unidades da esquizogonia no pulmão e tambem em alguns estadios jovens do flajelado, no sangue. Não é possivel duvidar de que estes organismos representam

Zwischen den kleinen runden und den erwachsenen langen crithidienartigen Formen finden sich vielfache Uebergänge in der allgemeinen Gestalt; doch zeigen alle parasitären Formen aus diesem Teile des Mitteldarmes eine Geissel.

Bei trocken fixierten und mit GIEMSA gefärbten Präparaten ist noch das Vorkommen zahlreicher roter Körnchen zu verzeichnen; dieselben sind unregelmässig im Plasma verteilt und müssen wahrscheinlich als Produkte des Stoffwechsels aufgefasst werden (Fig. 62-69, Taf. 11).

In dieser Entwicklungsphase des Parasiten findet eine rasche Teilung statt, weshalb man oft eine grosse Anhäufung von Formen findet, welche unter sich durch feine Plasmabrücken verbunden sind; auch findet man Crithidienformen mit mehreren Kernen und unvollständige Zellteilungen. Die erwachsenen Flagellaten teilen sich der Länge nach und bieten verschiedene Bilder, von der einfachen longitudinalen Zweiteilung bis zur vielfachen Längsteilung, bei welcher aberrante Crithidienformen von grossem Volumen mehrfache Kerne aufweisen.

Die beschriebenen Organismen verharren unbestimmte Zeit im Darne und werden in geringer Zahl in den Exkrementen gefunden. Trotz zahlreicher Untersuchungen kenne ich keine andere Phase, welche als ein weiterer Zustand aufgefasst werden könnte.

Bei sämtlichen untersuchten Insekten beobachteten wir ausnahmslos die soeben beschriebene Reihe von Erscheinungen; doch wurden in einigen Versuchen noch andere Vorkommnisse beobachtet, welche zwar noch nicht genügend aufgeklärt sind, aber doch hier aufgeführt werden müssen, da sie meiner Ansicht nach wichtige Erscheinungen in der Biologie des Parasiten darstellen.

Bei künstlich infizierten Larven zeigen einige neben beschriebenen Formen andere von ganz verschiedener Morphologie. So finden wir 20 bis 30 Stunden nach der Blutaufnahme bei vielen Larven runde Organismen (Taf. 12, Fig. 78-82), die eine verdichtete periphäre Schicht aufweisen, welche einer Membran gleicht, und ausserdem einen grossen Kern besitzen,

faze no ciclo do flajelado no inseto, restando apenas conhecer melhor as fazes precedentes e as posteriores a esta. Acreditamos, impressionado pela semelhança dos aspetos cromáticos, que as fôrmas de esquizogonia representam a divizão dos organismos esfericos a que nos referimos, as quais seriam, talvez, oocinetos, rezultantes de fecundação não surpreendida.

#### Formas parasitarias na cavidade geral do inseto.

Encontrámos fôrmas do flajelado, em 2 cazos, na cavidade geral do *Conorhinus*. Estes haviam sido colhidos em habitações infetadas e estavam sem sugar qualquer vertebrado desde muitos dias, não apresentando vestijio de sangue no intestino quilifico, tendo, porém, no intestino posterior e nos escrementos grande numero de fôrmas criticidiais.

Nas observações sistematicamente realizadas não conseguimos ainda surpreender parasitos na cavidade geral, pelo que pensámos ser a permanencia delles ali muito tranzitoria, depressa passando ás glandulas salivares.

As fôrmas vistas nas duas experiencias são organismos apresentando longa faixa de cromatina no nucleo e grande blefaroplasto oval, óra situado na extremidade posterior, óra ainda distante desta; possuem membrana ondulante e flajelo livre e apresentam organização morfologica muito semelhante á das fôrmas encontradas nas glandulas salivares (Est. 11, Fig. 71-73).

#### Fôrmas parasitarias encontradas nas glandulas salivares do *Conorhinus*.

Em 3 experiencias encontrámos, em «frot-tis» de glandulas salivares de conorrinos, fôrmas de evolução do *Schizotrypanum cruzi*, as quais representam, sem duvida, os organismos que são inoculados no vertebrado.

Uma das verificações foi feita em inseto adulto que havia picado um *Callithrix* infetado, 12 dias antes. Nesta, em exame a fresco do material das glandulas salivares (glandulas

welcher vielleicht zwei Drittel der Zelle ausfüllt. Dieser Kern zeigt bald im Zentrum, bald an der Peripherie ein intensiv gefärbtes Chromatinkörperchen vom Aussehen eines Blepharoplasten; dasselbe wird auch, vom Kerne getrennt, an der Oberfläche des Organismus gefunden und ist ausserdem oft zweilappig, als ob es aus der Vereinigung zweier gleichartigen Körperchen entstanden wäre (Tafel 12, Fig. 80—81).

Die Zahl dieser Formen war sehr schwankend; ich fand sie in grosser Zahl in allen Larven, welche an bestimmten Tieren gefüttert wurden, dagegen selten oder auch gar nicht bei solchen, deren Nahrung von anderen Tieren stammte. Ueber die Ursache des Auftretens dieses Organismus ist noch nichts bekannt, doch hoffe ich, dieselbe baldigst aufzuklären; jedenfalls ist die Häufigkeit hervorzuheben, mit welcher ich ihn bei den an seit langem infizierten *Callithrix*-Aeffchen gefütterten Larven gefunden habe, während bei andern, mit dem Blute von Meerschweinchen ernährten trotz lange dauernder Infektion und zahlreichen Parasiten im peripherischen Blute diese Formen nur sehr selten beobachtet wurden. Leider benutzte ich bei den diesbezüglichen Untersuchungen nur die trockene Fixation und Färbung nach GIEMSA, was einigermaßen die Schwierigkeit der Deutung der beobachteten Bilder erklärt.

Von Wichtigkeit sind auch die Schizogonieförmigen, welche ich in drei Versuchen, 140 bis 150 Stunden nach der Blutaufnahme, in teilweise verdautem Blute auffand, welches im vorderen Teile des Mitteldarmes enthalten war. Diese zeigen sich aus acht kleinen, nahezu eiförmigen Organismen gebildet, welche durch eine zentrale Plasmamasse zusammenhängen (Taf. 12, Fig. 89); in jedem derselben findet sich ein länglicher Kern und an einem seiner Enden ein intensiver gefärbtes Chromatinkörperchen vom Aussehen eines Blepharoplasten. Die einzelnen Individuen der Schizogonieförmigen werden in demselben Materiale auch getrennt (Taf. 12, Fig. 90—97), bald einzeln, bald in Haufen, gefunden und lassen einen Hauptkern und Blepharoplasten deutlich erkennen; ersterer zeigt das Chromatin manchmal in langer Band-

principais) observámos flagelados com movimentos ativos semelhantes aos dos parasitos vistos no liquido da cavidade geral. Em «frot-tis» fixados a seco e córados pelo metodo de GIEMSA, observámos 2 fórmãs de aspetos bem distintos. Uma dellas apresenta-se como organismos compridos e delgados, tendo a cromatina nuclear disposta ainda em faixa longitudinal, ocupando mais ou menos  $\frac{1}{4}$  do comprimento da celula; o blefaroplasto apresenta-se como um grande corpusculo cromático, óra situado atraz do nucleo e deste pouco distante (Est. 11, Fig. 74 e 75) óra colocado na extremidade posterior da celula (Est. 12, Fig. 76). Em algumas fórmãs não vimos flagelo nem membrana ondulante (Est. 12, Fig. 76) o que atribuímos a defeito de coloração, porquanto em outras observações quazi todos os parasitos mostraram membrana ondulante, flajelo aderente e flajelo livre (Est. 11, Fig. 74 e 75).

A segunda fórmã observada era constituída por organismo largo, possuindo blefaroplasto muito menor que o da fórmã precedente e situado exatamete na extremidade posterior; um nucleo principal mais ou menos ovoide, com a cromatina de aspeto muito diverso do das fórmãs delgadas. Este organismo, nas nossas observações, era muito mais raro e não observámos correspondentes delle na cavidade geral (Est. 12, Fig. 77.)

As outras duas observações de flajelados nas glandulas salivares foram feitas em insetos colhidos nas habitações infetadas. Em tal cazo, a maior quantidade de hemipteros, embora apresentando flajelados no intestino posterior, nada mostram nas glandulas salivares; certo numero dellas, porém, em relação centezimal não determinada, acha-se infetado e são infetantes, sendo vistos nas glandulas salivares os parasitos com a morfologia descrita. Esta observação, aliaz, é confirmada nas tentativas de infeção por picada de conorinos colhidos em residencias humanas, nas quais só pequena proporção de insetos é infetante.

form und manchmal zu einem eiförmigen Körper verdichtet. Der Blepharoplast ist bald an einem Ende des Nucleus gelegen und mit diesem verbunden (Taf. 12, Fig. 91), bald von diesem entfernt, getrennt oder durch einen Chromatinfaden verbunden (Taf. 12, Fig. 95-97). Es ist dies ein typisches Strukturbild der Trypanosomen, das in manchen Punkten demjenigen gleicht, welches man an den einzelnen Individuen der Schizogonieförmigen der Lunge und den jugendlichen Blutflagellaten beobachtet. Man kann nicht bezweifeln, dass diese Formen eine Phase der Entwicklung des Flagellaten im Insekten darstellen, wobei uns nur eine bessere Kenntnis der vorhergehenden und nachfolgenden Stadien fehlt. Unter dem Eindruck der Uebereinstimmung der chromatischen Bilder glaube ich, dass die Schizogonieförmigen die Teilung der erwähnten Formen darstellen, welche vielleicht Ookineten sind, die aus einer, nicht im Augenblicke des Bestehens beobachteten, Befruchtung hervorgehen.

#### Parasitäre Formen aus der Leibeshöhle des Insektes.

Ich habe zwei mal Flagellaten in der Leibeshöhle von Exemplaren von *Conorhinus* gesammelt, welche in infizierten Wohnungen gefunden waren. Sie hatten seit langer Zeit an keinem Wirbeltiere gesaugt und zeigten keine Spur von Blut im Chylusdarm, dagegen im Enddarm und in den Exkrementen eine grosse Zahl von Crithidienformen.

Bei systematisch angestellten Beobachtungen gelang es mir bisher nicht, den Parasiten in der Leibeshöhle zu treffen; ich glaube daher, dass er sich daselbst nur ganz vorübergehend aufhält, indem er sehr bald in die Speicheldrüsen übertritt.

Die Organismen, welche bei den 2 Versuchen gefunden wurden, zeigen einen langen Chromatinstreifen im Kerne und einen grossen ovalen Blepharoplasten, der bald am Hinterende, bald von demselben entfernt liegt; sie besitzen eine freie Geissel und eine undulierende Membran und zeigen eine sehr ähnliche Bildung, wie die Formen, die in den Speicheldrüsen gefunden werden (Fig. 71—73, Taf. 11).

### Cultura artificial do parasito.

O *Schizotrypanum cruzi* é facilmente cultivavel em agar-sangue, segundo o metodo de NOVY e MAC NEAL. Procedemos do modo seguinte:

Sangrâmos coelhos no coração, — processo melhor que o da sangria nas carotidas, podendo ser retirados, em cada sessão, até 40 cc.<sup>3</sup> de sangue, sem sacrificio do animal. — Misturâmos partes iguais de sangue desfibrinado com agar fundido e mantido a 50°. Na agua de condensação, geralmente abundante, fizêmos a sementeira.

Exames sistematicos mostram as primeiras modificações do flajelado, desde a sexta hora, sendo aqui, como no tubo digestivo do inseto, fenomenos iniciais a migração do nucleo blefaroplasto para as proximidades do nucleo principal, a perda da membrana ondulante e do flajelo e, por ultimo, o arredondamento do parasito (Est. 13, Fig. 23a-23b). Em seguida dá-se rapida multiplicação, de modo que, apoz 20 horas, começam a aparecer na cultura novos organismos, de forma ovoide ou esferica, resultantes da divisão dos flajelados sementeos (Est. 12, Fig. 98—103 e Est. 13, Fig. 23).

Ha agora predominancia, a principio, de pequenos organismos piriformes aflajelados (Est. 12 e Fig. 99-102) que mostram, quando corados pelo metodo de ROSENBUSCH, estrutura identica á das formas similares dos conorrhinos (Est. 13, Fig. 23). Nos preparados pelo GIEMSA, nestes organismos, o nucleo principal é visto como grande massa de cromatina, tendo, num dos pontos da periferia, o blefaroplasto.

Os organismos esfericos, de dimensões variaveis, não oferecem tambem outras minucias de estrutura, além das descritas no inseto. Nos preparados pelo GIEMSA, além dos granulos de volutina, vêm-se frequentemente, no plasma, muitos vacuolos.

Os organismos esfericos e piriformes se apresentam em ajuntamentos, constituídos, ás vezes, de numerosos individuos, vendo-se entre elles muitos com os nucleos em divisão,

### Parasitäre Formen in den Speicheldrüsen des Conorrhinus.

Bei drei Versuchen fand ich in Ausstrichpräparaten von den Speicheldrüsen der *Conorrhinus*swanzen Entwicklungsphasen des *Schizotrypanum cruzi*, die zweifellos die Form darstellen, welche auf Wirbeltiere übertragen wird. Der eine Befund wurde bei einem ausgewachsenen Conorrhinus gemacht, welcher 12 Tage vorher ein Exemplar von *Callithrix* gestochen hatte. Dabei fand ich bei frischer Untersuchung des Materials der Hauptspeicheldrüsen Flagellaten, deren sehr lebhafte Bewegungen an die Parasiten aus der Leibeshöhle erinnerten. In trocken fixierten und nach GIEMSA gefärbten Ausstrichen beobachtete ich zweierlei Formen von sehr verschiedenem Aussehen: eine derselben erscheint als sehr langer und dünner Organismus, dessen Kernchromatin noch als langes Band angeordnet ist, welches ungefähr dem vierten Teile der Zelle entspricht; der Blepharoplast zeigt sich als grosses Chromatinkörperchen bald hinter dem Kerne und in dessen Nähe (Tafel 11, Fig. 74 und 75), bald am Hinterende der Zelle (Taf. 12, Fig. 76), bei einigen Formen fand ich weder Geissel noch undulierende Membran (Taf. 12, Fig. 76), was ich einer fehlerhaften Färbung zuschreibe, denn in anderen Beobachtungen zeigten fast alle Parasiten eine undulierende Membran und eine zum Teile adhärenente, zum Teile freie Geissel (Taf. 11, Fig. 74 und 75).

Die zweite beobachtete Form bestand in einem breiten Organismus, dessen Blepharoplast viel kleiner war, als bei der vorigen Form, dabei genau am Hinterende gelagert; sie besitzt ferner einen nahezu eiförmigen Hauptkern, dessen Chromatin sich von demjenigen der Hauptform sehr unterscheidet. Dieser Organismus war in meinen Beobachtungen viel seltener; auch habe ich in der Leibeshöhle keine entsprechenden Formen gefunden.

Die anderen beiden Beobachtungen von Flagellaten aus Speicheldrüsen wurden bei Wanzen gemacht, welche in infizierten Wohnungen gefangen wurden. In diesem Falle

outros ligados entre si por filamentos de plasma, e, finalmente, organismos com núcleos e blefaroplastos múltiplos.

Tornam-se depois flagelados estes organismos, atingindo o estado de critídias adultas. Nestas, como nas formas anteriores, a estrutura celular é de todo idêntica à das fazes correspondentes no invertebrado, pelo que nos dispensamos de referir-a. E também aqui estamos procedendo a pesquisa sobre os processos de divisão dos núcleos, dos quais daremos, mais tarde, conhecimento.

Nas culturas antigas é frequente observarem-se formas aberrantes de critídias, de grandes dimensões, com divisão múltipla (Fig. 108 e 109 da Est. 12). As critídias adultas, simultaneamente com organismos piriformes e esféricos, permanecem longamente vivos nas culturas, até 2 meses, sendo positivas, quase sempre, as 2 primeiras sementeiras.

Nas culturas, portanto, o *Schizotrypanum cruzi* porta-se de modo idêntico àquelle estudado no tubo digestivo do hemíptero, havendo perfeita semelhança em quase todas as fazes das evoluções na cultura e no hospedeiro intermediário. Não encontramos, porém, nas culturas artificiais, os organismos esféricos, cercados de película condensada, nem as formas de esquizogonia assinaladas no tubo digestivo do inseto. Em compensação, duas culturas de sangue de sagui mostraram, no fim de 10 dias, formas parasitárias que não havíamos observado ainda. Nestes, vimos flagelados com blefaroplasto colocado atrás do núcleo principal, achando-se este último com a cromatina disposta em longa faixa longitudinal. É um aspeto muito semelhante ao observado em parasitos adultos das glândulas salivares e também do sangue periferico.

Outra forma também encontrada só duas vezes nas culturas, apresentava-se ovoide, tendo núcleo unico com a cromatina disposta em dois lóbulos. O aspeto desta forma, nos preparados, fixados secos e corados pelo GIEMSA, lembrava muito o oocineto do hemoprotoe. Indêzias, porém, como se apresentam, estas fazes últimas exigem maiores e

zeigte die Mehrzahl der Hemipteren zwar Flagellaten im Hinterdarm, aber keine in den Speicheldrüsen; ein unbestimmter, aber sehr kleiner (nur nach Hundertsteln zählender) Teil war gleichzeitig infiziert und infizierend, indem er in den Speicheldrüsen die beschriebenen Parasiten enthielt. Diese Beobachtung wird übrigens bestätigt durch die Versuche, mittelst des Stiches von in menschlichen Wohnungen gesammelten Conorhinen zu infizieren, wobei nur ein kleiner Teil dieser Wanzen sich infektiös erweist.

#### Künstliche Kultur des Parasiten.

Das *Schizotrypanum cruzi* lässt sich leicht nach NOVY und MAC NEAL auf Blutagar züchten. Bei meinen Kulturen verfähre ich folgendermassen: Ich entnehme das Blut aus dem Herzen von Kaninchen, ein Prozess, der dem Durchschneiden der Karotiden vorzuziehen ist, da man, ohne das Tier zu opfern, in jeder Sitzung bis 40 ccm. Blut entnehmen kann. Ich mische gleiche Teile des defibrierten Blutes mit gleichen Teilen geschmolzenen, bei 50° aufbewarten Agars und übertrage auf das gewöhnlich reichliche Kondenswasser.

Systematische Untersuchungen zeigen die ersten Modifikationen der Flagellaten von der 6. Stunde an, wobei hier, wie im Darmkanale des Zwischenwirtes, die Anfangerscheinungen folgende sind: Wanderung des Blefaroplasten in die Nähe des Hauptkernes, Verlust der Geissel und undulierenden Membran, endlich die Abrundung des Parasiten (Taf. 13, Fig. 23 a — 23 b). Hierauf folgt eine rasche Vermehrung, sodass nach 20 Stunden in der Kultur neue Organismen erscheinen, welche aus der Teilung der eingesäten Flagellaten entstehen und eine runde und eiförmige Gestalt besitzen (Taf. 12, Fig. 98 — 103 und Taf. 13, Fig. 23).

Anfangs herrschen kleine, birnförmige, geissellose Organismen (Taf. 12, Fig. 99—102) vor, welche bei der Färbung nach ROSENBUSCH dieselbe Struktur zeigen, wie die entsprechenden Formen aus dem *Conorhinus*. In GIEMSA-Präparaten sieht man in diesen

mais metódicas pesquisas, pelo que deixamos de apresentar agora os desenhos e os dados sobre a estrutura dellas.

**Transmissão da infecção pela picada do Conorhinus e por injeção dos flajelados do tubo digestivo e das culturas. Virulência variável do parasito. Evolução da infecção nos animais de laboratório.**

Conforme referimos, o primeiro caso de infecção pelo *Schizotrypanum cruzi* foi obtido num *Callithrix* picado por alguns conorininos trazidos da zona contaminada. Os insetos estavam, havia mais de 8 dias, sem refeição em qualquer vertebrado, o que indica, já neste primeiro caso, a ausência de transmissão mecânica do parasito. Maiores ensinamentos, porém, oferecem as experiências seguintes, realizadas com larvas, nascidas no laboratório, como passamos a referir:

Quatro larvas, no 5.º dia após a eclosão, picaram um *Callithrix* infetado desde 1 mez, com flajelados não muito abundantes no sangue periférico.

Duas destas larvas, 10 dias depois, picaram uma cobaia que morreu no 6.º dia apresentando no pulmão grande numero de formas de esquizogonia e no sangue periférico alguns parasitos intraglobulares. As 2 larvas restantes infetaram mais 2 cobaias, uma das larvas no 20.º e a outra no 25.º de infecção. Uma dessas cobaias morreu no 7.º dia após a picada, com grande numero de formas de esquizogonia no pulmão, sem flajelados, apreciáveis em exame rápido, no sangue periférico; a outra cobaia morreu no 12.º dia, apresentando algumas formas de esquizogonia no pulmão e raros flajelados no sangue periférico.

Nova experiência, com 6 larvas, 3 dellas alimentadas em *Callithrix* com infecção antiga e 3 alimentadas em cobaia com numerosos parasitos no sangue periférico, deu o seguinte resultado: as 3 larvas, infetadas no *Callithrix*, picaram no 8.º dia uma cobaia, que mostrou parasitos no sangue periférico 15 dias depois; as larvas alimentadas na co-

Formen den Hauptkern als grosse Chromatinmasse, welche an einem beliebigen Punkte der Peripherie den Blepharoplasten aufweist.

Auch die runden Formen von wechselnden Dimensionen zeigen nur die bei Insekten beschriebenen Strukturverhältnisse. In GIEMSA-Präparaten sieht man im Plasma ausser den Volutinkörperchen nicht selten zahlreiche Vakuolen.

Runde und birnförmige Formen zeigen sich in Anhäufungen, die oft von sehr zahlreichen Individuen gebildet sind, unter welchen viele Kernteilungen aufweisen, andere mehrfache Blepharoplasten und Kerne enthalten und wieder andere durch Plasmafäden gegenseitig verbunden sind.

Diese Organismen bilden dann eine Geißel und gehen in die erwachsene Crithidienform über, bei welcher, wie bei den vorigen, die Zellstruktur den entsprechenden Formen aus der Wanze entspricht, weshalb ich sie auch nicht beschreibe. Ich untersuche auch bei diesen den Kernteilungsprozess und werde darüber später berichten. In älteren Kulturen beobachtet man häufig abweichende Crithidienformen von grossen Dimensionen und in mehrfacher Teilung begriffen (Taf. 12, Fig. 108 u. 109). Kugel- und Birnformen bleiben neben den erwachsenen Crithidien in den Kulturen lange Zeit — bis zu 2 Monaten — am Leben und die beiden ersten Ueberimpfungen gehen fast immer gut an.

Das *Schizotrypanum cruzi* verhält sich demgemäss in den Kulturen ganz wie im Darme der Wanze, sodass fast alle Entwicklungsphasen vollständig übereinstimmen. Doch fand ich in den künstlichen Kulturen weder die runden, von einer verdichteten Membran umgebenen Organismen, noch die im Darmkanal nachgewiesenen Schizogonienformen. Dagegen zeigten 2 Kulturen aus dem Blute des Pinseläffchens nach 10 Tagen parasitäre Formen, welche ich noch nicht beobachtet hatte. Hier sah ich Flagellaten mit hinter dem Hauptkerne liegenden Blepharoplasten, wobei der letztere das Chromatin zu einem langem Streifen angeordnet zeigte. Dieses Bild gleicht demjenigen des erwachsenen Parasiten aus dem peripheren Blute und den Speicheldrüsen.

baia picaram sem resultado novas cobaias no 8.º, no 14.º e no 20.º dias.

Grande numero de outras experiencias, com larvas nutridas em cobaias intensamente infetadas, foram negativas, não obstante apresentarem todas as larvas, com absoluta constancia, as fórmas de critídias que referimos no intestino médio. Tambem o exame do liquido da cavidade geral e as pesquisas das glandulas salivares destas larvas deram resultados negativos. Nas larvas cujas picadas foram contaminantes para cobaias não fizemos, devido ao intuito de apreciar o prazo maximo da condição infetante, pesquisas complementares nas glandulas salivares, perdendo as larvas sem ter tido esclarecimento importante que tais pesquisas poderiam trazer.

Temos diversas experiencias de infeção de cobaias por picada de conorrinos adultos; nestas, porém, devido á possibilidade de serem infetantes os inséto colhidos na zona contaminada, não se póde apreciar o tempo de evolução completa do parasito. Da relação centesimal de conorrinos infetantes, quando colhidos em habitações humanas, não temos por enquanto idéa exata; é certo, porém, que naquella relação influe especialmente a procedencia dos inséto. Tivemos coleções de conorrinos, da mesma procedencia, nas quais existiam muitos inséto infetantes; quando com outras coleções, de procedencia diversa, as tentativas de infeção foram todas negativas.

Podemos, das experiencias até agora realizadas, tirar as concluzões seguintes sobre a transmissão do *Schizotrypanum cruzi* pela picada do *Conorhinus*:

- 1.º Certa proporção, indeterminada, de conorrinos colhidos nas habitações de zona contaminada, é infetante para os vertebrados.
- 2.º As larvas creadas no laboratorio e alimentadas em animais contaminados, mesmo com numerosos parasitos no sangue periferico, nem sempre se tornam infetantes, apezar de apresentarem flajelados no intestino médio.
- 3.º As larvas que, em tal cazo, se tornam contaminantes, só o são, desde o 8.º ou 10.º

Eine zweite Form wurde gleichfalls zwei mal in den Kulturen beobachtet; sie ist oval und zeigt einen einzelnen Kern, dessen Chromatin in 2 Lappen angeordnet ist. Die Form derselben erinnert in trocken fixierten und nach GIEMSA gefärbten Präparaten sehr an den Ookineten des *Hämoproteus*. Da sich jedoch diese letzten Formen nicht sehr deutlich erscheinen, sind noch mehr eingehende und methodische Untersuchungen nötig, weshalb ich jetzt keine Zeichnungen und nähere Angaben über ihre Struktur gebe.

#### Uebertragung der Infektion durch den Stich des *Conorhinus*, die Flagellaten aus dem Darmkanal und die Kulturformen.

Wie schon berichtet, wurde die erste Infektion durch *Schizotrypanum cruzi* bei einem Pinseläffchen beobachtet, an welchem aus infizierter Zone stammende Conorhinen gesogen hatten. Dieselben hatten seit mehr als 8 Tagen kein Blut aufgenommen, was bereits in diesem ersten Falle die mechanische Uebertragung des Parasiten ausschloss. Genauere Aufschlüsse erhielt ich aus den folgenden Versuchen mit Larven, die im Laboratorium ausgeschlüpft waren:

Fünf Tage nach dem Ausschlüpfen sogen 4 Larven an einer seit einem Monate infizierten *Callithrix* mit sehr zahlreichen Flagellaten im peripheren Blute. 10 Tage darauf stachen 2 dieser Larven ein Meerschweinchen; dasselbe starb am 6. Tage und zeigte in den Lungen zahlreiche Schizogonieförmungen und im peripherischen Blute einige intraglobuläre Parasiten. Die 2 übrigen Larven infizierten 2 Meerschweinchen, eine derselben am 20., die andere am 25. Tage nach der Infektion. Das eine Meerschweinchen starb 7 Tage nach den Stichen mit zahlreichen Schizogonieförmungen in den Lungen, während im peripherischen Blute eine nicht sehr eingehende Untersuchung keine Flagellaten nachwies; das andere Versuchstier starb am 12. Tage und zeigte in den Lungen einige Schizogonieförmungen nebst spärlichen Flagellaten im peripheren Blute.

Ein neuer Versuch wurde mit 6 Larven angestellt; davon hatten 3 an einer seit lan-



dia apoz a refeição de sangue infetado, conservando essa condição por espaço de tempo longo e ainda indeterminado.

- 4.º As picadas de larvas, 2 ou 3 dias depois de uma refeição em animal infetado, não contaminam os vertebrados.

Claro está que estas conclusões, embora baseadas em experiencias izentas de qualquer cauza de erro, não trazem ao assunto esclarecimento completo, sendo necessario aguardar o resultado das novas pesquisas a que procedemos atualmente.

Obtivémos, inoculando material do intestino médio de conorrinos adultos, colhidos em habitações humanas e sem prévia refeição contaminada no laboratorio, a infeção de diversas cobaias, as quais chegaram a apresentar, no sangue periferico, numerosos flajelados.

Com o material do intestino médio de larvas, infetadas no laboratorio, conseguimos tambem a infeção de diversas cobaias. Fizemos inoculações, neste cazo, depois de 6 dias da refeição contaminante, não tendo ainda experimentado antes daquelle prazo, o que devemos fazer ainda. Nas inoculações do material do intestino de larvas e de conorrinos adultos, tivemos alguns resultados negativos, sem que possamos por enquanto explicar a causa delles. Alias, ainda neste ponto, para maior segurança das conclusões, devemos voltar á novas pesquisas.

A inoculação de cultura não oferece conclusão diversa da inoculação do material do intestino médio; muitas vezes infetámos cobaias com inoculações de culturas, falhando porém, algumas das experiencias realizadas.

#### Variabilidade na virulencia do *Schizotrypanum cruzi*.

A virulencia do *Schizotrypanum cruzi* é influenciada por diversos fatores, cuja natureza e cujos efeitos não conhecemos ainda, de modo exato.

Passajens sucessivas do parasito, atravez de animais sensiveis atenuam, sem duvida, a virulencia delle; por outro lado, o parasito,

gem infizierten *Callithrix*, die anderen 3 an einem Meerschweinchen mit zahlreichen Parasiten im peripheren Blute gesogen. Das Resultat des Versuches war folgendes: die 3 am Affen infizierten Larven stachen am 8. Tage ein Meerschweinchen, welches 15 Tage später Parasiten im peripheren Blute zeigte; die Larven vom Meerschweinchen stachen am 8., 14. und 20. Tage andere Meerschweinchen mit negativem Resultate.

Noch viele andere Versuche mit Larven, die an stark infizierten Meerschweinchen gesogen hatten, blieben resultatlos, obwohl die Larven mit absoluter Sicherheit die erwähnten Crithidienformen im Mitteldarme aufwiesen. Ebenso blieben die Untersuchungen der Flüssigkeit aus der Leibeshöhle und die der Speicheldrüsen ohne Resultat. Dagegen machte ich keine Kontrollversuche an den Speicheldrüsen der Larven, deren Stich Meerschweinchen infiziert hatte, da ich dieselben zur Feststellung der längsten Dauer der Infektion gebrauchte; so verlor ich die Larven, ohne die wichtige Aufklärung zu erhalten, welche diese Versuche hätten geben können.

Ich machte auch verschiedene Infektionsversuche am Meerschweinchen, die ich von erwachsenen Conorhinen stechen lies; doch liess sich bei solchen die Entwicklungsdauer des Parasiten nicht feststellen, weil diese in infizierter Zone gesammelten Insekten schon infektiös sein konnten. Ueber den Prozentsatz der Infektiosität der in menschlichen Wohnungen gefangenen Conorhinen habe ich keinen richtigen Begriff, doch steht soviel fest, dass derselbe besonders von der Herkunft der Tiere abhängt. So fanden wir in einer Sendung von Conorhinen von einem Orte zahlreiche infektiöse Exemplare, während bei Sendungen von anderer Herkunft alle Infektionsversuche resultatlos blieben.

Aus den bisher angestellten Untersuchungen über die Uebertragung des *Schizotrypanum cruzi* durch den Stich des *Conorhinus* kann ich folgende Schlüsse ziehen:

1. Ein unbestimmter Prozentsatz von aus Wohnungen der infizierten Zone stammenden Conorhinen ist für Wirbeltiere infektiös.

atenuado, readquire a virulencia inicial, quando inoculado em outra especie animal. As infeções produzidas nas cobaias por picadas de conorrinos são, de regra, mais graves que as produzidas por inoculações de sangue contaminado. As primeiras matam o animal em espaço de tempo variavel, comumente de 5 a 10 dias, ao passo que as ultimas permitem a sobre-vida até de 2 mezes. E' frequente, nas infeções pelo *Conorhinus*, as cobaias morrerem ainda com auzencia de flajelados no sangue periferico, apresentando no pulmão grande numero de fórmãs esquizogonicas.

As reinoculações de sangue de cobaias, inicialmente infetadas pelo insêto, modificam consideravelmente, tanto a ação patojenica, quanto a atividade de multiplicação do parasito, de modo que, apoz certo numero de reinoculações, as infeções obtidas tornam-se menos intensas e a morte das cobaias mais demorada. Si, porém, inoculamos o parasito assim tratado num *Callithrix*, parece que elle readquire, em parte, a virulencia perdida.

Influe, ainda na intensidade da parazitoze, a via de introdução do flajelado, parecendo, de nossas experiencias, serem as inoculações intra-peritoneais as que produzem infeções maiores e mais rapidamente mortais.

Sobre este ponto merecem referencia especial nossas observações sobre o tripanozó-mida de proveniencia humana: Inoculámos, como dissémos, 2 cobaias e um *Callithrix*, com sangue da primeira doente, morrendo aquellas duas em poucos dias e sobrevivendo o *Callithrix* 2 mezes, vindo a morrer em estado de grande emagrecimento e de consideravel hipoglobulia. Inoculámos, com o sangue do *Callithrix*, 6 cobaias que mostraram, apoz 15 dias, parasitos no sangue periferico, morrendo todas dentro de 1 mez. Com sangue destas cobaias inoculámos novas, que só muito tarde, 20 ou 30 dias depois, apresentaram parasitos na periferia. Estas cobaias viveram mais de dois mezes, morrendo em varios periodos, quazi todas mostrando, na ocasião da morte, fórmãs esquizogonicas no pulmão. Houve, portanto, nesta série de experiencias uma primeira atenuação de virulencia pela passagem no *Callithrix*, visto como

2. Im Laboratorium aufgezogene, an infizierten Tieren mit zahlreichen Parasiten im peripheren Blute gefütterte, Conorhinuslarven zeigen sich nicht immer infektiös, obwohl sie Flagellaten im Mitteldarme beherbergen.
3. Die Larven, welche unter solchen Verhältnissen sich infektiös erweisen, tun es erst am 8. bis 10. Tage nach der Aufnahme des infizierten Blutes, behalten aber diese Eigenschaft während eines langen Zeitraumes, dessen Grenzen noch nicht bestimmt sind.
4. 2 bis 3 Tage nach Aufnahme des infizierten Blutes sind die Stiche der Larven nicht infektiös für Wirbeltiere.

Obwohl die Schlüsse auf von Fehlerquellen reinen Versuchen beruhen, können sie doch natürlicherweise die Frage nicht vollständig aufklären; deswegen muss das Resultat neuer Versuche, mit denen wir zur Zeit beschäftigt sind, abgewartet werden.

Durch Einspritzung des Mitteldarminhaltes erwachsener, aus menschlichen Wohnungen stammender Conorhininen, die im Laboratorium kein infiziertes Blut aufgenommen hatten, erhielt ich eine Infektion bei verschiedenen Meerschweinchen, welche später im Blute zahlreiche Flagellaten aufwiesen. Auch mit Material aus dem Mitteldarm von — im Laboratorium infizierten — Larven, bewirkte ich eine Infektion bei verschiedenen Meerschweinchen. Dabei stammte das Infektionsmaterial aus der Zeit nach dem 6. Tage der Infektion; Versuche vor dieser Zeit wurden nicht angestellt, sollen aber noch gemacht werden. Bei der Uebertragung von Material aus dem Darne von Larven und erwachsenen Exemplaren dieser Wanzen erhielten wir einige negative Resultate, ohne zur Zeit die Ursache derselben erklären zu können. Uebrigens werden wir auch hierüber zu grösserer Sicherheit in unseren Schlüssen weitere Untersuchungen anstellen.

Die Uebertragung von Kulturen gestattet keine anderen Schlüsse, als die Einspritzung von Material aus dem Mitteldarme; manchmal infizierte ich Meerschweinchen mit Einspritz-

o parasito humano, que a principio matou cobaias em 5 dias, só o fez depois em 1 mez ou pouco menos. Segunda e mais intensa atenuação sofreu o virus no organismo das cobaias, conforme o resultado das reinoculações, que só mataram os animais depois do 2.<sup>o</sup> mez.

A grande virulencia do parasito humano para as cobaias revelou-se outra vez na inoculação de sangue do doente JOSE, em dois destes animais, que morreram dentro de poucos dias e na terceira experiencia, na qual obtivemos a infeção de uma cobaia (que permaneceu viva mais de um mez) a quantidade de sangue inoculado foi de menos de  $\frac{1}{2}$  cc., quando nos 2 primeiros cazos injetámos no peritoneo das cobaias, de 1 a 2 ccm.

Convém assinalar aqui a intensidade diversa da infeção dos doentes, o que impossibilita tirar destes resultados, a respeito da virulencia do parasito, conclusões definitivas. De fato no primeiro doente havia flajelados no sangue periferico, apreciaveis mesmo em exame rapido, ao passo que nos outros só a inoculação de animais sensiveis pôde revelar a existencia da infeção.

#### Evolução da molestia na cobaia e no *Callithrix*.

A evolução da esquizotripanozomiose nos animais de experiencia depende, sobretudo, da proveniencia do parasito. Pôde ser estabelecida como regra, a morte rapida dos animais, ás vezes com flajelados raros ou sem elles no sangue periferico, quando infetados pelo *Conorhinus*. Nas inoculações successivas, porém, na mesma especie animal, a sobrevida pôde ser longa, atinjindo 2 mezes e mais na cobaia e no *Callithrix*. Ha, nestes cazos, periodos de maior abundancia de parasitos no sangue periferico. Em alguns animais observámos desaparecimento rapido dos flajelados da periferia, lembrando as crizes verificadas em algumas espiroquetozes. Outra observação, muitas vezes repetidas, é a da morte dos animais em periodo de ativa esquizogonia do parasito. As cobaias apresentam, nestas condições, os capilares do pul-

zung von Kulturen, während wieder andere Versuche resultatlos blieben.

#### Schwankungen in der Virulenz von *Schizotrypanum cruzi*.

Die Virulenz von *Schizotrypanum cruzi* steht unter dem Einflusse verschiedener Faktoren, deren Natur und Wirkungen noch nicht genau bekannt sind. Wiederholte Passagen durch empfindliche Tiere schwächen die Virulenz in deutlicher Weise ab; andererseits nimmt der Parasit nach der Abschwächung die ursprüngliche Virulenz wieder an, wenn er auf eine andere Tierart übertragen wird. Die Infektionen, welche bei Meerschweinchen durch die Stiche von Conorhinen erzeugt werden, sind in der Regel schwerer, als diejenigen, die durch Einführung infektiösen Blutes entstehen. Erstere töten die Tiere nach einem wechselnden Zeitraum von gewöhnlich 5 bis 10 Tagen, während letztere ein Ueberleben bis zu 2 Monaten gestatten. Bei Infektion durch Conorhinen sterben die Meerschweinchen nicht selten schon, wenn noch keine Flagellaten im peripheren Blute vorkommen, während in den Lungen zahlreiche Schizogonieförmigen zu finden sind.

Die Ueberimpfung des Blutes von ursprünglich durch den Stich von Conorhinen infizierten Meerschweinchen bewirkt eine beträchtliche Aenderung in Beziehung auf die Vermehrungsenergie der Parasiten, so dass nach einer gewissen Zahl von Passagen die erzeugten Infektionen weniger intensiv werden und der Tod der Meerschweinchen sich verzögert. Uebertragen wir jedoch den so behandelten Parasiten auf eine *Callithrix*, so scheint er die verlorene Virulenz teilweise wieder zu gewinnen.

Auch der Ort der Einimpfung beeinflusst die Intensität des parasitären Prozesses; nach meinen Experimenten scheinen intraperitoneale Einspritzungen die stärksten und am schnellsten tödtlichen Infektionen hervorzurufen.

Hier verdienen die Versuche mit Trypanosomen menschlicher Herkunft besonders Erwähnung; wie berichtet, infizierte ich mit

mão repletos de fôrmas esquizogônicas, coincidindo o fato com diminuição e às vezes desaparecimento dos flajelados do sangue pe-riferico.

Entre os sintomas que se observam nos animais de experiência, além de elevação termica, grande emagrecimento e hipoglobulia, devemos referir o enfartamento ganglionar generalizado, em alguns casos muito consideravel, e afeções oculares. Esta é muito frequente no *Callithrix* e não raro determina a perda completa da visão. Finalmente, registramos a observação frequente da morte dos animais em convulsão.

### Considerações gerais.

#### I. SISTEMÁTICA.

A existência de relações filogenéticas, muito estreitas, entre os tripanozomos e os parasitos hemáticos intra-globulares, foi primeiro revelada, em 1904, pelas memoráveis pesquisas de SCHAUDINN sobre o ciclo evolutivo do *Haemoproteus noctuae* e do *Leucozytozoon ziemanni*. Nellas o grande pesquisador demonstrou, no organismo do vertebrado, para o *Haemoproteus*, a alternancia de fazes de repouzo intraglobulares, aflajeladas, com a de flajelados livres no plasma. No *Culex pi-piens*, de uma fecundação oogâmica entre elementos sexuadaos tipicamente halterídicos, resultaria um ooquinetto, cuja evolução conduziria a parasitos flajelados. No *Leucozytozoon ziemanni* o ooquinetto daria lugar, por divisão multipla, á formação de organismos espiroquetiformes, com morfologia de todo ponto identica á dos tripanozomos típicos.

Inumeras vezes contestadas, sem que, entretanto, a auzenca de verdade nella tenha sido até agóra demonstrada, de modo seguro, as observações de SCHAUDINN patentearam o estreito parentesco entre os tripanozomos e o grupo de protozoarios hemáticos, até então autonomo e que parecia bem delimitado, dos denominados hemosporídios.

O fundo de verdade daquellas observações veiu, bem depressa, revelar-se em outras pesquisas, nas quais protozoarios intracelu-

dem Blute der ersten Patienten zwei Meerschweinchen und eine *Callithrix*, wobei erstere nach wenigen Tagen starben, während der Affe noch zwei Monate lebte und im Zustande grosser Abmagerung und bedeutender Hypoglobulie zu Grunde ging. Mit dem Blute der *Callithrix* impfte ich sechs Meerschweinchen, welche nach 15 Tagen im peripheren Blute Parasiten aufwiesen und innerhalb eines Monates starben. Mit dem Blute dieser Meerschweinchen impfte ich andere, welche die Parasiten erst viel später — 20 bis 30 Tage nachher — im peripheren Blute zeigten. Sie lebten mehr als zwei Monate und starben nach verschiedener Zeit, wobei fast alle Schizogonieförmigen in den Lungen aufwiesen. Bei dieser Versuchsreihe beobachtete man also eine primäre Virulenzverminderung nach der Passage durch die *Callithrix*, indem der vom Menschen stammende Parasit, der ursprünglich Meerschweinchen in 5 Tage tötete, dies nun erst nach einem Monate oder nur wenig früher tat. Eine zweite, noch intensivere Abschwächung erlitt das Virus im Organismus der Meerschweinchen, wie der Erfolg der Weiterimpfungen zeigt, welche den Tod der Tiere erst nach mehr wie 2 Monaten zur Folge hatten.

Die grosse Virulenz des menschlichen Parasiten für Meerschweinchen zeigte sich wieder bei der Uebertragung des Blutes von dem Patienten JOSE auf zwei dieser Tiere, welche nach wenigen Tagen starben. Bei einem dritten Versuche, in welchem ein Meerschweinchen infiziert wurde und mehr wie einen Monat am Leben blieb, war die Menge des übertragenen Blutes weniger als  $\frac{1}{2}$  cc, während ich von den beiden ersten Kranken je 1 bis 2 cc. in die Bauchhöhle der Meerschweinchen einspritzte.

Es muss hier die verschiedene Intensität der Infektion bei den einzelnen Patienten betont werden, welche es unmöglich macht, aus diesen Resultaten endgültige Schlüsse auf die Virulenz der Parasiten zu ziehen. So waren bei den ersten Patienten schon bei flüchtiger Untersuchung Parasiten im peripheren Blute nachzuweisen, während bei den anderen die Infektion nur durch Einimpfung empfindlicher Tiere nachgewiesen werden konnte.

lares aflajelados mostraram, nas culturas artificiais, fôrmas flajeladas com aspeto morfológico das critídias. Assim MYAJIMA obteve, nas culturas de piroplasma, fôrmas de flajelados que o pesquisador supõe serem fazes evolutivas daquele parasito. O mesmo rezulta das pesquizes de ROGERS e CH. NICOLLE, com a *Leishmania*, que daria, nas culturas, fôrmas flajeladas bem caraterísticas.

Por outro lado, os metodos modernos de citologia dos protozoarios vieram ainda, *maxime* nos trabalhos de HARTMANN e PROWAZEK, revelar um outro carater comum aos dois grupos de parasitos, hemosporídios e tripanozómidas. Referimo-nos a dualidade nuclear, bem nitida nos generos *Trypanosoma*, *Crithidia* e *Herpetomonas*, sendo aí o segundo nucleo, o locomotor, representado pelo blefaroplasto.

Nos hemosporídios, algumas vezes, aspeto morfológico analogo ao dos tripanozomos é encontrado numa fazee qualquer do ciclo evolutivo, conforme verificaram SCHAUDINN, nos merozoitos e esporozoitos da malária, e HARTMANN, naquelles e no microgámeta do proteozoma.

Quando assim não é, na auzencia de qualquer aparelho flajelar, não raro é possível verificar a dualidade de nucleos, mesmo em fôrmas de repouzo intraglobulares. E' o que acontece nas hemogregaríneas (V. PROWAZEK) no esporozoito da malária (ED. e ET. SERGENT), na *Lankesterella ranarum* (FRANÇA, BILLET e BRUMPT) no *Halteridium* (HARTMANN e WOODCOCK), no *Piroplasma bigeminum* etc. Ainda assim a autonomia e a delimitação dos hemosporídios, delles com os flajelados incluidos na antiga familia de tripanozomidas, parecia ter baze solida em condições biológicas caraterísticas, como fossem a multiplicação por meio de fôrmas esquizogónicas regulares e a constancia do parasitismo intra-celular. Estas duas condições, aliaz, acham-se ligadas por uma relação de dependencia, sendo a multiplicação esquizogonica, provavelmente, consequencia do parasitismo intra-celular (HARTMANN). Nem faltam aqui, no processo de multiplicação, fôrmas de aproximação entre os tripanozó-

#### Verlauf der Krankheit bei Meerschweinchen und *Callithrix*.

Der Verlauf der Infektion mit *Schizotrypanum cruzi* bei Versuchstieren hängt besonders von der Herkunft des Parasiten ab. Als Regel gilt der rasche Tod der Tiere — nicht selten mit wenigen oder ganz fehlenden Parasiten im peripherischen Blute — bei der Infektion durch Conorhinen. Bei derselben Tierart kann jedoch bei späteren Uebertragungen das Leben länger erhalten bleiben und zwar bis zu 2 Monaten und länger bei Meerschweinchen und *Callithrix*. In solchen Fällen gibt es Perioden, in welchen die Parasiten im peripheren Blute zahlreicher erscheinen. Bei einigen Tieren beobachtete ich rasches Verschwinden der Parasiten von der Peripherie, was an die Krisen erinnert, welche bei Spirochätosen beobachtet werden. Eine andere, häufig wiederholte, Beobachtung betrifft den Tod der Tiere in einer Periode aktiver Schizogonie des Parasiten. Die Meerschweinchen zeigen in diesem Falle die Lungenkapillaren voll von Schizogonieförmigen, während gleichzeitig die Flagellaten im peripheren Blute abnehmen oder ganz fehlen.

Von Krankheitssymptomen, welche bei Versuchstieren beobachtet werden, müssen — neben Temperatursteigerungen, starker Abmagerung und Hypoglobulie — allgemeine, manchmal sehr beträchtliche Lymphdrüsenanschwellungen und Augenaffektionen, besonders Keratitis hervorgehoben werden. Letztere ist bei der *Callithrix* besonders häufig und bedingt nicht selten vollständigen Verlust des Sehvermögens. Endlich erwähne ich den häufig beobachteten Tod des Tieres unter Konvulsionen.

#### Allgemeine Betrachtungen.

##### 1. KLASSIFIKATION.

Das Bestehen engerer phylogenetischer Beziehungen zwischen den Trypanosomen und den intraglobulären Blutparasiten wurde zuerst 1904 durch die denkwürdigen Forschungen aufgedeckt, welche SCHAUDINN über den Entwicklungszyklus des *Haemoproteus noctuae* und *Leukocytozoon Ziemanni* machte. In diesen

midas e os hemosporídios. Assim temos como aperfeiçoamento a cizão binária do *Trypanosoma brucei* e de outras espécies, a cizão múltipla do *Trypanosoma lewisi*, nos órgãos internos com aspeto de rozeacas, cujas unidades são em numero variavel; e tambem no *Trypanosoma rotatorium*, no sangue periferico, a divizão em 4 ou mais unidades, realizada em organismos arredondados (observação inedita no Instituto de Manguinhos).

Nos hemosporídios, a ausencia de aparelho flajelar, que muitas vezes tem representação parcial no blefaroplasto, significa na opinião de HARTMANN, um fenomeno de redução, dependente da vida intracelular do parasito. Nesse ponto o *Haemoproteus*, pela alternancia de fazes intraglobulares com blefaroplasto e ausencia de flajelo e de fórmulas flajeladas no plasma, representa transição, bem caracteristica, entre os tripanozomos e os hemosporídios.

Estes fatos e outros que não referimos, interpretados em demoradas considerações (*Archiv. für Protistenkunde*, 1908) levaram HARTMANN a modificar a classificação de protozoários, introduzindo na sub-classe de flejelados a nova ordem de *Binucleata*. Nesta ficam incluídos em diversas familias, os parasitos hemáticos que anteriormente formaram o grande grupo dos hemosporídios e os flajelados que, antigamente, formavam a familia dos tripanozomos.

O parasito que estudamos vem trazer a essa modificação da systematica apoio inabalavel, visto representar, entre os tripanozomos típicos e os protozoários incluídos no genero *Plasmodium*, forma intermediária bem caracterizada. Nelle, realmente existem condições biológicas, alternantes nas diversas fazes do ciclo, pertencentes aos 2 grupos de parasitos. Ao em vez da cizão binária, encontrada na maioria de tripanozomos ou da divizão múltipla irregular do *Trypanosoma lewisi* temos aqui multiplicação por esquizogonia típica e constante, sempre constituída do mesmo numero de individuos. Este processo mais aperfeiçoado de multiplicação se relaciona com a fase intracelular do parasito.

zeigte der hervorragende Forscher für *Haemoproteus*, dass im Organismus der Wirbeltiere ein Wechsel von intraglobulären, geissellosen Ruheformen mit frei im Plasma lebenden Flagellaten besteht. Aus einer oogamen Befruchtung von Geschlechtselementen mit typischen Halteridienformen entsteht im *Culex pipiens* ein Ookinet, dessen weitere Entwicklung zu geiseltragenden Parasiten führt. Bei *Leucocytozoon Ziemanni* erzeugte der Ookinet durch multiple Teilung Organismen von Spirochätenform mit einer derjenigen von typischen Trypanosomen vollständig gleichen Morphologie.

Sehr häufig bestritten, ohne dass ihre Unrichtigkeit bisher bestimmt erwiesen wäre, zeigten die Beobachtungen von SCHAUDINN die enge Verwandtschaft zwischen den Trypanosomen und der Gruppe von Protozoen des Blutes, die bisher als, scheinbar gut umschriebene, selbständige Gruppe unter den Namen *Haemosporidien* vereinigt wurden.

Das tatsächlich Richtige in diesen Beobachtungen wurde bald durch andere Forschungen erwiesen, nach welchen intracelluläre, geissellose Protozoen in künstlichen Kulturen geiseltragende Entwicklungsstadien von *Leptomonas*-Form zeigten. So erhielt MIAJIMA in Kulturen von Piroplasmen Flagellatenformen, welche dieser Forscher für Entwicklungsstadien des Parasiten hielt. Ebenso ergibt sich aus den Untersuchungen von ROGERS, LEISHMAN und Ch. NICOLLE über *Leishmania* das Auftreten von gut charakterisierten geiseltragenden Formen.

Auf anderer Seite erwiesen die neuen cytologischen Methoden, besonders in den Arbeiten von HARTMANN und V. PROWAZEK, ein neues Charakteristikum, welches beiden Parasitengruppen, den *Haemosporidien* und *Trypanosomiden* gemein ist.

Es ist dies die Zweizahl der Kerne, welche deutlich bei den Gattungen *Trypanosoma*, *Crithidia*, *Leptomonas* und *Herpetomonas* hervortritt, bei welchen der zweite lokomotorische Kern durch den Blepharoplasten vertreten ist.

Bei den *Haemosporidien* finden sich manchmal denjenigen von Trypanosomen analoge Bildungen in irgend einer Phase des Entwicklungskreises, wie SCHAUDINN bei dem Mero-

Na evolução no sangue apresenta o parasito uma primeira fase intraglobular, na qual os organismos iniciais, aflajelados, ~~que~~ ora, mostram nucleo unico, achando-se nestes o blefaroplasto incorporado ao nucleo principal, ora são vistos já com dualismo nuclear. A' fase intraglobular, na qual tem lugar, de regra, a formação do aparelho flajelar completo, segue-se outra de flajelados livres no plasma, na qual a morfologia do parasito é inteiramente semelhante á dos tripanozomos. Em rezumo: processo de multiplicação por esquizogonia e parasitismo intracelular, de um lado, do outro, vida livre no plasma, com organização estrutural analoga á de qualquer especie do genero tripanozomo, constituem dois aspetos biologicos, reunidos no mesmo parasito, que caracterizam grupos de protozoarios distanciados nas classificações anteriores — hemosporídios e tripanozomos, reunidos agóra na mesma ordem dos *Binucleata*, pela sistemática de HARTMANN.

Julgámos ainda que o processo de multiplicação por esquizogonia, com ausencia de divisão longitudinal binaria, aliado á fase intraglobular, deve determinar a criação de um novo genero, na familia *Trypanosomidae*, porquanto nenhum tripanozomo conhecido apresenta, reunidos, aquellas condições biologicas. Além de que, as grandes dimensões do blefaroplasto deste flajelado, constituem característica morfologia que bem o distancia das especies conhecidas.

MESNIL e BRIMONT, para um parasito intraglobular do *Cholopus didactylus*, crearam o genero *Endotrypanum*, em virtude do aspeto morfologico, proximo do dos tripanozomos e da vida intracelular. Não surpreenderam qualquer forma livre do parasito e nem conhecem outra fase de evolução. Não seria aceitavel, só pela condição de vida intraglobular comum, colocar nosso flajelado nesse genero, porquanto delle conhecemos características biologicas que mais autorizam a criação de genero novo. E só na hipoteze de ser verificado, para o parasito de MESNIL, uma fase flajelada livre no plasma e a multiplicação esquizogonica, deverá o genero *En-*

und Sporoziten der Malaria und HARTMANN bei denselben und den Microgameten von *Proteosoma* feststellte. Selbst beim Fehlen jedes Geisselapparates lassen sich, nicht selten sogar bei intraglobulären Ruhezuständen, doppelte Kerne erkennen. Dies geschieht bei den Haemogregarinen (v. PROWAZEK), bei den Sporoziten der Malaria (ED. und ET. SERGENT), bei *Lankesterella ranarum* (FRANÇA, BILLET und BRUMPT), bei *Halteridium* (BERLINER und WOODCOCK), bei *Piroplasma bigeminum* (BREINL) u. s. w. Trotzdem schien die Autonomie der Haemosporidien und ihre Abgrenzung von den zur früheren Familie der Trypanosomen gehörigen Flagellaten in biologischen Charakteren festbegründet; es sind dies die Vermehrung durch regelmässige Schizogonie und der beständige intracelluläre Parasitismus. Diese Charaktere stehen übrigens nach HARTMANN in einem Abhängigkeitsverhältniss, indem die Vermehrung durch Schizogonie wahrscheinlich eine Folge des Zellparasitismus ist. Es finden sich aber auch bei dieser Vermehrungsweise Annäherungen zwischen Trypanosomiden und Haemosporidien. So haben wir als eine Weiterführung der Zweiteilung des *Trypanosoma brucei* und anderer Arten die multiple Teilung des *Trypanosoma levisi* in den inneren Organen, in Form von Rosetten, deren Individuenzahl wechselt, ebenso bei *Trypanosoma rotatorium* im peripherischen Blute einen Zerfall in vier oder mehr Individuen nach Abrundung des Organismus (unveröffentlichte Beobachtung aus dem Institute von *Manguinhos*).

Bei den Haemosporidien bedeutet die Abwesenheit eines Geisselapparates, der häufig durch den Blepharoplasten teilweise repräsentiert wird, nach der Ansicht von HARTMANN ein Reduktionsphänomen als Folge der intracellulären Lebensweise der Parasiten. In dieser Hinsicht bildet *Haemoproteus* durch den Wechsel intraglobulärer Phasen (mit Blepharoplast, aber ohne Geissel) und geisseltragender Plasmaformen einen ausgesprochenen Uebergang von *Trypanosomen* zu *Haemosporidien*.

Diese und andere, hier nicht aufgeführte Tatsachen, welche er im Archiv für Protisten-

*dotrypanum* ser preferido ao que adotamos para nosso parasito.

O *Endotrypanum Schaudinni* binucleado intraglobular, é, com muita lojica, considerado pelos autores como forma intermediaria entre os tripanozomos e os hemosporídios, constituindo tambem pela morfologia e pelo parazitismo intracelular, um poderoso argumento em favor das idéas de SCHAUDINN sobre as estreitas relações filogeneticas entre os tripanozomos e o antigo grupo de hemosporídios.

## II. DIMORFISMO SEXUAL.

A existencia nos tripanozomos, de diferenciações morfolojicas, ligadas á dualidade sexual, permanece ainda, apesar de numerosas pesquisas sobre o assunto, objeto de opiniões diverjentes. Foram os trabalhos de SCHAUDINN, que despertaram a atenção dos pesquisadores para a existencia de diferenças sexuais, no início do ciclo evolutivo destes flajelados no organismo do inseto transmissor. No halterídio, porém, o diferente aspeto morfolojico dos gametos, sexualmente bem caracterizados, não oferece margem á discussão.

Nos tripanozomos, quem primeiro registrou a dualidade de sexos foi V. PROWAZEK no *Trypanosoma lewisi*. Aqui, no estomago do *Haematopinus spinulosus*, a morfologia do flajelado sofre modificações notaveis, que mais acentuam o diformismo do parasito, já existente no sangue do rato, e que corresponde á dualidade de sexos. V. PROWAZEK admite 2 sexos, considerando ainda duvidosa a existencia das formas indiferentes. MINCHIN, em longas pesquisas sobre o *Trypanosoma gambiense*, tambem conclue pela existencia de dois aspetos morfolojicos do tripanozomo no sangue do vertebrado, verificando ainda a permanencia desse dimorfismo, na fase inicial da evolução no tubo dijestivo da *Glossina palpalis*.

Diverjentes são as concluzões de BREINL e MOORE em diversas especies de tripanozomos: *gambiense*, *equiperdum*, *lewisi*. Para esses autores, si algum fenomeno de fecundação ocorre nos tripanozomos, consistiria elle em uma ação do blefaroplasto sobre o nucleo

kunde (1908) eingehend auseinandersetzte, be-wogen HARTMANN, die Klassifikation der Protozoen abzuändern, indem er in die Unterklasse der Flagellaten die neue Ordnung der *Binucleaten* einreichte. Diese umfasst in verschiedenen Familien die Blutparasiten, welche früher die grosse Gruppe der *Haemosporidien* bildeten, nebst den Flagellaten, welche früher in die Familie der *Trypanosomen* gestellt wurden.

Der hier studierte Parasit bringt für diese Modifikation der Systematik eine feste Stütze, indem er eine deutliche Uebergangsform zwischen den typischen *Trypanosomen* und dem Genus *Plasmodium* bildet. In der Tat finden sich hier in den verschiedenen Entwicklungsphasen abwechselnd biologische Zustände, welche beiden Parasitengruppen angehören. An Stelle der Zweiteilung, wie sie bei der Mehrzahl der *Trypanosomen* vorkommt und der unregelmässigen multiplen Teilung des *Trypanosoma lewisi* haben wir hier eine Vermehrung durch typische und konstante Schizogonie, bei welcher stets eine bestimmte Zahl gleichartiger Individuen gebildet wird. Diese höchste Vervollkommnung des Vermehrungsprozesses steht in Beziehung zu einer intracellulären Phase der Parasiten. Bei seiner Entwicklung im Blute zeigt derselbe zuerst eine intraglobuläre Phase von geissellosen Organismen, welche bald einen einzigen den Blepharoplast einschliessenden Kern zeigen, bald einen doppelten Kern aufweisen. Auf eine intraglobuläre Phase mit — gewöhnlich vollständigem — Geisselapparat folgt eine andere im Plasma, welche morphologisch völlig den *Trypanosomen* gleicht. Es bilden also auf einer Seite Vermehrung durch Schizogonie und intracellulären Parasitismus, auf der anderen freies Leben im Plasma mit einer Struktur, welche einer beliebigen Art des Genus *Trypanosoma* entspricht, bei einem und demselben Parasiten zwei biologische Erscheinungsformen, welche sonst für zwei Protozoengruppen (*Haemosporidien* und *Trypanosomen*) charakteristisch sind; diese, in früheren Klassifikationen getrennt, werden jetzt durch die Einteilung von HARTMANN in derselben Ordnung der *Binucleaten* vereinigt.



principal, realizada pela imigração de parte da substancia do primeiro para o interior do segundo. Este fenomeno representaria fato capital do ciclo do parasito no organismo do vertebrado.

BREINL e MOORE consideram a diversidade morfolojica dos tripanozomos no sangue como exprimindo estadios consecutivos de crescimento do flajelado, não encontrando, em qualquer das especies que estudaram, indicação alguma para a teoria do dimorfismo sexual.

Vejamos o que rezulta de nossas observações:

O dualismo morfolojico do *Schizotrypanum cruzi* apresenta-se muito nitido em todas as fazes do ciclo, tanto no vertebrado como no inseto transmissor. São diferenças fundamentais de estrutura, especialmente acentuadas nos aspetos da cromatina do nucleo principal e do blefaroplasto, sendo inaceitavel querer fazel-as dependentes do crescimento, quando presentes em dois organismos no mesmo estadio evolutivo. Assim é que nos merozoitos das fórmulas esquizogonicas do pulmão, um dos organismos, que devemos considerar merozoito femeo mostra, desde logo, o blefaroplasto distinto do nucleo principal e neste o cariozoma muito menor que nos organismos considerados machos, nos quais, neste estadio, a substancia do blefaroplasto ainda se acha confundida com a do nucleo principal.

Nas fórmulas intraglobulares e nos flajelados livres no plasma o mesmo diformismo se evidencia, espessando-se, como descrevemos, não só nas dimensões do plasma, caracter secundario, mas ainda na estrutura do blefaroplasto, que num dos cazos é munido de pequeno cariozoma esferico e no outro possui cariozoma maior, ovoide quasi sempre, transversalmente colocado. Na estrutura do nucleo existe a mesma dualidade de aspeto, sendo de registrar a menor quantidade de substancia cromatica na fórmula que consideramos femea. Os organismos jovens, cujos nucleos se apresentam com a cromatina disposta em longa faixa longitudinal, bem caracterizam esse diformismo.

Ich bin, wie schon eingangs erwähnt, der Ansicht, dass die Vermehrung durch Schizogonie, bei Fehlen einer einfachen Längsteilung, in Verbindung mit der intraglobulären Entwicklungsphase die Aufstellung eines neuen Genus in der Familie *Trypanosomidae* nötig macht, da kein bekanntes *Trypanosoma* die Vereinigung dieser beiden Zustände aufweist. Ausserdem liegt in den grossen Dimensionen des Blepharoplastes dieses Flagellaten ein morphologisches Kennzeichen, welches ihn von den früher bekannten Arten trennt.

MESNIL und BRIMONT bildeten für einen intraglobulären Parasiten des *Coloepus didactylus* ein neues Genus *Endotrypanum*, auf Grund der morphologischen Aehnlichkeit mit den Trypanosomen und der intracellulären Lebensweise. Sie trafen keine freie Form des Parasiten und kennen auch keinen anderen Entwicklungszustand. Es geht vorläufig nicht an — nur wegen des gemeinsamen Kennzeichens des intraglobulären Vorkommens — unseren Flagellaten jenem Genus einzureihen, da von demselben biologische Charaktere bekannt sind, welche die Aufstellung einer neuen Gattung begründen. Nur im Falle, dass beim MESNIL'schen Parasiten eine freie geisseltragende Blutf orm und eine Vermehrung durch Schizogonie nachgewiesen würden, müsste das Genus *Endotrypanum* dem von mir gewählten *Schizotrypanum* vorgezogen werden.

Das *Endotrypanum schaudinni* wird als intraglobulärer *Binucleate* mit vollem Recht von den Autoren als eine Uebergangsform von *Trypanosoma* zu den *Haemosporidien* angesehen; durch seine Morphologie und seinen intracellulären Parasitismus bildet es ebenfalls einen wichtigen Beweis zu Gunsten der Ideen von SCHAUDINN über die engen phylogenetischen Beziehungen zwischen den *Trypanosomen* und der bisherigen Gruppe der *Haemosporidien*.

## 2. SEXUELLER DIMORPHISMUS.

Trotz mannigfacher Untersuchungen über diese Frage bildet das Vorkommen verschiedener Trypanosomenformen als Ausdruck einer sexuellen Dualität noch immer den Gegenstand divergierender Ansichten. Durch die

No organismo do *Conorhinus* a dualidade morfológica mais notável é encontrada nas 2 formas das glândulas salivares, sendo uma delas estreita, munida de grande blefaroplasto e apresentando núcleo longo, disposto segundo o eixo longitudinal do parasito; a outra, de plasma mais largo, mostra menor blefaroplasto na extremidade posterior.

Não podemos, é claro, dos fatos observados nesse parasito, tirar conclusões gerais seguramente aplicáveis às espécies do gênero tripanozomo; certo, porém, os fenômenos biológicos aqui verificados não podem estar muito distantes dos análogos, ainda mal estudados, nos tripanozomos típicos.

### III. O SCHIZOTRYPANUM CRUZI NO ORGANISMO DO HEMIPTERO TRANSMISSOR.

As pesquisas fundamentais sobre a intervenção das moscas hematofagas, na etiologia das tripanozomíases dos grandes mamíferos, foram realizadas por BRUCE, em memoráveis trabalhos sobre o nagana. Já antes, viajantes em certas regiões da África e também os indígenas conheciam o efeito malféfico das picadas da mosca tse-tse; coube, porém, a BRUCE demonstrar experimentalmente a transmissão do parasito do nagana, *Trypanosoma brucei* pela *Glossina morsitans*.

Foi assim iniciado novo capítulo na história dos tripanozomos e aberta a via para numerosas pesquisas sobre esse assunto, do qual pontos importantes têm escapado, até agora, ao desejado esclarecimento.

A transmissão do plasmodio e do proteozoma pelos culicídeos indicava serem prováveis fenômenos evolutivos análogos nos tripanozomos. Desde as pesquisas de BRUCE, porém, aquela opinião foi abandonada, sendo substituída pela hipótese da transmissão do parasito ajindo os dípteros como simples veiculadores sem qualquer função biológica específica. A' tal conclusão levou o fato de ter BRUCE verificado que a *Glossina morsitans* só era transmissora dentro das primeiras 48 horas após a picada contaminante; observações recentes, porém, talvez mais exatas, vieram modificar a noção adquirida.

Arbeiten von SCHAUDINN wurde zuerst die Aufmerksamkeit der Forscher auf das Vorkommen sexueller Unterschiede bei *Haemoproteus* zu Anfang seines Entwicklungszyklus im Darne des Ueberträgers gerichtet. Beim *Halteridium* dagegen gestattet das verschiedene morphologische Bild der Gameten, welche deutlich zwei Geschlechtern entsprechen, keine weitere Diskussion.

Unter den *Trypanosomen* wurde die Zweigeschlechtlichkeit zuerst von PROWAZEK bei *Trypanosoma lewisi* angegeben. Bei diesem erleidet die Gestalt des Flagellaten im Magen des *Haematopinus spinulosus* deutliche Veränderungen, durch welche der Dimorphismus, der schon beim Blutparasiten der Ratte erkennbar ist und der Zweizahl der Geschlechter entspricht, noch deutlicher wird. V. PROWAZEK erkennt zwei Geschlechter an, während er das Vorkommen indifferenten Formen als noch zweifelhaft ansieht. Bei seinen eingehenden Untersuchungen über *Trypanosoma gambiense* gibt MINCHIN ebenfalls das Vorkommen zweier verschiedener Formen des *Trypanosoma* im Blute zu und konstatiert auch das Fortdauern dieses Dimorphismus im Anfange der Entwicklung im Darmkanale der *Glossina palpalis*.

Dagegen kommen BREINDL und MOORE in Beziehung auf *Trypanosoma gambiense*, *equiperdum* und *lewisi* zu entgegengesetzten Schlüssen; nach ihnen können Befruchtungsercheinungen, wenn sie bei Trypanosomen vorkommen, nur in einer Einwirkung des Blepharoplasts auf den Hauptkern bestehen, welche in der Einwanderung eines Teils der Substanz des ersteren ins Innere des zweiten bestünde. Diese Erscheinung bilde einen wichtigen Akt in der Entwicklungsreihe des *Trypanosoma* der Wirbeltiere.

BREINDL und MOORE sehen in der Verschiedenheit der Bluttrypanosomen nur den Ausdruck aufeinander folgender Wachstumsphasen, indem sie bei keiner der — von ihnen studierten — Arten Anzeichen eines sexuellen Dimorphismus auffanden. — Sehen wir nun, was aus meinen Beobachtungen hervorgeht:

Der morphologische Dualismus des *Schizotrypanum cruzi* zeigt sich sehr deutlich in allen Entwicklungsphasen, sowohl beim Wir-

O descobrimento do tripanozômo da molestia do sono determinou também, pela maior importancia do assunto, visto tratar-se de molestia humana, numerosas investigações. Dellas vão rezultando, todos os dias, novos conhecimentos, sendo de esperar, seja brevemente rezolvido o importante problema.

Coube a BRUCE e CASTELLANI verificar experimentalmente o papel transmissor da *Glossina palpalls*, repetindo-se aqui fato similar ao da transmissão do nagana, pela *Glossina morsitans*, limitado o periodo infetante do diptero ás primeiras 48 horas apoz a picada contaminante.

Outros fatos, especialmente a prezença de tripanozomos no organismo de glossinas recém-capturadas, cujo tubo digestivo se apresentava vazio de sangue, lavaram alguns pesquisadores a admitir um ciclo evolutivo do flajelado no diptero transmissor.

Foram assim as observações de KOCH a respeito do *Trypanosoma brucei* e *Trypanosoma gambiense* no tubo digestivo de glossinas. Nestas KOCH distinguiu diferenciações de fórmias que julgava ligadas á diversidade de sexos. Experimentando ainda com o *Trypanosoma gambiense*, KOCH verificou estádios nas glossinas *fusca* e *tachinoides*, de 10 a 20 dias apoz a refeição contaminante.

Similares rezultados deram as pesquisas de STUHLMANN e KUDICKE sobre o *Trypanosoma brucei* na *Glossina fusca*. Para estes autores a evolução do parazito teria inicio pela multiplicação das fórmias indiferentes no intestino posterior, caminhando o tripanozomo dali para o intestino anterior, aonde teria lugar a fecundação e formação dos pequenos parazitos inoculaveis ao vertebrado. O estádio último, porém, com parazitos na cavidade da tromba, só seria atinjido em 10% das glossinas em experiencia.

Os trabalhos de MINCHIN, GRAY e TULLOCH deram rezultados muito interessantes. Verificaram na *Glossina palpalis*, estádios evolutivos do *Trypanosoma gambiense*, até o 4.º dia apoz a injestão contaminante, sendo a evolução, no *proctodeum*, pela diferenciação morfica do parazito em 2 tipos, interpretados pelos autores como sexos diferentes. Apoz

beltiere, als auch beim übertragenden Insekte. Es handelt sich um fundamentale Struktur-differenzen, die sich besonders in der Form des Chromatins am Hauptkern und Blepharoplast aussprechen und sich nicht durch das Wachstum erklären lassen, da sie bei beiden Organismen im selben Entwicklungszustande vorkommen. So zeigt bei den Merozoiten der Schizogonieförmigen aus der Lunge einer derselben, den wir als weiblich ansehen, gleich zu Anfang den Blepharoplast vom Hauptkerne getrennt und in diesem ein viel kleineres Caryosom als bei den Formen, die ich für männliche halte; bei letzteren findet sich in dieser Phase die Substanz des Blepharoplasts noch mit derjenigen des Hauptkernes vereinigt. Auch bei den intraglobulären Formen und den freien Flagellaten im Plasma ist derselbe Dimorphismus deutlich erkennbar; er äussert sich, wie beschrieben, nicht nur in den mehr nebensächlichen, grösseren Verhältnissen des Plasma, sondern auch in der Struktur des Blepharoplasts, welcher in einem Falle ein kleines rundes — im anderen Falle ein grösseres, eiförmiges und fast stets quer-gelagertes Caryosom aufweist. Auch bei der Struktur des Kernes findet sich dieselbe Duplizität der Bildung, wobei die geringere Chromatinmenge bei einen, der als weiblich aufgefassten, Form hervorzuhoben ist. Die jugerdlichen Formen, deren Kerne das Chromatin in Form eines langen und längs gelagerten Bandes zeigen, lassen diesen Dimorphismus deutlich erkennen.

Im Organismus des *Conorhinus* zeigt sich die morphologische Dualität am deutlichsten bei den zwei Formen aus den Speicheldrüsen, indem die eine schmale einen grossen Blepharoplast und einen langen Kern aufweist, welcher der Längsachse des Parasiten entsprechend gelagert ist, während der andere, mit breiterem Plasmakörper am Hinterende, einen kleineren Blepharoplasten zeigt.

Ich kann natürlich aus den bei diesen Parasiten beobachteten Tatsachen keine allgemeinen Schlüsse ziehen, welche sich mit Sicherheit auf die Arten des Genus *Trypanosoma* anwenden liessen; doch können die in meinem Falle sehr deutlich beobachteten bio-

o 4.º dia, raramente depois do 5.º, os flajelados desapareceriam do intestino, não sendo encontrados em qualquer dos órgãos da glossina. Em experiências com *Stomoxys*, *Taeniorhincus* e outros dípteros, verificaram os pesquisadores fatos análogos, com mais rápido desaparecimento dos flajelados.

Nas tentativas de transmissão os resultados destes experimentadores não trazem ao assunto conclusões gerais decisivas. Só conseguiram infetar novos animais, fazendo-os picar pelas glossinas imediatamente após a injeção contaminante. MUNCHIN, argumentando com as próprias observações e com as de outros pesquisadores, conclue pela existência de ciclos evolutivos dos tripanozômos em hospedeiros específicos, não sendo a *Glossina palpalis* o transmissor natural do *Trypanosoma gambiense*, papel incumbido á *Glossina fusca*, segundo as experiências de KOCH.

De interesse foi ainda nesses trabalhos, a verificação da presença de 2 tripanozômos no tubo digestivo das glossinas em liberdade, *Trypanosoma grevi* e *T. tullochii*, muitas vezes confundidos, pelos pesquisadores, com estádios evolutivos dos tripanozômos dos grandes mamíferos e do *Trypanosoma gambiense*.

As investigações referidas, indicando seguramente o papel transmissor das moscas, falavam mais em favor da simples veiculação do flajelado pelo díptero. Realmente, nas tentativas de transmissão experimental, a função infetante do inseto só era exercida num pequeno espaço de tempo após a picada contaminante, o que parecia indicar a ausência do ciclo evolutivo. Outras observações, porém, vinham contradizer as que referimos, mostrando a deficiência dos conhecimentos nellas adquiridos. De fato, das investigações de BRUMPT, LÉGER, BILLET e KEYSSELITZ resulta o desenvolvimento dos tripanozômos dos peixes e das rãs no organismo de hiru-díneos, só evoluindo certas espécies de tripanozômos em determinadas sanguessugas, o que indicava a necessidade de condições biológicas especiais.

Por outro lado, trabalhos fundamentais de SCHAUDINN sobre o *Haemoproteus* e os de v.

lógicos das aparições não são muito diferentes das correspondentes, porém ainda pouco estudadas, que nos tipos de Trypanosomas ocorrem.

### III. DAS SCHIZOTRYPANUM IM ORGANISMUS DES CONORRHINUS.

Die grundlegenden Forschungen über die vermittelnde Rolle blutsaugender Fliegen bei Trypanosominfektionen wurden von BRUCE in seinen wertvollen Arbeiten über *Nagana* gemacht. Schon frühere Reisende in gewissen Gegenden Afrikas kannten ebensowohl, wie die Eingeborenen, die verderbliche Wirkung des Stiches der Tsetsefliegen, aber BRUCE zeigte zuerst durch Versuche die Uebertragung des Naganaparasiten, des *Trypanosoma brucei* durch die *Glossina morsitans*. So begann ein neues Kapitel in der Geschichte der Trypanosomen und es öffnete sich die Bahn für zahlreiche neue Untersuchungen über diesen Gegenstand; doch hat sich noch mancher wichtige Punkt der erwünschten Aufklärung entzogen. Die Entwicklungsgeschichte von *Plasmodium* und *Protozoa* bei den Mücken deutete die Wahrscheinlichkeit ähnlicher Entwicklungsphasen bei Trypanosomen an. Doch wurde diese Ansicht seit den Arbeiten von BRUCE verlassen und durch die Annahme ersetzt, dass die Fliegen bei der Infektion rein mechanische Ueberträger darstellten. Zu diesem Schlusse führte die Beobachtung von BRUCE, dass *Glossina morsitans* nur in den ersten 48 Stunden nach ihrer Infektion (durch Stechen eines kranken Tieres) die Krankheit übertrug, was indessen nach neueren und wohl genaueren Untersuchungen nicht zutrifft.

Auch die Entdeckung des *Trypanosoma* der Schlafkrankheit führte infolge der grossen Wichtigkeit des Gegenstandes — handelte es sich doch um eine Erkrankung des Menschen — zu zahlreichen Forschungen, die täglich unsere Kenntnisse erweitern, so dass man eine baldige Lösung dieses wichtigen Problems erwarten kann.

BRUCE und CASTELLANI war es vergönnt, die vermittelnde Rolle der *Glossina palpalis* festzustellen, wobei sich die bei der *Nagana*

PROWAZEK sobre o *Trypanosoma lewisi*, revelavam a existencia de ciclos sexuosos nos dipteros transmissores.

V. PROWAZEK verificou, no estomago do *Haematopinus spinulosus*, copulação entre individuos de sexos diferentes, com a formação de oocineto, do qual resultaria por processos de divizão hetero-polar semelhantes aos descritos por SCHAUDINN, flajelados do tipo critídias.

Os resultados de v. PROWAZEK foram confirmados nas investigações recentes de BALDREY (*Archiv. fur Protistenkunde*, 1909), destas resultando mais o fato importante da transmissão do *Trypanosoma lewisi* a um rato indene, por um *Haematopinus*, cuja refeição infetante tivêra lugar 10 dias antes. Nesta verificação de BALDREY regista-se um fato de transmissão experimental indireta, apoz estádios evolutivos sistematicamente estudados, ficando aí excluida a veiculação mecanica do flajelado.

Concludentes tambem de um ciclo evolutivo no invertebrado são as recentes experiencias de KLEINE, que verificou a transmissão do *Trypanosoma brucei* pela *Glossina palpalis*, decorrido o prazo minimo de 10 dias, desde a injeção contaminante. Ha que assinalar, nas investigações deste pesquisador, a auzenzia do poder infetante do diptero nos primeiros dias depois da picada, fato analogo ao da transmissão do plasmodio e do proteozoma, cuja evolução nos culcídias só se completa apoz determinado tempo. Nas experiencias sobre o *Trypanosoma gambiense* os resultados de KLEINE são tambem decizivos, verificando o poder infetante das glossinas 20 dias depois de contaminadas, permanecendo infetantes indefinidamente. KLEINE acredita na existencia de fase sexual nos hospedeiros intermediarios, e descreve estádios morficos diversos do parazito, desde o intestino posterior, onde a evolução teria inicio, até as fórmias encontradas na tromba, inoculaveis nos vertebrados.

Os resultados de E. ROUBAUD, membro da missão de estudos da molestia do sono no Congo francez, registram conhecimentos

gemachte Beobachtung wiederholte, indem die Uebertragung sich auf die ersten 24 Stunden nach der infizierenden Blutaufnahme beschränkte.

Neuere Beobachtungen — besonders das Vorkommen von Trypanosomen im Organismus frisch gefangener und kein Blut enthaltender Glossinen — führten andere Forscher zur Annahme eines Entwicklungszyklus des Flagellaten im Ueberträger. So war es bei den Beobachtungen von KOCH über das Verhalten von *Trypanosoma brucei* und *gambiense* im Verdauungstrakte der Glossinen, wobei er Formenunterschiede feststellte, welche er auf einen sexuellen Dimorphismus zurückführte. Indem er weiter mit *Trypanosoma gambiense* experimentierte, fand KOCH 10-20 Tage nach der Aufnahme infektiösen Blutes Entwicklungsstadien bei *Glossina fusca* und *tachinoides*.

STUHLMANN und KUDICKE erhielten ähnliche Resultate bei ihren Untersuchungen über das Verhalten von *Trypanosoma brucei* in der *Glossina fusca*. Nach diesen Autoren beginnt die Entwicklung durch Vermehrung der indifferenten Formen im Hinterdarne, von wo aus sie nach dem vorderen Abschnitte desselben auswandern, woselbst die Befruchtung und Bildung kleiner, auf Wirbeltiere übertragbarer Parasitenformen stattfinden soll. Doch soll das Endstadium — kleine Flagellaten im Innern des Rüssels — nur bei 10% der benützten Glossinen erreicht werden.

Die Arbeiten von MINCHIN, GRAY und TULLOCH ergaben sehr interessante Resultate. Sie fanden nämlich bei der *Glossina palpalis* Entwicklungsstadien des *Trypanosoma gambiense* bis 4 Tage nach der Aufnahme parasitenhaltigen Blutes, wobei die Entwicklung im Proktoäum mit dem Auftreten zweier Typen begann, welche nach den Autoren verschiedenen Geschlechtern entsprechen. Nach dem vierten, oder nur selten, nach dem fünften Tage verschwanden die Flagellaten aus dem Darne der Glossinen und wurden auch nirgends in den anderen Organen gefunden. Bei Versuchen mit *Stomoxys*, *Taeniorhynchus* und anderen Zweiflüglern machten sie ähnliche Beobachtungen, wobei indessen die Flagellaten noch rascher verschwanden. Die

novos do mais alto interesse, chegando o autor, sobre alguns pontos do assunto, a conclusões de grande importancia.

Este autor considera 3 modalidades no mecanismo de transmissão dos tripanozomos pelas glossinas:

1. Transmissão direta, imediata, na qual as glossinas ajiriam como lancetas inoculadoras.
2. Transmissão indireta, apoz um periodo de evolução mais demorada, *sem fenomeno sexual*; caminhando nesta o flajelado do intestino posterior, séde de multiplicação ativa, para o *proctodaeum*, e para o canal da tromba.
3. Finalmente, evolução de natureza muito especial, realizada em parasitos morfolojicamente diferenciados, prezos ás paredes internas da tromba.

Nesta ultima modalidade supõe o autor a ocurencia de fenomenos de autogamia, analogos aos descritos nas amebas e em outros protozoarios; delles, porém, não encontrámos, nas descrições, demonstração convincente.

ROUBAUD considera a multiplicação ordinaria dos tripanozomos, verificada no tubo dijestivo de todas as glossinas, alimentadas em animais contaminados, como culturas do parasito, identicas ás obtidas no meio artificial de agar-sangue.

Neste ponto é interessante comparar os resultados observados com diversas especies de tripanozómos (*brucei*, *gambiense*, *dimorphon*, *congolense*, *cazalboui*, etc.), verificando-se, assim, que o tempo de permanencia destas especies no tubo dijestivo das moscas é muito variavel, algumas das especies tendo aí pouco tempo de vida, quando outras perduram, em atividade e em multiplicação, até que dezapareçam todos os detritos da dijestão do sangue. De demoradas pesquisas conclue ROUBAUD pela auzencia de migração, das fórmias de cultura, do intestino médio para o anterior e para a tromba, não passando ellas tambem para a cavidade geral ou para qualquer outro orgam da glossina. Assim pois, não serão fórmias que possam infetar,

Uebertragungsversuche dieser Autoren gestatten keine entscheidende Schlüsse, da sie Tiere nur dann infizieren konnten, wenn sie dieselben durch Glossinen stechen liessen, welche soeben infektiöses Blut aufgenommen hatten. Gestützt auf eigene und fremde Beobachtungen schliesst MINCHIN auf das Vorkommen eines Entwicklungskreises der Trypanosomen bei spezifischen Zwischenwirten. Für das *Trypanosoma gambiense* wäre die *Glossina palpalis* nicht der natürliche Ueberträger, während diese Rolle nach den Versuchen von KOCH der *Glossina fusca* zufiele.

In diesen Arbeiten interessiert uns noch das Auffinden zweier Trypanosomen (T. GRAYI und T. TULLOCHI) im Darne frisch eingefangener Glossinen, welche von früheren Forschern häufig mit Entwicklungsstadien von *Trypanosoma gambiense* und verschiedenen Arten aus grossen Wirbeltieren verwechselt wurden.

Obgleich die besprochenen Untersuchungen die Rolle der Fliegen als Ueberträger völlig bestätigten, sprachen sie doch mehr zu gunsten einer einfachen mechanischen Uebertragung der Flagellaten. In der Tat beschränkte sich bei den Uebertragungsversuchen die Funktion der Insekten als Krankheitsvermittler auf eine kurze Frist nach dem Stechen eines infizierten Tieres, was das Bestehen eines Entwicklungszyklus auszuschliessen schien. Diesen Beobachtungen wurde jedoch durch andere widersprochen, welche die Mangelhaftigkeit jener Befunde zeigten. So ging aus den Untersuchungen von BRUMPT, LEOER, BILLET und KEYSSELTZ eine Entwicklung von Fisch- und Froschtrypanosomen im Organismus von *Hirudineen* hervor, wobei sich jede Art nur bei bestimmten Blutsaugern entwickelte, was die Notwendigkeit besonderer biologischer Bedingungen beweist. Andererseits zeigten die fundamentalen Arbeiten von SCHAUDINN über *Hämoproteus* und diejenigen von PROWAZEK über *Trypanosoma lewisi* das Vorkommen sexueller Entwicklungsreihen in den übertragenden Insekten. PROWAZEK fand im Magen von *Hämatopinus spinulosus* eine Kopulation zwischen Individuen verschiedenen Geschlechtes mit darauffolgender Bildung eines *Ookineten*, von wel-

por picada, os vertebrados sensíveis. Os aspétos destes flajelados não são semelhantes aos encontrados nas culturas do *Trypanosoma lewisi*, não se verificando os estádios em criticídias; acredita o autor ser esse fato peculiar aos tripanozomos patojénicos.

Lembradas essas experiencias, no intuito de estabelecer paralelo entre ellas e os resultados de nossos trabalhos, devemos referir ainda a opinião divergente de alguns pesquisadores, especialmente a de NOVY e MAC NEAL, a de BREINL e MOORE, a de PATTON e a de ROSS.

NOVY e MAC NEAL contestaram os trabalhos de SCHAUDINN sobre o Hemoproteo, opinando, a principio, que se tratava de simples cultura de um tripanozomo da *Athene noctuae* no culex; mais tarde, depois da verificação, multiplas vezes repetida, de flajelados no trato intestinal de insetos, sugadores de sangue ou não, aquelles pesquisadores passaram a interpretar as fórmas flajeladas de SCHAUDINN como sendo parasitos naturais do culex, sem qualquer relação com os hemoparasitos da *Athene noctuae*.

Na infecção natural de hematofagos por flajelados das especies criticídia e herpetomonas, NOVY e MAC NEAL encontram a cauza de erro em que supõem incididos outros pesquisadores, descrevendo o desenvolvimento de tripanozomos de vertebrados no organismo dos insetos.

BREINL e MOORE julgam que o ciclo vital completo de um tripanozomo é realizado no organismo dos vertebrados. Bazea-se essa opinião na presença de corpos de resistencia nos órgãos de animais infetados, sendo o aparecimento dellas consecutivo a uma ação do blefaroplasto sobre o nucleo principal. Praa demonstrar ser dispensavel, na evolução dos tripanozomos, uma fase sexuada em invertebrados, lembram o caso da durina, tripanozomiazé transmitida pelo coito.

PATTON, que tem trazido grande contribuição ao estudo de flajelados do tubo digestivo de insetos sugadores, acredita que estes exercem, na transmissão dos tripanozomos de vertebrados, o papel simples de veicula-

chem durch eine, der von SCHAUDINN beschriebenen ähnliche, heteropolare Kernteilung Flagellaten von *Crithidia*-typus erzeugt werden.

Die Befunde von PROWAZEK wurden bestätigt durch neuere Untersuchungen von BALDREY (Arch. für Protistenk., 1909); diese ergaben auch die wichtige Tatsache der Uebertragung des *Trypanosoma lewisi* auf normale Ratten durch Läuse, welche 10 Tage vorher infektiöses Blut gesogen hatten. Dieselben Beobachtungen erweisen auch die indirekte experimentelle Uebertragung — nach den systematisch studierten Entwicklungszuständen —, wobei eine mechanische Uebertragung des Flagellaten ausgeschlossen ist.

Auch die neueren Untersuchungen von KLEINE lassen auf einen Entwicklungszyklus beim Ueberträger schliessen; derselbe beobachtete die Uebertragung des *Trypanosoma brucei* durch die *Glossina palpalis* nach einer Minimalzeit von 10 Tagen nach der Aufnahme infektiösen Blutes. Dabei muss auch das Fehlen der Infektiosität der Fliege in den ersten Tagen hervorgehoben werden, in Uebereinstimmung mit der Uebertragung von *Plasmodium* und *Protozoa*, zu deren vollständiger Entwicklung bei den Mücken eine bestimmte Zeit nötig ist. Auch bei den Versuchen über *Trypanosoma gambiense* waren die Ergebnisse von KLEINE entscheidend; er konstatierte die Infektiosität der Glossinen 20 Tage nach der Blutaufnahme; dieselbe erhielt sich unbeschränkte Zeit. KLEINE glaubt an das Vorkommen sexueller Phasen bei Trypanosomen in den Zwischenwirten und beschreibt verschiedene Parasitenformen, von denjenigen im Hinterdarne — wo die Entwicklung beginnen soll — bis zu den Formen, welche im Rüssel vorkommen und sich auf Wirbeltiere übertragen lassen.

Auch die Versuche von E. ROUBAUD, Mitglied einer Mission zum Studium der Schlafkrankheit im französischen Congo-Gebiete, ergaben wissenschaftliche Resultate von höchstem Interesse. Derselbe erörtert drei Modalitäten des Mechanismus bei der Uebertragung der Trypanosomen durch Glossinen: 1. Direkte, unmittelbare Uebertragung, bei welcher die Glossinen als Inokulationsinstrument die-

dores. Opinião idêntica é a de ROSS, que verificou, nas larvas e ninfas de culicíidas, flajelados do género *critidia*.

Vamos concluir agora das nossas investigações:

Experimentando com larvas creadas no laboratório e tendo excluído a infecção hereditária de flajelados nellas, nossos resultados escapam a objecção de ser possível aqui tratar-se de flajelados naturais do hemiptero. Além de que, larvas testemunhas eram alimentadas em animais normais e nellas nunca encontramos parasitos.

As experiencias testemunhas tornaram-se necessárias, *maxime* por termos verificado a a presença de flajelados, no intestino médio, da quasi totalidade de conorrinos, colhidos nas habitações, o que levava a crêr fossem elles parasitos naturais do inseto. Em verdade, não estamos, por enquanto, habilitado a decidir sobre esse ponto, sendo possível que os conorrinos, transmissores do *Schizotrypanum cruzi*, sejam naturalmente parasitados por flajelados do género *critidia*. Para explicar a infecção da totalidade de conorrinos por flajelados, admitindo que estes representam sempre estádios evolutivos do *Schizotrypanum*, fôra necessário supôr outro modo de contaminação do hemiptero, talvez a infecção das larvas pelos excrementos de hemipteros já infetados (LUTZ). Isso, porque a picada de vertebrados contaminados certamente não ocasionaria, com tanta constancia, infecção dos conorrinos. Verdade é que não existe diferença alguma morfolojica, entre os flajelados do tubo digestivo das larvas infetadas no laboratório e os dos conorrinos colhidos nas residencias humanas. Por outro lado, a inoculação em cobaias do material do intestino de larvas, experimentalmente contaminadas, forneceu-nos diversos resultados positivos, falhando algumas vezes, o mesmo acontecendo aos flajelados do intestino de insetos recém-capturados. Seja como fôr, embora devamos voltar a novas pesquisas para esclarecer amplamente a natureza dos flajelados do intestino de conorrinos em liberdade, nossas observações sobre o desenvolvimento do *Schizotrypanum* acham-se izentas de qualquer

nen. 2. Indirekte Uebertragung nach einer längeren Entwicklungsperiode, aber ohne geschlechtliche Phase, bei welcher der Flagellat — nach aktiver Vermehrung im Hinterdarme — nach dem Vorderdarme und dem Kanale des Rüssels auswandert. 3. Endlich, eine Evolution von besonderer Art, welche sich an, der Form nach verschiedenen, Parasiten vollzieht, die den inneren Wänden des Rüssels anhaften. Bei letzterem Modus vermutet der Autor das Vorkommen von Autogamie, analog mit derjenigen, die bei Amoeben und anderen Protozoen beschrieben ist; doch fand ich in den Beschreibungen keinen überzeugenden Nachweis desselben.

ROUBAUD sieht in der gewöhnlichen Vermehrung der Trypanosomen, die im Darmkanal aller an infizierten Tieren ernährten Glossinen gefunden wurde, eine Kultur des Parasiten, welche mit derjenigen übereinstimmt, welche man auf Blut-Agar erhält. Dabei ist es von Interesse, die Resultate zu vergleichen, die man bei verschiedenen Arten von *Trypanosoma (brucei — gambiense — dimorphon — congolense — cazalboui etc.)* erhält; man konstatiert dabei, dass die Zeit der Permanenz im Darmkanale der Fliegen bei den verschiedenen Arten sehr variiert, indem einige daselbst nur kurze Zeit leben, während andere volle Aktivität und Vermehrung zeigen, bis die Reste des verdauten Blutes verschwinden. Aus lange dauernden Untersuchungen schliesst ROUBAUD auf das Fehlen einer Migration der Kulturformen vom Mitteldarme nach dem Vorderdarme und dem Rüssel; ebensowenig sollen sie nach der Leibeshöhle oder einem anderen Organ der Glossinen wandern. Demgemäss wären es Formen, welche nicht durch den Stich auf Wirbeltiere verimpft werden können. Die Bilder dieser Flagellaten gleichen keineswegs denjenigen in den Kulturen von *Trypanosoma lewisi*, indem hier die Crithidiaform nicht gefunden wird. Dieses Verhältniss ist nach der Meinung des Autors den krankheitserzeugenden Trypanosomen eigentümlich.

Nach Rekapitulierung dieser Versuche, zum Zweck der Vergleichung derselben mit meinen Ergebnissen, muss ich noch einige abweichende Meinungen erwähnen, besonders die-



objeção, uma vez que fôram praticadas no laboratório em larvas aí nascidas.

Temos, em nossas experiencias, diversos resultados positivos de transmissão do *Schizotrypanum cruzi* pelo conorrino, larva ou adulto, 70 ou mais dias depois da injeção contaminante. O prazo minimo, até agôra verificado, para que o inseto se torne infetante, é de 70 dias; quanto ao tempo de duração do poder infeciozo não o avaliámos ainda, sendo todavia longo, confôrme rezulta de algumas experiencias. Fica, dest'arte, excluido o papel mecanico exclusivo do hemiptero, e mesmo que esse possa atuar como simples veículador na transmissão imediata do parasito, o que nunca verificámos, a função principal será de hospedeiro intermediario, no qual o flajelado passa por ciclo evolutivo, que se completa no prazo minimo de 70 dias.

No *Conorhinus*, o *Schizotrypanum cruzi* apresenta duas modalidades evolutivas bem distintas: uma dellas é constante e se observa sempre que o inseto suga vertebrado infetado, qualquer que seja. Desta o ultimo estádio é o de parasitos, com tipo de crithidias, do intestino médio. As fórmãs aqui encontradas são inteiramente analogas ás das culturas artificiais e as larvas, apesar de apresentarem os parasitos no intestino, não são infetantes para outros vertebrados. Pensámos ser esse um de desenvolvimento identico ao das culturas em agar-sangue, não tendo elle nenhuma importancia na transmissão do *Schizotrypanum*. Cazo analogo é o referido nos trabalhos de ROUBAUD; no nosso cazo porém, devido ás condições anatomo-fisiologicas especiais, os detritos da dijestão do sangue permanecem por muitos dias no intestino do conorrino sendo, por isso, longa a permanencia dos flajelados.

Não seria talvez inaceitavel a hipotese de que esse desenvolvimento representa a multiplicação das fórmãs indifferentes, admitindo com SCHAUDINN, a existencia dellas; ou será a multiplicação de fórmãs femeas não fecundadas.

Verificámos muitas vezes, a auzencia de migração dos flajelados, do intestino médio

jenigen von NOVY und MAC NEAL, BREINL und MOORE, PATTON und die von ROSS.

NOVY und MAC NEAL traten den Arbeiten von SCHAUDINN über *Haemoproteus* entgegen, indem sie zuerst glaubten, dass es sich nur um die Kultur eines Trypanosoma der *Athene noctuae* in den Mücken handle; später nach vielfach wiederholtem Auffinden von Flagellaten bei blutsaugenden und anderen Insekten — glaubten diese Forscher die Flagellatenformen von SCHAUDINN als natürliche Parasiten der Mücke — ohne irgendwelche Beziehung zu den Blutparasiten des Kauzes — auffassen zu dürfen.

In einer solchen natürlichen Infektion blutsaugender Insekten durch Arten von *Crithidia* und *Herpetomonas* suchen NOVY und MAC NEAL die Ursache der Irrtümer, in welche ihrer Meinung nach andere Forscher verfielen, wenn sie die Entwicklung von Wirbeltiertrypanosomen im Organismus von Insekten beschrieben.

BREINL und MOORE glauben, dass der vollständige Entwicklungskreis eines Trypanosomas im Organismus der Wirbeltiere stattfindet. Sie stützen ihre Meinung auf das Vorkommen von Widerstandsformen in den Organen der infizierten Tiere; das Auftreten derselben sei die Folge einer Einwirkung des Blepharoplasten auf den Hauptkern (Autogamie). Sie erinnern an den Fall der Dourine, bei welcher die Trypanosomen durch Coitus übertragen werden, um zu beweisen, dass im Entwicklungskreis der Trypanosomen eine sexuelle Phase im Innern des Ueberträgers entbehrlich ist.

PATTON, der vielfache Beiträge zur Kenntnis der Flagellaten aus dem Darne von Insekten geliefert hat, glaubt, dass letztere bei der Uebertragung der Wirbeltiertrypanosomen die Rolle bloss mechanischer Ueberträger spielen. Dieselbe Meinung hat ROSS, welcher bei Larven und Nymphen von Culiciden Flagellaten des Genus *Crithidia* fand.

Ich komme nun zu den Schlüssen aus meinen eigenen Untersuchungen: Da ich mit Larven arbeitete, die im Laboratorium gezüchtet waren, auch eine erbliche Uebertragung der Flagellaten ausgeschlossen hatte, so ent-

para as partes anteriores do tubo digestivo do inseto, examinando, logo apoz as refeições do *Conorhinus*, o conteúdo do intestino anterior. Aí não são encontradas, nesse momento, fórmãs de critídias o que deveria acontecer si a infeção do vertebrado fosse determinada pela acensão, no ato da picada, dos flajelados do intestino médio até a tromba.

De acôrdo com esses fatos, os estádios de critídias, no *Conorhinus*, nenhuma significação tem para a infeção do vertebrado; representam talvez, um retrocesso á condição larvaria primitiva, devido ás influencias do meio, podendo ainda servir, cazo haja infeção pelos excrementos, para manter a vida do protozoario nas gerações sucessivas de conorinos.

Da outra modalidade de evolução, que representa, a nosso vêr, o verdadeiro ciclo evolutivo do flajelado, eficaz na transferencia delle entre vertebrados, surpreendemos 4 estádios diversos: 2 no intestino anterior, representados pelos organismos da Est. 12, Fig. 78-82 e pela fórmula esquizogonica da Est. 12, Fig. 89, 1 na cavidade geral e o ultimo nas glandulas salivares.

Não conhecemos o determinismo do aparecimento destas fórmãs; nossas experiencias, porém, mostram serem as duas primeiras observadas, com frequencia, nas larvas alimentadas em *Callithrix*, inicialmente infetados pelo hemiptero, ao passo que não conseguimos obtel-as quando experimentando com larvas infetadas em cobaias. Por outro lado, nas tentativas de transmissão pelas picadas do inseto, verificámos fatos similares, isto é, o poder infetante das larvas contaminadas nos *Callithrix* e a auzencia delle nas nutridas em cobaias, cuja infeção era produzida por inoculação de sangue.

Raciocinando sobre esses rezultados, somos levado a admitir uma condição especial do flajelado, da qual dependeria a occurrência do ciclo evolutivo sexuado, no organismo do inseto trnsmissor. Para o *Schizotrypanum cruzi* aquella condição seria realizada no *Callithrix penicillata* e provavelmente no homem,

gehen meine Resultate dem Einwurfe, dass es sich um natürlich bei Hemipteren vorkommende Flagellaten handle. Ausserdem wurden andere Larven zur Kontrolle an gesunden Tieren ernährt, wobei immer die Parasiten fehlten.

Kontrollexperimente waren geboten, besonders, weil ich Flagellaten im Mitteldarme fast aller in Wohnungen gefangener Conorhinen fand, was dazu verleiten könnte, sie für natürliche Parasiten des Insektes anzusehen. In der Tat kann ich zur Zeit diese Frage nicht entscheiden, da es möglich ist, dass die Conorhinen, welche das *Schizotrypanum cruzi* übertragen, natürlich mit Flagellaten des Genus *Leptomonas* (*Crithidia*) infiziert sind. Zur Erklärung der Infektion sämtlicher Conorhinen durch Flagellaten — vorausgesetzt, dass diese Entwicklungsformen des *Schizotrypanum* darstellen — wäre es nötig, einen anderen Infektionsmodus bei den Wanzen anzunehmen, z. B. die Infektion der Larven durch die Exkremente bereits infizierter Individuen (LUTZ). Es ist nämlich kaum anzunehmen, dass das Stechen infizierter Wirbeltiere mit solcher Regelmässigkeit die Infektion der Conorhinen herbeiführen würde. Allerdings existiert kein Unterschied zwischen den Parasiten aus dem Darne im Laboratorium infizierter Larven und solcher von Conorhinen, die in menschlichen Wohnungen gefangen wurden. Andererseits ergab mir die Einimpfung von Material aus dem Darne experimentell infizierter Larven auf Meerschweinchen, neben einigen negativen, verschiedene positive Ergebnisse und dasselbe geschah bei Flagellaten aus dem Darne frisch gefangener Wanzen. Obwohl ich nun meine Untersuchungen wiederholen muss, um die Natur der Flagellaten aus dem Darne freilebender Conorhinen vollständig aufzuklären, so sind doch meine Beobachtungen über die Entwicklung des *Schizotrypanum* vollständig einwandfrei, da sie mit im Laboratorium gezüchteten Larven angestellt wurden.

Ich erhielt bei meinen Versuchen über die Uebertragung des *Schizotrypanum cruzi* durch *Conorhinus* im erwachsenen oder Larven-Zustande verschiedene positive Resultate

sendo estes os hospedeiros capazes de infetar conorrinos que se tornariam infetantes. Devemos aqui referir as nossas últimas observações a respeito da morfologia do parasito no organismo das cobaias. Nas primeiras investigações realizadas em *Callithrix* e cobaias, era constante e muito evidente o dimorfismo do flajelado, conforme referimos e vem demonstrado em nossos dezenhos; actualmente, porém, talvez devido a repetidas passagens pelo organismo de cobaias, os parasitos se apresentam, quasi sempre, com um unico aspecto morfico, não havendo agora a primitiva evidencia do dimorfismo.

Como explicar essa mudança na morfologia do parasito? Será uma adaptação lenta ao organismo da cobaia, resultando daí a predominancia de uma forma do esquizotripano, que seria a indiferente?

Devemos voltar a novas observações sobre esse fato, para dizer-delle com segurança.

A influencia de certa condição dos tripanozomos, no sangue dos vertebrados, sobre a infeção dos insetos, vem admitida nos resultados das pesquisas de KOCH. Este verificou tornarem-se infetantes as glossinas que sugavam vertebrados com pequeno numero de parasitos, ao passo que outras, alimentadas em animais com abundancia de tripanozômos, não adquiriam o poder transmissor. Assim, pois, nossa dedução, baseada em diversas experiencias, incide na daquelle observador.

De grande importancia foi a nossa verificação de parasitos na cavidade geral e nas glandulas salivares do conorrino. Retiravamos o liquido da cavidade, amputando as pernas ou pela punção, com tubos capilares, do abdome, não podendo sofrer duvida a observação. Os insetos que apresentavam formas parasitarias na cavidade geral mostraram, no intestino médio, formas de crithídias, aí não sendo visto nenhum parasito com blefaroplasto posterior ao nucleo principal. Quanto aos flajelados das glandulas salivares, apresentam aspecto morfologico muito especial, diverso do verificado em todos os outros estádios da evolução. Nenhuma duvida temos que sejam aquellas as formas infetantes dos

oder mehr Tage nach der infektiösen Blutaufnahme. Bis jetzt sind 10 Tage der kürzeste Termin, der nach meinen Feststellungen nötig war, um dem Ueberträger die Eigenschaft der Infektiosität zu verleihen; wie lange letztere anhält, kann ich noch nicht angeben, doch beweisen mehrere Versuche eine lange Dauer derselben.

Auf diese Weise wird bei *Conorhinus* die Rolle des mechanischen Ueberträgers ausgeschlossen; wenn derselbe auch als einfacher Träger des Virus funktionieren könnte, was ich niemals beobachtete, so bliebe doch seine Hauptrolle diejenige des Zwischenwirtes, in welchem der Flagellat einen Entwicklungskreis durchmacht, zu dessen Vollendung ein Minimum von 10 Tagen nötig ist. Das *Schizotrypanum cruzi* zeigt beim *Conorhinus* zwei deutlich verschiedene Arten der Entwicklung; eine derselben ist konstant und wird immer beobachtet, wenn das Insekt ein infiziertes Wirbeltier beliebiger Art sticht; ihr letztes Stadium besteht in Parasiten des Mitteldarms von *Leptomonas*-typus (*Crithidia*). Die hier gefundenen Formen stimmen vollständig mit solchen aus künstlichen Kulturen überein und die Larven sind für andere Wirbeltiere nicht infektiös, obwohl sie Parasiten im Darne aufweisen. Ich halte diese Entwicklungsart für gleichwertig mit derjenigen der Blut-Agar-Kulturen und ohne Bedeutung für die Uebertragung des *Schizotrypanum*. Es ist dies ein analoger Fall mit dem oben von ROUBAUD berichteten, jedoch bleiben, wegen besonderer anatomischer und physiologischer Bedingungen, die Residuen der Blutverdauung längere Zeit im Darne des *Conorhinus*, was die lange Permanenz der Flagellaten erklärt.

Wie mir scheint, ist die Hypothese nicht ohne weiteres abzulehnen, dass diese Entwicklungsart eine Vermehrung der indifferenten Formen darstellt (wenn man mit SCHAUDINN das Vorkommen solcher annimmt); es kann sich aber auch um eine Vermehrung unbefruchteter weiblicher Formen handeln.

Das Fehlen einer Ueberwanderung der Flagellaten aus dem Mitteldarme nach den mehr nach vorne gelegenen Partien des Darmkanales habe ich oftmals festgestellt, indem

vertebrados; julgámos, porém, necessario praticar novas pesquisas para melhor esclarecimento desta faze.

O outro ponto, sobre o qual devemos insistir, é a natureza da divizão nuclear nos tripanozômos. BREINL e MOORE, uzando aliaz processos seguros de fixação e de coloração, julgam que a divizão do nucleo principal dos tripanozomos é amitozica, nunca tendo verificado os aspêtos de mitoze referidos por V. PROWAZEK.

Estudando a multiplicação do parasito, no intestino do conorrino, tivêmos oportunidade de referir fazes de mitoze bem evidentes. Posteriormente, no sangue periférico de uma cobaia, observámos uma figura de mitoze do nucleo principal, que rezolve, pela sua clareza, definitivamente a questão. (Est. 12, Fig. 88). Aí se observam duas placas secundarias (placas filhas) de cromozomios, situadas sobre o fuзо de substancia acromatica; no centro deste é vizivel o filamento central, em cujas extremidades se encontram os dois centriolos. Trata-se ainda, nesse caso, de divizão precoce do nucleo, precedendo a schizogonia no pulmão.

Rezumindo:

- 1.º O *Schizotrypanum cruzi* apresenta, no organismo do conorrino, duas modalidades de desenvolvimento, representando a primeira simples cultura do parasito; a outra, provavelmente precedida de fenomenos sexuais não surpreendidos, será, talvez, o ciclo evolutivo, eficaz na transmissão entre os vertebrados.
- 2.º O *Conorhinus* é um verdadeiro hospede intermediario do *Schizotrypanum*, cujo ciclo é realizado num prazo minimo de 10 dias.
- 3.º Os flajelados, com tipo de critídias encontrados nos conorrinos em liberdade, podem representar estádios culturais do *Schizotrypanum* ou serão parasitos exclusivos do inseto.
- 4.º A occorrença do ciclo evolutivo sexuado, no organismo do conorrino, depende de condição, não explicada, dos flajelados no sangue dos vertebrados.

ich bei den Conorhinen kurz nach der Nahrungsaufnahme den Vorderdarminhalt untersuchte. Man findet hier zu solcher Zeit keine *Crithidien*-formen, wie es sein müsste, wenn die Ansteckung der Wirbeltiere beim Stiche durch das Aufsteigen der Flagellaten aus dem Mitteldarme nach dem Rüssel stattfände.

In Uebereinstimmung mit diesen Tatsachen haben die *Crithidien*-stadien im Conorhinus keine Bedeutung für die Infektion des Wirbeltieres; vielleicht repräsentieren sie ein Zurückkehren zu einem phylogenetisch ursprünglichen Zustande als Folge der Einflüsse des Mediums; dabei könnten sie, wenn es eine Infektion durch Exkremente gibt, dazu dienen, das Leben der Protozoen auch in auf einander folgenden Generationen von Conorhinen zu erhalten.

Die andere Entwicklungsart vertritt meines Erachtens den eigentlichen Entwicklungszyklus des Parasiten, der bei seiner Uebertragung auf Wirbeltiere zur Geltung kommt; ich habe von demselben vier verschiedene Stadien angetroffen: zwei im Vorderdarm, nämlich die runden Formen (Taf. 12, Fig. 78—82), und die Schizogonieform (Taf. 12, Fig. 89), ferner eine aus der Körperhöhle und die letzte aus den Speicheldrüsen.

Die veranlassenden Umstände des Auftretens dieser Formen kenne ich noch nicht, doch zeigen meine Versuche die Häufigkeit des Vorkommens der beiden ersten bei Larven, welche an — ursprünglich durch Wanzen infizierten — *Callithrix*-affen gefüttert wurden. Dagegen konnte ich sie nicht erhalten, wenn ich mit an Meerschweinchen infizierten Larven experimentierte. Andererseits beobachtete ich ähnliche Verhältnisse bei Versuchen durch den Stich der Conorhinen, nämlich die Infektiosität der Larven, welche durch die Aeffchen infiziert waren und das Fehlen einer solchen bei Larven, welche an — durch Blutinjektion infizierten — Meerschweinchen genährt wurden.

Beim Ueberlegen dieser Ergebnisse sehe ich mich veranlasst, einen besonderen Zustand der Flagellaten anzunehmen, von dem das Auftreten eines geschlechtlichen Entwicklungszyklus im Organismus des Ueberträgers ab-

Ao terminar, cumprimos o grato dever de afirmar o maior reconhecimento ao nosso mestre e Diretor Dr. GONÇALVES CRUZ, a cuja orientação devemos o resultado destas pesquisas. Somos ainda profundamente grato aos nossos mestres, Professores S. VON PROWAZEK e M. HARTMANN, de quem recebemos os melhores ensinamentos para conclusão deste trabalho. Também somos em extremo obrigado ao Dr. ADOLPHO LUTZ, cujo auxílio nos foi do mais alto proveito.

Tivemos sempre, como esforçado companheiro de trabalho na zona infestada pela nova espécie morbida, o Dr. BELISARIO PENNA, a quem devemos os inestimáveis proveitos de um auxílio eficaz.

hängt. Für das *Schizotrypanum cruzi* fände sich dieser Zustand bei *Callithrix penicillata* und wahrscheinlich beim Menschen; sind doch diese die Wirte, welche die Conorhinen infektiös machen können.

Hier muss ich auch meine letzten Beobachtungen über die Morphologie des Parasiten im Organismus der Meerschweinchen anführen. Bei den ersten Untersuchungen, welche an *Callithrix* und Meerschweinchen vorgenommen wurden, war der Dimorphismus der Flageliaten konstant und in die Augen springend, wie aus meiner Darstellung und den Zeichnungen hervorgeht; heute dagegen — vielleicht als Folge wiederholter Meerschweinchenpassagen — zeigen die Parasiten fast immer eine einzige Form, ohne den ursprünglichen auffälligen Dimorphismus. Wie erklärt sich diese Veränderung in der Morphologie des Parasiten? Ist es eine langsame Anpassung an den Meerschweinchenorganismus, durch welche das Vorwiegen einer Form des *Schizotrypanum*, nämlich der indifferenten, zustandekommt? Um dies mit Sicherheit zu beantworten muss ich meine Beobachtungen in Hinsicht auf diese Frage wieder aufnehmen.

Der Einfluss eines bestimmten Zustandes der Trypanosomen im Blute der Wirbeltiere auf die Infektion der Insekten wird in den Resultaten der Forschungen von KOCH zugegeben. Derselbe stellte fest, dass Glossinen infektiös wurden, wenn sie Blut von Wirbeltieren mit wenig Parasiten sogen, während andere, die an Tieren mit grosser Parasitenzahl ernährt wurden, die Uebertragungsfähigkeit nicht erwarben. So stimmt meine auf andere Experimente basierte Schlussfolgerung mit der jenes Forschers überein.

Sehr wichtig war die Feststellung des Vorkommens von Parasiten in den Speicheldrüsen und dem Lacunom der Conorhinen. Ich entnahm die Flüssigkeit des letzteren durch Abschneiden der Beine oder Punktion des Abdomens mittelst Capillaren, sodass die Beobachtung einwandfrei ist. Die Wanzen, welche Parasiten des Lacunoms zeigten, boten im Mitteldarm nur *Crithidien*-formen, bei Fehlen vom Parasiten mit hinter dem Haupt-

kern liegendem Blepharoplasten. Die Flagellaten der Speicheldrüsen geben ein ganz besonderes morphologisches Bild, welches sich von allen anderen Entwicklungsstadien unterscheidet. Es ist für mich zweifellos, dass dies die für Wirbeltiere infektiösen Formen sind; doch glaube ich, dass zur vollständigen Aufklärung dieser Phase noch weitere Untersuchungen nötig sind.

Ein anderer Punkt, auf den ich eingehen muss, ist die Art der Kernteilung bei den Trypanosomen. BREINL und MOORE, welche im Uebrigen eine zuverlässige Färbungs- und Fixierungstechnik gebrauchten, glauben, dass die Teilung des Hauptkernes bei den Trypanosomen amitotisch sei, da sie niemals die von v. PROWAZEK angegebenen Mitosebilder feststellen konnten. Beim Studium der Vermehrung des Parasiten im Darne des *Conorhinus* hatte ich Gelegenheit, sehr deutliche Mitosestadien zu erkennen. Später beobachtete ich im peripherischen Blute eine Mitosefigur des Hauptkernes, welche durch ihre Deutlichkeit die Frage definitiv entscheidet (Taf. 12, Fig. 88). Man bemerkt bei derselben zwei sekundäre Platten von Chromosomen (Tochterplatten), welche auf einer achromatischen Spindel liegen; im Zentrum derselben erblickt man den Zentralfaden, an dessen Enden die zwei Centriolen sichtbar sind. Es handelt sich auch in diesem Falle um eine frühzeitige Mitose des Kernes, welche der Schizogonie in der Lunge vorausgeht.

Wenn ich noch einmal resummiere, so zeigt:

1. Das *Schizotrypanum cruzi* im Organismus des *Conorhinus* zwei Arten der Entwicklung, von denen die erste eine einfache Kultur des Parasiten darstellt, während die

andere — wahrscheinlich durch nicht beobachtete sexuelle Vorgänge eingeleitete — vielleicht den richtigen Entwicklungszyklus zeigt, welcher bei der Uebertragung von Wirbeltier zu Wirbeltier in Tätigkeit tritt.

2. Ist der *Conorhinus* der eigentliche Zwischenwirt des *Schizotrypanum cruzi*, dessen Entwicklungskreis in einer Periode von 40 8 Tagen (im Minimum) abläuft.
3. Können die Flagellaten von *Crithidientypus*, welche in freilebenden *Conorhinus* vorkommen, Kulturstadien des *Schizotrypanum* darstellen oder ausschliessliche Insektenparasiten sein.
4. Hängt das Auftreten des sexuellen Entwicklungszyklus im Organismus der *Conorhinus* von noch unaufgeklärten Zuständen der Flagellaten im Blute der Wirbeltiere ab.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, unserem Direktor, Herrn Dr. GONÇALVES CRUZ meinen besten Dank auszusprechen. Seiner Leitung verdanke ich die Resultate meiner Untersuchungen.

Auch meinen Lehrern, den Herren Dr. S. von PROWAZEK und Dr. M. HARTMANN, von denen ich bei Vollendung dieser Arbeit vielfache Belehrung erhielt, bin ich sehr dankbar. Auch Herrn Dr. ADOLPH LUTZ, dessen Hilfe mir von grösstem Nutzen war, bin ich bestens verpflichtet.

In der Zone in welcher die neue Krankheitsform herrscht hatte ich beständig als Mitarbeiter Dr. BELISARIO PENNA, dem ich für seine unschätzbare Unterstützung meiner Nachforschungen verpflichtet bin.

## ESTAMPA 9

- Fig. 1. *Conorhinus megistus* BURM. transmissor de *Schizotrypanum cruzi*.  
Fig. 2. Cabeça do *Conorhinus*, vista de perfil, mostrando a tromba sugadora.  
Fig. 3. Último segmento abdominal do ♂.  
Fig. 4. Item da ♀.

*Nota* — Os traços entre os desenhos 3-4 dão os tamanhos naturais dos insetos ♂ e ♀

## TAFEL 9

- Fig. 1. *Conorhinus megistus*. BURM. Ueberträger des *Schizotrypanum cruzi*.  
Fig. 2. Kopf des *Conorhinus*, im Profil, den Saugrüssel zeigend.  
Fig. 3. Letztes Abdominalsegment des ♂.  
Fig. 4. Dasselbe des ♀.

*Anmerkung* — Die Striche zwischen den Zeichnungen 3 und 4 geben die natürliche Grösse beider Geschlechter an.

MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ  
TOMO I - 1909

ESTAMPA 9

O<sub>1</sub>H<sub>1</sub>

4

ASFRS LVA  
ad nã de

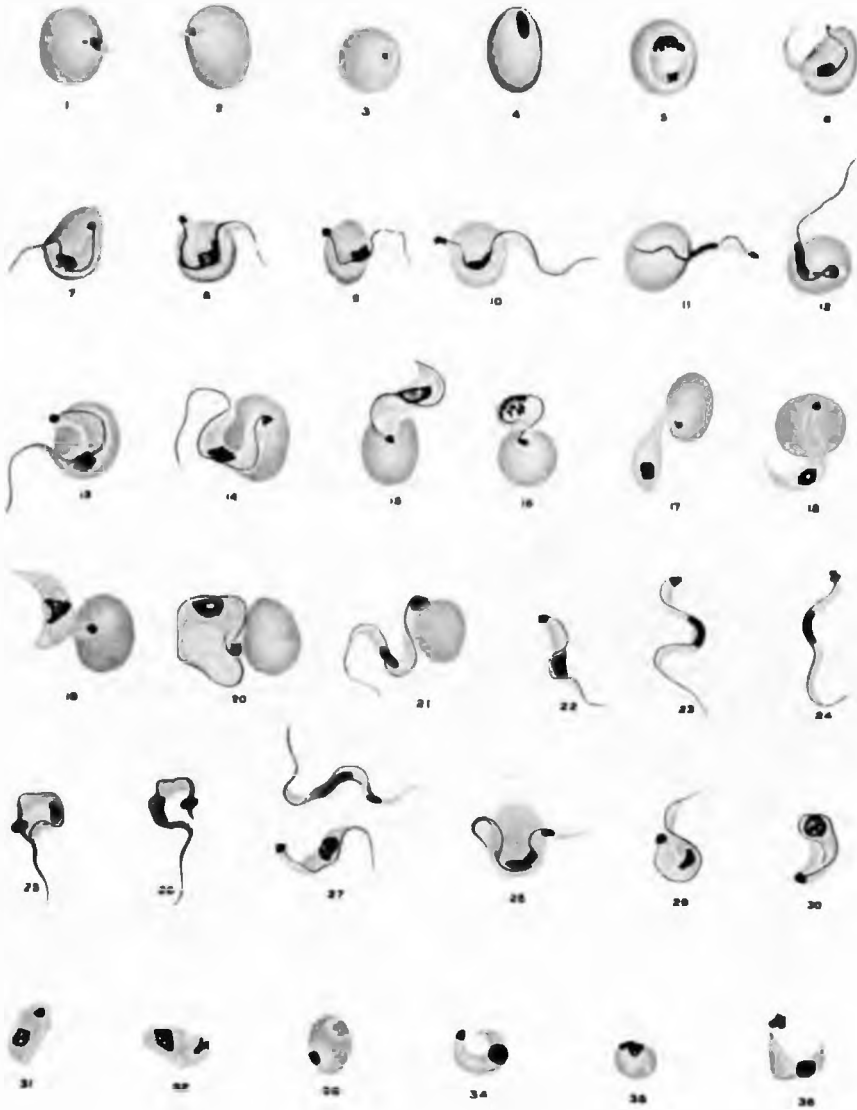


## ESTAMPA 10

- Fig. 1-3. Merozoitos nos globulos vermelhos.
- Fig. 4. Merozoitos, mostrando a formação do blefaroplasto.
- Fig. 5. Parazito totalmente incluído na hemátia, sem flajelo e membrana ondulante.
- Fig. 6-19 Parazitos parcialmente incluídos.
- Fig. 20. Parazito femeo livre no plasma.
- Fig. 21. Parazito macho livre no plasma.
- Fig. 22-24. Parazitos novos livres no plasma.
- Fig. 25-26. Flajelados adultos no *Callithrix* inoculado com sangue humano.
- Fig. 27-28. Parazitos do sangue humano.
- Fig. 29-36. Parazitos no pulmão do vertebrado, em preparo para a esquizogonia.

## TAFEL 10

- Fig. 1-3. Merozoiten in den roten Blutkörperchen.
- Fig. 4. Merozoit die Bildung des Blepharoplasten zeigend.
- Fig. 5. Vollständig im Blutkörperchen eingeschlossener Parasit, ohne Geißel und undulierende Membran.
- Fig. 6-19. Teilweise eingeschlossene Parasiten.
- Fig. 20. Weiblicher Parasit, frei im Plasma.
- Fig. 21. Männlicher Parasit, frei im Plasma.
- Fig. 22-24. Junge Parasiten, frei im Plasma.
- Fig. 25-26. Erwachsene Parasiten der *Callithrix*, nach Impfung mit menschlichem Blute.
- Fig. 27-28. Parasiten aus dem menschlichen Blute.
- Fig. 29-36. Parasiten aus der Lunge von Wirbeltieren in Vorbereitung für die Schizogonie.



## ESTAMPA 11

- Fig. 37-39. Fórmias iniciais da esquizogonia.  
Fig. 40-46. Fórmias esquizogonicas no pulmão do vertebrado.  
Fig. 47-60. Fórmias iniciais no intestino médio do *Conorhinus*.  
Fig. 61-70. Fórmias de flagelados do intestino posterior do *Conorhinus*.  
Fig. 71-73. Fórmias da cavidade geral do inseto.  
Fig. 74-75. Fórmias das glandulas salivares.

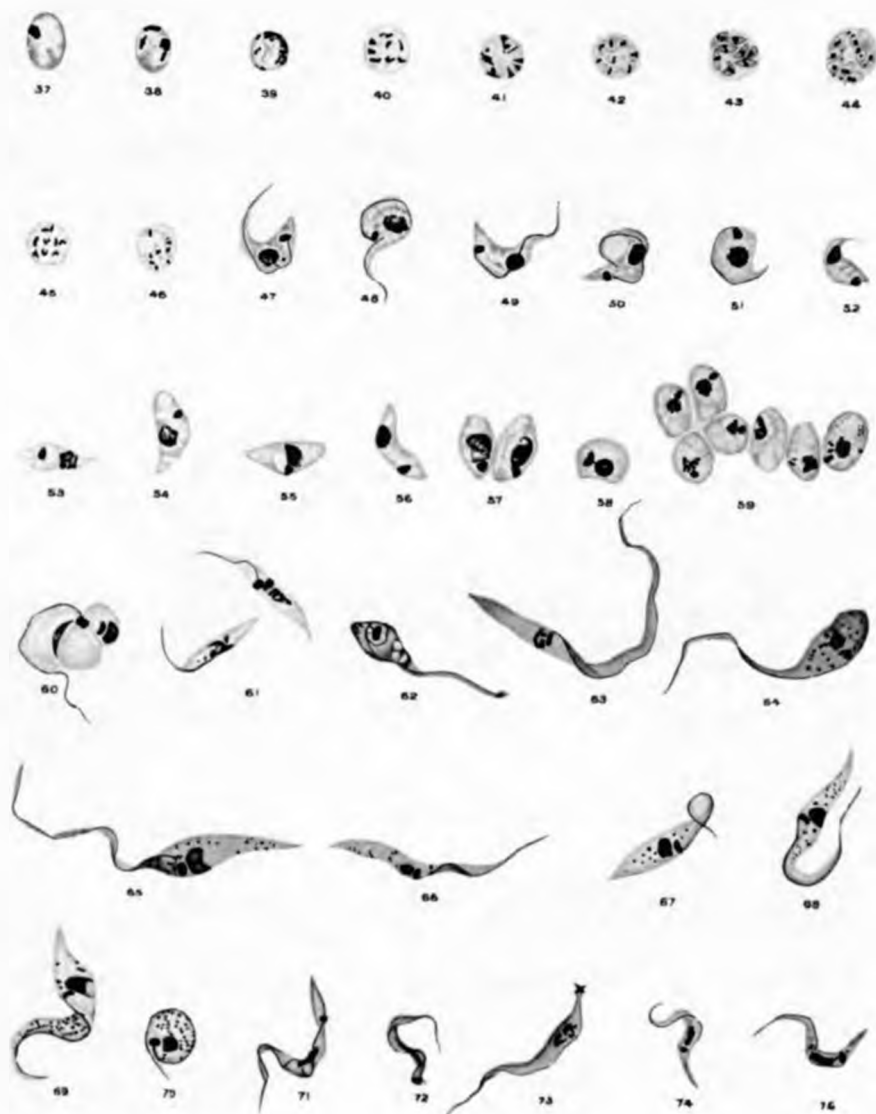
## TAFEL 11

- Fig. 37-39. Anfangsformen der Schizogonie.  
Fig. 40-46. Schizogonieformen aus der Lunge von Wirbeltieren.  
Fig. 47-60. Initialformen aus dem Mitteldarme von *Conorhinus*.  
Fig. 61-70. Flagellaten aus dem Enddarme des *Conorhinus*.  
Fig. 71-73. Formen aus der Leibeshöhle des Insektes.  
Fig. 74-75. Formen aus den Speicheldrüsen.

MEMÓRIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ

TOMO I - 1909

ESTAMPA 11



## ESTAMPA 12

- Fig. 76-77. Fórmias das glandulas salivares.  
 Fig. 78-82. Fórmias não interpretadas do intestino médio (zigotos?).  
 Fig. 83-86. Mitoze do nucleo e do blefaroplasto no intestino médio.  
 Fig. 87. Formação do flajelo. Fórmia do intestino posterior do *Conorhinus*.  
 Fig. 88. *Schizotrypanum* no sangue. Mitoze do nucleo.  
 Fig. 89-97. Fórmias encontradas no intestino médio.  
 Fig. 98-109. Fórmias de culturas no meio NOVY e MC. NEAL.

Os dezenthos das estampas 10-11-12 foram feitos com Oc. 5. Obj.  $\frac{1}{12}$  im. homoj. Z. de preparados fixados pelo alcool absoluto e coloridos pelo processo de GIEMSA.

## TAFEL 12

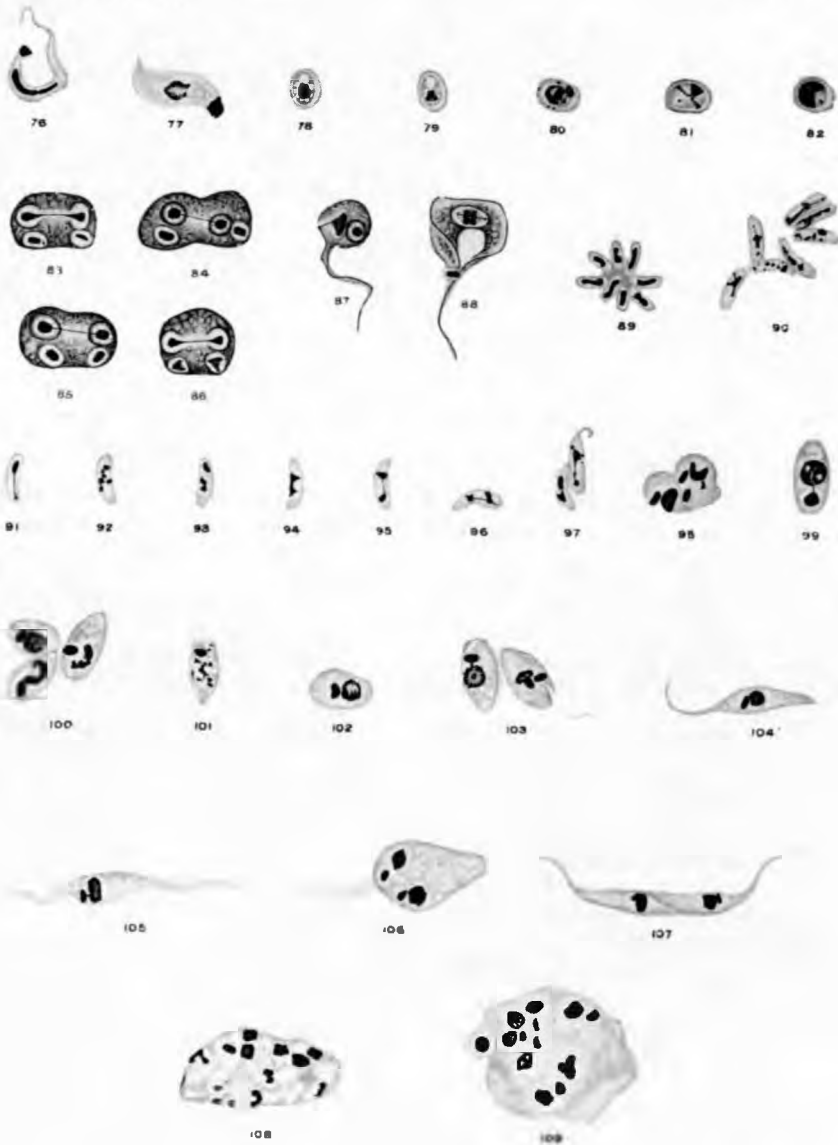
- Fig. 76-77. Formen aus den Speicheldrüsen.  
 Fig. 78-82. Unbestimmte Formen aus dem Mitteldarme (Zygoten?).  
 Fig. 83-86. Mitose von Nucleus und Blepharoplast im Mitteldarme des *Conorhinus*.  
 Fig. 87. Bildung der Geißel. Formen aus dem Hinterdarme des *Conorhinus*.  
 Fig. 88. *Schizotrypanum* im Blute. Kernmitose.  
 Fig. 89-97. Formen aus dem Mitteldarme.  
 Fig. 98-109. Formen aus den Culturen nach NOVY und MC. NEAL.

Die Zeichnungen der Tafeln 10-11-12 sind mit Oc. 5. Obj.  $\frac{1}{12}$  Oelimm. Z. nach mit absolutem Alkohol fixierten und nach GIEMSA gefärbten Präparaten gezeichnet.

MEMORIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ

TOMO I - 1909

ESTAMPA 12



OSWALDO CRUZ

## ESTAMPA 13

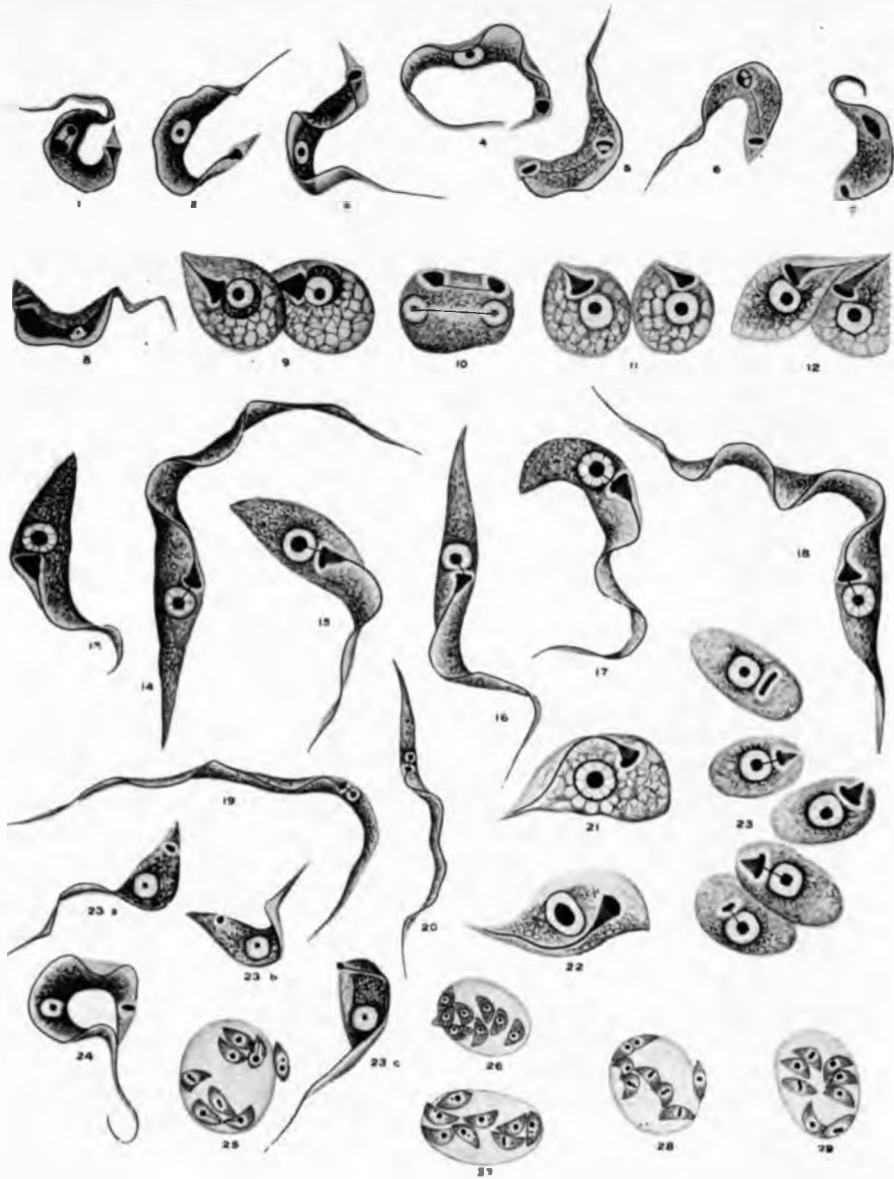
Preparados do *Schizotrypanum cruzi*. Fixação á humido pelo sublimado-alcool (SCHAUDINN). Coloração pela hematoxilina ferica (ROSENBUSCH). Oc. compens. 18. Obj. imm. homoj. 2 mm. Apert. 1.30.

- Fig. 1. *Schizotrypanum* no sangue do *Callithrix*. Divizão do cariozoma. Estrutura do blefaroplasto.  
 Fig. 2-4. Item. Fórmãs machas.  
 Fig. 5-8. Fórmãs femeas no sangue de cobaia. Divizão do nucleo.  
 Fig. 9-11-12. Fórmãs do intestino médio do *Conorhinus*. Formação do flajelo.  
 Fig. 10. Item. Mitoze terminal do nucleo e do blefaroplasto.  
 Fig. 13-20. Fórmãs do intestino posterior do *Conorhinus*. Estrutura nuclear do blefaroplasto. Centriolo. Corpusculo basal.  
 Fig. 21-22. Fórmãs do intestino médio de larva de *Conorhinus*, 21 hõras apoz ter sugado animal infetado.  
 Fig. 23. Fórmãs de cultura em meio Novy-Mc. NEAL.  
 Fig. 23a-24. Primeiras modificações do *Schizotrypanum* nas culturas artificiais.  
 Fig. 25-29. Esquizogonia no pulmão:  
 Fig. 25. Merozoitos machos.  
 Fig. 26. Merozoitos femeos.

## TAFEL 13

*Schizotrypanum cruzi*. Die Präparate sind feucht mit Sublimatalkohol (SCHAUDINN) fixiert und mit Eisenhämatoxylin (nach ROSENBUSCH) gefärbt. Comp. oc. 18. Obj. Oelimm. 2 mm. Apert. 1.30.

- Fig. 1. *Schizotrypanum* im Blute von *Callithrix*. Teilung des Caryosoms. Struktur des Blepharoplasts.  
 Fig. 2-4. Item. Männliche Formen.  
 Fig. 5-8. Weibliche Formen im Blute des Meerschweinchens in Kernteilung.  
 Fig. 9, 11, 12. Formen aus dem Mitteldarmes des *Conorhinus*. Bildung der Geißel.  
 Fig. 10. Item. Endstadium der Mitose des Nucleus und Blepharoplasten.  
 Fig. 13-20. Formen aus dem Enddarmes des *Conorhinus*. Kernstruktur des Blepharoplasten. Centriol. Basalkörperchen.  
 Fig. 21-22 — Formen aus dem Mitteldarmes der *Conorhinus*larve, 21 Stunden nach Aufnahme von Blut eines inficierten Tieres.  
 Fig. 23. Formen aus Kulturen nach Novy und Mc-NEAL.  
 Fig. 23-24. Erste Veränderungen des *Schizotrypanum* in den Kulturen.  
 Fig. 25-29. Schizogonie. (Lunge):  
 Fig. 25. Männliche Merozoiten.  
 Fig. 26. Weibliche Merozoiten.





---

EXTRAIT DU BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE,  
Tome II, n° 6, 1909.

---

## Nouvelle espèce de trypanosomiase humaine

Par CARLOS CHAGAS.

Par une suite de déductions que nous allons exposer, nous avons été conduit à la découverte, au Brésil, d'une nouvelle affection humaine, due à la pullulation d'un trypanosome dans le sang des malades.

En examinant, à l'Institut de Manguinhos, une espèce de réduve du genre *Conorhinus*, nous avons été frappé du nombre considérable de flagellés que renfermait le tube digestif des insectes disséqués. Comme ces réduves se nourrissent de sang, sur les conseils de notre maître, M. O. CRUZ, nous fîmes piquer un ouistiti (*Hapale penicillata*) par un certain nombre de ces réduves.

Notre étonnement fut grand quand, 20 jours plus tard, nous nous aperçûmes que le sang du ouistiti renfermait des trypanosomes particuliers. Nous avons immédiatement entrepris la recherche de ces parasites chez un grand nombre de ouistitis. Le sang de quelques-uns d'entre eux renfermait bien un gros trypanosome, encore inconnu, et que nous avons décrit sous le nom de *T. minasense*, dans une note antérieure (1), mais jamais nous n'avons rencontré celui que nous cherchions.

L'inoculation d'un peu de sang de notre ouistiti, la piqûre des réduves, donnaient aux animaux de laboratoire, tels que cobayes, lapins, chiens, une maladie quelquefois mortelle. Leur sang renfermait toujours le même trypanosome que nous avons dénommé *T. Cruzi*.

Il devenait, dès lors, bien évident pour nous, que *T. Cruzi* devait être l'hôte habituel d'un vertébré à sang chaud, mais que ce vertébré n'était pas un ouistiti.

(1) C. CHAGAS. Neue Trypanosomen. *Arch. f. Schiffs und Trop. Hyg.*, février 1909, fasc. 4.

Pour rechercher cet hôte habituel, nous nous sommes rendu dans le nord de l'Etat de Minas, d'où provenaient les réduves qui nous avaient servi pour nos expériences. Là, nous avons constaté que ces insectes vivent dans les maisons d'habitation et piquent plus généralement l'homme. En poursuivant notre enquête, nous avons appris qu'il existe dans le pays une affection spéciale, qui peut frapper l'homme à tout âge, mais qui sévit surtout sur les enfants. Cette maladie se manifeste par une anémie très forte, accompagnée d'augmentation de volume de la rate, d'œdème sous palpébral et souvent généralisé, d'engorgement ganglionnaire particulièrement marqué dans les régions cervicale, axillaire, inguinale et crurale. Elle entraîne une déchéance physique accentuée et chez les enfants un arrêt de développement qui les fait paraître chétifs et comme atrophies. De temps en temps, une réaction fébrile annonce que la maladie prend un caractère aigu.

Nous n'avons pas encore eu le temps d'étudier toutes les manifestations cliniques de cette affection; nous savons seulement qu'elle est parfois mortelle, mais non point toujours. Quelques malades paraissent arriver à guérir.

En examinant le sang d'un enfant de 2 ans, atteint de cette singulière affection, nous avons, après plusieurs essais infructueux, réussi à y découvrir quelques trypanosomes que nous avons, d'ailleurs, pu inoculer avec succès à divers animaux de laboratoire. Le sang, cette fois, avait été prélevé au moment d'un accès de fièvre. Les trypanosomes n'y étaient pas nombreux, mais, après coloration, nous avons reconnu qu'ils présentaient tous les caractères de *T. Cruzi*.

Notre trypanosome est, en effet, facile à reconnaître.

Il se présente dans le sang sous trois formes. L'une très large renferme un gros noyau à chromatine lâche et un blépharoplaste terminal. La 2<sup>e</sup>, plus petite, possède un noyau plus condensé et, en saillie à une extrémité du corps, un blépharoplaste relié à un petit grain chromatique par un petit trait d'union de structure fibrillaire. La 3<sup>e</sup> forme, encore incomplètement étudiée, se distingue des deux autres par les grandes dimensions de son noyau.

Le cycle évolutif du parasite présente plusieurs phases intéressantes, dont nous poursuivons actuellement l'étude. Dans les poumons des animaux infectés, on trouve des formes schizogoniques rondes, non flagellées, dont chacune renferme 8 petits corps

— 306 —

à noyau bilobé. Après leur séparation, chacun de ceux-ci pénètre dans un globule rouge et s'y transforme en trypanosome typique qui s'échappe ensuite du globule hôte. On rencontre dans les préparations le parasite soit tout entier inclus, soit en partie dehors, soit encore tout entier sorti et simplement retenu par son blépharoplaste terminal qui, en ce cas, présente une taille inusitée. Tous ces phénomènes vitaux peuvent être suivis sur la platine du microscope.

Notre trypanosome peut être, sans difficulté, cultivé sur gélose au sang.

En ce qui concerne l'hôte intermédiaire, nous n'avons pas encore pu en déterminer l'espèce d'une façon précise, aussi nous ne le désignerons que sous le nom de *Conorhinus sp.*? On trouve ces insectes en quantité très grande dans les mauvaises petites maisons habitées par la population pauvre. Ils se logent dans les fissures des parois ou les creux obscurs et n'en sortent que la nuit. Ils piquent plus volontiers l'homme et l'attaquent spécialement au visage, habitude qui les a fait désigner sous le nom de *barbiérs*. Leur piqûre est très douloureuse, leur voracité très grande, aussi deviennent-ils un véritable fléau pour les habitants qui ne jouissent plus que d'un sommeil troublé.

Si le sang humain semble être leur nourriture de choix, ils n'en piquent pas moins les animaux domestiques. Parmi ceux qui vivent dans la maison avec les habitants, nous en avons fréquemment rencontré qui étaient porteurs de *T. Cruzi*.

Dans le tube digestif des réduves, les trypanosomes se développent abondamment. 6-8 h. après la piqûre, on les trouve dépourvus de membrane ondulante et de flagelle. Un peu plus tard, le blépharoplaste quitte sa place et se rapproche du noyau. Bientôt les formes neutres s'arrondissent et se divisent activement. On observe aussi dans l'estomac des *Conorhinus* une multiplication des parasites après fécondation, ainsi qu'en témoigne l'existence de petits corps qu'on peut interpréter comme des parasites enkystés. De nombreuses formes *Crithidia* existent dans l'intestin postérieur où elles se divisent.

Dans la cavité générale des *Conorhinus* se trouvent encore des formes parasitaires adultes, qui se distinguent nettement de celles qu'on rencontre dans le tube digestif et qui présentent déjà les caractères des trypanosomes.

En résumé, nos observations nous permettent de conclure :

— 307 —

1° Qu'il existe au Brésil une affection à trypanosomes, désignée vulgairement ici sous le nom d'*Opilação*, et confondue jusqu'ici par les cliniciens avec l'ankylostomiase.

2° Que cette maladie est transmise par une réduve.

3° Que le trypanosome qui la cause se développe dans le tube digestif et la cavité générale de l'insecte vecteur.

4° Que ce trypanosome peut vivre dans le sang de l'homme et de nombreux vertébrés à sang chaud.

5° Qu'il se distingue par des caractères spéciaux qui en font une espèce facile à reconnaître.

6° Qu'il présente dans le poumon des animaux infectés des formes de multiplication schizogonique et un stade intraglobulaire.

7° Enfin, qu'il se cultive facilement sur la gélose au sang.

(Travail du laboratoire d'O. CRUZ, à Manguinhos

(Rio-de-Janeiro).

# BRAZIL-MEDICO

Revista Semanal de Medicina e Cirurgia

**PUBLICADA SOB A DIRECÇÃO DO DR. AZEVEDO SODRÉ**

Professor da 2ª cadeira de Clinica Medica na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro

**COLLABORARAM NO PRESENTE VOLUME OS**

**PROFESSORES** : — Antonio Austregesilo, Azevedo Sodré, Barros Barreto, Clementino Fraga, Fernando Terra, Gonçalo Moniz, Hilario de Gouvêa, João A. G. Fróes, Luiz de Faria, Miguel Couto, Miguel Pereira, Nascimento Gurgel, Olinto de Oliveira e Rodrigues Lima.

**DRS** : — Affonso Splendore, Albertó de Paula Rodrigues, Alfredo de Andrade, Americo da Veiga, Anysio de Sá, Augusto de Freitas, Bulhões Carvalho, Carlos Chagas, Carlos Seidl, Cassio de Rezende, Clemente Ferreira, E. Bertarelli, Edmundo Xavier, Eduardo Marques, Egas Moniz, Francisco Eiras, Gustavo Armbrust, Helvecio de Andrade, Henrique Duque, J. M. Gurgel do Amaral, João Moniz Barreto de Aragão, J. Sant'Anna, J. Sarabia y Pardo, Juliano Moreira, Julio Cardoso, J. Vieira Romeiro, Lafayette de Freitas, Moncorvo Filho, Olympio Portugal, Oswaldo de Oliveira, Paulo Horta, Pedro Martins, Pedro Palermo, Placido Barbosa, Sá Earp Filho, Sampaio Vianna, Simão Kossobudski, Toledo Dodsworth, Ulysses Paranhos e Vital Brazil.

**ESTUDANTES** : — Mario Alvarez, Miguel Ozorio de Almeida e Olympio de Macedo.

.....  
**ANNO XXIV**  
.....

**RIO DE JANEIRO**

**1910**



Anno XXVI

15 de Julho de 1910

Num. 27

# Brazil-Medico

## SEMINARIO

- Trabalhos Originaes:** — *Aspecto clinico geral da nova entidade morbida produzida pelo schizotrypanum Cruzi*, pelo Dr. Carlos Chagas.
- Pharmacodynamicos:** — *A acção da Pharmacodynaminica* (continuação), pelo Dr. Rube Moniz.
- Clinica Therapeutica:** — *Tumor calcareo*, pelo Prof. Pierre Delbett.
- Impressos Medica Estrangeira:** — *Flatulencia*, por I. Hoss; *Intoxicação pelas cozas*, por Manté; *As culturas do sangue na diagnose da febre typhoide*, por James C. Todd; *Tratamento das ophtias pelo formal*, por Desauter; *Purpura fulminante*, por J. D. Rolleston e T. Mcbrich.
- Necrologia:**
- Bibliographia:** — *Relatorio da Liga Paulista contra a Tuberculose*, pelo Dr. Clemente Ferreira, — por P.
- Relatios Demographicas:** — *Mortalidade da cidade do Rio de Janeiro*, por S. V.
- Chronica e Noticias.**

## TRABALHOS ORIGINAES

### Aspecto clinico geral da nova entidade morbida produzida pelo schizotrypanum Cruzi

(NOTA PREVIA)

PELO DR. CARLOS CHAGAS

Chefe de serviço no «Instituto Oswaldo Cruz»

Publicações anteriores sobre a nova especie morbida do homem, produzida pelo schizotrypanum cruzi e grassando em regiões do Estado de Minas Geraes, chamaram sobre o assumpto a attenção do nosso mundo medico, que tem revelado natural curiosidade em conhecer do aspecto clinico geral da molestia. E nesse sentido tivemos o prazer de ouvir collegas eminentes, todos interessados por esse assumpto medico nacional.

Essa a razão de julgarmos indicado aproveitar os factos até agora adquiridos, n'uma observação de alguns mezes, para nelles basear communicação synthetica sobre o aspecto clinico geral da schizotrypanose, sobre a sua evolução e principaes modalidades clinicas. Não entraremos aqui em minucias de semeiologia, nem faremos qualquer analyse dos phenomenos observados; limitar nos-bemos á referencia geral de factos definitivamente adquiridos e baseados em pesquisas positivas. Opportunamente, sim, quando houvermos concluido as observações e experiencias que vamos realizando, poderemos trazer o estudo clinico da molestia, tão minuciosa quanto possível, baseado em numerosos casos moribundos.

Poderemos, desde já, comprehender na molestia 3 modalidades clinicas principaes, dependentes, talvez, ou da idade em que o individuo é infectado ou da virulencia variavel do parasita. Claro está que essa divisào expressa simplesmente, por emquanto, as exigencias de methodo numa referencia preliminar, sendo possível que maior reflexão e novas observações venham modificar essa systematica transitoria da molestia.

Na primeira modalidade clinica a schizotrypanose apresenta o aspecto geral de uma infecção aguda, com elementos moribundos ás vezes de grande intensidade, terminando, quasi sempre, pela morte, após um tempo de evolução variando entre 10 e 30

dias. A terminação pela morte é, neste caso, sobretudo, observada nas creanças antes de 6 mezes, conforme 4 observações que possuímos. Nas creanças de maior idade, de mais de um anno, nem sempre a terminação é fatal; muitos dos doentes conseguem vencer o periodo agudo, entrando na phase chronica da molestia.

Neste primeiro aspecto clinico da schizotrypanose encontram-se flagellados, em grande numero, no sangue peripherico, sendo elles facilmente verificaveis pelo exame de gotta de sangue entre lamina e laminula (exame a fresco), havendo, não raro, parasitas em todos os campos microscopicos. Os flagellados vão em augmento progressivo nos casos fataes; nos outros, naquelles em que a molestia passa á phase chronica, os parasitas diminuem de modo rapido na periphéria, chegando um momento, quasi sempre de apyrexia, em que o diagnostico parazitologico exige inoculação em animal sensivel.

Não ha difficuldade para o diagnostico clinico nesta modalidade da schizotrypanose. Os signaes pathognomicos sao aqui os seguintes: degeneração mucosa do tecido cellular sub-cutaneo, o que occasiona a *sensação caracteristica da gelatina* obtida pela pressão da pelle, especialmente nas faces, nas axillas e, ás vezes, no pescoço; tornam se notaveis numerosos ganglios na região cervical, signal constante e muito caracteristico, tanto quanto o primeiro; ganglios engurgitados, mais voluminosos na região axillar e nas regiões inguino-cruareas; esplenomegalia apreciavel, sendo o baço apalpavel sob o rebordo costal, o que inutiliza esse signal como elemento de diagnostico differencial com o impaludismo; hepatomegalia, tambem constante. Além destes signaes observa-se ainda: para o lado do systema nervoso, conforme uma de nossas observações terminada pela morte, meningite cerebral: em outros casos, phenomenos de meningismo, delirio ás vezes intenso, grande agitação, photophobia. Para o lado do apparelho circulatorio, tachycardia consideravel, nem sempre havendo relação entre o numero elevado de pulsações e a elevação thermica. O rythmo cardiaco, neste caso, não mostra alteração apreciavel, como acontece em outra modalidade da molestia.

Nenhum signal physico de valor nos forneceram, até agora, as pesquisas semeioticas do apparelho respiratorio, não tendo sido possível caracterizar nos pulmões, uma das sedes de multiplicação do parasita, qualquer phenomeno de importancia. Para o lado do apparelho urinario é quasi constante a presença da albumina, nos casos de maior gravidade, conservando-se, de regra, a diurese franca até nos ultimos estadios da molestia. Muito frequentes, nesta modalidade, são as affecções occulares, constando ora de simples conjunctivite, ora de keratite, o que está de accordo com o observado nas experiencias em animais de laboratorio.

A reacção thermica é, nesses casos, continua, ás vezes muito intensa, não raro attingindo a curva thermica 40°. Ha sempre pequenas remissões matinaes da temperatura, que jámais volta ao normal.

Esta a primeira modalidade clinica da schizotrypanose, cuja symptomatologia ahi fica referida de modo synthetico. Para trabalho posterior reservamos as necessarias minucias e tambem as observações clinicas demonstrativas dos factos relatados.

Na segunda modalidade clinica, que comprehende a maioria dos doentes de schizotrypanose, incluem-se individuos cuja condição morbida corre talvez por conta, em grande parte, de perturbações funcionaes da glandula thyroide. E' um estado morbido chronico, de longa duração, interrompido, de quando em vez, por incidentes agudos, e no qual predominam phenomenos dystrophicos. Os signaes clinicos que caracterizam essa modalidade podem ser assim, resumidamente, expostos: *hypertrophia, quasi constante, da glandula thyroide*, sendo extremamente raros os doentes que não apresentam esse signal; degeneração mucosa do tecido subcutaneo, com a correlativa sensação de gelatina, *apreciavel, sobretudo, pela pressão da pelle na face*; ganglios numerosos, ora miliares, ora mais volumosos, no pescoço; ganglios volumosos nas axillas e nas regiões inguino-cruraes; na maioria dos doentes, tachycardia. Em alguns casos desta categoria, especialmente em adultos, são muito frequentes as perturbações do rythmo cardiaco, sendo dellas a mais constante o *rythmo couplé* (bi ou trigeminismo cardiaco), com extra-systoles e repouso compensadores que bem caracterizam a natureza exacta do phenomeno.

Esse ponto de semeiologia cardiaca, que desde o inicio das actuaes pesquisas muito impressionou nossa attenção, merece estudo demorado. que procura esclarecer-lhe o mecanismo. A proposito desse ponto devemos aqui referir que o nosso companheiro de trabalho, Dr. GASPAR VIANNA, assistente do Instituto, verificou no coração, num caso de autopsia que praticámos em creança de 4 mezes, lezão da cellula nobre e reacção do tecido conjunctivo, encontrando ainda, no interior das cellulas cardiacas, parasitas em grande numero, sendo ahi vistas formas arredondadas em multiplicação, em algumas cellulas em numero tão elevado que occasionavam ruptura da membrana cellular. Identica verificação foi feita no coração de cobayas injectadas no laboratorio.

Essa perturbação do rythmo cardiaco é ainda observada nos casos de bócio antigo, em individuos naturalmente atacados pela schizotrypanose nas primeiras edades e apresentando, como unico signal denunciador da infecção anterior, a hypertrophia da glandula thyroide.

Nesta segunda modalidade da molestia incluímos os casos de retardamento consideravel do desenvolvimento physico, assim como aquellos de infantilismo bem caracterizado, do qual temos algumas observações curiosas de individuos contaminados.

O diagnostico parasitologico nos doentes com os signaes clinicos referidos é realizado por inoculação em animaes sensiveis, especialmente em cobayas, que morrem em tempo variavel, apresentando no pulmão grande numero de formas parazita-

rias. A quantidade de sangue inoculado deve ser de 5 ou 10 cc.

Possuimos já elevada porcentagem de verificações positivas, todas ellas confirmando indicações claras de diagnostico trazidas pelos signaes clinicos.

A condição morbida chronica destes doentes é, ás vezes, interrompida por incidentes agudos, nos quaes apparece reacção thermica, ausente anteriormente. Tratar-se-ha aqui de novas infecções ou expressará o facto crises periodicas de multiplicação do flagellado em organismos permanentemente infectados? Qualquer das hypotheses é aceitavel: a primeira pela permanencia dos individuos nos focos contaminados e pela ausencia de immunidade em outra molestia produzida por *binucleata*, qual seja o impaludismo; a segunda porque temos, muitas vezes, verificado em taes doentes, por inoculação de cobayas, a presença de flagellados no sangue.

Na 3ª modalidade clinica incluímos as determinações nervosas da molestia. Estas constituirão um dos capitulos mais interessantes na historia clinica da nova entidade morbida, porque apresentam notavel importância, quer como factor de inutilização do individuo, quer pelos elementos que poderão trazer aos estudos de physio-pathologia do systema nervoso.

As observações que até agora possuimos, de affecções organicas do systema nervoso ligadas á schizotrypanose, têm a sua interpretação etiologica baseada em razões decisivas, como sejam a *verificação parasitologica, a presença simultanea de signaes clinicos da molestia*, a ausencia de qualquer outra etiologia, o inicio dos phenomenos morbidos por occasião de infecções agudas havidas nas primeiras idades e, finalmente, as indicações trazidas pelo estudo anatomo-pathologico de um caso autopsiado. Além de que, a grande proporção de crianças inutilizadas por affecções nervosas, na zona em que trabalhamos, de antemão fazia admittir a existencia de um factor etiologico intenso, agora verificado.

Os factos nervosos que temos observado constam, principalmente, ou de perturbações da motilidade, ou de perturbações psychicas, ás vezes profundas, ou de perturbações da linguagem.

Do grupo de perturbações motoras são já diversos os casos que possuimos de paralyisias variadas, mais vezes sob a forma de paraplegia spasmódica, iniciada, em duas de nossas observações, entre 2 e 3 annos de idade, após um periodo de vida com motilidade normal e consecutiva a uma infecção aguda febril. Commum é se expressar a perturbação motora em simples dyshagia, ora uni ora bilateral, significando, talvez, hemiplegias ou diplegias infantis em via de cura. Frequentemente temos observado casos de monoplegias, sendo dellas a paralyisia do nervo motor occular commum áquella de que temos maior numero de observações, conforme será verificado opportunamente, nos casos clinicos que exemplificarão nossos resultados. Cumpre affirmar, desde já, terem sido positivos exames parasitologicos em diversos dos casos de affecções nervosas de nossas observações.

Referiremos, finalmente, a frequencia da idiotia,



da aphasia, da dysarthria, etc., em individuos com os signaes da molestia, tendo sido, em muitos delles, realizado o diagnostico parasitologico.

Nos estudos anatomo-pathologicos de um caso autopsiado, o Dr. GASPAR VIANNA, assistente do Instituto, tem feito verificacoes de grande interesse; dellas só referiremos aqui as mais importantes, que se relacionam, *de alguma forma*, com os aspectos clinicos relatados.

A autopsia foi praticada n uma criança de 4 mezes, cuja molestia evoluiu em 16 dias, sendo sempre encontrados parasitas, em grande numero, no sangue peripherico.

O Dr. GASPAR VIANNA verificou os seguintes factos: *meningite*; infiltração peri-vascular, predominando nos pequenos vasos; em varios pontos do encephalo focos de infiltração, nos quaes é commumente observada a existencia de parasitas, sob a forma de organismos arredondados, munidos de nucleo e blepharoplasto — (acreditamos serem formas de multiplicação, identicas ás que se observam em culturas artificiaes). Focos de formas parasitarias, identicas ás do encephalo, são vistos na medulla espinhal. Ainda: *Esclerose consideravel da glandula thyroide*; completa degeneração gordurosa do fígado; lezões inflammatorias dos ganglios lymphaticos. No coração, lezão da cellula nobre e reacção do tecido conjunctivo: parasitas, em grande numero, no interior das cellulas cardiacas.

Em cobayas inoculadas foram verificados, no coração, factos identicos aos do homem. Nellas foram tambem observados parasitas, em numero consideravel, no interior de fibras musculares estriadas, e, em menor numero, nas capsulas supra-renaes.

O Dr. GASPAR VIANNA prosegue cuidadosamente nas pesquisas histo-pathologicas deste caso e abi deixamos apenas referidos os factos inicialmente adquiridos, primeiras observações do nosso collega.

São ainda muito incompletas as noções que possuímos sobre a distribuição geographica da nova entidade morbida. Temos, é certo, observado doentes vindos de zonas remotas, do extremo norte de Minas Geraes e de regiões do oeste do mesmo Estado. Si a distribuição da molestia estiver em relação com a do conorrhino transmissor, nesse caso vastissima será a extensão do paiz onde grassará a schizotrypanose. De facto, sabemos da existencia do *barbeiro* conorrhinos megistus em quasi todo o Norte de Minas, em vastas regiões do Oeste do mesmo Estado e ainda nos Estados de Matto-Grosso e Goyaz.

(Trabalho do «Instituto Oswaldo Cruz»).

Anno XXIV

15 de Novembro de 1910

Num. 43

# Brazil-Medico

SUMMARIO

- Trabalhos Originaes** — Nova entidade morbida do homem, pelo Dr. Carlos Chagas.
- Accountes de Actualidade** — Molestia de Chagas.
- Resumos Medica Estrangeiros** — O preparado de Ehrlich-Hata ou "606"; Tratamento da siphilis pelo cyclophospho de sodio, J. B. Murphy; Tratamento de elephantiasis dos membros, Aldo Castellani; Tratamento do boeo exophthalmico; Um hypnotico solivel: o medicinal, Dr. E. Stelwitz; Tratamento artificial segundo o methodo de Peters, Dr. R. F. Rougon; Amamentação das crianças de peito pelo leite com extracto de antio, F. Laingmead. — por P.
- Bibliographia** — A hygiene da garganta e do nariz, pelo Dr. Francisco Estraz; O seprelio, Profissional, pelo Dr. José Landino Pinto da Cruz e Costa; Durêrê-dez esferitas, por Zeterino Metrelles.
- Resumão Pratico** — Cysterses alimentares; Hemorrhagias da me-moriam; Contra as colicis hepaticas; Contra as diarrheas (colibacillus); Contra as diarrheas infantis; Contra as hemorrhoidas (na criança).
- Materia Hemographica** — Mortalidade da cidade do Rio de Janeiro, por S. V.
- Chronica e Noticias.**

## TRABALHOS ORIGINAES

### Nova entidade morbida do homem (\*)

PELO DR. CARLOS CHAGAS

#### HISTORIA E ETIOLOGIA

Foram pesquisas de laboratorio que nos trouxeram, inicialmente, a orientação para os estudos conducentes ao conhecimento da nova entidade morbida do homem, cuja etiologia e historia clinica constituem o objecto desta conferencia.

Quando realizavamos em Minas Geraes, nos trabalhos do prolongamento da Estrada de Ferro Central do Brasil, sob a direcção do Dr. OSWALDO CRUZ e em companhia do Dr. BELISARIO PENNA, campanha anti-paludica, conhecemos da existencia, nos domicilios humanos, de um hematophago voraz, infectando as habitações a modo de percevejos e atacando o homem, a noite, para do sangue delle se alimentar. Durante o dia o terrivel insecto permanece occulto nas frestas das paredes, nas coberturas das casas e em todos os esconderijos favoraveis, de modo a escapar da destruição pelo homem.

Denominavam-no os naturaes da zona «barbeiro», nome este cuja razão inductiva nos parece encontrada no facto de serem os barbeiros, especialmente no interior do paiz, incumbidos de praticar sangrias e applicar sangue-sugas, com objectivo therapeutico. Nessa função de sangradores dos barbeiros, encontrou o povo um simile applicavel ás abundantes sucções de sangue realizadas pelo insecto, dahi dando-lhe a denominação.

A importancia de insectos sugadores em pathologia humana e veterinaria, como transmissores de especies morbidas parasitarias, determinou o interesse que dispensámos ao facto referido, e fez com que procurassemos conhecer o terrivel hematophago.

Obtendo exemplares de barbeiros, no tubo intestinal delles encontramos um protozoario flagellado com as caracteristicas morphologicas de trichidias, o qual ou poderia representar um parasita natural do insecto ou seria uma phase evolutiva de um trypanosoma de vertebrado, dada a função hematophaga do barbeiro. Esta ultima hypothese,

desde logo emitida, foi verificada no Instituto Oswaldo Cruz, pelo seu Director, a quem enviámos alguns barbeiros e que os fez picar em um callithrix penicillata, especie de macaco entre nós conhecido pelo nome de sagui. Este, no fim de alguns dias, mostrou no sangue peripherico um trypanosoma, cujo estudo realizámos, chegando então a alguns resultados interessantes no ponto de vista exclusivo da protozoologia.

Alguns mezes depois, conhecido o cyclo evolutivo do novo trypanosoma, de modo quasi completo, verificadas as suas condições de infectividade e virulencia e sendo de nós ignorada a especie de vertebrado hospedeiro habitual do parasito, voltámos ao Estado de Minas, visando resolver este ultimo ponto. — Foi isso em Abril de 1909.

Levamos, como idea directriz, a noção de constituirem os domicilios humanos o habitat predilecto, se não exclusivo, do hematophago, assim como o facto, amplamente verificado, de ser o sangue humano a alimentação por excellencia delle. Seria razoavel pensar, dahi, numa condição infectuosa intra-domiciliaria e que o vertebrado hospedeiro do parasito fosse algum animal domestico ou o proprio homem. Em nossos trabalhos de então, logo de inicio, fomos impressionados por uma condição morbida uniforme, constante em todos os individuos, residindo em casas infestadas pelo barbeiro, mais saliente nas crianças. Era uma symptomatologia inapplicavel a qualquer das entidades morbidas do quadro nosologico e que parecia indicar a existencia de uma nova especie morbida. Refiro estas minucias de indução, cumpre dizer, sem outro objectivo que esse, bem aceitavel, de registrar verdades historicas, de tornar conhecidas de vós outros, em sua sequencia natural, pesquisas que nos conduziram á verificação etiologica.

Durante alguns dias realizámos, imprificadamente, pesquisas parasitoscopicas no sangue das pessoas, em estado morbido chronico, residentes nos domicilios de barbeiro. Procurado depois para attender clinicamente a uma criança febricitante, em estado grave, no sangue peripherico encontramos flagellados que identificámos ao parasito transmitido a animaes de laboratorio pelo *conorhinus*, parasito então classificado no genero trypanosoma, e denominado trypanosoma Cruzii, em homenagem ao director do Instituto de Manguinhos.

Como vêdes, meus senhores, o estudo desta molestia apresenta de curioso o facto de termos partido aqui do conhecimento previo do germen, de o haver estudado minuciosamente em sua biologia, para, mais tarde chegar, baseado, de alguma fórma, nessa mesma biologia, a noção, praticamente a mais importante, de ser elle factor etiologico de uma especie morbida humana. No esclarecimento etiologico das outras especies morbidas nada de similar encontramos; em todas ellas, depois de profundamente estudada a molestia, em sua symptomatologia, em suas condições epidemiologicas, tem-se chegado á verificação do agente morbido. Foi o que se deu nos estudos da trypanosomíase africana, a molestia do somno, no impudismo, na febre recorrente, etc., molestias todas de protozoarios hemáticos.

O barbeiro, insecto transmissor da nova molestia, é um hemiptero heteroptero, da familia Redu-

(\*) Conferencia realizada na Academia Nacional de Medicina, a 26 de Outubro de 1910, por ocasião da posse do A.

vijdae, genero conorrhinus e especie megistus. A biologia delle foi realizada no Instituto Oswaldo Cruz, pelo Dr. ARTHUR NEIVA e constituirá objecto de proxima publicação.

Nos domicilios humanos o conorrhinus multiplica-se activamente, ahi attingindo numero elevadissimo, sendo comparavel, em sua infestação, ao percevejo; nos logares contaminados são muito raros os domicilios humanos que escapam à contaminação pelo hematophago, só aquelles em optimas condições de construcção, que não lhe offercem esconderijo. E lá pelo interior do paiz, nas zonas da molestia, a população pobre habita choupanas nas mais precarias condições, tendo as paredes cheias de numerosas fendas, que constituem ninhos colossaes de conorrhinus.

Mesmo casas de construcção melhor, não tendo sido visado o objectivo de evitar a habitação dellas pelo hematophago, mostram-se contaminadas.

Os nativres da zona affirmam ser o barbeiro um insecto sylvestre, procurando à noite as residencias humanas, atraído pela luz. Nunca encontramos, embora o pesquissassemos, conorrhinus fóra das casas. O facto, porém, da contaminação de choupanas recém-construidas e em situação isolada no interior de florestas, em valles afastados, levamos a admitir como provavel a existencia do hematophago no meio exterior em estado de diffusão extrema, como qualquer hemiptero. Domiciliados, porém, encontram-se em condições de vida das mais favoraveis e por isso se multiplicam, concentrando-se e tornando-se definitivamente domiciliareis, através de gerações successivas.

O conorrhinus, em suas tres phases evolutivas, de larva, nympha e insecto alado, é transmissor de molestia. A larva, em suas formas iniciaes, já infectantes, não apresenta dimensões maiores do que as de um percevejo e pode facilmente, a modo destes ultimos, ser conduzida em bagagens, de uma para outra localidade, assim como em roupa de lavadeiras. D'ahi, provavelmente, o apparecimento de casos esporadicos da molestia em grandes centros populosos, mesmo em casas nas melhores condições de construcção. D'ahi, ainda o perigo de ser essa entidade morbida um dia, uma vez estabelecidas as vias de communicação, levada para as grandes cidades de outras zonas do paiz.

Diversas oportunidades tivemos de observar o ataque do homem pelo conorrhinus. Extinctas as luzes nos domicilios, sahem elles do esconderijo, descehido pelas paredes em grande quantidade e picam os individuos em qualquer zona do corpo, de preferencia no rosto, por ser a parte descoberta. Fazendo-se luz, immediatamente todos os hematophagos fogem, mesmo aquelles que se encontram no acto de sucção.

A picada do conorrhinus é quasi indolor e não occasiona na pelle qualquer signal apreciavel, o menor processo inflammatorio, como acontece com a glossina palpalis. Individualmente, como processo prophylatico, usavamos dormir nos domicilios infestados, conservando lume no aposento, e dest arte temo evitado ser atacado pelo hematophago.

Assim estudado, em traços geraes, o hemiptero transmissor, apenas nos pontos que se relacionam

com a epidemiologia, procedamos de modo identico em relação ao gerimen da molestia.

No sangue do homem, o schizotrypanum Cruzei apresenta-se com um dimorphismo bem saliente, caracterizando-se uma das fórmulas por um nucleo longo, em faixa, occupando mais de um terço do comprimento do parasito, e a outra pelo nucleo oval, menos rico em chromatina e pelo plasma sensivelmente mais largo. Consideramos, pelo que se verifica nos outros protozoarios hematicos, a primeira como a fórmula macho e a segunda como a fórmula femea. Em qualquer dos sexos, uma das principaes características morphologicas deste flagellado é o tamanho do blepharoplasto ou nucleo locomotor, maior do que em qualquer das outras especies do genero trypanosoma. Esse facto faz do parasito um elemento magnifico para os estudos da cytologia de flagellados, vindo ahi bem demonstradas estruturas intimas de protozoarios que constituiram genias aquisições de SCHAUDINN, de HARTMANN e de PROWAZEK.

Só nas modalidades clinicas agudas da molestia, isto é, naquelles casos de infecção recente, com elementos morbidos agudos, é o flagellado encontrado em abundancia relativa no sangue peripherico. O diagnostico parasitologico é então de grande facilidade, realizado pelo simples exame de gotta do sangue entre lamina e laminula. Nunca, no homem, mesmo nas maiores infecções, o numero de parasitos no sangue circulante é comparavel ao que se verifica nos animaes de laboratorio, na cobaya, no callithrix, no cão, etc. Nestes animaes, em campo de microscopio encontram-se, nas infecções intensas, ás vezes dezenas de parasitos, ao passo que no sangue humano elles se contam por unidades. Isso indica, no homem, uma resistencia maior do que nos pequenos mamíferos, resistencia essa que ainda se expressa na rapida diminuição do flagellado no sangue peripherico, naquelles doentes que escapam à morte e passam ao estado chronico. De facto, na modalidade aguda da schizotrypanose, duas eventualidades se verificam em relação ao parasito: nos casos terminados pela morte, os parasitos augmentam de modo sensivel no sangue peripherico, de dia para dia, até o termo fatal da molestia. Nos outros, quando o doente passa ao estado chronico, antes mesmo que os elementos morbidos agudos tenham desaparecido, decorridos alguns dias da infecção, já se torna difficil encontrar um flagellado. É então o diagnostico parasitologico é realizado por inoculação em animal sensivel, especialmente em cobaya, de 5 a 10 cc. de sangue colhido por punção venosa. É este o processo de diagnostico microscopico da generalidade de casos chronicos, sendo ahi impossivel a verificação do parasito pelo exame a fresco. As cobayas inoculadas morrem no fim de tempo variavel e no pulmão dellas encontram-se fórmulas parasitarias. Raramente nas cobayas, assim inoculadas, é possível observar parasitos na periphéria, o que é devido à grande virulencia do gerimen humano para os animaes, que morrem logo que tenha logar a multiplicação das primeiras gerações do parasito no pulmão, constituindo, pois, o exame do frottis deste ultimo órgão o processo de diagnostico.

A evolução do protozoário no organismo do vertebrado, estudada em cobayas e callithrix, verificada no homem, oferece aspectos bem interessantes, que distanciam este flagellado dos incluídos no genero trypanosoma e determinaram fôcô creado, para classificar-o, um novo genero. Ao contrario do que se dá com os trypanosomas, este flagellado não se multiplica por divisão binaria longitudinal, nunca sendo encontradas formas de multiplicação no sangue peripherico. No pulmão dos animaes infectados e tambem no pulmão humano, encontram-se fôrmas de divisão multipla, de schizogonia regular, sempre constituida de oito unidades. Estas fôrmas resultam do arredondamento de um flagellado, que para sofrer a schizogonia, ora expelle o blepharoplasto, ora o conserva, dando lugar, num caso, às fôrmas schizogonicas femeas e no outro ás machos. Os pequenos organismos da schizogonia evoluem-se no interior das hematias, sendo ainda esta uma caracteristica do flagellado, que oferece, no cyclo evolutivo, uma phase intra celular. Desse processo de multiplicação resultou a criação do genero schizotrypanum, para a especie schizotrypanum Cruzei.

Acreditamos, durante algum tempo, ser esse, a schizogonia no pulmão, o unico processo de multiplicação do schizotrypanum. Recentemente, porém, a-principio no material de autopsia de um doente da molestia, e depois em cobayas inoculadas, o nosso collega Dr. GASPARE VIANNA, assistente do Instituto, e que faz actualmente a histologia pathologica da schizotrypaninose, verificou fôrmas de multiplicação do parasita no interior dos tecidos, especialmente nas cellulas cardiacas, nas fibras musculares, no systema nervoso central, etc... Foram verificações de grande alcance, porquanto vieram trazer base anatomica ás conclusões clinicas, que adiante referiremos, tornando-as irrecusaveis. Nos tecidos estas fôrmas mostram-se, em regra geral, como organismos arredondados, munidos de nucleo e blepharoplasto, sem flagello.

No coração do homem são vistas em quantidade immensa, dentro da propria cellula, que fica assim transformada numa bainha repleta de parasitos. No tecido nervoso, na cortex cerebral ou na substancia branca, nos nucleos centraes e tambem na medulla, encontram-se aglomerações identicas, verdadeiros kystos parasitarios. Essa verificação, ligada a outros factos da biologia do parasito — a cuja referencia seria incompativel com o espaço de tempo de uma conferencia, levou-nos a considerar as fôrmas de schizogonia dos pulmões como a multiplicação das fôrmas sexuadas, uma gametogonia, portanto, representando as fôrmas dos tecidos a multiplicação das fôrmas indifferentes, daquellas que occasionam as grandes infecções dos animaes de laboratorio. E, para citar um argumento unico em favor dessa idéa, basta referir a constancia com que se obtêm fôrmas de schizogonia no pulmão da cobaya, quando são ellas inoculadas com sangue humano, unido esse facto ao outro, tambem constante, de se tornarem sempre infectantes os conorrhinus quando alimentados em homem com parasitos no sangue peripherico. Ao contrario, na, reinoculações de sangue entre cobayas, rarisimas vezes se encontram fôrmas de schizogonia no pulmão, e sempre

são verificadas fôrmas dos tecidos. E por outro lado, os conorrhinus, picando cobayas com numerosos parasitos na periphéria, raramente se tornam infectantes. Logo, as fôrmas do sangue humano devem ser nas fôrmas sexuadas e a inoculação dellas dá lugar no pulmão a uma gametogonia.

Qual o tempo maximo de permanencia do parasito no organismo humano, ou mellior, qual a duração maxima de uma infecção, no sentido parasitario da palavra? Será encontrado o schizotrypanum no organismo doente, enquanto ahi existirem elementos morbidos chronicos da molestia? Ponto é esse de solução difficil, especialmente para ser resolvido numa zona onde grasse endemicamente a schizotrypanose.

Certo é que o flagellado permanece longamente no organismo, já nos tendo sido possível verificá-lo em exames successivos, em doentes fora de fôcos infectiosos, durante 8 mezes. Por outro lado, nas verificações de diagnostico, da forma chronica da molestia, verificações em sua maioria realizadas em crianças, temos uma porcentagem de 50 e tantos resultados positivos. Representam elles reinfeções do parasito ou serão casos de permanencia da primeira infecção? Em adultos, residentes na zona desde a infancia e seguramente infectados nas primeiras idades, temos ainda grande numero de verificações positivas, quer por occasião de incidentes agudos da molestia, quer mesmo na condição morbida chronica geral. Nos primeiros desses ultimos, dada a gravidade maior das novas manifestações, o apparecimento de elementos morbidos agudos, acreditamos numa reinfeção. Nos outros, ao contrario, devemos acreditar na permanencia de uma infecção remota.

E do que temos observado somos, até agora, levado a crer que o parasito, infectando as crianças na mais tenra idade, permanece no organismo dellas por longos annos, só desaparecendo muito tarde, quasi na idade adulta, restando no organismo a condição pathologica consequente de lesões anatomicas e de perturbações funcionaes definitivamente estabelecidas. Serão phenomenos morbidos para — schizotrypanozicos, facto este similar ao que se verifica na syphilis, especie morbida cujos pontos de contacto com a nova entidade são realmente muito sensiveis. Tambem na syphilis a permanencia do treponema-pallida no organismo, vai até á phase terciaria da molestia, sendo ahi bem facil a conclusão, dada a immunidad trazida por um primeiro ataque do morbus gallicus.

Ao contrario do que se dá na molestia do sono, a punção rachidiana não oferece vantagem para o diagnostico parasitologico da schizotrypanose. Temos, é certo, algumas verificações do parasito no liquido cephalo-rachidiano, cuja inoculação em cobayas nos forneceu poucos casos positivos. Do exame a fresco deste liquido nada colhemos, até agora, de positivo. A punção ganglionar tambem não nos forneceu resultados na pesquisa do parasito.

Hestaria um outro processo, deduzido das ultimas verificações: a punção muscular, sendo, de certo, ás vezes mais provavel encontrar o schizotrypanum nos musculos do que no sangue circulante, conforme somos levado a pensar de tres casos uti-

mos autopsiados, em cujos musculos encontravam-se parasitos, ausentes do sangue. A punção muscular, porém, é de uma pratica bastante difficil, porque, para ser proveitosa, exigiria manobras em extremo dolorosas.

Exame a fresco, de gotta de sangue entre lamina e laminula, nos casos agudos, punção venosa e inoculação em cobaya de 10 cc. de sangue, ás vezes punção fachidiana, nos casos chronicos, eis os processos applicaveis ao diagnostico parasitologico da thyroide parasitaria.

#### *Evolução no organismo do conorrhinus*

No hematophago transmissor o schizotrypanum experimenta duas modalidades de evolução distintas, uma dellas efficaz na transferencia do parasito entre vertebrados, e outra provavelmente destinada á perpetuação do flagellado no organismo do conorrhinus.

Sempre que o hematophago se alimenta em homem contaminado, torna-se, decorrido um prazo minimo de 8 dias, infectante para novos vertebrados. As picadas, realizadas antes desse prazo, são absolutamente innocuas.

No intestino médio do conorrhinus tem logar a primeira phase evolutiva, provavelmente um acto de fecundação que não surpreendemos ainda. Ahi se formam depois pequenos organismos, mostrando já uma dualidade nuclear bem apreciavel, os quaes evoluem para a transformação em flagellados typicos, com a morphologia de trypanosoma, e que se mostram como organismos longos e estreitos, de dimensões muito menores do que as dos flagellados do sangue peripherico dos vertebrados, de movimentos sensivelmente mais rapidos que o destes ultimos, mostrando já uma dualidade de aspectos nucleares. Estas fórmãs são encontradas a principio no intestino posterior e nos tubos de MALPIGHI, agglomeradas ás vezes em grande quantidade dentro destes ultimos; passam depois para a cavidade geral do insecto e são finalmente encontradas nas glandulas salivares. Das glandulas salivares, pela picada do conorrhinus, passam para o organismo do vertebrado.

Além desse processo, que consideramos o verdadeiro cyclo evolutivo, a geração sexuada do parasito, um outro tem logar, simultaneo, realizado em tempo mais curto, constando de transformações morphologicas de todo ponto identicas ás que soffre o schizotrypanum nos meios da cultura artificial. Estas transformações são iniciadas pelo arredondamento, com perda do flagello e membrana undulante, dos flagellados, com divisões successivas das fórmãs assim transformadas, as quaes attingem, como estado final, a forma de chitridias, que são organismos longos, binucleados, distinguindo-se dos trypanomos pela posição do blepharoplasto adiante do nucleo principal, em relação ao flagello livre. Taes fórmãs são encontradas no intestino posterior dos conorrhinus e, facto curioso, todos os conorrhinus colhidos em residencias humanas apresentam-se contaminados por essas fórmãs, sem que, por isso, sejam todos elles infectantes para os vertebrados.

Dado esse facto, e ainda a ausencia de transmissão hereditaria destes flagellados, acreditamos

que essas infecções, assim generalizadas, dos conorrhinus, são realizadas pela alimentação das larvas com as fezes dos insectos adultos ou pela sucção que ellas fazem no intestino médio dos hematophagos, quando estes se repletam de sangue no vertebrado.

Consideramos esta ultima modalidade evolutiva do schizotrypanum como a multiplicação asexual, resultante da divisão de fórmãs femeas não fecundadas, as quaes representam, de certo, as fórmãs indifferentes de SCHAUDINN.

Os conorrhinus que se tenham tornado infectantes conservam longamente essas propriedades, já nos tendo sido possível verificar a permanencia della depois de decorridos cinco mezes da refeição contaminante. Esse facto dá bem a idéa do alto coefficiente da infectividade do insecto, no tempo.

#### *Estudo clinico da schizotrypanose*

(THYROIDITE PARASITARIA)

Estabelecemos em nota prévia publicada no *Brazil Medicp*, para methodo descriptivo, uma systematica transitoria da schizotrypanose, declarando, desde logo, ser ella passivel de modificações, dependentes de observações novas e mais demorado raciocinio. E' o que, de facto, vai acontecer, porque temos agora, além de estudo mais longo, a opinião dos mestres no modo de comprehender a molestia.

Acreditamos abranger a totalidade de casos, até agora observados, dividindo a thyroide parasitaria em duas grandes modalidades clinicas, *infecção aguda e chronica*, não havendo, realmente, entre os dous grupos, diferenças essenciaes, senão na maior ou menor intensidade dos elementos morbidos e no tempo de permanencia delles.

Na infecção aguda deveremos distinguir um grupo de factos com manifestações cerebraes,—será a forma aguda meningo-encephalica do outro, incluindo as fórmãs agudas communs, sem aquellas manifestações. Isso porque, entre taes grupos de casos, ha uma diferença bem saliente, trazida pela diversidade do prognostico, de extrema gravidade no primeiro, no segundo, prevendo, de regra, a passagem da molestia ao estado chronico. E esse modo de encarar os casos agudos da schizotrypanose vai-se justificar na modalidade chronica. Nesta distinguiremos cinco grupos de factos morbidos: 1º forma pseudo-mixedematosa, 2º forma mixedematosa, 3º forma nervosa, 4º forma cardiaca e 5º forma chronica, com manifestações actuaes subagudas. Não existem, cumpre dizer, linhas divisorias nitidas entre esses grupos. Elles, de alguma forma, se penetram. confundem-se em alguns symptomas, constituindo base unica da systematica a predominancia de um elemento da symptomatologia sobre os demais, a criação das fórmãs mixedematosa, nervosa e cardiaca, foi lembrada em lição clinica da Faculdade e posteriormente em Lassance pelo illustrado Professor MIGUEL PEREIRA, de quem temos recebido valiosissimo auxilio nesse trabalho.

Deixaremos, por emquanto, interrogada uma quinta forma da molestia, a forma cutanea, visto não dispormos senão de raros casos clinicos, que não autorizam ainda uma conclusão definitiva. Consti-

tuiremos, finalmente, um grupo clinico das determinações para — schizotrypanosicos, ali incluindo os casos de infantilismo, de bocio chronico, e outras condições morbidas consequentes à molestia.

#### *A infecção aguda pelo schizotrypanum*

Os casos da infecção aguda são, num dado espaço de tempo, relativamente raros nas zonas contaminadas, o que bem se comprehende, porquanto, dada a intensidade das condições epidemiologicas, todas as crianças são contaminadas nos primeiros mezes da vida, passando depois a infecção ao estado chronico ou occasionando a morte pelo que, o numero de infecções agudas e função do coeficiente da natalidade. E' quasi nulla, no apparecimento de casos agudos, nas zonas em que trabalhamos, a influencia dos recém chegados, porquanto estes, de regra, vêm de outros focos de infecção. Além de que, trabalhando numa zona de população muito diffusa, com nucleos de habitações as mais contaminadas, situa'ns a muitas leguas da nossa residencia, os casos agudos da molestia, pela difficuldade natural de serem conduzidos, escapam geralmente á nossa observação. Delles, em sua maioria, temos tido conhecimento por informações que nos levam ao diagnostico provavel da *causa-mortis* de numerosos obitos em crianças.

A modalidade clinica da molestia apresenta-se com elementos morbidos de grande intensidade, evoluindo num espaço de tempo variando entre 10 e 30 dias, occasionando a morte ou passando á forma chronica. Terminação p a cura completa, salvo intervenção therapeutica especifica, ainda não experimentada, julgamos impossivel, dada a natureza dos processos morbidos que actuam na molestia.

Maior numero de obitos é fornecido pelos casos occorridos antes de 1 anno de idade, nos quaes, de regra, se observam phenomenos de meningo-encephalite aguda. E' pelo menos o que podemos deduzir de tres observações terminadas pela morte. Nas crianças de mais de um anno, quando ausentes manifestações de meningo-encephalite aguda, a molestia passa geralmente ao estado chronico.

Em qualquer dos casos, para o diagnostico clinico existe um conjunto de symptomns absolutamente constantes: Elevação thermica continua, com leves remissões matutinas, augmento sensível de volume da *glandula thyroide*, sensação especial de crepitação comprimindo-se a pelle das faces, sensação muito caracteristica, lembrando o crepitar da gelatina de laboratorio. Este signal vai apparecer tambem nas formas chronicas; aqui, porém, apresenta-se com uma intensidade muito maior, expressando um processo de infiltração ou de degeneração mucicoide muito aguda do tecido cellular subcutaneo. A intensidade desse phenomeno, presente em crianças desde os primeiros dias da infecção, faz d'elle, segundo a valiosa opinião do Professor MIGUEL COURO, um processo morbido exclusivo da schizotrypanose.

Numerosos ganglios no pescoço, em sua maioria miliares, ali se apresentando elles, ás vezes, em cordões longos e outras em grandes aglomerações, — ganglios mais volumosos nas regiões sub-maxil-

lares, nas axillas, nas regiões inguino-cruaes. Hepatomegalia constante e de regra bem consideravel. Esplenomegalia. Em alguns casos terminados pela morte, signaes de derramamentos no pericardio, nas pleuras e no peritoneo.

Nas formas com manifestações cerebraes, signaes classicos de meningo-encephalite cerebral.

Duas autopsias da forma aguda da molestia forneceram factos de grande interesse, dando base anatomica aos signaes clinicos verificados. Numa dellas tratava-se de criança de 3 mezes de idade, fallecida de um ataque da molestia, cuja evolução apparente foi de 16 dias. Era um caso com manifestações de meningo-encephalite aguda. A autopsia mostrou, sendo aqui referidos os factos mais importantes:

Cavidade abdominal: Grande derramamento citrino na cavidade peritoneal. Numerosissimos ganglios engurgitados e congestionados no mesenterio. Fortes adherencias do epiploon ao figado.

Figado com augmento consideravel de volume, com degeneração gordurosa total, igual, em intensidade, á que se verifica nos casos de febre amarella. Baço crescido, levemente granuloso, muito friavel, e com intensa congestão, etc.

Cavidade thoraxica: Derramamento abundante na cavidade do pericardio — Pericardite — Coração augmentado de volume, com signaes de miocardite intensa.

Derramamento citrino, pouco abundante, nas duas cavidades pleuraes. Ganglios numerosos no mediastino.

Pescoço — *Hypertrophia sensível da glandula thyroide*, cuja consistencia mostrou-se resistente. Numerosos ganglios miliares e outros mais volumosos.

Cavidade craneana: Dura-mater muito congestionada. Meningo-encephalite aguda bem apreciavel, achando-se as duas meninges internas espessadas e congestionadas. Meningeas internas adherentes á cortex, havendo difficuldade no destacar as. Congestão intensa da cortex cerebral — Liquido cephalo-rachidiano levemente turvo. Congestão das meningeas medullares. Mixodemacia generalizada do tecido sub-cutaneo.

As pesquisas parasitologicas e histo-pathologicas deste caso foram altamente instructivas, conforme passamos a referir:

No myocardio o nosso collega Dr. GASPAR VIANNA verificou numerosos parasitos, de forma arredondada, localizadas sempre no interior da cellula cardiaca; — o tecido conjunctivo interstercial do orgão apresentava signaes de intensa reacção inflammatoria. Na cortex cerebral, focos parasitarios, localizados em diversos pontos e zonas tambem de intensa infiltração leucocyitaria. Focos parasitarios ainda nos nucleos centraes, na protuberancia, no bulho, na medulla, etc., e processos inflammatorios bem evidentes em todas essas regiões do systema nervoso central.

Degeneração gordurosa total do figado — *Ecterose muito accentuada da glandula thyroide*.

Parasitas nas fibras musculares estradadas, em diversas regiões.

E' de salientar, meus senhores, nos resultados desta autopsia, as localizações do parasito no sys

tema nervoso central e as lesões por elle ahi ocasionadas. De taes lesões a característica anatomica mais importante é, sem duvida, a multiplicidade de seus lócos, facto esse bem relacionado com as perturbações motoras nas fórmãs nervosas da molestia, conforme veremos. Também foi altamente elucidante a localização abundante do parasito no myocardio. A glandula thyroide mostrou-se hypertrophiada e com signaes de esclerose, tratando se, entretanto, notai bem, de uma criança de 4 mezes, só alimentada pelo leite materno.

As fórmãs agudas cerebraes da molestia, numerosissimas nas zonas contaminadas, typicamente exemplificadas no caso descripto, serão sempre terminadas pela morte? Seguramente não, porque o grande numero de crianças com affecções organicas do systema nervoso representa, de certo, residuos anatomo-pathologicos de casos de meningo-encephalite aguda. É assim pensamos considerando a característica epidemiologica da molestia, em virtude da qual todas as crianças se infectam nos primeiros tempos da vida. Aliás, os dados anamnesticos de taes doentes, todos se accordam em referir o inicio dos phenomenos morbidos aos primeiros tempos da existencia extra-uterina. Certo é immensa a letalidade na fórmula meningo-encephalica da schizotrypanose, porque, embora numerosos, os casos de affecções organicas chronicas do systema nervoso muito se distenciam em quantidade dos que representam a passagem ao estado chronico da fórmula aguda commum, sem manifestações cerebraes. E d'est arte, meus senhores, a morte actúa aqui como elemento benéfico: commuta a fatalidade de existencias monstruosas na perda inicial da vida.

(*Continúa*)

Anno XXIV

22 de Novembro de 1910

Num. 44

# Brazil-Medico

## SUMARIO

- Trabalhos Originaes** — *Nova entidade morbida do homem* (continua ção), pelo Dr. Carlos Chagas.
- Clinica Cirurgica** : — *Cholecystite, peritonite circumscripta por perforação do abdomen de Rigdon*, pelo Prof. Pierre Delbet.
- Anuário de Actualidade** : — *Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro*.
- Imprensa Medica Estrangeira** : — *Sobre as reinjecções de dióxido de carbono arsenico benzol* (606), pelo Dr. Wechseltain, por M. L.; *Autovaccinação da glesure sero florissio*, pelo Dr. Fischinger, por F.; *O emprego do arsênio benzol nas lesões oculares da syphilia*, pelo Dr. Paul von Grosse, por M. L.; *Tratamento da toxemia intestinal pseudo typhoide ou febre auto injectiva*, pelo Dr. C. D. Marseille.
- Necrologia** : — *Prof. D. Mazima Gienfatog*.
- Matéria Chronographica** : — *Mortalidade da cidade do Rio de Janeiro*, por S. V.
- Chronica e Noticias** : — *Formulario do "Brazil Medico"*.

## TRABALHOS ORIGINAES

### Nova entidade morbida do homem

PELO DR. CARLOS CHAGAS

(Continuação)

#### Forma chronica — Modalidade pseudo-mixedematosa

Aqui se inclui a grande maioria de doentes com os signaes clinicos da thyroidite parasitaria, sendo o maior contingente delles fornecido pelas crianças ou por individuos jovens até 15 annos de idade. Raro, rarissimo mesmo, é o encontrar-se na zona criança que não mostre os signaes da schizotrypanose, representando quasi todos, funcionalmente, casos de hypothyroidismo. Faltam, porém, nelles os grandes elementos do mixedema, e mesmo a infiltração mucosa ou mucoido do tecido cellular sub-cutaneo muito se distancia do edema solido da cachexia pachydermica de CHARCOT, não existindo tambem essa pelle com aspecto de pergaminho do mixedema typico. Dahi o julgarmos applicavel a denominação de pseudo-mixedematose a essa modalidade da molestia.

Taes doentes apresentam quasi todos, hypertrophia da glandula thyroide. É uma hypertrophia regular, attingindo igualmente os dous lobos lateraes, necessitando, ás vezes, ser pesquizada, e outras mostrando-se bem evidente, sob a forma de uma saliencia espherica ou mais ou menos ovoide na séde da thyroide. É o bocio incipiente, cuja evoluçào progressiva temos acompanhado em alguns doentes e que bem se evidencia nos volumosos bocios dos adultos.

As crianças apresentam se aqui com physionomia tumida, de aspecto buffi, com uma pallidez especial, bem diversa da pallidez da anemiose e que foi caracterisada pelo professor AUSTREGESILLO como colorido bronzeo-violaceo: o violaceo, porém, só nos adultos, em fase remota da molestia, se apresenta evidente. A pressào da pelle na face destes doentes traz aquella sensaçào especial de crepitação descripta nos doentes agudos, aqui menos saliente.

Signal tambem constante desta modalidade é a hypertrophia ganglionar generalizada. No pescoço encontram-se numerosos ganglios, miliares alguns, outros volumosos. Nas regiões sub-maxillares, nas axillas, nas regiões inguino-cruraes os ganglios,

sempre em grande numero, são volumosos. Os signaes observados para o lado das visceras abdominaes são inconstantes. A's vezes existem hepato e esplenomegalia; casos, porém, temos encontrado, certo em menor numero, nos quaes o baço e figado não se mostram de volume augmentado.

Para o lado do apparatus circulatorio: de regra não ha aqui a alteraçào do rythmo que se encontra numa outra modalidade da schizotrypanose; a insufficiencia, porém, do orgão é das mais intensas revelada pela tachicardia, pelas provas de CARDARELLI e de MENDELSONN, etc.

As perturbações funcçoes em muitos casos são das mais variaveis, sendo impossivel constituir dellas um grupo uniforme. Os doentes desta categoria são funcionalmente, hypothyroidianos e essa hypo-funçào glandular vai se reflectir em todos os systemas e apparatus, perturbando nelles o regular mecanismo physiologico. Assim, o apparatus digestivo acha-se, de regra, em anomalia, havendo ora crises de diarrhea intermitente, ora constipação tenaz. É de salientar o volume exagerado do ventre em alguns doentes, lembrando o aspecto descripto pelo professor KOCH nas crianças africanas e attribuido pelo sabio allemão ao uso de bananas.

São muito frequentes nesses doentes manifestações nervosas, de natureza diversa, sendo dellas, as mais alarmantes, crises convulsivas, em extremo frequentes, e que devem ser aqui attribuidas a phenomenos de hypoparathyroidismo, porquanto, sobre taes manifestações, attenuando-as, actuam de modo decisivo as applicações de thyroïdina.

Dé regra os doentes deste grupo são apyreticos; não raro, porém encontram-se alguns com elevações thermicas passageiras não acompanhadas de outros elementos morbidos agudos e sem trazerem, ao prognostico, indicaçào de valor. Traduzirão re-infeções ou expressarão crises da actividade maior do parasita num organismo desde muito infectado? Acreditamos mais nessa ultima hypothese, que melhor se accòrda com o facto de possuirmos, nestes doentes, uma alta relação porcentual de verificações parasitologicas positivas. Além do que, uma infecção nova certo não se expressaria só pelo elemento febre, sendo o apparecimento periodico deste elemento, no evoluir de uma infecção latente, facto que encontra similares em pathologia humana. Cumpre ainda referir, como frequente no quadro symptomatologico desta forma a frequencia de affecções oculares ou de simples lesões do globo, indicativas de affecções agudas havidas nas phases iniciais da molestia. De regra são ulceraçoes cicatrizadas da cornea, ou crises repetidas da conjunctivite chronica.

#### Forma mizelematosa

Actuando o schizotrypanum sobre a glandula thyroide, hypertrophiando-a e occasionando nella uma insufficiencia parcial, constituindo mesmo a perturbação funcional da glandula, em certas fórmas da molestia, o principal dos processos pathogenicos da infecção, logico seria que aquella acção do agente morbido apresentasse grãos de intensidade, dependentes da virulencia do parasita ou de condições de resistencia individual. E nas con.



sequencias physio-pathologicas daquella perturbação dever-se-hiá reflectir a mesma gradação na intensidade do processo morbido. De facto assim é, e já nos doentes da fórma pseudo-mixedematosas taes gradações existem; ahi, porém, são ellas pouco salientes, só vindo se expressar em casos extremos relativamente raros, nos quaes o hypothyroidismo é dos mais profundos, representando taes doentes casos quasi typicos de mixedema. Em taes doentes, ao em vez de hypertrophia constante da thyroide de regra existe a atrophia da glandula, o que bem se comprehende, sendo natural que na destruição da funcção actue mais poderosamente o processo atrophico do que a hypertrophia parcial do orgão.

Assim ao lado dos numerosos doentes do grupo anterior, pseudo-mixedematosos, só apresentando do mixedema essa transformação especial do tecido cellular subcutaneo, outros existem com os elementos, bem mais completos e mais ampliados, da verdadeira cachexia pachydermica, comparaveis talvez aos casos dessa cachexia estrumipriva, conseqüente á pratica da thyroidectomia parcial. Os primeiros são doentes simplesmente da série mixedematosas, nos quaes a mixedemata constitue um syndromo clinico cujas caracteristicas anatomicas ficam limitadas á hypertrophia da thyroide e á infiltração mucioide do tecido cellular subcutaneo. Nos outros o syndromo mixedematoso é predominante, constituído da quasi totalidade de seus elementos normaes, formando na expressão clinica da molestia o facto mais saliente. Dahi a criação da fórma mixedematosas, baseada, até agora, em poucas, porém, decisivas observações. Os signaes morbidos são os do mixedema typico adquirido: pelle de pergaminho, edema solido, não guardando a impressão do dedo que opprime, face de lua cheia, queda de pellos, decadência intellectual ou parada do desenvolvimento da intelligencia, conforme a época inicial da molestia. Temos cinco observações clinicas dessa fórma, tres dellas com verificações parasitologicas.

Convem a referencia resumida das tres:

I. Mulher de 31 annos, cuja molestia teve inicio havia 6 annos. Residencia anterior em zona não contaminada, gozando então de excellente saúde. Ausencia de antecedentes mixedematosos familiares e ausencia de bocio nos progenitores. Passando depois a residir numa zona onde grassa a molestia, em casa infectada pelo conorrhinus, muito depressa adoeceu, tendo uma infeção febril aguda, de longa duração. Depois della notou a doente que engordava de modo exagerado, sentindo-se, ao mesmo tempo, decahir de modo sensivel na actividade physica e intellectual, chegando, finalmente, ao estado de absoluta inactividade, de apathia profunda, indifferente ao mundo exterior. Examinando-a no 6.º anno da enfermidade diagnosticámos mixedema adquirido. O exame do sangue revelou a existencia de infeção pelo schizotrypanum. A pesquisa manual da glandula thyroide, indicou a atrophia della.

II. Observação, doente de 16 annos, datando a condição morbida dos primeiros annos da vida. Diagnostico: mixedema adquirido. Pesquisa parasitologica do schizotrypanum positiva. Outra obser-

vação em doente de 14 annos, em identicas condições.

Nas duas ultimas observações, tratando-se de casos adquiridos nas primeiras idades e, como a intelligencia do mixedematoso pára naquelle estadio de desenvolvimento em que a sorprende a molestia, o estado intellectual destes doentes era o de infantis, a linguagem delles incipiente. E em taes casos, agindo a intoxicação mixedematosa na época do crescimento, actuou occasionando uma parada relativa daquelle. Seja como fór, taes factos clinicos de mixedema adquirido muito se distanciam dos mixedematosos congenitos, descendentes de progenitores goitreux, nos paizes de bocio endemico. Cumpre ainda referir, que nesses doentes, ao lado de syndromo mixedematoso, existem os outros elementos morbidos chronicos da molestia, como sejam o engorgitamento ganglionar generalizado, perturbações anatomicas e funcçonaes para o lado das visceras, manifestações inflammatorias oculares, accessos febris irregulares, etc., elementos expressivos da natureza irregular de caso pathologico.

#### *Fórma nervosa:*

Desde o início dos estudos clinicos sobre a molestia, havia profundamente impressionado nossa attenção a frequencia desusada de affecções organicas do systema nervoso, expressando-se em perturbações profundas da motilidade, da linguagem e da intelligencia em crianças ou em casos de infantilismo num nucleo de população relativamente pequeno. Um factor etiologico intenso deveria alli existir para justificar o alto coefficiente de paralyrias, de aphasias e outros phenomenos nervosos, nunca observado, em proporção approximada, nos grandes centros de população condensada, em qualquer das clinicas infantis que conhecemos na capital do paiz.

Identificar, porém, aquelle factor a schizotrypanose, sem base anatomica que sancionasse uma tal interpretação, fóra, de certo, prematuro, embora as pesquisas etiologicas para o diagnostico de syphilis, a reacção de WASSERMANN, os dados anamnesticos os signaes physicos, fossem negativos; embora fossem ainda negativas as pesquisas relativas ao esclarecimento de qualquer outro elemento etiologico, toxico, infectuoso ou hereditario; embora finalmente, nos doentes portadores das affecções referidas houvesse, de modo constante, a coexistencia dos outros signaes clinicos da schizotrypanose. Foi quando a autopsia de um caso agudo da molestia, com signaes clinicos de mening encephalite aguda, veio esclarecer nosso raciocinio sobre os numerosos factos observados, mostrando as localizações do schizotrypanum no systema nervoso central, as lesões por elle ahi occasionadas, localizações e lesões em focos multiplos, esparsos em diversas zonas do encephalo, na cortex, nos nucleos centraes, na protuberancia, no bulbo, etc., ahi formando kystos parasitarios ou determinando infiltrações leucocytarias. E tudo isso bem se harmonizava com os factos de semeiotica nervosa observados, indicando, de modo decisivo, uma acção intensa do schizotrypanum sobre o systema nervoso, justificando a criação da fórma nervosa da molestia.

Vieram depois muitas verificações do parasito em doentes de schizotrypanose com determinações profundas para o lado do systema nervoso nos quaes, por outro lado, nunca faltavam os signaes classicos da molestia. Finalmente duas outras autopsias, em casos chronicos de schizotrypanose, com determinações nervosas profundas, definitivamente esclareceram o assumpto, justificando nossa interpretação etiologica. Reframos, de modo rapido, as principaes expressões clinicas da fórma nervosa :

Das modalidades de perturbações motoras a mais frequente é a *diplegia cerebral*, de regra observada em phase spasmodica, mais raramente, ainda, no periodo de flacidez.

Os affectados, que temos estudado, são em sua maioria, crianças cujo estado morbido, segundo os dados da anamnese, teve inicio nos primeiros tempos da vida ; não raro, porém, tratava-se de individuos de maior idade, de mais de 20 annos em algumas observações, em estado de infantilismo, tendo a mesma causa determinante das perturbações motoras agido sobre a evolução geral do organismo.

Não raro, em taes diplegias expressa-se o syndromo de LITTLE em toda sua evidencia — syndromo de LITTLE sem nascimento prematuro, com ausencia de accidentes na gestação e no parto, iniciado, muitas vezes aos dous e tres annos de idade, e, cumpre notar, iniciado quasi sempre após infecções graves, em muitas dellas tendo havido incidentes convulsivos.

E' cortejo frequente dessas diplegias a idiotia, em diversos grãos de intensidade, melhor apreciada nos doentes de maior idade.

Outras vezes, na ausencia de idiotia, em doentes, cuja intelligencia é normal, cujos órgãos da phonação funcionam bem, encontra-se a aphasia total.

Entre os signaes clinicos mais curiosos que frequentemente se observam nestes casos e que expressam ordinariamente a séde cortical das lesões, figuram os movimentos athetosoformes das extremidades, mais vezes limitados aos dedos das mãos, não raro, porém, attingindo tambem os dedos dos pés. Ainda são muito frequentes, nestes casos, phenomenos pseudo-bulbares, que se expressam em perturbações da deglutição, da mastigação, na attitude parética da lingua, na abertura permanente da bocca, no escoamento continuo de abundante saliva pelos commissuras labiaes, etc.

A marcha, em taes doentes, apresenta modalidades clinicas as mais variaveis, conforme o grão da constructura, as deformações permanentes dos membros, as contrações tendinosas, etc. Quanto á locomoção voluntaria encontram-se nella grãos diversos, desde a absoluta impossibilidade da marcha, locomovendo-se os doentes de cócoras, com o auxilio de quatro membros, sendo mais vantajosa ahi a acção dos membros superiores, até a marcha quasi normal, na qual a perturbação da motilidade só se revela em movimentos spasmodicos, na mudança dos passos.

E' de importancia referir a ausencia constante da verdadeira atrophía muscular e da reacção de degeneração nos doentes de diplegia cerebral. Ha,

é certo, em alguns casos, leves atrophias dos musculculos nos membros inferiores, e, ás vezes, perturbações das reacções electro-motoras, dessas que se encontram em quasi todos os casos de diplegia cerebral antiga.

Ao lado destes casos extremos de paralyasia cerebral outros existem, e em grande numero, expressando localizações identicas do protozario nas quaes a perturbação motora clinicamente só se manifesta por simples *dysbasia* uni, ou bilateral.

A maioria dos casos desta categoria, são constituidos de crianças, com os elementos morbidos chronicos da schizotrypanose, sendo possivel em quasi todos, a verificação parasitologica do diagnostico.

Em seguimento a estas duas modalidades de factos nervosos, devemos collocar, por ordem da frequencia, os casos de phenomenos paralyticos pseudo-bulbares, os quaes, se muitas vezes acompanham a diplegia cerebral, não raro se apresentam como unicas manifestações motoras em casos clinicos, parasitologicamente verificados, de schizotrypanose.

Alguns são casos typicos de paralyasia pseudo-bulbar ( Prof. Couto ) ; outros, porém, representam simples phenomenos paralyticos para o lado dos aparelhos da mastigação, da phonação, da deglutição, da attitude normal da bocca, etc... E taes phenomenos, muitas vezes unicas perturbações da motilidade, independem de ictus anterior, de hemiplegia ou de qualquer outra manifestação cerebral precedente.

Não raro, com estas paralyias supra-bulbares, perturbações nervosas existem, especialmente as convulsões, indicando a sede cortical das lesões.

Para taes phenomenos pseudo-bulbares, sancionando a interpretação etio-pathogenica delles, encontramos hase anatomo-pathologica na multiplicidade de lesões em foco, caracteristica da acção do schizotrypanum sobre o systema nervoso central.

Perturbações paralyticas para o lado do aparelho oculo-motor, affectando ahi ora musculculos isolados, mais vezes diversos musculculos ; distribuidas ou nos dominios motores de um só par craneano ou de diversos pares ao mesmo tempo ; perturbando, dali, de modos variaves, as funções oculo-motoras externas e internas ou as diversas modalidades de combinações necessarias entre aquellas funções ; eis ainda uma das frequentes determinações da schizotrypanose para o lado da motilidade, voluntaria ou reflexa. Taes phenomenos oculo-motores, que de regra existem acompanhando manifestações paralyticas para o lado dos membros, podem tambem constituir, e constitem muitas vezes, unicas perturbações motoras em casos de aphasia, de dysarthria ou mesmo de doentes chronicos sem qualquer outra manifestação nervosa da molestia.

São de grande frequencia, nos doentes com affecções organicas profundas do systema nervoso central, especialmente nos casos de diplegia, as convulsões generalizadas, expressivas aqui de lesões especificas na cortex cerebral. Outra modalidade, porém, seguramente diversa em seu mecanismo pa-

thogenico, apresenta o syndromo convulsivo na schizotrypanose. E' a que se verifica em certos doentes, com a forma chronica da molestia, nos quaes nenhuma perturbação existia, motora ou de outra natureza, indicando lesão da corticalidade. São enfeimos com hypertrophia da glandula thyroide, apresentando signaes funcionaes de hypothyroidismo, e sobre as crises convulsivas nelles observadas, ás vezes muito frequentes, não raro diarias ou varias vezes no correr de um dia, é decisiva a acção da thyroidina, ora espaçando as crises referidas, attenuando-lhes a intensidade ou fazendo-as desaparecer.

De mecanismo identico a essas convulsões, como ellas influenciadas pela thyroidina, são também as crises vertiginosas, as tonteiras, obnubilações, etc., observadas em outros doentes. Tais phenomenos, submettidos á prova therapeutica, serão talvez devidos, a julgar pelos estudos experimentaes em animaes, a insufficiencia funcional das parathyroides, expressando pois um hypo-parathyroidismo. De modo identico dever-se-ão talvez compreender as perturbações mentaes, não raro delirantes, observadas em casos de bocio, sobre ellas agindo também favoravelmente as applicações de thyroidina. Estes factos, porém, de physio pathologia nervosa, requerem estudo mais demorado para que sobre os mesmos possamos ajuzar com maior segurança.

Deveremos agora, afim de melhor esclarecer aos vossos olhos os phenomenos nervosos, referidos em sua base anatomo-pathologica, referir os protocolos de duas autopsias realizadas em casos chronicos da forma nervosa da schizotrypanose.

No primeiro caso tratava-se de uma criança de 3 annos, com manifestações paretico-spasmodicas, para o lado dos membros inferiores, perturbações da marcha, attitude anormal dos pés, exaggero de reflexos tendinosos e cutaneos, presença do signal de BABINSKI de ambos os lados, etc. Apresentava ainda todos os outros signaes clinicos de schizotrypanose: Bocio incipiente, infiltração mucoide do tecido sub-cutaneo, numerosos ganglios engurgitados em todas as pleiadas periphericas, hepato e esplenomegalia, etc.

Na evolução deste estado chronico o doente apresentou incidentes agudos graves, com elevação thermica consideravel, tendo tido duas crises convulsivas e vindo a fallecer, decorridos 20 e tantos dias, dessa crise aguda da molestia.

A autopsia, praticada 6 horas depois da morte, revelou os seguintes factos mais importantes: Hypertrophia da glandula thyroide, cuja consistencia mostrava-se endurecida. Numerosos ganglios, engurgitados no pescoço, axillas, mediastino, mesenterio, etc. No mesenterio os ganglios eram numerosos e muitos delles volumosos, lembrando o aspecto que se observa nos casos da peste bubonica. Polyorrhomenite generalizada, havendo abundante derramamento citrino, levemente turvo, na cavidade peritoneal, na cavidade pericardica, nos espaços pleuraes e nas duas vaginaes. Essá polyorrhomenite, cumpre dizer desde agora, constitue phenomeno constante em todas as autopsias, de casos

agudos ou sub-agudos da molestia, até agora praticadas.

Figado muito augmentado de volume, com forte degeneração gordurosa. Coração com intensa myocardite. Capsulas suprarenaes muito congestionadas e gordurosas.

Para o lado do systema nervoso:

Grande difficuldade em destacar a calote craneana, devido ás adherencias da dura-mater. Meningo-encephalite intensa. A pia-mater mostrava-se com espessamento consideravel, edemaciada, havendo em toda a superficie da cortex um exudacto gelatinoso (lepto-meningite serosa). Circumvoluções cerebraes fortemente adherentes umas ás outras, havendo grande difficuldade no separar-as, assim como no separar dellas as meningeas. Placas de meningo-encephalite chronica nos limites superiores das circumvoluções rolandicas de ambos os hemispherios.

Pelo exame microscopico: localizações parasitarias na cortex, com focos multiplos de infiltração. Parasitas numerosas nos musculos estriados.

Na segunda autopsia tratava-se de um caso de diplegia cerebral spasmodica, na qual o syndromo de LITTLE se apresentava em toda sua evidencia. Movimentos athetosiformes nas mãos. Idiotia completa. Hypertrophia da thyroide, infiltração mucoide do tecido cellular sub-cutaneo, engurgitamento ganglionar generalizado, hepatomegalia, etc.

Pela anamnese: Nascimento a termo, parto normal sem qualquer accidente.

Infeção febril longa, entre dous e tres annos de idade. Ausencia de signaes de syphilis nos progenitores e ausencia de antecedentes nervosos hereditarios.

Reacção de WASSERMANN negativa:

Autopsia: Esta doente falleceu, victimada por uma extensa queimadura do 2.º gráo, em 24 horas sendo a autopsia praticada 4 horas depois.

No abdomen: Numerosos ganglios volumosos no mesenterio, alguns de consistencia dura, outros congestionados. Figado com consideravel augmento de volume e degeneração gordurosa. Adherencias consideraveis da serose á superficie do orgão, sendo difficil destaca-las sem destrui-lo.

Costellas com ossificação incompleta, cartilagineas nos seus dous terços anteriores.

Thyroide hypertrophiada, multilobulada com degeneração, apresentando os lobos occupados por uma substancia com aspecto coloido.

Systema nervoso: Destacamento muito difficil da calote craneana, devido á grande adherencia da dura mater. Dura-mater mostrando zonas de notavel espessamento. Arachnoide e pia-mater espessadas, muito adherentes á substancia cerebral, havendo grande edema e nos espaços arachnoideanos um exudacto seroso. Circumvoluções cerebraes adherentes umas ás outras, sendo difficil abrir os sulcos. Lobo temporal adherente ao lobo frontal, havendo quasi impossibilidade absoluta de separar-os, sem destruir a substancia cerebral.

Encephalite cortical: Nos limites superiores das zonas motoras, de ambos os hemispherios, existiam duas placas granuladas, de encephalite chronica, cada uma dellas, medindo dous centimetros. Duas

outras placas, de aspecto identico, eram vistas nas bordas superiores dos lobos occipitales.

Bulbo : Forte adherencia das meningeas, sendo estas de coloração escura na face anterior do órgão.

Medulla : Meningite chronica — Grande adherencia das meningeas à substancia medullar.

Nos musculos deste cadaver numerosos parasitas. Algumas fórmãs parasiticas, no systema nervoso.

Synthetizando as lesões produzidas no systema nervoso pelo schizotrypanum, devemos salientar os seguintes factos mais importantes :

O parasita actua sobre as meningeas e sobre a substancia nervosa ; ao contrario, porém, do que acontece no geral dos casos meningo-encephalite por infecção, nos quaes o processo morbido na substancia nervosa é uma continuação do que affecta inicialmente as meningeas, aqui o processo inflammatorio meningeano e o que ataca a substancia cerebral independem um do outro, como passamos a referir.

Nas meningeas notam-se processos inflammatorios não ligados às localizações do parasita, provavelmente determinados por toxina. Na massa nervosa, ao contrario, é verificada a presença do parasita, inicialmente no interior de cellulas, abi se multiplicando e formando especies de kystos parasitarios, havendo posteriormente a invasão destes kystos por cellulas migradoras, formando grandes focos de reacção inflammatoria. Se o foco é novo, verifica se nelle a existencia do parasita ; do focos antigos, porém, já desapareceu o protozoario. Aqui, portanto, o processo de encephalite verificado corre por conta de uma acção mecanica directa do parasita ou de uma acção irritativa de visinhança.

(Continúa).

Anno XXIV

1 de Dezembro de 1910

Num. 45

# Brazil-Medico

## SUMARIO

- Trabalhos Originaes** : — *Nova entidade morbida do homem* (conclusão), pelo Dr. Carlos Chagas. — *Considerações sobre um caso de polyarthromélie*, pelo Dr. Pedro Palermo.
- Imprensa Médica Brasileira** : — *Tratamento da syphilis pelo método de Ehrlich*, pelo Dr. F. Emery. — *Um caso novo de paludismo com gesso*. — *Técnica da infecção do díctio-diamido arsênio-censal*. — *Prophylaxia da peste bubónica*.
- Necrologia** : — Prof. Lancelraux.
- Resumo de Práticas** : — *Contra a melena dos recém-nascidos* (B. Salge). — *Contra a anquilostomíase (opilação)*. — A. Castelloni e F. Wijn. — *Contra o rheumatismo articular*, (Courtois-Suffit).
- Boletim Demographico** : — *Mortalidade da cidade do Rio de Janeiro*, por S. V.
- Chronica e Noticias** : — *Formulario do "Brazil Medico"*.

## TRABALHOS ORIGINAES

### Nova entidade morbida do homem

PELO DR. CARLOS CHAGAS

(Conclusão)

Forma Cardíaca

Entre as expressões clinicas mais interessantes da schizotrypanose figuram, sem duvida pela sua alta importancia no ponto de vista medico e physio-pathologico, as perturbações do rythmo cardíaco, occasionadas pela localização e pelas lesões do schizotrypanum no myocardio.

Tal phenomeno de semeiotica, de grande frequencia na zona de nossos estudos, frequencia impressionante e seguramente nunca observada fora daquella condição epidemiologica, havia despertado nossa attenção no inicio dos estudos clinicos, sem que, entretanto, fosse possivel, naquella época, suspeitar de seu mecanismo pathogenico. A autopsia, porém, de um caso agudo da molestia, primeira que realizámos, veio desde logo esclarecer o assumpto, chegando o Dr. GASPAR VIANNA, pelo exame histopathologico do musculo cardíaco, ás verificações anteriormente referidas. Estes resultados iniciaes foram depois confirmados em tres autopsias posteriores, sendo uma dellas, a ultima realizada, absolutamente elucidante desse ponto.

O parasita, como vos disse, localiza se no interior da cellula cardíaca, destruindo-lhe a substancia ás vezes totalmente, só poupano o nucleo, e ficando assim a cellula transformada numa especie de bainha, inteiramente repleta de fórmãs arredondadas, aflagelladas do protozoario. Pelo seu lado é attingido o tecido conjunctivo, havendo um processo de myocardite intestinal, agudo ou chronico, conforme o estado da molestia no momento da autopsia. Assim lesado o elemento nobre do myocardio e sabendo-se, pela theoria myogenica hoje preferida em physio-pathologia cardíaca, ser elle o substratum anatomico das tres principaes propriedades do coração, da excitabilidade, da contractibilidade e da conductibilidade residindo ainda nelle o poder do estímulo da contração automatica do órgão, fatal seria que essa localização anatomica do schizotry-

panum fundamente se reflectisse na expressão clinica da molestia.

Das tres propriedades fundamentaes do musculo cardíaco a que mais vezes se mostra perturbada é sem duvida a excitabilidade, expressando-se, de regra, a anomalia funcional pelo rythmo geminado (couplé), no qual a evidencia de extra-systoles bem se salienta na existencia constante de pausas compensadoras e em outros signaes que as caracterisam.

Existe, de regra, grande irregularidade na intermitencia das extra-systoles. Estas, na maioria dos casos, apparecem intercaladas a séries de systoles normaes, cujo numero é em extremo variavel num mesmo momento do exame.

Em alguns casos as extra systoles surgem sempre após um mesmo numero de systoles normaes, havendo ali, portanto, uma irregularidade regular na perturbação do rythmo, isto é, uma alorythmia. Finalmente em alguns doentes a uma systole normal corresponde sempre uma extra systole, regular no momento do cyclo cardíaco e em seu poder de repercussão sobre o pulso radial, succedida por uma pausa compensadora sempre da mesma duração, constituindo se dest arte o pulso bigemino typico (traçado 16). Tambem o caso de duas ou tres extra-systoles, succedendo-se a uma systole normal, é frequentes vezes observado, constituindo-se assim o tri ou quadrigeminismo cardíaco.

A frequencia de extra-systoles num dado doente e na mesma sessão do exame é muito influenciada pela mudança de attitude. Não raro, para obter traçados com maior numero de extra-systoles, collo-camos o individuo no decubito dorsal, sendo ali mais frequente o phenomeno, pelo augmento de tensão da corrente, do que na vertical. Esse facto aliás, está de acóordo com a generalidade de observações existentes na litteratura de extra-systoles, todas accórdes em demonstrar a maior frequencia dellas nos casos de menor frequencia dos batimentos cardíacos. Cumpre observar que os nossos doentes, portadores de extra-systoles, de regra, apresentam tachycardia, ao contrario do que costuma acontecer na produção deste phenomeno por outros factores etiologicos.

Quanto á repercussão das extra systoles do coração no pulso radial, encontramos aqui os aspectos mais variaveis, desde a ausencia absoluta de elevação no traçado sphygmographico da radial, com ausencia correspondente da sensação tactil, até os casos em que a extra systole se representa no traçado do pulso por uma elevação pouco mais baixa do que a normal, sempre seguida da pausa compensadora. Entre os douts extremos, casos numerosos existem de extra systoles representadas no traçado sphygmographico por pequenas elevações, quasi sempre distinctas do dicrotismo normal, raramente se confundindo com este ultimo e então ampliando-o. Tudo depende aqui, a efficacia ou inefficacia da extra-systole cardíaca no pulso radial, do momento em que o phenomeno tem logar na phase diastolica do cyclo cardíaco.

Estes factos de semeiotica cardíaca têm sido registrados, quasi sempre, em traçados dos batimentos cardíacos e dos pulsos jugular e radial, pelo

polygrapho de Jaquet. E quando isso não acontece, por dificuldades invencíveis de technica, a numeração dos batimentos cardiacos e das pulsações radiaes, auxiliada pelo traçado sphygmographico da radial, basta para caracterizar a natureza exacta do phenomeno.

Menos frequentes do que as perturbações referidas do rythmo, attribuiveis, pelas modernas doutrinas, á anomalias da excitabilidade, são os factos referentes á perturbação da conductibilidade, isto é, á lesões do feixe de His. Temos, desta especie, uma unica observação, na qual o bloqueio cardiaco completo bem se expressava na existencia de varias pulsações jugulares para uma unica systole cardiaca e uma só pulsação radial. Este caso, de um individuo residente em grande foco de infecção, apresentando pequena hypertrophia da glandula thyroide, foi magistralmente observado pelos illustrados mestres que estiveram na zona de nossos estudos. O doente apresentava ainda crises vertiginosas e ataques convulsivos. Era portanto um caso typico do syndromo de STOKES-ADAMS. Será licito referil-o á schizotrypanose? Seguramente sim, porque o processo anatomo-pathologico do schizotrypanum sobre o myocardio, uma vez localizado no feixe de His, explicará a perturbação da conductibilidade.

Até aqui as perturbações do rythmo cardiaco. Estas são de tal saliencia no conjunto symptomatologico de alguns casos da molestia que julgamos proceder bem creando a fórma cardiaca da schizotrypanose, para nella incluir os doentes com aquelle phenomeno semeiotico tão notavel e predominante. Além de que, no prognostico dos casos clinicos com aquelle signal encontramos justificativa para assim proceder, porquanto não raro tães doentes apresentam crises agudas de assystolia, vindo alguns a faller dellas (Vide autopsia).

Cumpra salientar aqui o facto curioso da presença exclusiva destes phenomenos do rythmo nos doentes de certa idade, depois de 16 annos. Nas crianças de menor idade, embora nellas as localizações cardiacas do schizotrypanum estejam amplamente verificadas em tres autopsias e sejam de todo ponto identicas ás do adulto, o rythmo não se apresenta alterado. Aqui, o que encontramos são signaes intensos da insuficiencia do órgão, evidenciada pela tachycardia e por todos os outros processos. As extra-systoles, porém, não figuram nas anomalias cardiacas nestes casos. Aliás, essa dependencia entre o phenomeno de extra systole e a idade, a ausencia quasi absoluta delle nas crianças, vem já referida na moderna litteratura sobre o assumpto. Onde encontrar aqui o determinismo exacto do phenomeno? Será necessario, para que a excitabilidade nestes casos seja perturbada, um processo de myocardite chronica mais adiantado e profuso, ainda ausente nas crianças? São interrogações a que não podemos dar resposta satisfactoria.

Impossivel fóra discutir aqui os pontos interessantes de physio-pathologia cardiaca ligados a esse aspecto da molestia. São questões que requerem ainda mais demorado estudo. Certo, porém, nesta determinação especial da schizotrypanose encontrará a physio-pathologia do coração elemento de estudo magnifico para o esclarecimento de numero-

sos pontos obscuros, não só pela abundancia dos casos clinicos, quanto ainda pela ligação evidente do phenomeno, a sua razão etiologica e a sua condição anatomica.

Devemos resumidamente referir um dos ultimos casos morbidos, que constitue base excellente dos factos clinicos referidos: Tratava-se de um individuo de 28 annos, com os signaes clinicos de infecção chronica e apresentando o phenomeno do rythmo cardiaco, com extra-systoles muito frequentes e de aspectos variaveis. Achava-se, apesar disso, numa condição de vida toleravel. Num dado momento, porém, com pequena elevação thermica, as perturbações funcçionaes preexistentes se aggravaram consideravelmente, obrigando o doente a guardar o leito. Nessa occasião foi elle examinado pelos illustres mestres que estiveram em Lassante, podendo elles, do caso, vos dar conhecimento exacto e de valor. Apresentava então signaes de profunda insuficiencia cardiaca, achando se o coração augmentado de volume, havendo extra-systoles frequentes e ainda desdobramento da segunda bulha. Fígado muito augmentado e doloroso á pressão. Coloração bronzea da pelle, dyspnéa intensa, etc.

Pela autopsia:

Numerosos parasitas nas cellulas cardiacas.—Intensa myocardite intersticial—Fígado muito gorduroso, com algumas zonas esparsas de esclerose. (Esta esclerose expressa, de certos ataques anteriores da molestia, com degeneração da cellula hepatica e substituição dos elementos degenerados pelo tecido conjunctivo).

Polyorrhomenite generalizada, havendo abundante derramamento citrino nas cavidades do pericardio, do peritoneo, nas vaginaes e menor derramamento nas pleuras.

Thyroide degenerada e hypertrophiada.

Numerosos ganglios no mesenterio e medias-tino, etc.

Capsulas suprarenaes com focos inflammatorios evidentes.

Ausencia de lesões para o lado do systema nervoso central.

A morte deste individuo, realizada dous dias depois de visto pelos illustres mestres, deu-se por assystolia aguda. As lesões de myocardite e as localizações do parasita na cellula nobre bem se accordam com as perturbações do rythmo observadas em vida. Os focos inflammatorios verificados nas capsulas suprarenaes justificam, pelo seu lado, a coloração da pelle, tão bem sorprendida pelo illustre professor ÁUSTREGESILLO.

Finalmente, meus senhores devo referir a constancia da localização do parasita no myocardio dos animaes de experiencia, não havendo uma unica das cobayas victimadas pelo schizotrypanum, que não apresente parasitas no coração.

#### *Incidentes agudos e sub-agudos nas fórmas chronicas da schizotrypanose*

Em qualquer das fórmas clinicas de evolução chronica que estudamos, não raro surgem elementos morbidos agudos, elevação thermica, congestões visceraes, insuficiencias funcçionaes para o lado dos diversos órgãos e aparelhos, etc., tudo expres-

sando ou a revivescencia do germen preexistente ou uma nova infecção, na hypothese de ter elle desaparecido. As pesquisas parasitologicas destes casos revelam a presença do schizotrypanum; para pesquizal-o, porém, tornam-se necessarias inoculações de sangue em animais sensiveis.

Estes casos clinicos cujo prognostico bem se distancia do das formas chronicas propriamente ditas, havendo aqui frequentemente a terminação pela morte, devem ser incluídos num grupo a parte. Das formas clinicas agudas, verificadas nas crianças e que expressam uma primeira infecção, differenciam-se pela quantidade minima de germens no sangue peripherico e ainda pelos signaes presentes de uma infecção remota. Cumpre salientar aqui um ponto curioso da vida do parasita no organismo do homem. Ao passo que nos casos de primeira infecção ha abundancia de flagellados no sangue peripherico, nestes incidentes agudos tal não se dá. Praticadas, porém, autopsias em taes doentes, nos tecidos delles, especialmente nos musculos, observam-se numerosas formas parasitarias. Isso indica que o schizotrypanum, na sua evolução no organismo humano, tem uma phase em que é um histoparasita quasi exclusivo, o que se explicará, talvez, pelo poder trypanolytico especial do soro sanguineo, nos casos de infecção chronica.

#### *Phenomenos paraschizotrypanosicos.*

Aqui nos limitaremos a simples referencia dos factos, não nos sobrando tempo para maiores minucias.

Os numerosos casos de infantilismo encontrados na zona, sem elementos morbidos actuaes da molestia, della apresentando apenas o sello, que é constituido, na feliz expressão do professor MIGUEL Couro, pela hypertrophia da glandula thyroide, expressam consequencias remotas da molestia, sendo talvez applicada aqui, com propriedade, a expressão de phenomenos paraschizotrypanosicos. Igualmente aos casos de bocio chronico, nos quaes nenhum outro signal, anatomico ou funcional da molestia, existe no momento actual, caberá bem tal denominação. É certo que na maioria dos portadores de bocio encontram-se signaes profundos de hypothyroidismo; outros, porém, existem, em que, por uma tolerancia estabelecida, o hyperthyroidismo anatomico não se acompanha, como de regra, de hypothyroidismo funcional.

#### *Etiologia do bocio.*

Julgamos bem referir agora, em rapida synthese, os principaes argumentos e factos que nos levaram a considerar o bocio, endemico em certas regiões do Estado de Minas, como uma consequencia da infecção pelo schizotrypanum; dos argumentos alguns são directos, baseados na propria symptomatologia da molestia. De facto, os principaes signaes clinicos da schizotrypanose expressam evidentemente perturbações profundas da glandula thyroide. Entre taes signaes salienta-se essa degeneração ou infiltração mucoido do tecido cellular subcutaneo, cujo mecanismo pathogenico é seguramente uma perturbação funcional da thyroide, phenomeno identico ou quasi identico, ao verificado nas thyroidectomias parciais.

E aquella infiltração é observada, de modo constante, no evoluir das infecções agudas, com numerosas parasitas no sangue peripherico, alguns dias depois de iniciada a molestia. Duas observações possuímos, de casos agudos, em crianças de tres e quatro mezes, só alimentadas pelo leite materno, com aquella signal. Uma dellas, que falleceu decorridos 20 dias de infecção, o estudo nistopathologico revelou nitida esclerose da glandula.

Nos casos chronicos da molestia, em crianças de maior idade, de um anno e mais, com verificação parasitologica, do diagnostico, nunca falta a hypertrophia da glandula e nunca faltam tambem os signaes de hypothyroidismo, assim como o phenomeno referido no tecido subcutaneo. E sempre, em todas as autopsias, de individuos victimados pela schizotrypanose, lá está a lesão da thyroide. Mais ainda, o schizotrypanum caracteriza-se, em sua acção pathogenica, por uma predilecção especial de determinações para o lado das glandulas da secreção interna, estando amplamente verificadas as determinações nas capsulas supra-renaes, nos ovarios e nos testiculos.

Argumentos retirados da epidemiologia da molestia temol-os numerosos, não havendo, até agora, um facto unico que viesse abalar, nesse ponto, nossa convicção. Todas as crianças, residindo em casas infectadas pelo conorrhinus apresentam hypertrophia da glandula thyroide, desde os primeiros annos da vida e, não raro, desde os primeiros mezes, quando a alimentação pelo leite materno vem excluir por completo, a origem hydrica do bocio. Por outro lado, crianças residindo em casas não infestadas, filhos de engenheiros em trabalhos de construção, filhos de um collega distincto, todos usando da mesma agua de que se serviam os naturaes da região, ali permanecendo longo tempo, nunca apresentaram qualquer phenomeno para o lado da thyroide. Quanto à distribuição geographica do conorrhinus e as correlativas endemias de bocio, esse é um facto que bem depressa merecerá nossa attenção. Até agora, de observações pessoas e de informações colhidas, nas regiões de Minas, onde existe o bocio existe tambem o insecto transmissor da schizotrypanose. O caso da Capital do Estado de Minas foi aproveitado pelo illustre professor AUSTRECHESIU numa magnifica impressão de synthese que apresentou sobre a molestia. Realmente, Bello-Horizonte foi, antigamente, o arraial dos papudos e agora, eliminadas alli as residencias humanas compatíveis com a existencia do barbeiro, de lá desapareceu o bocio, encontrado ainda nos arredores da cidade, em toda a zona circumvizinha, onde abundam tambem os conorrhinus. E a agua de que se abastece Bello Horizonte pertence à mesma bacia, deve ter uma constituição chimica identica áquella de que se serviam os antigos habitantes.

Possuímos, finalmente, dous casos clinicos, bem demonstrativos: num delles trata-se de um arabe, recém-chegado na zona. Decorridos alguns mezes de permanencia em Lassance, habitando casa infestada pelc insecto, notou augmento de volume da glandula thyroide, sentindo-a ainda dolorosa. Ao mesmo tempo apresentava leves reacções thermicas, de pequena monta. Pelo exame do sangue verificá-

mos a presença do schizotrypanum. Num outro caso trata-se de uma mulher de 30 e tantos annos, recém-chegada de zonas não contaminadas. Veio á consulta, accusando dôr intensa na thyroide e apresentando pequena elevação thermica com augmento apreciavel do fígado e dôr á palpação deste órgão. Pela inoculação da cobaya com 10<sup>cc</sup> de sangue, verificámos infecção pelo schizotrypanum. Esta doente, algum tempo depois, apresentava intensas convulsões generalizadas, de grande duração sobre as quaes actuou muito favoravelmente a thyroïdina. Temos continuado a observar este curioso caso e vamos notando um augmento, muito lento, é certo, mas progressivo, da glandula thyroide.

Devemos, finalmente, a proposito ainda desta questão, salientar a grande differença, nas consequencias physico-pathologicas, entre o bocio parasitario de Minas e o bocio europeu, cuja origem hydrica querem admittir muitos pesquisadores.

Todos vós conheceis as estreitas relações existentes entre o bocio da Europa, o cretinismo e a idiotia mixoedematosa de Bourneville. Sabeis que as endemias de bocio e de cretinismo coexistem nas mesmas localidades, onde são tambem encontrados com grande frequencia os casos de idiotia mixoedematosa ou de mixoedema, em seus diversos grãos de intensidade. O cretinismo é, como sabeis, uma modalidade clinica endemica de hypothyroidismo e, como factor etiologico desta, figura, sem duvida, em primeiro plano, o bocio, ora presente no cretino ou nos progenitores delle, ora determinando uma tara hereditaria de hypothyroidismo. Seja como for, o bocio da Europa tem como consequencias physio-pathologicas o cretinismo, em proporção bastante elevada, sendo de todos vós muito conhecido o grande numero de cretinos, dos *valles de aguas claras* da França, da Italia, da Suissa, dos Alpes, dos Pyreneus, etc., localidades todas onde ha endemias de bocio. Vejamos o que se verifica entre nós : aqui a grande maioria de individuos classificados nas fórmias chronicas da thyroïdite parasitaria, apresentam hypertrophia da glandula thyroide e alguns elementos do mixoedema, como seja a infiltração mucoide do tecido subcutaneo e, de modo inconstante, manifestações para o lado do esqueleto. A condição intellectual de taes enfermos é, porém, regular, todos elles possuindo uma intelligencia mais ou menos em relação com a idade. Nada se parecem, seguramente, com os cretinos da Europa, descendentes de «goitreux», e muito menos com os idiotas mixoedematosos. Assim não deveria ser, porque taes doentes descendem, em grande maioria, de progenitores papudos, o que deveria determinar, caso as consequencias physio-pathologicas do nosso bocio fossem identicas ás do europeu, apresentassem elles signaes de cretinismo. Não admira seja a maioria de nossos doentes descendentes de papudos : sob a mesma condição epidemiologica intensa em que vivem elles viveram os progenitores. E que é nullo o factor herança em taes casos pathologicos prova o, de sobra, o grande numero de crianças observadas na condição morbida referida, filhos de individuos sem bocio, por terem vivido anteriormente em zonas não contaminadas.

Temos, é certo, entre as nossas observações,

grande numero de casos de idiotia, alguns de demencia, todos com a symptomatologia chronica da schizotrypanose.

Aqui, porém, as perturbações profundas da intelligencia, ao contrario do que acontece na idiotia mixoedematosa, da Europa, não dependem, talvez em sua totalidade, de intoxicação mixoedematosa, mas sim de lesões organicas do systema nervoso, conforme é logico deduzir da coexistencia dessas perturbações com phenomenos para o lado da motilidade, indicando lesões do systema nervoso central, especialmente da cortex, e conforme leva a pensar a ausencia da idiotia, do cretinismo, na maioria de doentes que apresentam simplesmente signaes de hypothyroidismo, com infiltração mucoide do tecido subcutaneo, embora descendentes de papudos.

Assim, em suas consequencias physio-pathologicas, bem distincto do bocio endemico em Minas Geraes, é o bocio da Europa. São differenças salientes, da mais irrecusavel evidencia, que se relacionam, seguramente, com a diversidade de razões etiologicas nos dois casos. Seja o bocio endemico europeu de origem hydrica ou infeccioso, o nosso, aquelle que temos estudado em nosso Estado natal, constitue sem duvida um syndrome da *thyroïdite* parasitaria, nome com muita felicidade creado pelo illustrado professor MIGUEL PEREIRA.

Como vedes, meus senhores, da descripção clinica que traçámos, a acção pathogenica dessa molestia é a das mais intensas que se conhecem em pathologia humana. Constitue ella o terrivel flagello de uma vasta zona do paiz, ali inutilizando numerosa população para a actividade vital, creando gerações successivas de homens inferiores, de individuos inuteis, fatalmente votados a uma condição morbida chronica, a um tal coefficiente de inferioridade que os torna elementos inaproveitaveis na evolução progressista da Patria. E' bem dolorosa a impressão trazida pelos factos morbidos observados naquellas zonas ; dolorosa para o medico, que nos recursos actuaes da sciencia não encontra ainda um meio efficaz de combate ao terrivel inimigo ; dolorosa para o estadista que demoradamente raciocinar sobre o obstaculo fatalmente opposto por aquella condição morbida a quaesquer tentativas de progresso colectivo ; dolorosa, finalmente, para o altruista, que alli terá desenhada a miseria humana em sua expressão a mais completa, qual seja a fatalidade de uma molestia chronica, capaz de inutilizar a mentalidade, a intelligencia, a actividade vital, a vida, enfim, na sua condição de normalidade necessaria á felicidade humana.

Nem existe aqui a attenuante de uma limitação geographica do mal : ao contrario, embora desse ponto não possamos ainda fallar com amplitude, sendo ali necessarias mais demoradas observações, viagens pelo interior do paiz, visando estabelecer precisamente a distribuição do conorrhinus, do que temos observado já avaliamos da grande extensão do mal. No Estado de Minas a molestia grassa em vasto territorio das regiões do norte e do oeste, ali atacando alguns centros populosos, diversas cidades, intelicitando principalmente a população rural.



Temos observações de casos morbidos das cidades de Curvello, Sete Lagoas, Montes Claros, Bocayuva, Paracatú, Pitanguy, etc. Essas cidades estão situadas, distantes umas das outras, dezenas e dezenas de leguas, o que bem indica a grande vastidão do Estado infectada.

Noticias temos ainda da existencia do conorrhinus no Estado de Goyaz, nas regiões limitrophes com Minas Geraes, no Estado de Matto Grosso e em diversos pontos do triangulo mineiro.

Poder-se-ha, na hygiene publica, encontrar meios efficazes de attenuação do mal? Acreditamos que sim, se um tal problema, seguramente problema de Estado e de humanidade, se tornar preocupação de um estadista scientificamente bem orientado. Quanto aos moldes de um plano prophylactico, estes se ligam a numerosos assumptos que exigem longa meditação e demorado estudo.

Certo, o homem de Estado que fizer da campanha contra esse mal um programma de administração e ahí obtiver exito feliz, terá conquistado dos meus patricios, das gerações futuras de Minas, o maior penhor de reconhecimento. Do lado therapeutico, que vai agora encarado em novos estudos, tentaremos a applicação do arseno-phenyl-glycina, medicamento enviado pelo Professor EHRlich e que proporciona resultados felizes no tratamento da molestia do somno.

(Durante a conferencia foram feitas diversas projecções e muitas demonstrações objectivas).



---

# NOVA ENTIDADE MORBIDA DO HOMEM

Resumo Geral de estudos etiologicos e clinicos

---

# EIN NEUENTDECKTER KRANKHEITSPROZESS DES MENSCHEN

Bericht über die ätiologischen und klinischen Beobachtungen

VON

Dr. Carlos Chagas

---

Reimpresso das « MEMORIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ »  
Tomo III. — Fac. II. — 1911.

---

Sonderabdruck aus den « MEMORIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ »  
Band III. — Heft II. — 1911.

---

RIO DE JANEIRO — MANGUINHOS

1911



## Nova entidade morbida do homem.

### Rezumo geral de estudos etiolojicos e clinicos

PELG

**Dr. Carlos Chagas,**

Chefe de Serviço.

## Ein neuentdeckter Krankheitsprozess des Menschen.

### Bericht über die ätiologischen und klinischen Beobachtungen

VON

**Dr. Carlos Chagas,**

Abteilungsvorsteher am Institute.

#### INTRODUÇÃO.

Em conferencia realizada na Academia Nacional de Medicina, demos uma sintheze dos fatos até então adquiridos sobre a etiolojia e a expressão clinica geral da *tireoide parasitaria*, doença humana ha pouco descoberta e ocasionada pelo *Schizotrypanum cruzi*. Haviamos anteriormente, nas Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, vol. I, fac. II, publicado nossos estudos sobre a biolojia e a morfolojia do novo hemoflagelado, ali referindo a evolução delle no organismo dos vertebrados e justificando, pela faze de esquizogonia regular do protozoario no pulmão, a criação do genero *Schizotrypanum*. Novas observações sobre as modalidades clinicas da molestia e novas pesquisas sobre o parasito têm trazido baze segura aos fatos e ás interpretações já relatadas, esclarecendo pontos obscuros e ampliando os conhecimentos sobre etiolojia e patolojia da *esquizotripanose*.

Dispondo de campo vasto de observação, com cazos clinicos numerosos, temos

#### EINLEITUNG.

In einem vor der *Academia Nacional de Medicina* gehaltenen Vortrage gab ich eine Zusammenfassung der damals feststehenden Kenntnisse über die Aetiologie und Symptomatologie der parasitären *Thyreoiditis*, einer durch *Schizotrypanum cruzi* veranlassten Krankheit. Schon früher hatte ich in den « Memorias do Instituto Oswaldo Cruz » (vol. I, fasc. II) meine Beobachtungen über die Biologie und Morphologie des neuen Hämoflagellaten und über seine Evolution im Organismus der Wirbeltiere veröffentlicht, wobei auf seine regelmässige Schizogonie in der Lunge die Aufstellung des Genus *Schizotrypanum* begründet wurde. Neue Beobachtungen über die klinischen Formen dieser Krankheit und neue Untersuchungen über den Parasiten gaben den schon berichteten Tatsachen und Erklärungen eine sichere Grundlage, indem sie einige noch dunkle Punkte aufklärten und unsere Kenntnisse über Aetiologie und Pathologie der Schizotrypanosis erweiterten.

Da ich über ein ausgedehntes Beobachtungsfeld verfügte, konnte ich ein

(220)

- 4 -

podido acumular material de estudo que nos permite formular noções exatas sobre a nova entidade morbida e as suas diversas expressões clinicas, de modo a estabelecer definitivamente a patologia da *esquizotripanoze*.

Temos em mira, no presente trabalho, reunir em sintheze geral os fatos etiologicos até agora adquiridos, referindo ainda as verificações de diagnostico parasitológico, pelas quais será possível aquilatar do alto indice epidemico da molestia.

Fal-o-emos sem entrar em minucias de interpretações e sem analizar os cazos morbidos; em trabalhos posteriores, que serão publicados nestas *Memorias*, trataremos especialmente das diversas formas clinicas da *Esquizotripanoze* e referiremos os cazos morbidos, acompanhados de todos os documentos que fornecem a semeiotica fisica, a analize quimica e a parasitologia etc.. Será então oportuno apresentar tambem as fotografias de doentes com as diversas formas da molestia.

Salvo modificação posterior, faremos do modo seguinte a exposição de nossos estudos clinicos sobre a *tireoidite parasitaria*:

- I. Sintheze dos processos patojenicos da tireoidite parasitaria e estudo geral das syndromes glandulares endocricas na molestia.
- II. Forma aguda da esquizotripanoze.
- III. Formas cronicas da esquizotripanoze:
  - 1.º Forma pseudo-mixedematoza.
  - 2.º Forma mixedematoza.
  - 3.º Forma cardiaca.
  - 4.º Forma nervoza.
  - 5.º Forma cronica, com manifestações agudas atuais.
  - 6.º Condições morbidas consequentes á molestia.

Studienmaterial anhäufen, welches mir gestattetete, über den neuen Krankheitsprozess und seine Aeusserungen genaue Kenntnisse zu sammeln und so die Pathologie der Schizotripanose endgültig zu begründen.

Ich beabsichtige in dieser Arbeit die bisher festgestellten ätiologischer und klinischen Facta in einer allgemeinen Uebersicht zu sammeln und auch über die Sicherung der parasitologischen Diagnose zu berichten, welche es ermöglicht, den hohen epidemischen Index der Krankheit zu schätzen.

Ich werde dabei eingehende Details über meine Auffassungen und eine Erörterung der Krankheitsfälle unterlassen. Die verschiedenen klinischen Formen der Schizotripanose sollen in späteren, in dieser Zeitschrift zu veröffentlichenden Arbeiten besonders besprochen werden, unter Anführung von Krankheitsfällen und Beigabe aller Documente, welche durch Krankenuntersuchungen, chemische Analysen und parasitologische Beobachtungen gewonnen wurden. Es wird sich dann eine Gelegenheit bieten, um auch Photographien von Kranken der verschiedenen Formen vorzuzeigen. Von allfälligen Aenderungen abgesehen, wird sich die Darlegung meiner klinischen Beobachtungen der parasitären Thyreoiditis folgendermassen gestalten:

- I. Synthese der pathogenen Prozesse der Thyreoiditis parasitaria und allgemeine Besprechung der Syndrome, welche bei derselben durch Insuffizienz der Drüsen mit innerer Sekretion hervorgerufen werden.
- II. Akute Form der Schizotripanosis.
- III. Chronische Form der Schizotripanosis:
  1. Pseudomyxoedematöse Form.
  2. Myxoedematöse Form.
  3. Forma cardiaca.
  4. Nervöse Form.
  5. Chronische Form mit zeitweiligen akuten Aeusserungen.
  6. Krankheitszustände, die eine Folge der Krankheit sind.

Trataremos, finalmente, de esboçar um plano geral de campanha profilática, aplicável aos focos conhecidos.

#### HISTORIA E ETIOLOGIA.

Referimos, em trabalhos anteriores, a orientação que nos conduziu á descoberta da nova doença. Salientámos o fato do conhecimento prévio do parasito, que foi estudado minuciosamente em sua morfologia e biologia, sendo depois verificado o papel d'elle em patologia humana. Serviu-nos de base o estudo do transmissor, verdadeiro hospedeiro intermediario, encontrado quasi exclusivamente nos domicilios humanos e cuja preferencia pelo sangue do homem orientou logo as nossas pesquisas.

Recordemos rapidamente os fatos: em rejões do norte de Minas Geraes, onde realizavamos uma campanha contra o impaludismo, encontrámos um grande hemiptero, vulgarmente denominado *barbeiro*, infestando as cazas e atacando o homem á noite, depois de apagadas as luzes, a modo dos percevejos comuns.

Tratando-se de um hematofago e dado o papel importante de tais sugadores em potologia humana e em veterinaria, como transmissores de molestias, examinámos exemplares de *barbeiros* e encontrámos, no intestino posterior, um flajelado com morfologia de critídiás. Restava saber se era parasito exclusivo do inseto ou estadio evolutivo de um flajelado de vertebrado.

Em saguis (*Callithrix penicillata*) da mesma rejão havíamos encontrado um tripanozomo, parasitando quasi todos os exemplares; e por isso suspeitámos que o *barbeiro* fosse o hospedador intermediario, sendo as formas flajeladas do intestino estadios evolutivos deste hemoflajelado, o *Trypanosoma minasense* CHAGAS. Por esta razão mandámos exemplares do hematofago ao nosso diretor e mestre Dr. Os-

Endlich werde ich einen Plan für die Prophylaxis entwerfen, der sich für die bekannten Herde eignet.

#### GESCHICHTE UND ETIOLOGIE.

In früheren Arbeiten berichtete ich über den Gedankengang, der mich zur Entdeckung der neuen Krankheit führte. Ich hob die Tatsache hervor, dass der Parasit zuerst bekannt und Gegenstand eines eingehenden morphologischen und biologischen Studiums war, während seine Rolle in der menschlichen Pathologie erst nachher konstatiert wurde. Als Grundlage diente das Studium des Ueberträgers und wirklichen Zwischenwirtes, der fast ausschliesslich in Wohnungen gefunden wird und dessen Vorliebe für menschliches Blut meinen Forschungen frühzeitig die rechte Richtung gab.

Ich will hier die Vorgänge nochmals kurz wiederholen: Während der von mir im Norden von MINAS geleiteten Malaria-bekämpfung lernte ich eine grosse Wanzenart kennen, welche vom Volke *barbeiro* genannt wird und, wie die Bettwanze, die Häuser invadiert und die Einwohner Nachts, nach Auslöschten der Lichter, angreift.

Da es sich um ein blutsaugendes Insekt handelte und deren wichtige Rolle als Ueberträger von Krankheiten bekannt ist, so untersuchte ich solche *barbeiros* und fand im Hinterdarm Flagellaten von Crithidiaform. Es fragte sich nun, ob es sich um einen auf die Wanze beschränkten Parasiten oder um die Entwicklungsform eines von Wirbeltieren stammenden Flagellaten handle.

Bei Seidenäffchen (*Callithrix penicillata*) derselben Gegend und zwar in fast allen Exemplaren, hatte ich schon früher ein *Trypanosoma* gefunden und vermutete daher, der *barbeiro* möchte der Zwischenwirt und die Flagellatenformen aus dem Darne Entwicklungsformen dieses Parasiten, des *Trypanosoma minasense* CHAGAS, sein. Ich schickte deshalb Exemplare dieser Wanzen an den Institutsdirektor

(222)

— 6 —

WALDO CRUZ, que os alimentou em um *Calithrix*, obtendo a infecção deste por um hemofajelado, de morfologia muito diversa da do *Trypanosoma minasense*, que foi denominado por nós *Trypanosoma cruzi*.

Estudámos o novo parasito e verificámos, em repetidas experiencias, ser o inseto o verdadeiro hospedeiro intermediario do fajelado, tornando-se preciso decorrer um prazo minimo de 8 dias, apoz a picada infectante do inseto, para que a transmissão se realize. Fizemos então nova excursão a Minas Geraes, com o fim de procurar o hospedeiro definitivo habitual do hemofajelado. Em vista dos habitos do *barbeiro*, pensámos numa condição infetuoza intradomiciliaria e desde logo o estado morbido dos habitantes de cazas infestadas causou-nos funda impressão. Em tais individuos, pelo exame fisico, verificámos, principalmente nas crianças, sintomas duma doença cronica, diversa das conhecidas e descritas.

Figuravam na sintomatologia elementos de tripanozomiasse do homem e de animais domesticos, como o engorjamento generalizado dos ganglios linfaticos, os edemas, a facies tumida, etc. Veiu-nos então a lembrança de numerosos doentes daquella zona que nos procuravam anteriormente, ora febricitantes, ora apireticos; tais doentes sempre apresentavam condição morbida intensa com sintomatologia analoga, sem que então pudesse chegar a um diagnostico etiologico. A febre destes doentes não cedia á quinina, e o exame do sangue não revelava o hemozoario do impaludismo.

Obtivemos o primeiro resultado favoravel em um gato, parasitado pelo hemofajelado, em residencia humana onde abundavam *barbeiros*. As primeiras pesquisas feitas com sangue fresco de doentes chronicos foram improficuas. Procurado depois para medicar uma criança em estado grave, apresentando febre, com aspeto tumido muito acentuado, numerosos gan-

DR. OSWALDO CRUZ, der dieselben an Seidenäffchen saugen liess und eine Infektion des Blutes durch eine Flagellatenart erzielte. Ich nannte dieselbe *Trypanosoma cruzi*, da sie morphologisch von *Tr. minasense* sehr verschieden ist.

Ich studierte den neuen Parasiten und stellte durch wiederholte Versuche fest, dass die Wanze der eigentliche Zwischenwirt ist, aber nach dem Stiche acht Tage braucht, um die Infektion zu übertragen. Ich machte dann eine neue Exkursion nach Minas, um den gewöhnlichen definitiven Wirt festzustellen. Aus den Gewohnheiten der Wanzen schloss ich auf eine, in den Häusern gegebene, Infektionsgelegenheit und der schlechte Gesundheitszustand der Personen, die in infizierten Häusern wohnten, fiel mir sogleich im höchsten Grade auf.

Durch ärztliche Untersuchung stellte ich bei denselben, besonders bei den Kindern, Symptome einer noch unbekannt und unbeschriebenen Krankheit fest. Es fanden sich darunter solche, die auch bei Trypanosomiasis des Menschen und der Haustiere vorkommen, wie allgemeine Lymphdrüsenanschwellung, Oedeme, gedunsenes Gesicht, usw.. Ich erinnerte mich nun an zahlreiche Kranke derselben Zone, die mich früher aufgesucht hatten; bald mit, bald ohne Fieber, zeigten dieselben ähnliche krankhafte Zustände und Symptome, ohne dass ich damals deren Ursache erkennen konnte. Bei diesen Patienten wich das Fieber dem Chinin nicht und die Untersuchung des Blutes zeigte keine Malaria Parasiten.

Mein erster Erfolg bestand in der Auffindung einer Katze, welche die Blutflagellaten beherbergte und aus einer Wohnung stammte, in welcher die *barbeiros* sehr häufig waren. Die ersten Untersuchungen von frischem Blute bei Kranken mit chronischer Form blieben resultatlos. Als ich später gerufen wurde, um ein schwer krankes Kind zu behandeln, welches Fieber, gedunsenes Gesicht, zahlreiche geschwollenen Drüsen in verschiedenen Regionen und Hypertrophie der Schild-



glios engorjitados em varias rejiões e hipertrofia da tireoide, encontrámos, pelo exame a fresco do sangue, grande numero de flajelados. A coloração permitiu identificar-os ao parasito transmitido pelo *barbeiro* aos animais de laboratorio.

O exame de cobaias, inoculadas com sangue desta primeira doente, revelou o mesmo processo de evolução que verificámos anteriormente, havendo no pulmão esquizogonia de 8 unidades, perfeitamente igual á observada em experiencias sobre o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi*. Seguiram-se, imediatamente a este outros resultados positivos, obtidos por inoculação de sangue de doentes chronicos em cobaias. Estava assim verificada a nova entidade morbida humana produzida pelo *Schizotrypanum cruzi*. Demos conhecimento do resultado de nossos trabalhos ao Diretor do Instituto de Maguinhos, Dr. OSWALDO CRUZ, que fez uma comunicação prévia á Academia Nacional de Medicina. Obrigações diversas impediram-nos de iniciar o estudo clinico minucioso da molestia antes de dez mezes depois das verificações referidas.

O inseto transmissor é um hemiptero heteroptero, da familia *Reduviidae*, do genero *Conorhinus* e especie *megistus*. Sobre a biologia delle publicou o Dr. ARTHUR NEIVA, recentemente, um trabalho minucioso nas *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. Invadindo os domicilios humanos, os *Conorhini* aí se multiplicam ativamente, tornando-se extremamente numerosos e incomodos aos habitantes.

As choupanas de construção primitiva, simplesmente entaipadas e cobertas de capim, cujas paredes apresentam fendas numerosas, são o *habitat* predilecto do inseto, que nellas prolifera de modo abundante. Mesmo cazas de melhor construção, havendo nellas esconderijos propicios, mostram-se infestadas. Em cazas com porão

drüse zeigte, fand ich in dem frisch untersuchten peripherischen Blute reichlich Flagellaten. Durch die Färbung konnten sie mit den vom *barbeiro* auf Laboratoriumstiere übertragenen Parasiten identifiziert werden.

Die Untersuchung von Meerschweinchen, welche mit dem Blute dieser ersten Patientin geimpft waren, zeigte denselben Entwicklungsprozess, den ich schon früher konstatiert hatte; in den Lungen fand ich eine Schizogonie mit Bildung von 8 Teilindividuen, ganz so, wie ich sie bei den Studien über den Entwicklungskreis des *Schizotrypanum cruzi* festgestellt hatte. Es folgten dann sofort weitere positive Resultate, welche durch die Uebertragung des Blutes von chronischen Fällen auf Meerschweinchen erzielt wurden. Es war so das Bestehen einer neuen menschlichen Erkrankung festgestellt, welche durch das *Schizotrypanum cruzi* hervorgerufen wurde. Ich brachte die Resultate meiner Untersuchungen zur Kenntnis des Direktors des Institutes von MANGUINHOS, DR. OSWALDO CRUZ, welcher in der *Academia Nacional de Medicina* eine vorläufige Mitteilung machte. In Folge andersweitiger Verpflichtungen konnte ich das eingehende klinische Studium der Krankheit erst zehn Monate nach dieser Feststellung beginnen.

Der Ueberträger gehört zu den *Hemiptera heteroptera* in die Familie *Reduviidae* in das Genus *Conorhinus* und führt den Speziesnamen *megistus*. Ueber seine Biologie hat neuerdings DR. ARTHUR NEIVA in den *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* eine eingehende Arbeit veröffentlicht. Nach dem Eindringen in die menschliche Wohnung vermehren sich die *Conorhinae* lebhaft, so dass sie äusserst zahlreich und für die Bewohner lästig werden. Hütten von primitiver Konstruktion, sowie aus Lehm gebaute und mit Gras gedeckte Häuser, welche in ihren Wänden zahlreiche Spalten zeigen, werden von diesen Wanzen mit Vorliebe bewohnt und begünstigen ihre rasche Vermehrung. Selbst besser gebaute Häuser, in denen es günstige Schlupfwinkel gibt, zeigen sich von ihnen befallen. In

(224)

— 8 —

o hematofago pode aí abrigar-se e vir á noite para os apoentos habitados, atravessando frestas existentes no assoalho. Em pequenas fazendas da rejão encontrámos o *Conorhinus* nas diversas dependências da caza principal, como sejam cocheiras, paiões, estabulos, etc. O inseto é muito frequente em galinheiros, onde se alimenta do sangue das galinhas.

Nas zonas contaminadas em que trabalhámos nunca encontrámos uma choupana unica da população rural livre da infestação. Casaz recém-construidas em vales lonjinhos, distantes de outras habitações, são muito depressa invadidas pelo *Conorhinus*, apezar da difficuldade de infestação procedendo de outro domicilio.

E' muito rapida a contaminação de pequenos povoados recém-formados nas zonas onde existe o *barbeiro*. Temos disso uma observação demonstrativa em LASSANCE, pequeno nucleo populoso que só se formou com a chegada da estrada de ferro. Nos dois primeiros anos da existencia do povoado eram raras as cazas onde se encontrava o inseto. Atualmente, quatro anos depois, o *Conorhinus* é encontrado em quazi todos os domicilios de LASSANCE, grassando aí intensamente a esquistripanoze.

O hematofago só ataca á noite, depois de apagadas as luzes, abandonando então os esconderijos e decendo pelas paredes a procura do homem. Os adultos podem invadir leitos ou redes, fazendo pequenos vôos.

Durante o dia o *Conorhinus* não abandona o esconderijo; si porém uma pessoa recostar-se durante algum tempo em uma parede, ás vezes, é picado, conforme observámos num companheiro de excursão á caza infestada. Referimos o fato para que se evite o contáto demorado com as paredes em domicilios suspeitos.

A picada do inseto é quazi indolor e não permanece sinal denunciador no ponto

solchen, deren Fussboden erhaben und frei liegt, verbergen sich diese Blutsauger im Raume unter demselben und kommen Nachts durch die Spalten in die Wohnräume. In kleinen Pflanzungen dieser Gegend findet man den *Conorhinus* in verschiedenen Nebengebäuden, wie Wagenremisen, Schuppen für Mais, Stallungen usw. Sehr häufig finden sich die Wanzen in Hühnerställen, wo sie vom Blute der Hühner leben.

In den infizierten Zonen, wo ich arbeitete, fand ich bei der ländlichen Bevölkerung niemals eine Hütte, welche nicht von den Wanzen infiziert war. Neugebaute und weit abgelegene Häuser werden sehr bald von dem *Conorhinus* befallen, trotz der Schwierigkeit der Infektion von einer anderen Wohnung aus.

In den Gegenden, wo der *barbeiro* vorkommt, geschieht die Infektion neu gegründeter Ansiedelungen sehr rasch. Ein sprechendes Beispiel davon bietet LASSANCE, eine kleine, aber ziemlich bevölkerte Ortschaft, die erst in Folge der Eisenbahn entstand. In den zwei ersten Jahren ihres Bestehens war das Insekt nur in wenigen Häusern zu finden. Jetzt, nach 4 Jahren, wird der *Conorhinus* dort fast in allen Häusern gefunden und auch die Schizotrypanose herrscht intensiv

Der Blutsauger greift nur in der Nacht, nach dem Auslöschten der Lichter, an, indem er seine Schlupfwinkel verlässt und an den Wänden hinabsteigt, um die Bewohner aufzusuchen. Die erwachsenen Wanzen können Betten und Hängematten mittelst kurzer Flüge erreichen. Während des Tages verlässt er sein Versteck nicht; wenn sich jedoch Jemand einige Zeit an eine Wand lehnt, kann er gestochen werden, wie ich bei einem Begleiter auf einer Exkursion nach einem infizierten Hause beobachtete. Ich erwähne diese Tatsache, um vor längerem Kontakt mit den Wänden verdächtiger Häuser zu warnen.

Der Stich des *Conorhinus* ist fast schmerzlos; an der Stelle desselben findet

della não se seguindo o menor processo inflamatório. Observámos a continuação do sono mais calmo de crianças em cujo corpo sugavam *Conorhini*, adultos e ninfas, em numero aproximadamente de vinte.

O *Conorhinus megistus* transmite a molestia em estado de larva, ninfa e inseto alado. As larvas, quando novas, não excedem em dimensões a um percevejo e podem ser transportadas em roupas de lavadeiras, em bagagem, etc.; este fato é de grande importancia para a profilaxia e explica, talvez, o aparecimento de casos esporádicos em residências humanas onde não ha *barbeiros*. Cumpre ainda lembrar a possibilidade de ser a molestia levada pelas larvas para outras zonas do paiz, uma vez estabelecidas comunicações frequentes com as regiões contaminadas.

#### EVOLUÇÃO DO «SCHIZOTRYPANUM» NO ORGANISMO DO CONORHINUS.

Em trabalho já publicado, nestas memorias, estudámos a evolução do esquistripano no organismo do transmissor e referimos o ciclo exojeno do parasito, julgando incerta a significação de alguns aspetos morfolojicos. Lembremos rapidamente as concluzões daquelle trabalho, modificando-as ligeiramente.

Referimos a existencia de duas modalidades de evolução do protozoario no *Conorhinus*: uma dellas, que julgamos ser sexuada, realizada em prazo minimo de 8 dias, permite a transmissão do parasito a vertebrados; a outra, asexuada, consiste em simples multiplicação do flajelado igual á que se observa nas culturas de agar-sangue e conduz, finalmente, á formação de organismos em forma de critidias, encontrados em abundancia no intestino posterior do inseto. A evolução asexuada é um processo constante, verificado todas as vezes que o *Conorhinus* suga em animal

sich kein Merkmal und es fehlen jegliche Entzündungserscheinungen. Ich beobachtete, wie Kinder ruhig weiter schliefen, während an ihrem Leibe gegen zwanzig Nymphen und Imagines des *Conorhinus* sogen.

Der *Conorhinus megistus* überträgt die Krankheit sowohl als Larve, wie als Nymphe und Imago. Junge Larven sind nicht grösser, als Bettwanzen, und können in Wäsche, Gepäck und dergl. verschleppt werden. Diese Tatsache ist für die Prophylaxe von grosser Wichtigkeit und erklärt vielleicht das Auftreten sporadischer Krankheitsfälle in infektionsfreien Wohnungen. Es ist auch am Platze, an die Möglichkeit einer Verchleppung der Krankheit nach anderen Zonen des Landes zu erinnern, nachdem ein regelmässiger Verkehr mit den Infektionsherden zu Stande gekommen ist.

#### ENTWICKLUNGSPHASEN DES «SCHIZOTRYPANUM» IM ORGANISMUS DES «CONORHINUS».

In einer bereits in dieser Zeitschrift veröffentlichten Arbeit studierte ich die Entwicklungsphasen des Schizotrypanums im Organismus des Ueberträgers, wobei ich die Bedeutung einiger der beobachteten Bilder als unsicher auffasste. Die Schlussfolgerungen jener Arbeit sollen hier rasch rekapituliert und in geringem Grade modifiziert werden.

Ich berichtete über das Vorkommen zweier Entwicklungsprozesse des Flagellaten im *Conorhinus*. Der erste, den ich für sexueller Natur halte, gestattet die Uebertragung des Parasiten auf ein anderes Wirbeltier; er braucht im Minimum acht Tage zu seiner Vollendung. Der zweite, ungeschlechtliche, stellt eine einfache Multiplikation des Parasiten dar, wie man sie in künstlichen Kulturen beobachtet, und führt schliesslich zur Bildung von Organismen von *Crithidia*form, welche massenhaft im Enddarme des Insektes gefunden werden. Die ungeschlechtliche Ver-

(226)

— 10 —

infetado, qualquer que esse seja. Nella os aspetos morfolojicos observados e os processos citolojicos estudados, são iguais aos que se passam nas culturas em meio de MAC NEAL. Por outro lado, os *barbeiros* colhidos em residencias humanas, mostram quazi sempre flajelados no intestino posterior, iguais aos das culturas, ao passo que em 3 amostras de ninfas colhidas lonje de cazas, vindas de pontos diversos, não encontrámos parasitos. Cumpre ainda referir que a presença de crithidias no intestino dos *Conorhini*, quer colhidos em residencias humanas, quer criados em laboratorio, não garante o poder de infetar vertebrados; para que os *Conorhini* sejam infectantes é necessario que no intestino posterior ou nas glandulas salivares sejam encontrados flajelados com morfolojia de tripanozomo.

A evolução sexuada realiza-se num prazo minimo de 8 dias. Sem conhecermos as fazes iniciais desse ciclo, acreditamos que principie por um fenomeno sexual, ainda não surpreendido. Na estampa 12 de nosso trabalho as figuras 78 a 82 talvez representem estadios morfolojicos desse ciclo, sem que o fato esteja bem estabelecido.

Quanto aos aspetos das figuras 87 a 97 da mesma estampa, nas quais a dualidade nuclear dos *binucleata* já vem esboçada, observamos-os de novo varias vezes, sempre decorridas 140 horas, mais ou menos, apoz as picadas em individuo infetado.

Destas figuras a de numero 89 é muito interessante, parecendo corresponder, no inseto transmissor, á fase de esquizogonia, tambem de 8 unidades, observada no pulmão dos vertebrados. Temos razões bem solidas para incluir estes aspetos no ciclo sexuada do esquizotripano e tentaremos

mehrung ist ein konstanter Prozess, der jedesmal beobachtet wird, wenn der *Conorhinus* an einem infizierten Tiere beliebiger Art saugt. Hier sind die beobachteten Bilder und die festgestellten zytologischen Vorgänge gleich denen, die in Kulturen auf dem Medium von MAC-NEAL auftreten. Auf der anderen Seite zeigen, in menschlichen Wohnungen gefundene, Conorhinen fast immer Flagellaten im Enddarm, welche denen der Kulturen gleichen, während drei andere Muster, an verschiedenen Orten und weit von Häusern gefangen, mir keine Parasiten ergaben. Es muss noch erwähnt werden, dass die Gegenwart von Crithidien im Darne der Wanzen, sei es solcher, die aus Wohnungen stammen, sei es im Laboratorium gezüchteter, die Infektiosität für Wirbeltiere nicht verbürgt; damit dieselben sich infektiösfähig erweisen, müssen in ihrem Enddarm oder in den Speicheldrüsen Flagellaten von Trypanosomaform vorkommen.

Der geschlechtliche Entwicklungskreis vollzieht sich in einer Frist von 8 Tagen, im Minimum. Ich kenne zwar die Anfangsstadien desselben nicht, glaube aber, dass er durch einen geschlechtlichen Akt eingeleitet wird, der sich bisher der Beobachtung entzog. Vielleicht repräsentieren die Figuren 78 und 82, auf Tafel 12 unserer Arbeit, Stadien aus diesem Zyklus, doch kann dies nicht als vollständig sicher gelten.

Die Bilder der Figuren 87-97 derselben Tafel, in welchen die Dualität der Binukleatenkerne schon angedeutet ist, habe ich aufs Neue und wiederholt beobachtet, immer ca. 140 Stunden nach dem Saugen an einer infizierten Person.

Von diesen Figuren ist 89 sehr interessant, weil sie beim Ueberträger der Schizogonie entspricht, welche ebenfalls mit 8 Teilindividuen in der Lunge der Vertebraten beobachtet wird. Ich habe gute Gründe, um diese Bilder zum geschlechtlichen Zyklus des Schizotripanum zu

novas pesquisas com o intuito de esclarecer-as completamente.

De numerosas experiencias chegámos á verificação definitiva de que os *Conorhini* só se tornam infetantes quando sugam sangue parazitado do homem ou de certos vertebrados; entre elles figura o *Callithrix penicillata*, com resultado menos seguro.

Alimentado em cobaias com as mais intensas infeções do sangue periferico, o *Conorhinus* não se torna infetante para outros vertebrados, embora apresente no tubo digestivo intensa multiplicação do flajelado (evolução asexuada). As refeições feitas pelo *Conorhinus* em individuos com parázitos, pouco numerosos embora na circulação periferica, conferem quasi sempre a propriedade infetante, 8 dias depois da picada. Antes deste ultimo prazo o inseto não se torna transmissor. A propriedade infetante, uma vez adquirida, é conservada por longo tempo. Já nos foi possível realizar a infeção de cobaias, por larvas alimentadas 5 mezes antes em pessoa doente. Parece razoavel, e até necessario, explicar esta constancia de evolução sexuada nos hematofagos, alimentados em individuo contaminado, pela presença no sangue humano de formas sexuadas do esquizotripano. Este fato, que se relaciona com a maior resistencia do homem á infeção, vem confirmado pela dualidade de forma do flajelado, bem evidenciada e sempre observada no sangue de individuos com a forma aguda de esquizotripanoze.

Na cobaia, que é menos resistente e apresenta infeções intensissimas, este dimorfismo não é nitidamente apreciavel; resulta, ao contrario, de grande numero de observações que, depois de algumas passagens, o protozoario só mostra uma unica forma no sangue periferico do animal.

Neste e em outros pontos da evolução do esquizotripano no organismo do inseto

rechnen und werde neue Untersuchungen vornehmen, um sie völlig aufzuklären.

Durch zahlreiche Versuche habe ich definitiv nachgewiesen, das die Conorhinen nur dann infektiös werden, wenn sie parasitenhaltiges Blut von Menschen oder von gewissen Wirbeltieren saugen, zu denen auch die *Callithrix penicillata* gehört, wiewohl hier die Erfolge weniger sicher sind.

Saugen die Wanzen an Meerschweinchen mit intensiver Infektion des peripherischen Blutes, so werden sie für Wirbeltiere nicht infektiös, obwohl sie in ihrem Darne eine intensive Vermehrung der Flagellaten (im asexuellen Zyklus) zeigen. Nimmt aber der *Conorhinus* Blut von Personen auf, welche im peripherischen Blute die Parasiten, wenn auch nur in geringer Zahl, beherbergen, so zeigt er fast regelmässig nach 8 Tagen die Eigenschaft der Infektiosität. Vor dieser Zeit überträgt er die Krankheit nicht. Die Infektiosität erhält sich lange; es war mir schon möglich, die Infektion von Meerschweinchen mit Larven zu erzielen, welche 5 Monate vorher an einem Menschen gesogen hatten. Es scheint natürlich und sogar notwendig, diese Konstanz der sexuellen Entwicklung, bei den Schmarotzern, welche menschliches Blut aufgenommen haben, durch das Vorkommen sexueller Formen des Trypanosoma in demselben zu erklären. Diese Tatsache, welche mit der grösseren Widerstandsfähigkeit des Menschen in Verbindung steht, wird durch die Dualität der Flagellatenform begründet, welche bei Personen, die an der akuten Form der Schizotripanose leiden, deutlich ausgesprochen und konstant ist.

Beim Meerschweinchen, das wenig resistent ist und höchst intensive Infektionen zeigt, ist dieser Dimorphismus nicht deutlich zu erkennen; es geht im Gegenteil aus einer grossen Anzahl von Beobachtungen hervor, dass, nach einigen Passagen, der Parasit im peripherischen Blute des Tieres nur eine Form zeigt. Im diesem und anderen Punkten der Evolution des

(228)

— 12 —

transmissor nossas experiencias acham-se livres de qualquer cauza de erro, porque foram feitas em larvas criadas no laboratorio, apoz havermos amplamente verificado a impossibilidade de transmissão hereditaria do flajelado, encontrado no tubo digestivo do *Conorhinus*.

O «SCHIZOTRYPANUM CRUZI» NO ORGANISMO HUMANO; DUALIDADE DE EVOLUÇÃO; GAMETOGONIA; TEMPO DE PERMANENCIA DO PARAZITO NO ORGANISMO DO HOMEM INFETADO.

Em animais de laboratorio, especialmente em *Callithrix penicillata* e em cobaias, estudamos o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi*, que tem como faze uma esquizogonia regular no pulmão dos animais infetados. Verificámos nella um dimorfismo bem acentuado, que interpretámos como differenciação de sexos. Na primeira autopsia de um caso agudo encontramos no pulmão humano formas de esquizogonia inteiramente iguais ás encontradas nos animais de laboratorio, o que plenamente justifica o nosso modo de concluir.

Acreditavamos que a esquizogonia no pulmão constituisse o unico processo de multiplicação do parazito no organismo infetado; posteriormente, porém, o Dr. GASPAR VIANNA encontrou, no coração, nos musculos estriados, no sistema nervoso central, etc. do primeiro caso de forma aguda fatal, grande numero de parazitos; estes, na maior parte, apparecem como organismos arredondados, munidos de nucleo e de blefaroplasto. Em alguns focos o Dr. VIANNA observou formas munidas de flajelo, com morfologia típica de esquizotripano adulto, que provavelmente devem passa. dos tecidos para a corrente circulatoria. No interior dos tecidos o parazito mostra morfologia igual á das culturas e á das formas de evolução asexuada do tubo digestivo do

Schizotrypanum im Organismus des Uebertragers sind meine Versuche von Fehlerquellen frei, da sie mit Larven gemacht wurden, die im Laboratorium gezüchtet waren und die Möglichkeit einer hereditären Uebertragung des Flagellaten im Darmkanal des *Conorhinus* ganz sicher ausgeschlossen wurde

DAS «SCHIZOTRYPANUM CRUZI» IM MENSCHLICHEN ORGANISMUS; DUALITÄT DER ENTWICKLUNG; GAMETOGONIE; DAUER DES VORKOMMENS DES PARASITEN BEI INFIZIERTEN PERSONEN.

Bei Laboratoriumstieren, speziell bei *Callithrix penicillata* und Meerschweinchen, habe ich den Entwicklungszyklus des *Schizotrypanum cruzi* studiert, welcher als regelmässige Phase die Schizogonie in der Lunge der infizierten Tiere aufweist. Ich fand bei dieser einen sehr ausgesprochenen Dimorphismus, den ich als Geschlechtsunterschied auffasste. Bei der ersten Autopsie eines akuten Falles fand ich in der menschlichen Lunge Schizogoniefornen, welche mit den bei Laboratoriumstieren gefundenen völlig übereinstimmten, was meine Auffassung vollständig rechtfertigt.

Ich glaubte, dass die Schizogonie in der Lunge den einzigen Prozess der Vermehrung des Parasiten im infizierten Organismus darstellte; später fand aber Dr. GASPAR VIANNA im Herzen, in den gestreiften Muskeln, im Zentralnervensystem usw. des ersten seziierten Falles der akuten Form andere Elemente in grosser Zahl. Diese erscheinen zum grössten Teile als abgerundete, mit Kern und Blepharoplast versehene, Organismen. In einigen Herden konnte er geisseltragende Formen mit der typischen Morphologie des erwachsenen Schizotrypanum beobachten, welche wahrscheinlich aus dem Gewebe in die Zirkulation überwandern müssen. Im Innern der Gewebe zeigt der Parasit dieselbe Morphologie, wie in den

inseto transmissor. No tecido nervoso, no cortex cerebral ou na substancia branca, nos nucleos centrais, na protuberancia, etc., os parzitos são vistos em aglomerações cisticas, formadas, segundo as observações do Dr. GASPAR VIANNA, no interior de uma celula. No coração os parzitos localizam-se dentro da propria celula muscular, onde são vistos, ás vezes, em quantidade imensa, formando-se assim grandes cistos. O mesmo se verificou nos musculos voluntarios, constituindo o sistema muscular uma das sédes de predileção do esquizotripano.

Estas observações, feitas a principio em cazos humanos, foram depois repetidas em cobaias, nas quais o Dr. VIANNA encontrou tambem parzitos localizados nos testiculos.

Não se torna necessario salientar o alto alcance de tais verificações: si, de um lado, traziam baze anatomo-patologica aos conhecimentos clinicos que simultaneamente iam adquirindo sobre a molestia, do outro revelavam, no organismo do vertebrado, uma nova modalidade de multiplicação do parzito. Como explicar dois processos tão distintos, do ciclo do esquizotripano, a esquizogonia no pulmão e a multiplicação nos tecidos do animal infetado? Certo haverá, nessa dualidade evolutiva, uma razão biologica que julgamos dever interpretar, de acordo com os fatos seguintes: a inoculação de sangue humano parazitado em cobaia, quer se trate de doentes chronicos, quer de cazos agudos da molestia, ocasiona, de modo constante, o aparecimento de formas esquizogonicas no pulmão do animal inoculado, morrendo este, de regra, no periodo das primeiras gerações do parzito, o que dificulta a observação de flajelados no sangue periferico desses animais.

Nas reinoculações, entre cobaias de sangue intensamente parazitado, só raramente conseguimos observar formas de

Kulturen und bei den ungeschlechtlichen Entwicklungsformen aus dem Darmkanal des Ueberträgers. Im Nervengewebe der Hirnrinde, wie der zentralen Kerne und auch in der weissen Substanz findet man die Parasiten in zystischen Herden, welche, nach den Beobachtungen von Dr. GASPAR VIANNA, im Innern einer Zelle entstehen. Im Herzen lokalisieren sich die Parasiten in der Muskelzelle selbst, wo sie oft in ungeheurer Menge getroffen werden und grosse Zysten bilden. Aehnliches wurde in den willkürlichen Muskeln beobachtet; die Muskulatur stellt einen Lieblingssitz des Schizotrypanums vor.

Diese, zuerst beim Menschen gemachten, Beobachtungen wurden dann an Meerschweinchen wiederholt, bei welchen Dr. VIANNA die Parasiten auch in den Hoden fand.

Es ist kaum nötig, die grosse Wichtigkeit dieser Beobachtungen hervorzuheben. Sie schufen einerseits eine pathologisch-anatomische Basis für die klinischen Erfahrungen, welche ich gleichzeitig machte, und andererseits wiesen sie im Organismus der Wirbeltiere eine neue Vermehrungsweise nach. Wie erklären sich zwei so verschiedene Prozesse in der Entwicklung des Schizotrypanums, die Schizogonie in der Lunge und die Vermehrung im Gewebe der infizierten Tiere? Sicher liegen dieser doppelten Entwicklungsweise biologische Bedingungen zu Grunde, welche ich in Uebereinstimmung mit nachfolgenden Tatsachen glaube erklären zu müssen: Die Einspritzung parasitenhaltigen menschlichen Blutes, sei es von chronischen, sei es von akuten Fällen dieser Krankheit erzeugt konstant das Auftreten von Schizogonieförmigkeiten in der Lunge der infizierten Tiere; diese sterben in der Regel, in der Periode der ersten Parasitengenerationen, was die Beobachtung der Flagellaten im peripherischen Blute so behandelter Tiere erschwert. Bei Weiterimpfungen von Meerschweinchen mit grosser Parasitenzahl, gelang es mir nur selten, Schizogonie-

(230)

— 14 —

esquizogonia no pulmão, embora experimentássemos em grandes series de animais sacrificados em dias sucessivos ou estudados *post-mortem*.

A estes dois fatos devemos aliar a constancia com que se tornam infetantes, para novos vertebrados, os *Conorhini* alimentados em individuos parasitados, ao passo que as refeições do inseto em cobaias intensamente infetadas só raramente conferem o poder infetante. Por outro lado, no sangue humano parasitado é constante, conforme referimos, o dimorfismo do esquizotripano, ao passo que em cobaias reinoculadas, pelo menos depois de algumas reinoculações, só se observa um unico aspeto do flajelado.

Além disso, alimentando larvas em homem com os parasitos no sangue periferico, sempre observámos, no tubo digestivo do inseto, as fôrmas referidas ao ciclo sexuado, juntamente com as formas de multiplicação asexuada, ao passo que só estas ultimas aparecem nas larvas alimentadas em cobaias. Concluimos, daí, que no homem é constante a diferenciação sexuada do parasito e que as formas sexuadas do pulmão de cobaia e do pulmão humano representam uma *gametogonia*. Cumpre ainda referir que as inoculações de sangue de cazos agudos da molestia, isto é, daquelles em cuja circulação periferica são vistos parasitos pelo exame a fresco, determinam sempre o aparecimento de formas esquizogonicas no pulmão e, não raro, provocam em cobaias infeções com parasitos no sangue periferico e nos tecidos, ao contrario do que se verifica nas inoculações de sangue de doentes chronicos. Nestes só se observam formas de esquizogonia no pulmão e, raramente, entre ellas um ou outro parasito adulto. As cobaias, no último cazo, morrem ao aparecer no pulmão as primeiras formas de gametogonia e não

formen in der Lunge zu beobachten, obgleich ich mit grossen Serien von Tieren experimentierte, welche in den nächsten Tagen getötet wurden oder zur Sektion kamen.

Diesen beiden Tatsachen müssen wir die Sicherheit anreihen, mit welcher an infizierten Personen saugende Conorhinen infektiös werden, während das von intensiv infizierten Meerschweinchen aufgenommene Blut ihnen nur selten die Infektionsfähigkeit verleiht. Andererseits ist im infizierten menschlichen Blute, wie berichtet, der Dimorphismus des Schizotrypanums konstant, während bei den weiter geimpften Meerschweinchen, wenigstens nach einigen Passagen, nur *eine* Flagellatenform auftritt.

Ausserdem sah ich nach Ansetzen von Larven an Personen mit infiziertem peripherem Blute im Darmkanale der Wanzen immer die dem geschlechtlichen Entwicklungskreise zugerechneten Formen neben denjenigen der ungeschlechtlichen Vermehrung, während nur die letzteren bei den an Meerschweinchen ernährten Larven erscheinen. Ich schliesse daraus, dass die geschlechtlichen Formen der Lunge des Meerschweinchens und des Menschen eine *Gametogonie* darstellen. Es muss noch erwähnt werden, dass Injektionen von Blut akuter Fälle der Krankheit, d. h. solcher, bei denen im peripheren Blutkreislauf die Parasiten durch Untersuchung frischer Präparate nachweisbar sind, immer das Erscheinen schizogonischer Formen in der Lunge bewirken und nicht selten bei Meerschweinchen Infektionen hervorrufen, bei denen Parasiten im peripheren Blute und in den Geweben auftreten, im Gegensatz zu dem, was man bei der Einspritzung des Blutes von chronischen Kranken beobachtet. Bei diesen findet man nur Schizogonieförmigen in der Lunge und dazwischen nur selten einen oder anderen erwachsenen Parasiten. Im letzten Falle sterben die Meerschweinchen, wenn in den Lungen die ersten Gametogonieförmigen auftreten und zeigen keine Flagellaten im zirkulierenden



mostram flajelados no sangue circulante. Deduzimos, logicamente, deste fato que nos cazos agudos ha, ao lado das formas sexuadas, outras não diferenciadas no sangue dos doentes, ao passo que, nos doentes chronicos, só as formas sexuadas permanecem na circulação. Interpretamos a formação de gametos como consequencia de condições desfavoraveis do meio, determinando no protozoario uma reação natural que visa a conservação da especie; ficará assim justificada a presença constante de formas sexuadas no homem, cuja rezistencia ao esquizotripano bem se evidencia na rapida diminuição dos parasitos do sangue circulante, nos cazos de primeira infeção.

Da multiplicação do esquizotripano nos tecidos resultam, sem duvida, as intensas infeções das cobaias e de outros animais de laboratorio, assim como as infeções humanas com maior numero de parasitos no sangue. No inicio dos nossos estudos, quando julgavamos a esquizogonia no pulmão o unico processo de multiplicação, as intensas infeções do sangue periferico de cobaias pareciam em dez-acordo com a raridade ou, na maioria das vezes, ausencia absoluta, de formas esquizogonicas no pulmão. Por outro lado tambem nos surpreendia a dificuldade em encontrar formas intra-globulares nas maiores infeções, quando haviamos amplamente verificado a evoluçao no interior de hematias das unidades resultantes da esquizogonia (figs. de 1 a 12, est. 10 de nosso trabalho). Atualmente estes fatos facilmente se interpretam do modo seguinte: *a esquizogonia do pulmão representa, no ciclo do esquizotripano, a multiplicação das formas sexuadas, uma gametogonia.* A evoluçao intra-globular só tem logar para os organismos resultantes de esquizogonia, significando esta uma adaptaçao biologica mais elevada do parasito, em relaçao com sua diferenciaçao funcional. A

Blute. Ich schliesse, logischer Weise, daraus, dass in den akuten Fällen, neben den Geschlechtsformen, andere neutrale im Blute der Patienten vorkommen, während bei den chronischen Patienten nur die geschlechtlichen Formen im Blute verbleiben. Ich fasse die Gametenbildung als eine Folge der ungünstigen Bedingungen des Mediums auf, welche bei den Protozoen eine natürliche, auf die Erhaltung der Art gerichtete Reaktion bewirkt; so wird das konstante Vorkommen sexueller Formen beim Menschen gerechtfertigt, da sein Widerstand gegen das Schizotrypanum aus der schnellen Verminderung der Parasiten im zirkulierenden Blute bei Erstinfektionen deutlich hervorgeht.

Aus der Vermehrung des Schizotrypanums in den Geweben erklären sich zweifellos sowohl die intensiven Infektionen der Meerschweinchen und anderer Laboratoriumstiere, als auch die menschlichen Infektionen mit einer grösseren Zahl von Parasiten im Blute. Zu Anfang meiner Studien, als ich die Schizogonie in der Lunge noch für die alleinige Vermehrungsart hielt, schienen die intensiven Infektionen des peripherischen Blutes unvereinbar mit dem seltenen und meist gar nicht nachweisbaren Vorkommen der Schizogonie in den Lungen. Auf der anderen Seite befremdete mich die Schwierigkeit, bei den stärkeren Infektionen intraglobuläre Formen zu finden, nachdem ich doch die Entwicklung der Schizogonienprodukte in den Blutkörperchen sicher festgestellt hatte (Taf. 10, Fig. 1-12 meiner Arbeit). Heute lassen sich diese Tatsachen leicht, wie folgt, erklären: *Die Schizogonie in der Lunge repräsentiert in der Entwicklung des Schizotrypanums die Vermehrung der geschlechtlichen Formen, eine Gametogonie.* Nur die aus derselben hervorgegangenen Individuen entwickeln sich intraglobulär, was eine höhere biologische Adaptation des Parasiten bedeutet, die mit seiner funktionellen Differenzierung in Beziehung steht. Die multiple, schizogonische Teilung in der Lunge ist ihrer

(232)

— 16 —

divisão multipla, esquizogonica, do pulmão é, por seu lado, uma consequencia da vida intra-celular destas formas sexuadas.

Assim pois, no hospede vertebrado e no hematofago transmissor o *Schizotrypanum cruzi* apresenta dupla evolução, relacionada uma das modalidades evolutivas com a conservação da especie, representando a outra simples multiplicação no organismo do vertebrado e do inseto. E si levarmos mais lonje o nosso paralelo, poderemos talvez encontrar nos dois hospedes correspondencia exata entre os diversos estados evolutivos do parasito, em ambos os ciclos. De fato, ás formas arredondadas dos tecidos, munidas de nucleo e de blefaroplasto correspondem organismos de morfologia identica, observados no intestino medio de *barbeiros* que tenham sugado animal infetado. As formas adultas do parasito, na periferia, correspondem ainda os organismos em criticidia do intestino posterior do hematofago, os quais representam, talvez, a regressão do protozoario á condição larvaria primitiva (LUTZ). Finalmente poderemos considerar analogas as formas esquizogonicas do pulmão e os organismos de divisão multipla (fig. 89, est. 12) encontrados no intestino medio dos *Conorhini* que se tornam infetantes.

Nos casos de infeção aguda pelo esquizotripano, os flajelados no sangue periferico do homem nunca atinjem proporção tão elevada quanto em cobaia e outros animais de laboratorio. Observámos que, nas maiores infeções do homem, a media era de 1 ou 2 parasitos por campo do microscopio, quando em cobaias existem infeções com dezenas de flajelados naquelle espaço.

Nas formas agudas da molestia duas eventualidades temos observado em relação ao parasito: nos casos mais graves, quiz sempre com sintomas meningo-encefalicos, o numero de flajelados na periferia vai em aumento progressivo, até ao termo fatal; nas formas agudas com fenomenos morbidos menos intensos, e que de regra passam a estado cronico, os parasitos vão sempre

seits eine Folge des intrazellulären Lebens der sexuellen Formen.

So zeigt also das *Schizotrypanum cruzi* eine doppelte Entwicklungsreihe, von denen eine mit der Erhaltung der Art in Beziehung steht, während die andere eine einfache Vermehrung im Wirbeltier oder Insekt bedeutet. Wenn wir diesen Vergleich weiter führen, können wir bei beiden Wirten eine genaue Analogie zwischen den verschiedenen Entwicklungsstadien des Parasiten in beiden Reihen erkennen. In der Tat entsprechen den mit Kern und Blepharoplast versehenen, runden Gewebsformen Organismen mit derselben Morphologie im Mitteldarm von Conorhinen, die Blut infizierter Tiere gesogen hatten. Den erwachsenen Parasitenformen des peripheren Blutes entsprechen wiederum die *Criticidia*formen des hinteren Darmes des Blutsaugers, welche vielleicht einen Rückschlag des Protozoen in die ursprüngliche Larvenform bedeuten (LUTZ). Als analog ansehen kann man endlich die Schizogoniefornen aus der Lunge und die Formen multipler Teilung (Taf. 12, Fig. 89), die im Mitteldarme von Conorhinen gefunden werden, welche infektiöse Eigenschaften erworben haben.

In akuten *Schizotrypanum*infektionen erreicht die Flagellatenzahl im Blute des Menschen niemals eine so hohe Proportion, wie bei Meerschweinchen und anderen Laboratoriumstieren. Ich beobachtete, dass, bei den stärksten Infektionen des Menschen, ein Gesichtsfeld des Mikroskops im Mittel 1-2 Parasiten enthielt, während bei Meerschweinchen die Parasitenzahl das zehnfache und mehr betragen kann.

In den akuten Erkrankungen habe ich, in Hinsicht auf den Parasiten, zwei Eventualitäten beobachtet; in den schwersten, fast immer Gehirnsymptome zeigenden Fällen nimmt die Zahl der Flagellaten im peripheren Blute progressiv zu, bis zum tödtlichen Ausgang; in akuten Formen mit weniger intensiven Krankheitserscheinungen, welche in der Regel chro-

diminuindo até tornar-se impossível observá-los no sangue pelo exame a fresco. Temos observações desta última eventualidade, nas quais os flagelados não eram mais vistos no sangue, decorridos 15 dias de infecção. E nestes casos o diagnóstico parasitológico só pode ser feito pela inoculação em animal sensível.

Vejam os que se verifica nos casos crônicos da moléstia em relação ao protozoário. Permanecerá este no organismo humano enquanto aí existirem elementos morbidos da *tireoidite parasitaria*? Em outros termos: qual o tempo máximo de duração de uma infecção no sentido parasitológico? Grande dificuldade oferece o esclarecimento deste ponto, trabalhando-se em zona onde grassa endemicamente a *esquistotripanose*. Temos, entretanto, para acreditar na longa permanência do parasito no organismo humano. razões múltiplas que passamos a expôr: Em primeiro lugar, em doentes crônicos colocados fóra de focos infeciosos, já verificámos, por inoculações sucessivas, a permanência do parasito durante 8, 10 mezes e até um ano. Mais alto, porém, falam os exames parasitológicos de muitos doentes com a forma crônica da moléstia. Em crianças de diversas idades, todas na condição morbida crônica, característica da *esquistotripanose*, e doentes desde os primeiros tempos de vida, possuímos uma alta relação percentual de verificações positivas, por inoculação de sangue em cobaia. Serão casos de re-infecção ou tratar-se-á aqui da permanência do parasito desde a primeira infecção? A última hipótese é incomparavelmente mais aceitável, porquanto tais doentes, compreendendo a quasi totalidade das crianças nascidas na zona infetada, apresentam uma condição morbida uniforme, silenciosa, iniciada em época remota, sem elementos morbidos agudos que seriam a consequência obrigatória de uma infecção recente.

nisch werden, nehmen die Parasiten beständig ab, bis man sie durch Untersuchung des frischen Blutes nicht mehr nachweisen kann. Ich besitze 4 Beobachtungen der letzteren Eventualität, in welchen die Flagellaten 2 Wochen nach der Infektion im Blute nicht mehr sichtbar waren. In solchen Fällen kann die parasitologische Diagnose nur durch Infektion eines empfindlichen Tieres geschehen.

Sehen wir jetzt, was man in chronischen Fällen über den Parasiten feststellen kann. Verweilt er im Organismus solange derselbe Symptome der parasitären Tyreoiditis bietet? Mit anderen Worten: Was ist die längste Infektionsdauer mit Parasitenbefund? Die Beantwortung dieser Frage in einer Zone, wo *Schizotrypanosomiasis* endemisch herrscht, bietet nicht geringe Schwierigkeiten. Ich habe jedoch zahlreiche Gründe, um ein langes Verweilen der Parasiten im menschlichen Organismus anzunehmen, wie ich hier zeigen will. In erster Linie habe ich bei chronischen Patienten, die vom Infektionsherde entfernt lebten, bereits durch sukzessive Infektionsversuche festgestellt, dass der Parasit 8-10 Monate und selbst ein Jahr lang nachzuweisen ist. Noch deutlicher spricht das Resultat der Untersuchung auf Parasiten bei vielen Patienten mit der chronischen Form der Krankheit. Bei Kindern verschiedenen Alters, welche bald nach der Geburt erkrankt waren und den für *Schizotrypanose* charakteristischen chronischen Krankheitszustand zeigten, gewann ich eine hohe Prozentzahl positiver Ergebnisse durch Injektion des Blutes bei Meerschweinchen. Handelt es sich um Fälle von Reinfektion oder um das Fortbestehen des Parasiten? Die letzte Erklärung ist weit annehmbarer, weil solche Patienten, zu denen fast alle in der infizierten Zone geborenen Kinder gehören, einen gleichförmigen Krankheitszustand zeigen, der aus einer weit zurückliegenden Zeit datiert, ohne akute Symptome, wie sie die norwegische Folge einer frischen Infektion wären.

(234)

— 18 —

Incompatível ainda com a primeira hipótese nos parece o elevado numero de verificações positivas em tais doentes

De regra os cazos agudos da molestia são observados em crianças no primeiro ano de idade, mais vezes nos primeiros mezes de vida extra-uterina. Aliado esse fato ao anterior somos naturalmente levados a crer que os parasitos, infetando as crianças na mais tenra idade, permanecem no organismo dellas por longos anos, só desaparecendo muito tarde, quazi na idade adulta, restando então a condição patologica consequente de perturbações anatomicas e funcionais definitivamente estabelecidas.

Em adultos rezidentes na zona desde o nacimiento, indubitavelmente infetados nas primeiras idades e trazendo mesmo sinais de infeção remota, temos tambem grande numero de verificações de parasitos. Trata-se, ora de doentes com uma das modalidades cronicas da molestia, ora de incidentes morbidos agudos. Nestes ultimos acreditamos em *uma reinfeção recente*, em virtude da maior gravidade das novas manifestações e do aparecimento de elementos morbidos agudos. Quanto aos primeiros, mais razoavel nos parece supôr sejam cazos de reinfeções remotas.

Claro está que em questões dessa natureza não podemos ir além da constatação dos fatos e ficamos no dominio das hipóteses que com elles se acordam, sem jamais atinjr a possibilidade de afirmações definitivas.

Não raro tem ocorrido, nas formas cronicas da molestia, a impossibilidade de chegarmos a resultado positivo em diversas inoculações de sangue em cobaias e verificar-se, *post-mortem*, em exames histologicos de musculos, do coração ou do sistema nervozo central, numerosas formas parazitarias. Isso nos leva a acreditar que o, esquizotripano, dadas as condições des-

Auch die grosse Zahl der positiven Parasitenbefunde bei solchen Kranken scheint mir mit der ersten Hypothese unvereinbar.

In der Regel werden die akuten Fälle der Krankheit bei Kindern im ersten Lebensjahr, häufig sogar in den ersten Lebensmonaten, beobachtet. Aus dieser und den angeführten Tatsachen ziehe ich den natürlichen Schluss, dass die Parasiten die Kinder im ersten Lebensalter befallen, während langen Jahren im Organismus verbleiben und nur sehr spät, fast im erwachsenen Alter, verschwinden; es bleiben dann nur die pathologischen Zustände, welche eine Folge der definitiv gewordenen anatomischen und funktionellen Störungen sind.

Von Erwachsenen, die mit ihrer Geburt in infizierter Gegend wohnten und zweifellos im frühesten Alter befallen wurden und auch Spuren einer weit zurückliegenden Infektion zeigen, besitze ich auch eine Anzahl positiver Parasitenbefunde. Es handelt sich bald um Patienten mit einer der chronischen Formen der Krankheit, bald um akute krankhafte Erscheinungen. Bei den letzteren glaube ich an eine rezente Reinfektion, wegen der grösseren Schwere der neuen Erscheinungen und dem Auftreten von akuten Symptomen. Bei den ersteren scheint es natürlicher anzunehmen, dass es sich um frühere Reinfektionen handle.

Es ist klar, dass man in solche Fragen nicht über die Konstatierung der Tatsachen herauskommt und im Bereich der Hypothesen bleibt, ohne eine absolute Versicherung geben zu können

Bei den chronischen Krankheitsfällen ergab sich nicht selten die Unmöglichkeit, durch mehrfache Uebertagung von Blut auf Meerschweinchen ein positives Resultat zu erhalten, während *post mortem* durch biologische Untersuchung der Muskeln, des Herzens und des zentralen Nervensystems zahlreiche parasitäre Formen nachgewiesen wurden. Dies führt mich zu der Ansicht, dass, bei ungünstigen

favoráveis no meio sanguíneo, talvez a presença aí de anticorpos tripanolíticos, se torna um histo-parazito, só podendo viver abrigado nos tecidos. As formas flajeladas que viessem á circulação, resultantes do desenvolvimento nos tecidos, seriam rapidamente destruídas. Aliás, em 2 ou 3 outros casos, nos quais as inoculações em cobaia ocasionaram o aparecimento de formas esquizogônicas no pulmão, sem que, porém, pelo exame a fresco fosse possível verificar a presença de flajelado no sangue, encontraram-se numerosos parasitos arredondados nos tecidos. O numero era tal que tornava inexplicável a ausência de parasitos no sangue periférico, a não ser pela hipótese de ser elle nocivo ao protozoário. Nestes casos só as formas sexuadas, mais resistentes, permaneceriam no sangue circulante; as formas não diferenciadas teriam a sua vida obrigada no interior dos tecidos.

O diagnostico parasitológico da infecção é realizado, nas formas agudas, pelo exame de gota de sangue fresco, sendo então facilmente observáveis os flajelados, de ativos movimentos. O numero de parasitos varia extremamente nos diversos casos, havendo relação evidente entre a gravidade da molestia e o numero de flajelados no sangue. Nas formas crônicas a pesquisa do parasito pelo exame directo do sangue não oferece resultados favoráveis, embora se uzem centrifugações para proceder á pesquisa no depozito. Aqui o processo de escolha para o diagnostico é a inoculação em cobaia, de 5 a 10 cc. de sangue, retirado por punção venosa. Os animais inoculados morrem decorrido um espaço de tempo variável, dependente naturalmente do numero de protozoários injetados e os esfregaços do pulmão mostram formas de esquizogonia. A quantidade de parasitos, encontrados no pulmão, varia extremamente nas diversas inoculações, havendo numero-

Bedingungen im Blutstrom, z. B. bei Gegenwart trypanolytischer Antikörper, das *Schizotrypanum* zum Histoparasiten wird, der nur im Schutze der Gewebe leben kann, während die geißeltragenden Formen, welche aus Gewebeparasiten hervorgehen und ins Blut übertreten, rasch zerstört werden. Uebrigens fanden sich auch in 2 oder 3 Fällen, bei denen die direkte Untersuchung des Blutes resultatlos blieb, während die Uebertragung auf Meerschweinchen Schizogonieförmigen in den Lungen auftreten liess, zahlreiche abgerundete Parasiten in den Geweben. Ihre Zahl war so gross, dass das Fehlen von Parasiten im peripheren Blute sich nur so erklären lässt, dass man annimmt, dieses sei für die Protozoen schädlich. In diesen Fällen würden nur die widerstandsfähigeren, sexuellen Formen im Blutstrom bleiben, während die neutralen Formen zum Leben in den Geweben gezwungen wären.

Die parasitologische Diagnose der Infektion geschieht in akuten Fällen durch Untersuchung des Blutes im Deckglaspräparat, wo man die lebhaft beweglichen Flagellaten leicht wahrnimmt. Die Zahl der Parasiten ist in den verschiedenen Fällen äusserst schwankend, wobei eine deutliche Beziehung zwischen der Schwere der Krankheit und der Zahl der Flagellaten im Blute besteht. In den chronischen Fällen gibt der Nachweis des Parasiten durch direkte Untersuchung keine günstigen Resultate, auch wenn man zentrifugiert und den Niederschlag untersucht.

Hier ist das Normalverfahren die Uebertragung von 5-10 Kubikzentimeter infektiösen, durch Venenpunktion gewonnenen Blutes auf Meerschweinchen. Diese Tiere sterben nach einem wechselläufigen, von der Zahl der übertragenen Parasiten abhängigen, Zeitraum und in den Lungenausstrichen sind Schizogonieförmigen zu sehen. Die Menge der in den Lungen gefundenen Parasiten ist bei den verschiedenen Uebertragungen äusserst ungleich und es gibt viele positive Fälle, bei denen die eingehendste Untersuchung

(236)

— 20 —

zos casos positivos nos quais as mais demoradas pesquisas só conseguiram mostrar a presença de uma ou outra forma parasitária. Por outro lado, não raro as cobaias inoculadas morrem depois de poucos dias, sem outra causa capaz de explicar a morte, e o exame de esfregaços de pulmão não revela parasitos. Acreditamos que nestes ultimos casos o resultado negativo seja explicavel pela pequena intensidade da infecção, o que torna praticamente impossivel verificar a presença do protozoario. Muitos dos resultados negativos das nossas inoculações representam, de certo, casos dessa ordem.

A punção dos ganglios linfaticos não oferece vantagem na pesquisa do esquizotripano, ao contrario do que acontece na molestia do sono. Apesar de engorjitados, os ganglios não constituem sede de permanencia, nem no organismo humano, nem no da cobaia.

A punção raquidiana já nos forneceu alguns resultados positivos, em casos com determinações nervozas da molestia, ou sem ellas; não julgamos, porém, que haja vantagem neste processo sobre a inoculação de sangue. O exame direto do liquido cefaloraquidiano nunca nos proporcionou resultados favoraveis.

Um outro processo applicavel ao diagnostico parasitologico seria a punção muscular, de acordo com as verificações do desenvolvimento do esquizotripano no interior dos musculos. Este processo, porém, oferece na pratica grande dificuldade, por ser muito doloroso; além de que, a localização do parazito nos diversos musculos é quantitativamente muito variavel, sendo impossivel estabelecer uma sede predileta que sirva para a punção.

Assim, pois, a pesquisa do esquizotripano no organismo humano realiza-se: nos casos agudos da molestia, por simples exame a fresco de gota de sangue; nas formas cronicas, por inoculação de 5 a 10 cc. de sangue, retirado por punção venosa, em cobaia ou outro animal sensivel, como sejam o *Callithrix* e o gato.

nur eine oder andere parasitäre Form erkennen liess. Auf anderer Seite ist es nicht selten, dass die geimpften Meerschweinchen nach wenigen Tagen, ohne andere nachweisliche Todesursache, sterben und die Untersuchung der Lungenausstriche keine Parasiten zeigt. Ich glaube, dass in den letzten Fällen die negativen Resultate sich aus der geringgradigen Infektion erklären, welche den Nachweis der Protozoen praktisch unmöglich gestaltet. Sicher gehören viele der negativen Resultate meiner Impfungen zu solchen Fällen.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei der Schlafkrankheit bietet die Lymphdrüsenpunktion für das Aufsuchen des Schizotrypanums keine Vorteile; trotz ihrer Schwellung sind Lymphdrüsen des Menschen, wie des Meerschweinchen, kein beständiger Sitz der Parasiten.

Die Spinalpunktion ergab mir einige positive Resultate bei Fällen mit Symptomen von Seite des Nervensystems oder ohne solche; doch glaube ich nicht, dass das Verfahren Vorzüge vor der Blutübertragung besitzt. Die direkte Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit hat mir niemals ein günstiges Resultat ergeben.

Ein anderer Prozess, den man für die parasitologische Diagnose verwenden könnte, wäre die Muskelpunktion, entsprechend der festgestellten Entwicklung des Schizotrypanums in den Muskeln. Doch ist er für die Praxis wegen seiner Schmerzhaftigkeit nicht geeignet; auch ist die Zahl der Parasitenherde in den verschiedenen Muskeln sehr schwankend und man kann keinen für die Punktion dienlichen Lieblingssitz angeben.

Man verfährt also für den Nachweis des Schizotrypanums im menschlichen Organismus folgendermassen: in akuten Fällen wird das Blut direkt untersucht; in chronischen entnimmt man 5-10 ccm. aus seiner Vene und injiziert sie einem Meerschweinchen oder anderen empfindlichen Tieren, wie Seidenäffchen oder Katze.

### EXPRESSION CLINICA GERAL DA ESQUIZOTRIPANOZE.

Na condição morbida, determinada pelo esquizotripano, figuram, de modo constante, diversas síndromes de insuficiências glandulares endocrínicas, predominando entre ellas o hipotireoidismo, sendo ainda de grande frequência e muito saliente a hipo-epinefria. O estudo minucioso de tais síndromes, com a descrição dos elementos que as constituem e a demonstração com casos clínicos demoradamente observados, constituirá objeto de outro trabalho. Aqui vamos encarar os fatos de modo sintético, com o objetivo de tornar conhecida a ação patojénica geral do parazito.

A predominancia, nos casos clínicos, de algumas das síndromes de insuficiências glandulares e a ausencia de outras fornecem-nos base para a classificação da *tireoidite parasitaria*. Cumpre, porém, afirmar não haver entre as modalidades clínicas em que dividimos a molestia, limites muito nitidos. Tais modalidades de algum modo se penetram, confundem-se em alguns dos elementos morbidos constantes, valendo aí, para diferencial-as, a predominancia de um elemento, e, ás vezes, de uma síndrome, sobre as outras, ou mesmo o aparecimento de nova síndrome.

De numerosos casos clínicos até agora observados, deduzimos a systemática da molestia, sendo possível que estudos posteriores possam alteral-a em alguns pontos; acreditamos, porém, estar muito proximo da verdade, assim compreendendo e classificando a *esquizotripanoze*. Acrece, para nossa maior tranquillidade, que esse modo de encarar os fatos foi sancionado pelos grandes mestres da medicina patria, dos quais obtivemos a mais proveitosa orientação nestes estudos.

Dividimos a esquizotripanoze em duas grandes formas clínicas: *infecção aguda e*

### KLINISCHES BILD DER SCHIZO- TRYPANOSE.

In dem durch das Schizotrypanum hervorgerufenen Krankheitszustande erscheinen konstant verschiedenen Syndrome, welche der Insufficienz von Drüsen mit innerer Sekretion entsprechen; unter diesen wiegt der *Hypothyreoidismus* vor, während auch die *Nebenniereninsuffizienz* sehr hervortritt. Das eingehende Studium dieser Syndrome mit der Beschreibung der Symptome, welche sie bilden und ihre Illustration mittelst lange Zeit verfolgter klinischer Fälle wird Gegenstand einer späteren Arbeit sein. Hier werde ich die Tatsachen kurz zusammenfassen, mit der Absicht, die allgemeine pathologische Wirkung des Parasiten bekannt zu machen.

Bei den klinischen Fällen gibt das Vorwiegen des Symptomenkomplexes der Insufficienz gewisser Drüsen und das Vorkommen anderer Symptome eine Grundlage für die Einteilung der parasitären Tyreoiditis. Man muss jedoch zugeben, dass zwischen den verschieden klinischen Formen, in welche ich die Krankheit teile, die Grenzen nicht scharf sind. Diesen Formen können manche Einzelheiten gemeinsam sein, so dass sie sich in einigen konstanten Symptomen nicht unterscheiden; hier dient zur Unterscheidung das Vorwiegen einer Krankheitserscheinung oder manchmal einer Gruppe solcher über die ändern, eventuell auch das Auftreten eines neuen Symptomes.

Die Einteilung der Krankheit stütze ich auf die bisher beobachteten, sehr zahlreichen Fälle, doch können spätere Beobachtungen in Einzelheiten zu Aenderungen führen; ich glaube jedoch mit einer solchen Auffassung und Klassifikation der Schizotrypanose der Wahrheit nahe zu kommen.

Hierzu kömmt zu meiner Beruhigung, dass diese Auffassung von den bedeutendsten Vertretern der einheimischen Medizin, die mir bei meinen Studien äusserst wertvolle Ratschläge gaben, gebilligt wurde.

Ich teile die Schizotrypanosis in zwei grosse klinische Formen, die *akute* und die

(238)

— 22 —

*infecção crônica.* Certo, entre os casos destes dois grupos não existem diferenças essenciais, sinão na maior intensidade dos sintomas e no tempo de permanencia delles.

Como infecção aguda compreendemos os cazos clinicos que alem de apresentarem elementos morbidos agudos, mostram parasitos na periferia pelo simples exame a fresco.

Diferenças essenciais no prognostico e tambem a predominancia da síndrome nervosa, levam-nos a dividir em dois grupos os cazos de infecção aguda. Em um delles a relação percentual de letalidade é incomparavelmente maior e muito mais graves são as consequencias futuras da molestia, pela permanencia de lezões no sistema nervoso central. De regra, nestes cazos, quando não a vida, extingue-se a atividade vital do individuo, reduzido á condição de um paralitico, de um idiota ou de um imbecil. Trata-se aqui da forma meningo-encefalica, predominando, no quadro clinico, os sintomas de meningo-encefalite aguda.

No outro grupo figuram os cazos agudos sem manifestações dependentes do sistema nervoso. Nestes o prognostico é mais benigno, havendo, quazi sempre, passagem da molestia ao estado cronico, no qual o individuo, si bem que em condição de inferioridade organica, pode viver no gozo relativo das principais funções.

Os cazos de infecção cronica pelo esquizotripano serão classificados em cinco formas clinicas :

- I. Forma pseudo-mixedematosa.
- II. Forma mixedematosa.
- III. Forma cardíaca.
- IV. Forma nervosa.
- V. Formas crônicas com exacerbações agudas.

Constituímos em grupo clinico á parte os cazos de infantilismo, de bocio antigo e

*chronische* Infektion. Allerdings existieren zwischen den Fällen in beiden Gruppen keine absoluten Unterschiede, ausser denen, welche durch die grössere Intensität der Symptome und die Dauer ihres Bestehens gegeben werden.

Als akute Infektion fasse ich die klinischen Fälle auf, welche neben akuten Krankheitserscheinungen bei der direkten Untersuchung des Blutes Parasiten zeigen.

Wesentliche Unterschiede in der Prognose und auch das Vorwiegen des nervösen Symptomenkomplexes lassen mich die Fälle akuter Infektion in zwei Gruppen teilen. In einem derselben ist die Mortalität in Prozenten ausgedrückt viel höher und die späteren Folgen der Krankheit sind viel ernster wegen des Fortbestehens von Störungen im zentralen Nervensystem. In solchen Fällen erlischt, wenn nicht das Leben, so doch die Lebenstätigkeit des Individuums, welches auf einen Zustand von Paralyse, Idiotismus oder Imbezillität reduziert wird. Es handelt sich hier um die encephalo-meningitische Form und im Krankheitsbild wiegen die Symptome einer akuten Encephalomeningitis vor.

In der anderen Gruppe befinden sich akute Fälle ohne Erscheinungen von Seite des Nervensystems. Bei diesen ist die Prognose günstiger und die Krankheit geht fast immer in den chronischen Zustand über, in welchem der Patient, obwohl in einem Zustande organischer Minderwertigkeit, doch die hauptsächlichen Funktionen relativ befriedigend ausüben kann.

Die Fälle der chronischen Schizotripanuminfektion werden in fünf klinische Formen eingeteilt :

- I. Pseudo-myxoedematöse Form.
- II. Myxoedematöse Form.
- III. Forma cardíaca.
- IV. Forma nervosa.
- V. Chronische Formen mit bestehenden subakuten Erscheinungen.

Ich bilde eine besondere klinische Gruppe für die Fälle von Infantilismus



de outras condições morbidas, consequentes á molestia, sob a denominação de *feno menos meta-esquizontripanozicos*, denominação esta similar á das consequencias tardias da sífilis.

A criação de algumas das formas crônicas da molestia fôra lembrada anteriormente pelo illustre professor MIGUEL PEREIRA, em lição clinica feita na Faculdade de Medicina e na zona de nossos estudos, quando lá nos foi levar ensinamentos de sua experiencia.

#### INFEÇÃO AGUDA PELO ESQUIZO-TRIPANO.

Os cazos de infeção aguda que até agora temos observado, são constituídos de crianças na mais tenra idade, em regra geral no primeiro ano de vida. Esse fato, aliado á alta relação percentual de infeções crônicas em individuos de maior idade, residentes nas zonas contaminadas, nos leva a acreditar na constancia da infeção das crianças nos primeiros mezes de existencia. Daí rezulta que no numero de infeções, a influencia dos recém-chegados é nulla, porque estes, de regra, vêm de outras zonas contaminadas e apresentam já os sinais da molestia cronica. Tal fato explica o pequeno numero de observações que possuimos de cazos agudos, comparado ás centenas de doentes cronicos que nos têm sido possivel estudar. Além de que, com maior facilidade os cazos cronicos chegam á nossa observação, porquanto, trabalhando numa zona de população espalhada, com as habitações, mais contaminadas, situadas a muitas leguas de nossa residencia, os cazos agudos, escapam muitas vezes ás nossas pesquisas pela difficuldade do transporte.

O tempo de evolução dos cazos agudos de esquizontripanoze tem variado, nas nossas observações, entre 10 e 30 dias. Duas eventualidades nelles se verificam: ou terminam pela morte, ou passam á forma cro-

seit langem bestehenden Kropfe und andere pathologische Folgezustände der Krankheit unter dem Namen metaschizotrypanotische Erscheinungen.

Die Aufstellung einiger chronischen Formen der Krankheit wurde von Professor MIGUEL PEREIRA vorgeschlagen, in einer Vorlesung an der medizinischen Fakultät und in der Zone, wo ich meine Studien machte und wo er mir die Belehrung seiner Erfahrungen zukommen liess.

#### AKUTE SCHIZOTRYPANUMINFEKTION.

Die Fälle akuter Schizotrypanuminfektionen, die ich bisher beobachtet habe, betrafen Kinder im zartesten Alter, gewöhnlich im ersten Lebensjahre. Diese Tatsache in Verbindung mit einem hohen Prozentsatz chronischer Infektionen bei älteren Kindern, die in Infektionsherden wohnen, führt mich zu der Annahme der Konstanz der Infektion der Kinder in den ersten Lebensmonaten. Es folgt daraus, dass die Zahl der akuten Infektionen von der Geburtszahl abhängt, da, in der Zone meiner Beobachtungen, der Einfluss der Neugekommenen für das Auftreten akuter Fälle von geringer Bedeutung ist, weil sie gewöhnlich von anderen Infektionsherden kommen und schon die Zeichen der chronischen Infektion an sich tragen. Dieser Umstand erklärt die kleine Zahl von Beobachtungen, welche ich von akuten Fällen besitze, verglichen mit den Hunderten chronischer Fälle, die ich studieren konnte. Ausserdem kommen mir die chronischen Fälle leichter zur Beobachtung, weil ich in einer Zone mit zerstreuter Bevölkerung arbeite, wo die am meisten infizierten Häuser viele Meilen von meiner Wohnung liegen und, wegen der Transportschwierigkeiten, die akuten Fälle oft meiner Beobachtung entgehen.

Der Verlauf der akuten Fälle variierte in meinen Beobachtungen zwischen 10 und 30 Tagen. Es kommen dabei zwei Eventualitäten vor, entweder sterben sie oder

(240)

— 24 —

nica, geralmente á forma pseudo-mixedematoza. Terminação por cura espontanea nunca observámos, e nem a julgamos possível, dada a natureza aqui dos processos morbidos. O maior numero de obitos é fornecido pelos cazos agudos com manifestações de meningo-encefalite, que foram verificados em crianças menores de um ano, como consta das nossas observações.

Nas crianças de maior idade, decorridos de 10 a 30 dias, durante os quais ha parasitos no sangue periferico, estes desaparecem, havendo, de regra, atenuação simultanea dos sintomas. Todavia, as inoculações que fizemos de sangue destes doentes, realizadas um e dois anos depois, sempre forneceram resultados positivos.

Na forma aguda, quer haja sintomas meningo-encefalicos, quer faltem estas manifestações, sempre ha um conjunto de sintomas patognomicos, absolutamente constantes e inconfundiveis com os de outros processos patoljicos. A symptomatoljia geral destes cazos é a seguinte: febre continua, persistente emquanto ha flajelados no sangue periferico, atinjindo a temperatura, nos cazos mais graves, até 40.º e havendo, geralmente, pequenas remissões matutinas na curva termica; facies empapuçada das mais caraterísticas, que já á distancia faz suspeitar a mclestia e que virá bem demonstrada por fotografias no proximo trabalho; *hipertrofia constante da glandula tireoide*, verificada, por diversas vezes, em crianças de 2 e 3 mezes de idade; sensação especial de crepitação, quando se comprime a pele das faces, sinal este dos mais carateristicos, devido a um processo de infiltração mucoide muito agudo do tecido celular sub-cutaneo. E' uma sensação similar á que se experimenta no mixedema tipico, della se diferenciando pela maior friabilidade. A intensidade deste fenomeno e o seu aparecimento precoce em crianças, poucos dias depois do inicio da

sie gehen in eine chronische Form über, gewöhnlich in die pseudomyxoedematöse. Den Ansgang in spontane Heilung habe ich nie beobachtet und halte ihn auch bei der Natur der Krankheitserscheinungen nicht für möglich. Die grösste Anzahl von Todesfällen kömmt, nach meinen Erkundigungen, auf Rechnung der akuten Fälle mit Symptomen von Encephalomeningitis, welche bei Kindern unter einem Jahre beobachtet wurden. Bei älteren Kindern erscheinen die Parasiten während der ersten 10-30 Tagen im Blute, dann verschwinden sie, und gleichzeitig nehmen, in der Regel, bei den Patienten die Symptome ab. Doch gaben die Blutübertragungen, die ich ein bis zwei Jahre später vornahm, immer ein positives Resultat.

Bei der akuten Form mit oder ohne Symptome von Encephalomeningitis, findet sich ein pathognomischer Symptomenkomplex, der absolut konstant ist und sich mit keinem von anderen Krankheitsprozessen bedingten verwechseln lässt. Die allgemeine Symptomatologie dieser Fälle ist die folgende: kontinuierliches Fieber, welches anhält so lange noch Flagellaten im Blute zirkulieren, wobei die Temperatur in den schwersten Fällen 40º erreicht und ihre Kurve in der Regel morgens kleine Remissionen zeigt; sehr charakteristisches gedunsenes Gesicht, das schon von weitem die Krankheit vermuten lässt (wovon ich in meiner nächsten Arbeit photographische Demonstrationen geben werde); beständige *Hypertrophie der Schilddrüse*, welche öfters schon bei Kindern von 2 bis 3 Monaten konstatiert wurde; eigentümliches Krepitationsgefühl, wenn man die Gesichtshaut komprimiert, eines der besonders kennzeichnenden Symptome, welches auf einer sehr akuten mukösen Infiltration des Unterhautzellgewebes beruht. Es ist eine ähnliche Empfindung, wie man sie bei typischen Myxoedem erhält, doch unterscheidet sie sich durch grössere Nachgiebigkeit. Die Intensität dieses Phenomens und das frühzeitige Auftreten bei Kindern, wenige Tage nach Beginn der Infektion,

infecção, faz delle, segundo o professor MIGUEL COUTO, uma característica exclusiva da tireoidite parasitaria. Outro sinal, muito constante e notavel desta forma, é o engorjamento ganglionar generalizado e especialmente o dos numerosos ganglios do pescoço. Os ganglios mais volumozos são encontrados nas axilas e nas rejões inguino-crurais. A hepatomegalia nunca falta nos cazos dessa natureza, sendo o figado uma das vicerias mais itensamente atinjidas pelos processos toxi-infetuzos da esquizotripanoze. Tambem é constante a esplenomegalia; esta, si bem que nunca atinjindo as proporções consideraveis observadas nos cazos de malaria cronica, não raro se mostra bastante apreciavel, sendo sempre o baço apalpavel sob rebordo costal. Estes são os sinais constantes; observam-se outros, dependentes da maior ou menor intensidade da molestia e das variantes de localização do parasito. Assim, nas formas meningo-encefalicas, aparecem os sinais classicos de meningo-encefalite aguda, e em outros cazos graves, geralmente terminados pela morte, ha sinais fizicos de derramamentos nas cavidades serozas.

Tivemos oportunidade de praticar duas autopsias em cazos de forma aguda, colhendo nelles dados para as observações clinicas, não só desta, mas ainda de outras formas da tireoidite. Cumpre dar uma sinopse das lezões macroscopicas observadas e das verificações histo-patolojicas feitas pelo Dr. GASPAR VIANNA. Tratava-se num dos cazos de criança com 3 mezes de idade, falecida da forma aguda meningo-encefalica, cuja duração aparente foi de 16 dias. Reframos os fatos mais importantes da autopsia, praticada poucas horas depois da morte: *Cavidade abdominal*: grande derramamento serozo na cavidade peritoneal; numerosos ganglios mezentericos engorjitados e outros muito conjestionados; fortes adherencias do epiploon com

bilden, nach Professor MIGUEL COUTO, einen nur der parasitären Thyreoiditis eigentümlichen Zug. Ein anderes sehr konstantes und auffallendes Zeichen ist die allgemeine Lymphdrüenschwellung und besonders diejenige zahlreicher Halsdrüsen. Die grössten Anschwellungen werden bei Axillar- und Inguinocruraldrüsen beobachtet. Die Hepatomegalie fehlt bei Fällen dieser Art niemals, da die Leber eines der Organe ist, welche von dem toxi-infektiösen Prozess am meisten befallen werden. Auch die Splenomegalie fehlt nie; obwohl sie niemals die grossen Proportionen erreicht, wie sie in chronischen Malariafällen beobachtet werden, so ist sie doch nicht selten sehr deutlich und die Milz ist immer am Rippenrande zu fühlen. Dies sind die konstanten Symptome; man beobachtet ausserdem noch solche, welche vom Intensitätsgrad der Krankheit und von der verschiedenen Lokalisation der Parasiten abhängen. So erscheinen bei der encephalomeningitischen Form die klassischen Symptome der Gehirn- und Hirnhautentzündung und in anderen, gewöhnlich tödlichen, Fällen bestehen physikalische Anzeichen von Ergüssen in die serösen Höhlen.

Ich hatte Gelegenheit in zwei Fällen der akuten Form die Autopsie vorzunehmen und für diese und andere Formen der Tyreoiditis die anatomischen Befunde zu den klinischen Beobachtungen zu erheben. Es ist hier am Platze eine Zusammenstellung der beobachteten makroskopischen Befunden anzureihen. In einem der Fälle handelte es sich um ein 3 Monate altes Kind, das nach akuter Erkrankung von anscheinend 16 Tagen an der encephalomeningitischen Form starb. Bei der, wenige Stunden nach dem Tode gemachten, Autopsie fanden sich folgende Befunde von grösserer Bedeutung: *Bauchhöhle*: Seröser Erguss in die Bauchhöhle; zahlreiche, teils geschwollene, teils stark hyperämische Mesenterialdrüsen; starke Adhärenzen zwischen Netz und Leber; Leber stark vergrössert und *in toto* fettig degeneriert, in einem Grade, wie man ihn

(242)

— 26 —

o fígado; fígado com grande aumento de volume e degeneração gordurosa total, igual, em intensidade, á que se verifica nos casos graves de febre amarela; baço crecido, levemente granuloso, muito friavel e intensamente congesto. *Cavidade toraxica*: derramamento abundante serozo na cavidade pericardial; fôcos hemorrajicos no pericardio; coração aumentado de volume, com sinais de intensa miocardite; derramamento serozo pouco abundante nas cavidades pleurais; numerosos ganglios engorjitados no mediastino. *Pescoço*: *hipertrofia apreciavel da glandula tireoide*, cuja consistencia se mostra resistente; numerosos ganglios miliares e outros mais volumozos. *Cavidade craneana*: dura-mater muito congestionada; meningo-encefalite aguda bem apreciavel; congestão e espessamento das meninges internas (lepto-meningite serosa); grande adherencia das meninges ao cortex, havendo dificuldade real em destacal-as. *Cavidade medular*: liquido raquidiano levemente turvo; congestão das meninges medulares. *Pele*: mixedemacia generalizada do tecido celular sub-cutaneo.

Nas pesquisas histolojicas deste ca o, o DR. GASPAR VIANNA verificou localizações do parasito nos tecidos e lesões muito interessantes dos mesmos. Assim foram observadas numerosas formas arredondadas do esquizotripano no miocardio, dentro das proprias celulas musculares, apresentando o tecido intersticial sinais de intensa reação inflamatória. No cortex cerebral foram vistos fôcos parazitarios em diversos pontos, sob a forma de cistos contendo organismos arredondados, havendo, em alguns delles, parasitos flagelados. Em outras zonas do cortex havia fôcos intensos de infiltração leucocitaria, com ausencia de parasitos ou com presença delles, em pequeno numero.

Localizações analogas foram observadas nos nucleos centrais, na protuberancia, no bulbo e na medula, onde havia processos inflamatórios, mais ou menos acen-tuados.

A *glandula tireoide* apresentava *esclero-rose bem notavel e abundante*. Havia parasitos arredondados nos musculos estriados.

bei schweren Gelbfieberfällen findet; Milz stark hyperämisch, vergrößert, leicht körnig und sehr erweicht. *Brusthöhle*: Reichlicher seröser Erguss im Herzbeutel; hämorrhagische Perikarditis; sehr vergrößertes Herz mit den Anzeichen einer intensiven Myocarditis; spärlicher seröser Erguss in die Pleurahöhlen; zahlreiche geschwollene Lymphdrüsen im Mesenterium. *Hals*: Deutliche Hypertrophie der Thyreoidea mit fester Konsistenz, zahlreiche miliäre und andere stärker vergrößerte Lymphdrüsen. *Schädelhöhle*: Dura mater stark hyperämisch; deutliche akute Encephalomeningitis; Hyperämie und Verdickung der Meningen (seröse Leptomeningitis); starke Adhärenz der Meningen an die Hirnrinde, so dass sie schwer abzulösen sind. *Rückenmarkshöhle*: Spinalflüssigkeit leicht getrübt, Hyperämie der Rückenmarkshöhlen. *Haut*: Generalisiertes Myxoedem des Unterhautzellgewebes.

Bei der histologischen Untersuchung dieses Falls fand DR. GASPAR VIANNA in den Geweben Lokalisationen des Parasiten und interessante Veränderungen. So wurden im Myokard und zwar in den Muskelzellen selbst zahlreiche abgerundete Schizotrypanumformen gefunden, während das interstitielle Gewebe Anzeichen einer intensiven Entzündungsreaktion bot. An verschiedenen Punkten der Hirnrinde wurden parasitäre Herden in Zystenform gefunden, welche runde und, hier und da, geißeltragende Formen einschlossen. In anderen Zonen der Hirnrinde fanden sich intensive Herde von Leukozyteninfiltration mit wenig zahlreichen oder fehlenden Parasiten. Entsprechende Herde wurden in den zentralen Kernen, in der Brücke, in der *medulla oblongata* und im Rückenmark gefunden, wo mehr oder weniger ausgesprochene Entzündungsprozesse vorlagen.

*Die Schilddrüse zeigt eine sehr deutliche Sklerose.*

Reichliche abgerundete Parasiten in der willkürlichen Muskulatur.

Unter den Resultaten dieser Autopsie verdient der Nachweis der Lokalisationen des Parasiten im Zentralnervensystem und

Devemos salientar especialmente, entre os dados desta autopsia, a demonstração das localizações do esquizotripano no sistema nervoso central e as lesões por elle aí ocasionadas. O carater mais importante destas lesões é, sem duvida, a multiplicidade de seus focos, fato bem relacionado com as perturbações motoras nas formas nervozas da molestia.

As localizações do parasito no miocardio, onde determina intensa reação inflamatória, por seu lado, refletem-se na forma cardiaca da esquizotripanose.

A autopsia era de uma criança de 3 mezes, alimentada exclusivamente com leite materno, sem jamais ter ingerido agua. E, entretanto, neste cazo recente de infeção, que apresentava no sangue periferico numerosos flajelados, verificava-se na glandula tireoide sensivel tumefação e muito acentuadas lesões. Aliaz, entre os elementos morbidos deste cazo clinico, figurava, como dos mais salientes, aquella sensação de crepitação especial, que descrevemos na sintomatolojia das formas agudas.

Nas zonas contaminadas pelo esquizotripano são numerosos os cazos de afeções organicas profundas do sistema nervoso, as quais representam, de certo, residuos anatomo-patolojicos de meningoencefalite aguda, ocorrida no inicio da vida. Quanto aos dados anamnezicos nas formas nervozas, todos se acordam em referir o principio da condição morbida aos primeiros tempos de existencia.

Sendo assim, embora a letalidade das formas agudas meningoencefalicas seja consideravelmente maior que nas formas agudas comuns, o prognostico de tais cazos nem sempre é fatal, havendo aqui a possibilidade de conservação da vida, condemnado, porem, o individuo a uma existencia de monstro. Melhor fóra, no ponto de vista social, viesse sempre a morte eliminar da comunhão humana esses especimes de dejeneração esquizotripanozica, evitando assim a continuação de uma vida imprudente.

Imensa é sem duvida a letalidade na

die daraus folgenden Läsionen hervorgehoben zu werden. Der wichtigste Charakter dieser Läsionen besteht zweifellos in der Multiplizität ihrer Herde, was mit den motorischen Störungen bei den akuten, nervösen Formen der Krankheit gut im Einklange steht.

Die Lokalisation der Parasiten im Myocard, wo sie intensive Störungen bewirken, äussert sich wiederum in der *Forma cardiaca* der Schizotripanose.

Die Autopsie wurde an einem 3 monatlichen Kinde gemacht, das ausschliesslich an der Brust ernährt worden war, ohne jemals Wasser getrunken zu haben, und dennoch fand sich in diesem Falle frischer Infektion (mit zahlreichen Flagellaten im peripheren Blute) an der Schilddrüse eine deutliche Schwellung und ausgesprochene Veränderung. Uebrigens beobachtete man ja, als eines der hervorstechendsten Symptome, jenes eigentümliche Krepitationsgefühl, welches ich in der Symptomatologie der akuten Formen beschrieben habe.

In den von Schizotripanose durchseuchten Gebieten sind tiefgehende organische Störungen des Nervensystems häufig, welche sicher pathologisch-anatomischen Residuen der zu Anfang des Lebens überstandenen *Encephalomeningitis acuta* entsprechen. Auch die Anamnese gibt bei den nervösen Formen einstimmig einen Krankheitszustand in der ersten Lebenszeit an. Es folgt daraus, dass, trotz der erheblich grösseren Mortalität der akuten encephalomeningitischen im Vergleich zu der gewöhnlichen akuten Form, die Prognose solcher Fälle nicht immer ganz schlecht ist, da das Leben erhalten bleiben kann, während der Kranke zu einer minderwertigen Existenz verdammt wird. Vom sozialen Standpunkte aus wäre es besser, wenn der Tod diese Beispiele von schizotripanotischer Degeneration aus der menschlichen Gesellschaft abriefe und die Fortdauer eines unproduktiven Lebens vermieden würde.

Zweifellos ist die Lethalität der encephalomeningitischen Form eine ungeheure,

(244)

— 28 —

forma aguda meningo-encefalica da molestia, porque os cazos de afeção organica, embora numerosos, do sistema nervozo, são representados por cifra incomparavelmente menor do que a que representa os cazos chronicos, consecutivos ás formas agudas sem manifestações cerebrais. Alem disso, é de surpreender, nas zonas contaminadas, a grande letalidade das crianças nos primeiros mezes de vida (poliletalidade familiar), sendo notavel a frequencia de fenomenos convulsivos, referidos pelos pais como ocorridos na molestia que determinou a morte.

#### INFEÇÃO CRONICA.

##### FORMA PSEUDO-MIXEDEMATOZA.

Neste grupo ficam incluídos os doentes chronicos que representam, de algum modo, o primeiro gráo da caquexia paquidermica de CHARCOT, de mixedema tipico. Deste, em tais cazos, só existe a infiltração mucoide do tecido celular sub-cutaneo, infiltração pequena, que muito se distancia do edema solido e da caquexia paquidermica. Nem encontramos aqui a péie de pergaminho, nem as grandes perturbações do esqueleto, nem os outros sintomas que caracterizam o mixedema completo. Em tais cazos predomina a síndrome de hipotireoidismo.

Hipertireoidismo anatomico com hipotireoidismo funcional caracteriza essencialmente a síndrome glandular de tais doentes; como a hipertrofia da tireoide não elimina necessariamente toda a capacidade funcional, resulta, nos elementos morbidos da síndrome, uma expressão incompleta. Daí essa mixedemacia parcial que bem justifica a denominação de pseudo-mixedematoza dada a essa forma clinica para distinguil-a da forma seguinte, na qual a síndrome tireoideana se apresenta mais intensa.

Na forma pseudo-mixedematoza incluem-se numerosos doentes nos quais foi feito diagnostico parasitológico. A maioria dos cazos clinicos, até agora observada e

da die Fälle von organischen Affektionen des Nervensystems, obwohl zahlreich, doch eine unverhältnismässig kleinere Proportion bilden, als die chronischen Fälle, welche sich aus akuten Formen ohne Hirnsymptome entwickeln. Auch ist die Letalität der Kinder in den ersten Lebensmonaten und die familiäre Polyethalität an den Infektionsherden eine erstaunlich grosse und die Häufigkeit mit der die Eltern konvulsive Erscheinungen, als während der zum Tode führenden Krankheit beobachtet, angeben, sehr bemerkenswert.

#### CHRONISCHE INFEKTION.

##### PSEUDOMYXOEDEMATÖSE FORM.

In dieser Gruppe vereinige ich chronische Kranke, welche dem ersten Grade der *Cachexia pachydermica* von CHARCOT, des typischen Myxoedems, entsprechen. Von diesem findet sich in solchen Fällen nur die geringe muköse Infiltration des Unterhautgewebes, die sich vom soliden Oedem und der *Cachexia pachydermica* weit unterscheidet. Wir finden hier auch weder die Pergamenthaut, noch die grossen Veränderungen am Skelett, noch die andern Symptome, welche das ausgebildete Myxoedem charakterisieren. In solchen Fällen herrschen die Symptome des Hypothyreoidismus vor.

Anatomischer Hyperthyreoidismus mit funktionellem Hypothyreoidismus ist der wesentliche Charakter des Zustandes solcher Patienten; da die Hypertrophie der Schilddrüse nicht notwendigerweise ihre ganze Funktionsfähigkeit aufhebt, ergibt sich der Ausdruck einer unvollständigen Funktion. So entsteht dieses partielle Myxoedem, welches den Ausdruck *pseudo-myxoedematöse* rechtfertigt, der dieser klinischen Form beigelegt wurde, um sie von der folgenden zu unterscheiden, bei welcher der Schilddrüsendefekt sich intensiver äussert.

Zur pseudomyxoedematösen Form werden zahlreiche Patienten gerechnet, bei denen die parasitologische Untersuchung

pertencente a este grupo, é representada por crianças ou individuos jovens de menos de 15 anos. Nas zonas infestadas é rarissimo encontrar-se uma criança sem os sinais desta forma clinica.

Temos notado que o gráo de mixedemacia é tanto mais intenso quanto mais recente é a infeção, pelo que se encontra nas crianças menores o aspeto mixedematozo mais evidenciado; isso está de acordo com a observação dos cazos agudos nos quais a crepitação da pele se apresenta, como vimos, de grande intensidade.

Na sintomatologia desta forma clinica figuram de modo constante os seguintes sinais: hipertrofia da glandula tireoide, o mais das vezes atinjindo os dois lobos laterais, em alguns cazos limitada a um lobo unico e raramente se expressando por saliencia esferica na rejão do istmo. O gráo desa hipertrofia nem sempre está em relação com a idade da criança ou com o tempo de infeção. Temos observado, muitas vezes, grandes hipertrofias em crianças menores de um ano, ao passo que em algumas crianças maiores, até de 10 e 15 anos, não raro é necessario pesquisar o aumento de volume da hipertrofia, para poder apreciar-o.

Os doentes desta categoria apresentam-se com rosto tumido e coloração da pele especial, bem diversa da palidez dos anemicos, e comparada pelo professor AUSTREGESILLO ao colorido do bronze despolido. Nos doentes mais antigos, a coloração da pele torna-se de violaceo bronzeo, colorido esse, aliaz, muito frequente em todas as formas clinicas e seguramente expressivo do ataque do parasito ás capsulas supra-renais. A pressão da pele occasiona aqui, embora de modo menos intenso, a mesma sensação de crepitar como nos cazos agudos. E' constante nesta forma a hiperplazia ganglionar generalizada, com numerosos ganglios engorjitadas no pes-

gemacht wurde. Die Mehrzahl der klinischen Fälle, welche ich bisher beobachtet und die zu dieser Gruppe gehören, wird von Kindern oder jungen Leuten von weniger als 15 Jahre gestellt. An den Infektionsherden ist es selten, ein Kind ohne die Zeichen dieser klinischen Form zu finden.

Ich habe beobachtet, dass der Grad des Myxoedems um so höher ist, je weniger die Infektion zurückliegt, weshalb man bei jüngeren Kindern das deutlichste Myxoedem beobachtet; dies stimmt mit unserer Beobachtung an akuten Fällen, bei welchen die Krepitation der Haut, wie wir sahen, sehr intensiv ist.

In der Symptomatologie dieser klinischen Form figurieren konstanter Weise nachfolgende Anzeichen: Hypertrophie der Schilddrüse, welche in den meisten Fällen beide Seitenlappen betrifft, manchmal sich auf einen Lappen beschränkt und nur selten sich in einer kugeligen Schwellung in der Gegend des Isthmus äussert. Der Grad dieser Hypertrophie steht nicht immer in Verhältnis zum Alter des Kindes oder zu der Dauer der Infektion. Wir haben oft grosse Hypertrophien bei Kindern unter einem Jahre beobachtet, während bei einigen älteren Kindern von 10 bis 15 Jahren nicht selten eine Untersuchung nötig ist, um die Vergrösserung festzustellen.

Patienten dieser Art zeigen ein gedunenes Gesicht und eine besondere Farbe der Haut, welche sich von der Blässe der Blutarmen unterscheidet und von Prof. AUSTREGESILLO dem Aussehen matter Bronze verglichen wird. Bei älterem Datum der Krankheit zeigt die Haut der Kranken eine violette Bronzefarbe, eine Färbung, welche übrigens bei allen klinischen Formen sehr häufig vorkommt und sicher das Befallensein der Nebennieren durch die Parasiten ausdrückt. Druck auf die Haut löst hier, wenn auch weniger intensiv, dasselbe Krepitationsgefühl aus, wie bei akuten Fällen. In dieser Form ist die allgemeine Hyperplasie der Lymphdrüsen konstant, wobei sich zahlreiche geschwollene Drüsen am Halse, sowie in

(246)

— 30 —

çoço, nas regiões axilares e inguino-crurais. Observámos também muitos casos com engorjamento crônico da glandula parotida.

São inconstantes os sinais observados para o lado das vísceras abdominais, havendo, na maior parte dos casos de infecção pouco remota, grande hepatomegalia, nunca observada nos casos antigos. Também é muito frequente ainda a esplenomegalia.

Para o lado do aparelho circulatório é frequente um gráo intenso de insuficiência cardíaca, expressando-se em hipotensão e taquicardia, evidenciada pelas provas de KATZENSTEIN, CARDARELLI, etc.. Não existem, na maioria dos casos, perturbações do ritmo, naturalmente por se tratar de crianças; entretanto possuímos em indivíduos jovens, entre 8 e 15 anos, algumas observações de extra-sístoles e grande numero de casos com *sinus irregularities* (MACKENZIE), irregularidade dos seios venozos, sendo esta a perturbação do ritmo mais frequente nestes casos.

Seria impossível constituir um grupo uniforme das perturbações funcionais de tais doentes, tão grande é a variabilidade dellas. Sofrem elles de hipotireoidismo, e essa insuficiência glandular reflete-se sobre os diversos órgãos e aparelhos, perturbando o regular mecanismo fisiológico.

E' de salientar, aqui, o volume do ventre em algumas crianças, lembrando o aspeto observado por KOCH nas crianças africanas.

Para o lado do sistema nervoso cumpre notar a frequência de convulsões; como, em nossa observação, tem atuado, nestes casos, favoravelmente a tireoïdina sobre a síndrome convulsiva, julgamos dever interpretá-lo como fenómeno de hipo-paratireoidismo.

Os doentes apresentam, ás vezes, pequenas elevações térmicas. Expressarão

den Axillar- und Inguinalregionen vordfinden. Ich beobachtete auch viele Fälle von chronischer Parotisschwellung.

Die an den Abdominalorganen beobachteten Veränderungen sind nicht konstant. In den meisten Fällen jüngerer Infektion findet man eine hochgradige Hepatomegalie, die in veralteten Fällen niemals beobachtet wird. Auch die Splenomegalie ist häufig.

Vom Zirkulationssystem wäre das häufige Vorkommen eines hohen Grades von Herzinsuffizienz zu erwähnen, welche sich in Hypotension und Tachykardie äussert und durch die Proben von KATZENSTEIN, CARDARELLI usw. bewiesen wird. In der Mehrzahl der Fälle sind keine Störungen des Rhythmus vorhanden, natürlich, weil es sich um Kinder handelt; doch besitze ich von jungen Individuen zwischen 8 und 13 Jahren einige Beobachtungen von Extrasystolie und eine grosse Anzahl von Fällen von *sinus irregularities* (MACKENZIE) (Uuregelmässigkeiten der venösen Sinus), welche in solchen Fällen die häufigste Störung des Rhythmus darstellen.

Es wäre unmöglich, aus den funktionellen Störungen solcher Patienten eine einheitliche Gruppe zu bilden, so gross ist ihre Variabilität. Sie leiden an Hypo- und diese tyroidismus Drüseninsuffizienz äussert sich an allen Organen und Systemen durch Störung des regelmässigen physiologischen Mechanismus.

Es wäre bei einigen Kindern der grosse Bauch hervorzuheben, wie ihn auch KOCH bei afrikanischen Kindern beobachtete.

Von Seite des Nervensystems wäre noch die Häufigkeit von Konvulsionen anzuführen; da bei meinen Beobachtungen in solchen Fällen das Tyreoidin günstig auf die Krämpfe wirkte, glaube ich sie als eine Erscheinung des Hypoparatireoidismus auffassen zu dürfen.

Die Patienten zeigen zuweilen kleine Temperatursteigerungen. Es fragt sich, ob dieselben Neuinfektionen oder Krisen grösser Aktivität des Parasiten in einem



ellas re-infeções ou crises de maior atividade do parasito num organismo desde muito infetado? A ultima hipoteze nos parece mais aceitavel, por estar de acordo com a alta percentajem de verificações parasitológicas positivas. Uma nova infeção traria febre e outros sintomas da forma aguda. Este fato de pequenos incidentes febris, no evoluer de infeção cronica, encontra analogias em outros estados nozologicos.

Não são raras aqui afeções oculares ou residuos de processos agudos ocorridos nas fazes iniciais da molestia. Com especial frequencia são observadas cicatrizes de ulcerações da cornea e ataques repetidos de conjuntivite.

#### FORMA MIXEDEMATOZA.

Da ação do esquizotripano sobre a tireoide resulta, como vimos, aumento de volume anatomico com deficiencia funcional. Dever-se-ia, *a priori*, esperar gradações, correspondendo a grãos diversos de intensidade, nas consequencias fizio-patológicas do hipotireoidismo. Tais gradações já se revelam nos doentes da forma clinica anterior, nos quais, como referimos, ha pequenas diferenças na intensidade da mixedemacia. Aí, porém, as diferenças são pouco acuzadas. Insuficiencia mais completa da glandula tireoide produz um outro grupo de fatos clinicos, nos quais o mixedema, si bem que menos intenso do que o da caquexia paquidermica tipica e sem os outros elementos desta, se apresenta entretanto muito mais intenso do que na forma anterior, autorizando a criação de novo grupo que denominamos *forma mixedematoza* da esquizotripanoze. Cumpre, porém, explicar a significação um tanto arbitraria que damos á palavra *mixedema*, designando, com ella, apenas o maior grão de infiltração mucoide do tecido sub-cutaneo.

Os doentes da forma clinica anterior pertenciam apenas á serie pseudo-mixede-

schon lange infizierten Organismus darstellen. Die letzte Erklärung scheint mir die richtigere, da sie mit der grossen Verhältniszahl positiver Parasitenbefunde im Einklange steht. Auch würde eine neue Infektion neben Fieber noch andere Erscheinungen der akuten Form hervorrufen. Dieses Auftreten kleiner fiebrhafter Perioden während einer chronischen Infektion findet Analogien bei anderen Krankheitszuständen.

Es finden sich auch nicht selten Augenaffectationen als Residuen akuter Prozesse, welche zu Anfang der Erkrankung stattfanden. Besonders häufig sieht man Narben von Hornhautulcerationen und wiederholte Anfälle von Konjunktivitis.

#### MYXOEDEMATÖSE FORM.

Wie gezeigt, bewirkt der Einfluss des Schizotrypanum auf die *Thyreoidea* eine Volumsvergrößerung mit Abnahme der Funktion. Man konnte schon *a priori* Abstufungen erwarten, welche verschiedenen Intensitätsgraden des Hypothyreoidismus entsprechen. Solche Abstufungen zeigen sich bereits bei Patienten der vorhergehenden Form, bei denen, wie berichtet, kleine Unterschiede in der Intensität des Myxoedems bestehen. Doch sind hier die Differenzen wenig ausgesprochen. Eine nahezu vollständige Insuffizienz der Schilddrüse bewirkt eine andere Gruppe von Symptomen, bei welcher das Myxoedem (obwohl weniger intensiv, als dasjenige der typischen *Cachexia pachydermica* und ohne die Zeichen, welche letztere charakterisieren) doch stärker auftritt, wie bei der vorigen Form und die Aufstellung einer neuen Gruppe rechtfertigt, welche ich als *myxoedematöse* Form der Schizotrypanose bezeichne. Doch ist es geboten, die etwas arbiträre Bedeutung des Ausdruckes zu erklären, mit welcher ich nur den höchsten Grad der mukoiden Infiltration des Unterhautzellgewebes bezeichne. Die Patienten der vorhergehenden klinischen Form gehörten nur zu der pseudomyxoedematösen

(248)

— 32 —

matoza ou hipotireoideana, só apresentando do mixedema essa transformação especial do tecido celular. Os casos atuais, da forma mixedematoza, são muito mais próximos da verdadeira caquexia paquidermica, comparáveis talvez aos fatos da caquexia estrumipriva, conseqüente á tireoidectomia incompleta; nelles o elemento predominante é o mixedema, não raro acompanhado de lesões profundas do esqueleto, quando a molestia data da primeira idade, sendo também frequente a decadencia intelectual. Os sintomas desta forma variam segundo se trate de mixedema datando do periodo do desenvolvimento físico e intelectual, ou de mixedema adquirido na idade adulta. Em qualquer dos casos existe a pele de pergaminho com abundante descamação da epiderme, o edema solido não deixando a impressão do dedo que comprime, a face de lua cheia, a queda de pelos e grande deficiência intelectual ou parada completa da intelligencia, conforme a epoca inicial da síndrome. Alem disso, ha nos casos de mixedema, occorridos na primeira idade, parada do desenvolvimento com alterações profundas do esqueleto. Ainda assim, apesar de intensa a síndrome mixedematoza, tais casos muito diferem dos de mixedema conjenito por serem realmente casos de mixedema adquirido, conseqüente á lezão parasitaria da glandula tireoide. Em tais doentes, ao lado da síndrome predominante, são encontrados constantemente os outros sinais da molestia, como sejam engorjamento ganglionar generalizado, alterações anatomicas e funcionais das vice-ras, manifestações inflammatorias oculares, etc., caracterizando todos a etiologia do caso morbido.

Na maioria dos casos desta forma, ao em vez de aumento da tireoide, temos observado uma atrofia, o que explica talvez, a maior intensidade da síndrome mixedematoza, porque na deficiencia da

oder hypothyreoiden Serie, welche vom Myxoedem nur die eigentümliche Umwandlung des Unterhautzellgewebes zeigt. Die gegenwärtigen Fälle der myxoedematösen Form stehen der wahren *Cachexia pachydermica* weit näher und lassen sich etwa mit solchen vergleichen, welche auf eine unvollständige Thyreoidektomie folgen; bei solchen ist die vorherrschende Erscheinung, das Myxoedem, nicht selten von ausgesprochenen Veränderungen des Knochensystems begleitet, wenn die Krankheit aus dem frühesten Alter stammt, wobei auch eine grosser geistiger Verfall häufig ist. Die Symptome dieser Form wechseln, je nachdem es sich um ein aus der Zeit der körperlichen und geistigen Entwicklung datierendes oder um ein im erwachsenen Alter erworbenes Myxoedem handelt. In beiden Fällen findet sich die Pergamenthaut mit starker Epidermisabschuppung das feste Oedem, auf welchem der Fingerdruck keine Delle hervorbringt, das Ausfallen der Haare und ein grosser geistiger Defekt oder vollständiger Stillstand der Entwicklung, je nach der Zeit des ersten Auftretens. Ausserdem besteht bei dem im frühesten Alter aufgetretenen Myxoedem ein Stillstand der Entwicklung mit weitgehender Abnormität des Knochenbaus. Trotz der Intensität des myxoedematösen Syndromes unterscheiden sich solche Fälle von denen mit kongenitalem Myxoedem, weil hier die Krankheit erworben und eine Folge der parasitären Schädigung der Schilddrüse ist. Bei solchen Patienten werden neben den Symptomen des Myxoedems andere Symptome der Erkrankung beobachtet, wie allgemeine Lymphdrüenschwellung, anatomische und funktionelle Veränderungen der inneren Organe und entzündliche Augenaffektionen, welche alle für die Aetiologie der Erkrankung charakteristisch sind.

In der Mehrzahl meiner Fälle dieser Form habe ich statt einer Schilddrüsenvergrösserung eine Atrophie gefunden. was vielleicht die grössere Intensität des myxoedematösen Symptomenkomplexes erklärt, weil für die Funktionsstörung der reine

função atúa mais poderosamente o processo puramente atrofico do que as lezões provocando uma hipertrofia parcial aparente.

Ainda são poucas as observações desta forma clinica da tireoidite parasitaria; os casos porem são todos muito demonstrativos e comprovados pela verificação do parasito.

Em uma das observações trata-se de mixedema adquirido na idade adulta, em mulher recém-chegada na zona contaminada. E' um caso clinico muito interessante, que virá minuciosamente referido, quando tratarmos de modo especial desta expressão clinica da esquizotripanoze.

#### FORMA CARDIACA.

Entre as verificações histo-patolojicas mais notaveis da esquizotripanoze figuram, sem duvida, as localizações do parasito no interior do musculo cardiaco, quer do homem, quer dos animais de laboratorio. No coração do homem, como verificou o Dr. GASPAR VIANNA, o esquizotripano, sob forma arredondada, e munida de nucleo e blefaroplasto, é encontrado no interior da propria celula, atinjindo a parte fibrilar que é destruida parcialmente. No interior da celula, reduzida, ás vezes, só á membrana, o parasito forma cistos, dirigidos em sentido longitudinal e contendo numerosos organismos filhos, atinjindo os segmentos de WEISSMANN que se unem com a celula. Não raro, é possível observar a ruptura da celula com escapamento do parasito. No tecido conjuntivo observam-se fenomenos inflamatórios bem acentuados, generalizados a todo o musculo ou em fócios esparsos. Miocardite intensa, acompanhada de pericardite, têm sido verificadas em diversas autopsias da molestia (veja o trabalho do Dr. G. VIANNA).

A celula especifica do miocardio é, pela teoria miojenica, hoje mais aceita em fisiolojia cardiaca, a séde da *produção do estímulo contratil*, da *excitabilidade*, da

Atrophieprozess wirksamer ist, als die Läsion, welche zu einer partiellen Hypertrophie führt.

Die Beobachtungen über diese klinische Form der *Thyreoiditis parasitaria* sind noch nicht zahlreich, aber alle Fälle sind sehr demonstrativ und durch den Nachweis der Parasiten bestätigt. In einem derselben handelt es sich um eine Frau, die vor Kurzem in die infektiöse Zone kam und das Myxoedem schon als Erwachsene acquirierte. Die klinische Beobachtung ist sehr interessant und soll genauer referiert werden, wenn ich eingehender über diese Manifestation der Krankheit berichten werde.

#### FORMA CARDIACA.

Zu den wichtigsten mikroskopischen Befunden der Schizotripanose zählen zweifellos die Lokalisationen des Parasiten im Innern des Herzmuskels von Menschen und Laboratoriumstieren. Nach den Befunden von Dr. GASPAR VIANNA erscheint das Schizotripanum im menschlichen Herzen in der Form eines rundlichen, mit Kern und Blepharoplast versehenen Organismus, welcher in den Zellen der ganzen Dicke des Herzmuskels gefunden wird. Er nimmt die Zone des Sarkoplasma ein und erreicht auch die fibrilläre Substanz, welche teilweise zerstört wird. In der, oft auf eine Membran reduzierten, Zelle bildet der Parasit grosse Zysten, die längsgerichtet sind und die WEISSMANN'schen Segmente erreichen; sie enthalten zahlreiche Tochterorganismen. Nicht selten kann man die Ruptur der Zelle, gefolgt vom Austritte der Parasiten, beobachten. Im Bindegewebe erkennt man ausgesprochene Entzündungsercheinungen, die herdwiese oder über den ganzen Herzmuskel verbreitet auftreten. In verschiedenen Autopsien wurde intensive, von Perikarditis begleitete, Myokarditis beobachtet (Vergl. die Arbeit von Dr. G. VIANNA).

Nach der myogenen Theorie, die heutzutage in der Herzphysiologie am meisten Anklang findet, ist die spezifische

(250)

— 34 —

*condutibilidade* e da *tonicidade*. Lesada tão intensamente, quanto é pelo esquizotripano, aquella celula, havendo ainda reação inflamatória do tecido intersticial, processos de miocardite intensos, seria inevitavel que na expressão clinica da molestia figurasse, ás vezes de modo predominante, uma síndrome cardiaca. E assim é realmente, constituindo as perturbações do coração, na grande maioria dos doentes, um dos fatos mais interessantes nas manifestações desta doença. Ha muitos cazos que apresentam irregularidades do ritmo cardiaco de tal modo salientes e notaveis, que bem justificam a criação dum grupo clinico especial.

Certo, a grande maioria, sinão a totalidade, dos nossos doentes de tireoidite parazitaria apresenta grãos variaveis de insuficiencia cardiaca, devida á localização predileta e quazi constante do protozoario no orgam central da circulação. Tal insuficiencia, porém, figura ao lado de outras síndromes de insuficiencia de glandulas endocrínicas, e de perturbações funcionais de outros organs e aparelhos, sem constituir fenomeno mais saliente. Nos cazos, porem, de irregularidades do ritmo, são ellas, quazi sempre, o fenomeno mais facilmente apreciavel, que primeiro fere a atenção do observador, salientando-se como elemento capital nos dados fornecidos pela semeiotica fisica. A aritmia, aqui, está ligada á alterações de algumas das principais funções do orgam, como a produção do estímulo contratil, excitabilidade ou a condutibilidade, dependentes, no seu mecanismo regular, da integridade funcional e anatomica dos remanecentes, no coração, do tubo cardiaco primitivo. Mais ainda, nas indicações immediatas trazidas ao prognostico, nova justificativa encontra a criação da forma cardiaca, porque os fatos de perturbações profundas do ritmo cardiaco, refletindo, de regra, processos intensos de miocardite, fazem prever o dezen-

Myokardzelle Sitz der *Produktion des Kontraktionsreizes, der Exzitabilität, der Leitungsfähigkeit* und der *Tonizität*. Bei den intensiven Läsionen dieser Zelle, wie sie das Schizotrypanum verursacht und die von Entzündungserscheinungen des interstitiellen Gewebes begleitet werden, schien es unvermeidlich, dass im klinischen Bild dieser Krankheit das Syndrom einer Herzaffektion aufträte und sogar nicht selten, vorherrsche. Dies geschieht auch tatsächlich und bei der Mehrzahl der Kranken bilden die Herzstörungen eine der interessantesten Erscheinungen unter den Symptomen der Krankheit. Es gibt viele Fälle, welche so auffallende Unregelmässigkeiten des Herzrhythmus zeigen, dass sie die Aufstellung einer besonderen klinischen Abteilung rechtfertigen.

Meine Kranken zeigen in der grossen Mehrheit, wenn nicht alle, verschiedene Grade einer ungenügenden Herzfunktion, in Folge der vorzugsweisen und fast konstanten Lokalisation der Protozoen im Zentralorgan der Zirkulation. Dieselbe besteht aber neben anderen Insuffizienzercheinungen von Seiten der Drüsen mit innerer Sekretion und Funktionsstörungen von anderen Organen und Systemen, ohne die auffallendste Erscheinung darzustellen. Wo aber Unregelmässigkeiten des Rhythmus vorkommen, bilden sie, fast immer, die leichtest erkennbare und auffallendste Erscheinung, welche sich unter den Befunden der physischen Semiotik als einer der hauptsächlichsten hervorhebt. Auch steht die Arrhythmie hier in Verbindung mit Störungen einiger der Hauptfunktionen des Organes, wie die Produktion des Kontraktionsreizes, die Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit, deren regelmässiger Ablauf von der funktionellen und anatomischen Integrität der im Herzen von dem ursprünglichen Herzrohr zurückgebliebenen Reste abhängt. Die Aufstellung einer *Forma cardiaca* rechtfertigt sich auch in Hinsicht auf die Prognose, weil schwerere Störungen des Herzrhythmus, die gewöhnlich von intensiver Myokarditis abhängen, einen Ausgang in akute Asystolie be-

lace por asistolia aguda, conforme algumas observações que possuímos.

Desde o início de nossas pesquisas clínicas a aritmia cardíaca em indivíduos jovens, sem qualquer sinal de escleroze generalizada, sem sintomas de processos inflamatórios para o lado dos rins, fundamentalmente feriu nossa atenção. Observámos numerosos casos clínicos dessa natureza, em espaço de tempo relativamente pequeno e numa população difusa. Fóra da condição epidemiológica da rejão em que trabalhamos, certo, jamais, as perturbações do ritmo cardíaco foram observadas, em numero tão elevado e em idades tão distantes da velhice.

Em tais doentes verificava-se sempre a coexistencia dos outros sinais clínicos da molestia, entre elles, de modo constante, a hipertrofia da glandula tireoide. Ligar, porém, sem baze anatomica certa, a síndrome cardíaca á esquizotripanoze, fóra concluir, talvez, sem razões convincentes. Dessa duvida nos veiu retirar a primeira autopsia de um caso agudo, reveiando localizações do parasito dentro da celula cardíaca e uma miocardite intersticial concomitante. Mais tarde nova autopsia de um individuo falecido de asistolia aguda, tendo aprezentado em vida as mais accentuadas perturbações do ritmo, com extrasistoles em grande numero e constantes atravez longos dias de observação, esclareceu definitivamente a cauza dos fenomenos cardíacos em tais casos; de fato, os estudos histo-patologicos, nesta primeira autopsia da forma cardíaca, revelaram numerosos parasitos no miocardio, aí determinando miocardite intensa. Tais verificações, no homem, foram amplamente repetidas pelo Dr. GASPAR VIANNA e depois confirmadas em cobaias infetadas que aprezentam, constantemente, a localização do esquizotripano no coração. Assim adquiria baze anatomica irrecuzavel a forma cardíaca da molestia.

fürchten lassen, wie ich ihn einige Male beobachtete.

Die Herzarrhythmie bei jungen Individuen, ohne Zeichen einer generalisierten Sklerose und ohne Nierensymptome, fiel mir schon zu Beginn meiner klinischen Untersuchungen im höchsten Grade auf. In relativ kurzer Zeit und unter einer zerstreuten Bevölkerung beobachtete ich eine grosse Zahl solcher Fälle. Sicherlich wurden niemals Störungen des Herzrhythmus in solcher Zahl und bei so jungen Individuen beobachtet, ausser unter den epidemiologischen Bedingungen meines Arbeitsfeldes.

Bei solchen Patienten findet man immer gleichzeitig andere Symptome der Krankheit, darunter ganz konstant die Vergrösserung der Schilddrüse. Doch hätte in Ermanglung sicherer anatomischer Befunde die Abhängigkeit der Herzsymptome von der Schizotripanose vielleicht überzeugender Gründe entbehrt. Aus dieser Verlegenheit half mir die Autopsie des ersten akuten Falles, welche eine Lokalisation der Parasiten in der Herzmuskelzelle und eine begleitende Myokarditis nachwies. Eine andere Autopsie eines an akuter Asystolie Verstorbenen klärte die Ursache der Herzerscheinungen solcher Patienten definitiv auf. Es handelte sich um ein Individuum, welches zu Lebzeiten sehr ausgesprochene Störungen des Herzrhythmus mit zahlreichen Extrasystolen zeigte, die während einer langen Beobachtungszeit konstant blieben. Die histologische Untersuchung zeigte bei dieser ersten Autopsie einer *forma cardíaca* zahlreiche Parasiten im Myocard, die zu einer intensiven Myokarditis geführt hatten. Diese Beobachtungen am Menschen wurden von Dr. GASPAR VIANNA wiederholt gemacht und darauf bei Meerschweinchen bestätigt; letztere zeigen konstant die Lokalisation des Schizotripanum im Herzen. So erhielt die *Forma cardíaca* dieser Krankheit eine unzweifelhafte Begründung.

Nach zahlreichen eigenen Beobachtungen zeigen sich bei der Schizotripano-

(252)

— 36 —

Das propriedades do musculo cardiaco as que se mostram, na esquizotripanoze, principalmente afetadas, são a excitabilidade e a condutibilidade, segundo numerosas observações que até agora possuímos.

Nas perturbações da excitabilidade incluímos as extra-sístoles, que aqui se apresentam com frequencia dezuzada, sob modalidades variaveis. Encontram-se extra-sístoles bem caracterizaveis como de orijem auricular e outras cuja razão é ligavel a um estimulo contratil prematuro, ocorrido em zona ventricular. Na frequencia relativa de extra-sístoles observam-se aspetos multiplos: quando pouco frequentes, as extra-sístoles, de regra, se intercalam a series de sístoles normais, sendo o numero destas o mais das vezes variavel. Não raro, porem, observa-se que as extra-sístoles surjem sempre apoz um mesmo numero de sístoles normais, havendo portanto aí uma irregularidade regular na perturbação do ritmo, isto é, uma aloritmia. Nos cazos de extra-sístoles mais frequentes são observaveis os aspetos de bi, tri- ou quadrijeminismo, caracterizados pela successão a uma sistole normal de uma, duas ou tres extra-sístoles, entre si regulares no momento do ciclo cardiaco e no poder de repercussão sobre o pulso radial.

A eficacia das extra-sístoles sobre o pulso radial oferece tambem grandes variantes: ou as extra-sístoles não se refletem no traçado esfigmografico e nem são percebidas pela apalpação, constituindo-se assim a falsa intermitencia cardiaca, reconhecivel pela auscultação simultanea do orgam; ou, na fase diastolica do traçado esfigmografico, é encontrada uma elevação de altura variavel, representativa da extra-sistole cardiaca, havendo ainda, para expressal-a, uma leve sensação tatil pela apalpação do pulso. Em alguns cazos, no traçado esfigmografico, a elevação da extra-sistole vem confundida com o dicrotismo normal, ampliando-o de regra.

A atitude do doente exerce notavel influencia no aparecimento de extra-sístoles. Em grande maioria de cazos a maior frequencia do fenomeno tem logar no

nose von den Eigenschaften des Herzmuskels besonders die Erregbarkeit und die Leitungsfähigkeit affiziert.

Zu den Störungen der Erregbarkeit rechne ich die Extrasystolen, welche sich hier in verschiedener Form und ungewöhnlicher Häufigkeit zeigen. Man findet solche wohl charakterisierte Extrasystolen, die von den Proventrikeln ausgehen, und andere, die auf einen, von einer ventrikulären Zone ausgehenden, verfrühten Kontraktionsreiz zurückzuführen sind. In der relativen Häufigkeit derselben beobachtet man verschiedene Fälle; sind sie selten, so schieben sie sich gewöhnlich zwischen einer Reihe normaler Kontraktionen ein, wobei die Zahl derselben meistens wechselt. Doch sieht man auch häufig, dass die Extrasystolen immer nach derselben Zahl normaler Systolen auftreten, so dass hier eine Regelmässigkeit in der Rhythmusstörung auftritt, mit anderen Worten, eine *Allorhythmie*. In den häufigsten Fällen von Extrasystole beobachtet man *Bi-, Tri- oder Quadrigeminie*, welche durch das Folgen von einer, zwei oder drei Extrakontraktionen auf eine normale Systole gekennzeichnet und in Rhythmus und Beeinflussung des Radialpulses konstant sind.

Der Effekt der Extrasystolen auf den Radialpuls variiert ebenfalls sehr; entweder werden sie nicht gefühlt und erscheinen nicht auf der sphygmographischen Kurve und bilden so eine falsche Herzintermittenz, die aus der gleichzeitigen Auskultation des Herzens zu erkennen ist, oder man findet in der diastolischen Phase der Pulskurve eine Erhebung von wechselnder Höhe, welche der Extrasystole des Herzens entspricht und man fühlt entsprechend am Pulse einen leichten Anschlag. Zuweilen verschmilzt in der Pulskurve die extrasystologische Erhebung mit dem normalen Dicrotismus der in der Regel gesteigert wird.

Die Position des Patienten übt auf das Auftreten der Extrasystolen einen bemerkungswerten Einfluss aus. In der grossen Mehrzahl der Fälle findet die Er-

decubito dorsal, devido á menor velocidade da corrente, sendo em grande numero as nossas observações de auzencia de extra-sistoles na posição vertical e aparecimento dellas quando deitado o individuo. Este fato está, aliaz, de acordo com o referido na literatura de extra-sistoles, onde é dada como regra a maior frequencia do fenomeno nos cazos de menor frequencia dos batimentos cardiacos.

Em nossas experiencias, quasi todas realizadas em doentes com profunda insuficiencia do coração, coexiste quasi sempre o fenomeno de extra-sistoles com aumento, ás vezes consideravel, do numero de batimentos cardiacos, ao contrario do que acontece na produção do fenomeno por outros processos patolojicos.

E' de notar o fato da prezença, quasi constante, de extra-sistoles em doentes adultos e de auzencia dellas em crianças, principalmente nas de menor idade. O doente mais moço em que observámos o fenomeno foi uma criança de 8 anos, sendo neste cazo muito espaçadas as extra-sistoles.

Será necessario, para que a excitabilidade seja perturbada, uma miocardite cronica ainda auzente nas crianças?

Essa dependencia entre extra-sistoles e a idade, a auzencia dellas em crianças, vem, aliaz, referida na moderna literatura sobre o assunto. Entretanto, nas autopsias de crianças tem sido tão amplamente verificada, quanto em adultos, a localização do parazito na celula cardiaca e a miocardite intersticial simultanea.

Auzentes as extra-sistoles, outros fenomenos cardiacos são observados nas crianças, entre elles a *irregularidade dos seios venozos* e a mais acentuada insuficiencia do organo.

Em seguida ao fenomeno de extra-sistoles, atribuiavel á perturbação da excitabilidade, vêm, por ordem de frequencia, *irregularidades do ritmo*, expressivas de altera-

scheiung in der Rückenlage am häufigsten statt, wegen der geringeren Schnelligkeit des Blutstromes; ich besitze zahlreiche Beobachtungen über das Fehlen von Extrasystole in aufrechter Stellung und ihr Auftreten, wenn der Patient sich hinlegt. Diese Tatsache ist übrigens im Einklange mit dem, was in der Litteratur über Extrasystole beobachtet wird, wo als Regel die grössere Häufigkeit der Erscheinung in den Fällen von geringster Zahl von Herzschlägen angegeben wird. In meinen Versuchen, die fast alle an Patienten mit hochgradiger Herzinsuffizienz gemacht wurden, besteht die Erscheinung der Extrasystole fast immer neben einer, oft sehr bedeutenden Vermehrung der Herzschläge, im Gegensatz zu dem, was bei der Entstehung derselben in Folge anderer Krankheitsursachen stattfindet.

Hervorzuheben ist das fast beständige Vorkommen der Extrasystolen bei erwachsenen Kranken und das Fehlen derselben bei Kindern, besonders in den ersten Jahren. Der jüngste Patient, bei dem ich die Erscheinung beobachtete, war ein Kind von 8 Jahren und überdies waren die Extrasystolen in diesem Falle weit von einander entfernt.

Es fragt sich, ob für die Störung der Reizbarkeit eine chronische und vorgerückte Myokarditis nötig ist, welche bei Kindern noch fehlt.

Diese Abhängigkeit der Extrasystolen vom Alter und ihr Fehlen bei Kindern wird übrigens in der einschlägigen Litteratur erwähnt. Auf anderer Seite habe ich die Lokalisation des Parasiten in der Herzmuskelzelle und die begleitende interstielle Myokarditis ebenso oft und sicher bei der Autopsie von Kindern festgestellt, als bei der von Erwachsenen.

Während Extrasystolen fehlen, werden bei Kindern andere Herzerscheinungen beobachtet, wie die Irregularität der venösen Sinus und ganz ausgesprochene Insuffizienz dieses Organs.

Nach der Erscheinung der Extrasystolen, welche auf eine Störung der Sensibilität zurückgeführt werden kann,

(254)

— 38 —

ções na condutibilidade do miocardio. Aqui, são observados diversos grãos de perturbação da função, desde a decadência inicial della, revelada nos traçados jugulares pelo maior espaço entre a elevação do pulso jugular e do pulso carotidiano, até a eliminação completa, na qual o ritmo ventricular é independente do ritmo da aurícula. Nas depressões iniciais da função é curiozo observar os cazos nos quais, nos traçados, de espaço em espaço, uma sistole auricular deixa de se transmitir ao ventriculo, ocasionando assim falhas intermitentes no cardiograma e tambem no pulso radial. Dest'arte se constituem os numerosos cazos de pulso relativamente lento, com numero de batimentos radiais abaixo de 60, muitas vezes entre 40 e 50, que observámos constantemente nas zonas dos nossos estudos. Mais lezado o feixe de HISS, perturbada daí mais profundamente a condutibilidade do musculo, resultam os cazos de bloqueio cardiaco, verdadeira síndrome de STOKES-ADAMS. nos quais nem faltam as perturbações nervozas concomitantes. Possuimos, até agora, de bloqueio cardiaco com numero de sistoles abaixo de 30, cinco observações demonstraveis. De perturbações da condutibilidade, nos estadios iniciais, o numero de doentes observados já é bastante elevado e em todos elles os traçados simultaneos do pulso jugular, dos batimentos da ponta e do pulso radial, expressam com a maior evidencia a natureza exata do fenomeno.

Merece menção a constancia de extrasistoles nos cazos com perturbações da condutibilidade. Nas observações de bloqueio que possuimos, com verdadeira síndrome de STOKES-ADAMS, são encontradas tambem extra-sistoles, auriculares ou ventriculares. Essa coexistencia de perturbações da condutibilidade e da excitabilidade do miocardio está em relação, segundo modernos fiziopatolojistas, com as lezões

kommen in der Häufigkeit Unregelmäßigkeiten des Rhythmus, welche Störungen in der Leitungsfähigkeit des Myokards ausdrücken. Es werden hier verschiedene Grade der Funktionsstörung beobachtet, von der beginnenden Dekadenz, welche sich in den Jugularkurven durch einen grösseren Zwischenraum zwischen den Erhebungen des Jugular- und Karotispulses zeigt, bis zum völligen Wegfall, bei welchem der Rhythmus des Ventrikels von demjenigen des Vorhofes unabhängig ist. Betreffs der beginnenden Funktionsverminderung ist es interessant, Fälle zu beobachten, bei welchen in den Kurven von Zeit zu Zeit eine Vorhofssystole nicht auf den Ventrikel übertragen wird, so dass im Kardiogramm und auch am Radialpulse intermittierende Lücken entstehen. So entstehen die vielen Fälle von relativ langsamem Pulse, mit einem Radialpulse von unter 60 Schlägen, nicht selten zwischen 40 und 50, die ich beständig in meinem Arbeitsfelde beobachte. Wird das HISS'sche Bündel schwerer geschädigt und daher die Leitungsfähigkeit des Muskels gestört, so entstehen die Fälle von Herzblock, wirkliche Syndrome von STOKES-ADAMS, bei denen selbst die begleitenden Nervenstörungen nicht fehlen. Ich besitze bis jetzt drei deutliche Fälle von Herzblock mit einer Pulszahl von unter 30. Von Störungen der Leitungsfähigkeit im Beginne ist die Zahl der Beobachtungen schon recht gross und bei allen diesen wird die wahre Natur der Erscheinungen durch die gleichzeitigen Kurven des Jugularpulses, des Herzstösses und des Radialpulses auf das deutlichste ausgedrückt.

Die Konstanz der Extrasystolen in den Fällen mit Störungen der Leitungsfähigkeit verdient erwähnt zu werden. In meinen Fällen von Herzblock mit wahrem Syndrom von STOKES-ADAMS findet man ebenfalls Extrasystolen am Ventrikel oder Vorhof. Dieses Zusammentreffen von Störungen der Leitungsfähigkeit und der Reizbarkeit steht nach neueren Physiopathologen in Verbindung mit Läsionen der Ueberbleibsel des ursprünglichen Herz-



dos remanentes do tubo cardiaco primitivo, constituindo estas lezões mais uma demonstração para a verdade da teoria patojenica formulada sobre tais fenomenos.

Cumpre afirmar que em todos os doentes, com essas e outras perturbações cardiacas, existem, simultaneamente, os sintomas caracteristicos da esquizotripanoze, salientando-se, entre elles, a hipertrofia da glandula tireoide, selo da molestia. na expressão do professor MIGUEL COUTO. Possuimos, nessas formas cardiacas, elevado numero de verificação de diagnostico parazitologico, tendo ainda, para fundamental-a, as curiozas verificações histopatologicas já referidas.

Outra perturbação do ritmo cardiaco, observada nas crianças e nellas bastante frequente, é a irregularidade dos seios venozos, *sinus irregularities*, ligada segundo MACKENZIE, a perturbações do *vago*. Será esse, aqui, o mecanismo patojenico do fenomeno ou deveremos, de preferencia, consideral-o como resultante de lezões do miocardio, tão intensas e generalizadas nas crianças quanto em adultos?

Observações possuimos, finalmente, nas quais a forma ventricular do pulso jugular e a natureza da aritmia nos fazem classificar o fenomeno como *ritmo nodal* (MACKENZIE). Tais cazos são em numero bastante elevado, o que não admira, dada a abundancia dos cazos clinicos com a forma cardiaca da molestia.

‘Não deve surpreender sejam aqui referidas tantas variantes do ritmo cardiaco, visto como, para explical-as, existe grande numero de verificações histo-patologicas do parazito no miocardio, aí determinando processos inflamatorios, de tal modo intensos, que explicam fartamente os fatos de semeiotica referidos.

Deixaremos para discutir, em trabalho especial, os diversos pontos de fizio-patologia cardiaca, ligados a esta forma da

rohres und diese Fälle bieten daher einen neuen Beweis für die Richtigkeit der auf solche Erscheinungen gegründeten pathogenen Theorie.

Es ist hier am Platze, zu versichern, dass bei allen unseren Kranken mit diesen und anderen Herzstörungen gleichzeitig die charakteristischen Symptome der Schizotripanose gefunden werden, unter denen vor allem die Vergrößerung der Schilddrüse hervorzuheben ist, das Siegel der Krankheit nach dem Ausdrucke des Professors MIGUEL COUTO. Für diese Fällen von *Forma cardiaca* besitze ich eine grosse Zahl von positiven parasitologischen Befunden, wozu als weitere Stütze die schon erwähnten histo-pathologischen Nachweise kommen.

Eine andere Störung des Herzrhythmus, welche mehr bei Kindern und bei diesen ziemlich häufig beobachtet wird, ist die Unregelmässigkeit der Sinus (*sinus irregularities*), welche nach MACKENZIE, in Beziehung zu *Vagus*störungen steht. Es ist fraglich, ob dies hier der pathogene Mechanismus der Erscheinung ist oder ob wir sie eher als abhängig von Myokardläsionen ansehen sollen, welche bei Kindern ebenso häufig und allgemein sind, als bei Erwachsenen.

Ich besitze endlich Beobachtungen, in welchen die ventrikuläre Form des Jugularpulses und die Natur der Arrhythmie — die Erscheinungen als *Rhythmus nodalis* (MACKENZIE) klassifizieren lassen. Solche Fälle sind ziemlich zahlreich, was bei der grossen Menge der klinischen Fälle der *Forma cardiaca* nicht verwundern kann.

Die Anführung so zahlreicher Variationen des Herzrhythmus darf nicht befremden, da zu ihrer Begründung zahlreiche histopathologische Nachweise des Parasiten und der von ihm hervorgerufenen Entzündungsprozesse im Myokard vorliegen; letztere sind so intensiv, dass sie die berichteten Fakta der Semiotik ganz zur Genüge erklären.

Ich verweise für die Diskussion der verschiedenen Punkte der *Physiopathologie* des Herzens, welche sich mit dieser

(256)

— 40 —

molestia. Deveremos, porém, desde agora salientar a sua alta importancia, havendo nesta localização especial da esquizotripanoze, campo vastissimo para o estudo de numerosas questões obscuras da fiziologia cardiaca. Existe aqui, além da grande abundancia dos cazos clinicos, como elemento favoravel á elucidação destes problemas, a ligação evidente entre o fenomeno, sua razão etiologica e etiologia e sua condição anatomica.

#### FORMA NERVOZA.

Estudos histo-patolojicos feitos em diversas autopsias de individuos que apresentavam syndromes nervozas muito acuzadas, simultaneamente com outros sintomas da esquizotripanoze, vieram revelar no sistema nervozo central localizações do parasito e lezões de grande intensidade por elle provocadas. Desde a faze inicial de nossos estudos clinicos, tinhamos observado numerosos cazos de lezões profundas do sistema nervozo, co-existentes em enfermos com a sintomatologia geral da molestia. A alta percentagem de syndromes nervozas no campo de nossos estudos, os numerosos cazos de paralizias, de afazia e de idiotia, observados principalmente em crianças ou em individuos com infantilismo, constituindo, desde o inicio, uma de nossas maiores sorpresas clinicas, indicavam, ao mesmo tempo, a alta importancia patojenica do parasito, na hipoteze de ser elle reconhecido como fator etiolojico de tais fenomenos. A' tal supozição levou-nos naturalmente a co-existencia, nestes doentes, dos outros sinais clinicos da molestia e o resultado negativo de todas as pesquisas destinadas ao esclarecimento de qualquer outro fator etiolojico, especialmente da sifilis. reação de WASSERMANN, sinais fizicos e dados anatomicos, tudo excluia a interferencia do treponema em tais fatos morbidos. Tambem faltava qualquer outro ele-

Krankheitsform verknüpfen, auf eine besondere Arbeit. Ich muss aber doch ihre hohe Bedeutung hervorheben, da wir in dieser speziellen Lokalisation der Schizotripanose ein sehr weites Feld für das Studium zahlreicher dunkler Fragen aus der Herzphysiologie besitzen. Ausser der grossen Zahl klinischer Fälle haben wir hier als begünstigenden Umstand für die Aufklärung solcher Fragen die deutliche Beziehung zwischen den Erscheinungen, ihrer Ursache und den pathologisch-anatomischen Bedingungen.

#### NERVÖSE FORM.

Histopathologische Untersuchungen, welche bei verschiedenen Autopsien von Individuen angestellt wurden, die, neben anderen Symptomen der Schizotripanose, sehr deutliche nervöse Syndrome geboten hatten, ergaben im Zentralnervensystem Lokalisationen des Parasiten und von ihm provozierte hochgradige Läsionen. Seit Beginn meiner klinischen Studien hatte ich zahlreiche Fälle ausgesprochener Läsionen des Zentralnervensystems beobachtet, welche bei manchen Kranken neben der allgemeinen Symptomatologie der Krankheit bestanden. Der hohe Prozentsatz von nervösen Syndromen in meinem Beobachtungsfeld, die zahlreichen Fälle von Lähmungen, Aphasie und Idiotie, welche besonders bei Kindern und infantil erscheinenden Personen beobachtet wurden, war für mich von Anfang an eine der grössten klinischen Ueberraschungen; gleichzeitig deutete sie auf die hohe pathogene Bedeutung des Parasiten, falls er als der ätiologische Faktor dieser Erscheinungen erkannt werden sollte. Zu dieser Annahme führte mich natürlicherweise die Coexistenz anderer klinischen Zeichen der Krankheit bei solchen Patienten und das negative Resultat aller auf Aufdeckung eines anderen ätiologischen Faktors, speziell der Syphilis, gerichteten Forschungen; WASSERMANN'sche Reaktion, physische Anzeichen und anatomische Befunde, alles schloss die Bedeutung des *Treponema pallidum* für die Begründung

mento etiologico, toxico, infetuzo ou hereditario, accidentes traumaticos na gestação, parto prematuro, etc., para a interpretação dos cazos clinicos referidos.

A primeira autopsia de esquizotripanoze, praticada em criança falecida com sinais de meningo-encefalite aguda, veio trazer baze anatomica ás nossas observações clinicas e justificar a criação da forma nervoza da esquizotripanoze, em que se incluem numerosas creaturas condenadas a existencias monstrozas. A principal característica anatomica das localizações do parazito no sistema nervozo central é serem em focos multiplos, esparsoz em diversas zonas do encefalo, no cortex, nos nucleos centrais, na protuberancia, no bulbo, etc. Essa multiplicidade de localizações bem se expressa nas variantes clinicas da síndrome nervoza.

Entre as perturbações motoras a modalidade mais vezes observada é a diplejia cerebral, na qual, de regra, predominam os fenomenos espasmodicos sobre os paraliticos. Tais diplejias, porém, geralmente consequentes a infeções adquiridas nos primeiros tempos de vida extra-uterina, apresentam, no ponto de vista da intensidade, da extensão das perturbações motoras e da predominancia das contraturas sobre as paralizas aspetos clinicos os mais variaveis.

Por outro lado, a presença ou ausencia de movimentos pervertidos, os diversos grãos em que são atinjidas a intelligencia e a linguagem trazem ainda grande diversidade aos aspetos clinicos desta categoria. Alias, esse complexo sintomatico bem se acorda com os processos histo-patolojicos, conforme referimos.

Da ação dos focos esparsoz do parazito sobre o encefalo, atacando, de regra, zonas multiplas em ambos os hemisferios, ou em outras rejções do *nevraxe*, com independencia absoluta do sistema vascular, resulta a bi-lateralidade das perturbações motoras. Raro será uma síndrome hemiplejica, que nunca observámos. Predominan-

dieser Krankheitszustände aus. Auch fehlte jeder andere ätiologische, toxische, infektiöse oder hereditäre Faktor, traumatische Einflüsse während der Schwangerschaft, Frühgeburt und dergleichen, was die erwähnten klinischen Fälle hätte erklären können.

Die erste Autopsie bei Schizotripanose, welche an einem unter den Symptomen einer akuten Encephalomeningitis verstorbenen Kinde gemacht wurde, brachte die anatomische Begründung für meine klinischen Beobachtungen und die Rechtfertigung der Aufstellung einer nervösen Form der Schizotripanose, zu welcher zahlreiche Kranke gehören, welche zu einer hilflosen Existenz verurteilt sind. Das hauptsächlichste anatomische Merkmal der Lokalisationen des Parasiten im Zentralnervensystem ist das Auftreten in multiplen Herden, welche über verschiedene Hirngebiete, die Rinde, die zentralen Kerne, die Brücke, das verlängerte Mark usw. verteilt sind. Diese zahlreichen Lokalisationen spiegeln sich in den klinischen Variationen des Komplexes der nervösen Symptome wieder.

Unter den motorischen Störungen ist die am häufigsten beobachtete Form diejenige der nervösen *Diplegie*, bei welcher, in der Regel, die spastischen Erscheinungen über die paralytischen vorwiegen. Doch zeigen solche Diplegien, welche gewöhnlich eine Folge in den ersten Zeiten des extrauterinen Lebens erworbener Affektionen sind, in Bezug auf Intensität, Ausdehnung der motorischen Störungen und Vorwiegen der Kontrakturen über die Paralyse die verschiedensten klinischen Bilder. Auf anderer Seite bringen das Vorkommen oder Fehlen falscher Bewegungen, sowie der wechselnde Grad, in welchem Intelligenz und Sprache gelitten haben, eine weitere grosse Verschiedenheit in die klinischen Bilder dieser Kategorie. Uebrigens steht der Symptomenkomplex, wie schon erwähnt, in bester Uebereinstimmung mit den histopathologischen Vorgängen.

Die Bilateralität der motorischen Störungen ist eine Folge der Einwirkung

(258)

— 42 —

cia de perturbações da motilidade em uma das metades do corpo, sem que possa ser classificada de hemiplegia, dessa conhecemos diversos casos.

Quer os fenomenos espasmodicos, quer os paraliticos, predominam nos membros inferiores, apresentando-se os superiores ou indenes de qualquer perturbação motora, ou, o que é mais frequente, com movimentos pervertidos muito acentuados, atetoziformes na maioria de nossas observações.

Verdadeira serie progressiva, na intensidade e generalização das perturbações motoras, é constituída pelos aspetos que apresentam aqui os casos de diplegia cerebral. Desde as simples disbazias bi-laterais, expressivas dos rezíduos de lesões de pouca intensidade e pequena extensão, até ás formas de rijidez muscular generalizada, numerosos intermediarios são observados, nos quais a síndrome nervosa oferece grandes variantes. Em muitos casos a síndrome de LITTLE se expressa em todos os seus elementos, não lhe faltando a predominancia da contratura sobre a paralizia, nem a generalização dos fenomenos aos quatro membros e ao tronco.

Em tais síndromes, porém, faltam os fatores etiologicos da molestia de LITTLE: o nascimento prematuro, os accidentes do parto e da gestação; faltam também a evolução regressiva e a conservação relativa da intelligencia. O que aí existe, e de modo constante, são os sinais clinicos da esquizotripanoze, especialmente a hipertrofia ganglionar generalizada e a lesão da tireoide. Mas ainda, nesta e nas outras modalidades de afeções nervozas, os dados da ríamneze são quasi sempre unanimes em referir o inicio do estado morbido a um incidente agudo febril, de regra acompanhado de convulsões. São de grande frequencia, nestas diplegias, movimentos atetoziformes ou coreiformes. Dos movimentos atetoziformes possuímos maior numero

der zerstreuten Parasitenherde auf das Gehirn, welche gewöhnlich multiple Zonen beider Hemispheren oder anderer Regionen des Zentralnervensystems beeinflusst. Das Syndrom der Hemiplegie muss selten sein und kam mir nie zur Beobachtung. Dagegen kenne ich verschiedene Fälle von Vorwiegen der motorischen Störungen in einer Körperhälfte, ohne dass man von Hemiplegie sprechen könnte.

Spastische und paralytische Erscheinungen finden sich besonders an den unteren Extremitäten, während die oberen entweder von motorischen Störungen ganz frei bleiben oder, was häufiger ist, eine deutliche Perversion der Bewegungen zeigen, in meinen Beobachtungen meistens in der Form der *Athetose*.

Die Bilder, welche die einschlägigen Fälle von zerebraler Diplegie zeigen, bilden nach Intensität und Ausbreitung der motorischen Störungen eine wahre Stufenleiter. Von einfacher, bilateraler *Dysbasie*, als Ausdruck der Residuen von wenig intensiven und ausgebreiteten Läsionen, bis zu den Formen einer allgemeinen Muskelstarre kommen zahlreiche Zwischenstufen vor, bei denen der Symptomenkomplex sehr wechselt. In vielen Fällen erscheint das Syndrom von LITTLE in allen seinen Elementen; dabei fehlt weder das Vorwiegen der Kontraktur über die Paralyse, noch die Ausdehnung der Erscheinungen über die vier Extremitäten und den Stamm.

Dagegen fehlen bei diesen Symptombildern die ätiologischen Faktoren der LITTLEschen Krankheit: Frühgeburt und Unfälle während Schwangerschaft oder Geburt. Es fehlt auch die regressive Evolution und die relative Erhaltung der Intelligenz. Was hier konstant sich vorfindet, sind die klinischen Zeichen der Schizotripanoze, besonders die allgemeine Lymphdrüenschwellung. Ausserdem weisen bei dieser und anderen Formen nervöser Leiden die anamnestischen Daten fast einstimmig auf den Beginn des Krankheitszustands mit einem akuten febrilen Anfall, der gewöhnlich von Konvulsionen begleitet

de observações: localizam-se mais vezes nas extremidades dos membros superiores, afetando especialmente os dedos; não raro, porém, são vistos generalizados aos 4 membros.

Grande numero de diplejias apresenta contratura nos membros inferiores e só movimentos pervertidos, de regra atetoziformes, nos superiores. Por outro lado, nenhuma relação constante existe entre a intensidade dos sintomas espasmodicos ou paraliticos e os movimentos anormais, sendo frequentes os fatos de atetozes intensa dos quatro membros com fenomenos muito atenuados de contratura ou de paralizia.

A intelligencia é sempre afetada nas formas nervozas da molestia, observando-se desde a idiotia, a mais completa, até aos simples estados cretinoides. Não existe também relação obrigatoria entre a intensidade das perturbações motoras e o gráo da decadencia mental; muitos cazos, classificaveis na idiotia completa, apresentam apenas leves perturbações motoras, expressas simplesmente em exajero de reflexos tendinozos, em disbazia, etc.; ao contrario, cazos existem de perturbações motoras profundas com relativa conservação da intelligencia.

Profundas são também, nestes cazos, as alterações da linguaagem, sendo numerosos os diplejicos que apresentam afazia total. Esta, por outro lado, si bem que acompanhada, quasi sempre, de fenomenos motores, constitue, ás vezes, a manifestação nervoza mais saliente, em doentes com pequenas perturbações da motilidade.

De grande frequencia são também os fenomenos de paralizia pseudo-bulbar, ora presentes nos cazos de diplejia cerebral, ampliando aí a síndrome nervoza, ora constituindo manifestações paraliticas isoladas, em individuos com sinais da esquizotripanoze, mas com a motilidade geral e os reflexos tendinozos normais. Alguns destes ultimos doentes são cazos tipicos de parali-

war. Bei solchen Diplegien sind athetotische und choreatische Bewegungen sehr häufig. Von ersteren besitze ich eine grössere Zahl von Beobachtungen; sie lokalisieren sich häufiger an den Enden der oberen Extremitäten und befallen besonders die Finger; doch werden sie auch nicht selten an allen vier Extremitäten beobachtet.

Zahlreiche Diplegien zeigen Kontrakturen der unteren Extremitäten und an den oberen gestörte Motilität, in der Regel athetotische Erscheinungen. Auf der anderen Seite besteht keine konstante Beziehung zwischen den spastischen und paralytischen Symptomen und den abnormen Bewegungen, so dass Fälle von intensiver Athetose aller vier Extremitäten, neben sehr geringen Erscheinungen von Kontraktur oder Paralyse, häufig sind.

Bei den nervösen Formen der Krankheit ist die Intelligenz immer gestört und es finden sich alle Uebergängen von der vollständigsten Idiotie bis zu einfachen kretinoiden Zuständen. Es existiert auch keine notwendige Beziehung zwischen der Intensität der motorischen Störungen und dem Grade des geistigen Verfalls; viele Fälle, die man zur kompletten Idiotie rechnen kann, zeigen kaum leichte motorische Störungen die sich nur in einem Exzesse der Sehnenreflexe, in Dysbasie usw. äussert; dagegen gibt es auch Fälle von intensiven motorischen Störungen mit relativer Erhaltung der Intelligenz.

In solchen Fällen sind auch die Störungen der Sprache sehr intensiv und viele Diplegische zeigen eine totale *Aphasie*. Andererseits bildet diese, obwohl fast immer von motorischen Erscheinungen begleitet, manchmal bei Patienten mit geringen motorischen Störungen das auffallendste nervöse Symptom.

Sehr häufig sind auch die Erscheinungen der *Pseudobulbärparalyse*, die bald bei zerebraler Diplegie vorkommen und den Komplex der nervösen Symptome vergrössern, bald isolierte paralytische Manifestationen bei Patienten darstellen, welche, neben den Symptomen der Schizotripanose,

(260)

— 44 —

zia supra-bulbar, conforme os classificou o professor MIGUEL COUTO; outros, porém, apresentam simples estados paralíticos para o lado dos aparelhos da mastigação, da deglutição, da fonação, da atitude normal da boca, etc.. Acrece ainda que tais fenomenos são independentes de *ictus* anterior, de hemiplejia, e muitas vezes, de outra qualquer manifestação cerebral precedente.

A origem de tais sintomas paralíticos supra-bulbares é facilmente explicada pela multiplicidade de focos, que caracteriza a localização do esquizotripano no *nevraxe*.

Perturbações paralíticas do aparelho oculo-motor, afetando aí musculos isolados ou, mais vezes diversos musculos, distribuídos nos domínios motores de um só par de nervos craneanos ou de diversos pares ao mesmo tempo; perturbando daí, de modo variavel, as funções oculo-motoras externas e internas ou as diversas modalidades de combinações entre aquellas funções, eis ainda frequentes determinações da esquizotripanose para a motilidade voluntaria ou reflexa. Regra geral, as paralizias oculo-motoras acompanham manifestações paralíticas para o lado dos membros; não raro, porém, são os casos em que monoplegias oculares constituem as unicas perturbações da motilidade, combinadas apenas com alterações simultaneas da linguagem e da intelligencia.

Nos casos de afeção organica profunda do sistema nervoso não é raro observarem-se convulsões generalizadas; estas são aqui expressivas de lesões no cortex cerebral. Outra modalidade da sindrome convulsiva, observada em doentes chronicos, com hipertrofia da glandula tireoide e sinais de hipotireoidismo, sem manifestações indicativas de lesões corticais, tem seguramente uma origem diversa. Aqui atúa favoravelmente a tireoidina, ora espalhando as crises convulsivas, ora atenuando nellas a intensidade, ora eliminando-as por completo.

normale Motilität und Sehnenreflexe zeigen. Einige dieser Patienten sind typische Fälle von *Suprabulbärparalyse*, wie sie von Prof. MIGUEL COUTO klassifiziert wurden; andere dagegen zeigen einfache paralytische Zustände von Seiten der Kau-, Schluck- und Phonationsorgane, sowie der normalen Verhältnisse des Mundes. Dazu kömmt, dass solche Zustände unabhängig von früheren apoplektischen Anfällen (und oft von irgend welchen früheren zerebralen Symptomen) auftreten.

Die Entstehung solcher suprabulbären paralytischen Symptome erklärt sich leicht aus der Multiplizität der Herde, welche die Lokalisation der Schizotripanose im Zentralnervensystem charakterisieren.

Häufige Effekte der Schizotripanose auf die willkürlichen oder reflektiven Bewegungen sind auch Lähmungserscheinungen der Augenmuskulatur, welche einzelne oder öfters mehrere Muskeln betreffen; diese können entweder zu einem oder verschiedenen Gehirnnerven gehören und es entstehen so wechselnde Störungen der inneren oder äusseren Bewegungserscheinungen oder der verschiedenen funktionellen Kombinationen. Im allgemeinen begleiten die Augenmuskellähmungen paralytische Störungen an den Extremitäten; doch ist es nicht selten, dass Monoplegien an den Augen die einzigen Motilitätsstörungen sind oder sich nur mit gleichzeitigen Störungen der Sprache und der Intelligenz kombinieren.

Bei intensiven organischen Läsionen des Zentralnervensystems werden nicht selten allgemeine Konvulsionen beobachtet, welche hier eine Lokalisation in der Hirnrinde anzeigen. Eine weitere Art von Konvulsionen, welche bei chronischen Kranken mit vergrößerter Schilddrüse und Anzeichen von Hypothyreoidismus und ohne Erscheinungen, welche auf Rindenläsionen deuten, beobachtet wird, hat sicher eine andere Entstehung. Hier wirkt das Thyreoidin günstig, indem es die Krampfanfälle nach Zahl oder Intensität vermindert und selbst ganz zum Verschwinden bringt.

Acreditamos, em vista dessa eficacia da opoterapia especifica, tratar-se aqui de manifestações nervozas ligaveis á insuficiencia da tireoide, expressando ellas provavelmente o hypo-paratireoidismo. De mecanismo identico, igualmente influenciadas pela terapeutica tireoideana, são as crises vertijinozas, as tonteiras, as obnubilações, etc., observadas em outros doentes. Finalmente, manifestações mentais de grande intensidade, crises delirantes, perturbações psiquicas variaveis, muitas vezes observadas em doentes com hypo-tireoidismo, são tambem notavelmente influenciadas pela opoterapia, não raro desaparecendo.

A maioria das nossas observações de diplegia cerebral é representada por crianças ou por individuos de maior idade, com perturbações do desenvolvimento fisico, apresentando alguns todos os caracteres do infantilismo. Em tais cazos o mesmo fator etiologico das profundas perturbações nervozas atuou sobre o crescimento, sobre a intelligencia, sobre a evolução genital, fazendo dos diplegicos outros tantos cazos de infantilismo, de idiotia, de cretinismo ou de imbecilidade.

Com o intuito de bazear, desde agora, as determinações nervozas da esquizotripanoze, vamos relatar os fatos anatomo-patologicos mais importantes de duas autopsias da forma nervosa da molestia.

Em um dos cazos, uma criança com 3 anos de idade, apresentando manifestações parético-espasmodicas nos membros inferiores, exajero dos reflexos tendinozos e cutaneos, presença do sinal de BABINSKY de ambos os lados, etc.. Simultaneamente eram encontrados todos os outros sinais da tireoidite parazitaria: bocio incipiente, infiltração mucoide do tecido sub-cutaneo, numerosos ganglios engorjitados, hepato e esplenomegalias, atrazo de desenvolvimento, etc. No decurso deste estado cronico o doente apresentou accidentes agudos gra-

Mit Hinsicht auf diese Wirksamkeit der spezifischen Opotherapie glaube ich, dass es sich in solchen Fällen um Nerven-erscheinungen handelt, die von der Schilddrüseninsuffizienz abhängen und wahrscheinlich ein Ausdruck des *Hypoparathyreoidismus* sind. Desselben Ursprungs und ebenso durch die Schilddrüsentherapie beeinflusst sind die Anfälle von Schwindel, Bewusstseinsstörungen usw., die bei anderen Kranken beobachtet werden. Endlich sind auch sehr ausgesprochene geistige Veränderungen, wie Anfälle von Delirium, und verschiedene psychische Störungen, die öfters bei Kranken mit Hypothyreoidismus beobachtet werden, der Opotherapie sehr zugänglich und verschwinden nicht selten in Folge derselben.

Die Mehrzahl meiner Fälle von zerebraler Diplegie betrifft Kinder oder ältere Individuen mit vollständigem Stillstand der physischen Entwicklung, so dass einige alle Charaktere des Infantilismus darbieten. In solchen Fällen beeinflusste derselbe Faktor, der die intensiven nervösen Störungen hervorrief, auch das Wachstum, die Intelligenz und die geschlechtliche Entwicklung und liess die Diplegiepatienten zu eben so vielen Fällen von Infantilismus, Idiotie, Kretinismus oder Imbezillität werden.

In der Absicht, schon jetzt den nervösen Erscheinungen der Schizotripanose eine Grundlage zu geben, will ich den anatomopathologischen Befund zweier Autopsien der *Forma nervosa* in der Hauptsache berichten.

In einem der Fälle zeigte ein dreijähriges Kind an den unteren Extremitäten paretische und spastische Erscheinungen, Gehstörungen, falsche Stellung der Füße, Steigerung der Sehnen- und Hautreflexe, Vorkommen des BABINSKY'schen Symptomes auf beiden Seiten usw.. Zugleich wurden alle anderen Zeichen der Schizotripanose gefunden: beginnender Kropf, mukoide Infiltration des Unterhautzellgewebes, zahlreiche geschwollene Lymphdrüsen, Vergrößerung von Leber und Milz, Zurückbleiben der Entwicklung usw.. Im

(262)

— 46 —

ves, com elevação termica, e duas crises convulsivas, vindo a falecer decorridos 20 dias.

A autopsia, praticada 6 horas depois da morte, revelou os seguintes fatos mais importantes: hipertrofia e endurecimento da glandula tireoide, numerosos ganglios no pescoço, nas axilas, no mediastino, no mezenterio, etc.. Nesta ultima rejião os ganglios eram em elevado numero e muitos delles volumozos, lembrando o aspeto que se observa na peste bubonica.

Poliromenite generalizada, havendo abundante derramamento serozo, levemente turvo, na cavidade peritoneal, na cavidade pericardica, nos espaços pleurais e nas duas vajinaes. Essa poliromenite constituo fato constante em todas as autopsias de cazos agudos ou sub-agudos da molestia.

Figado muito aumentado de volume, com forte degeneração gorduroza. Coração com intensa miocardite. Capsulas supra-renais muito conjestionadas e gordurozas.

Sistema nervozo: grande dificuldade em destacar a calota craneana, pela adherencia da dura-mater. Pia-mater espessada e edemaciada, havendo, no espaço sub-aracnoideo do cortex, um exsudato gelatinozo. Circumvoluções cerebrais fortemente adherentes umas ás outras e ás meninjes.

*Placas de meningite cronica, nos limites superiores das circumvoluções motoras de ambos os lados.*

O exame microscopico mostra: Localizações parasitarias e focos multiplos de infiltração no cortex. Parasitos numerosos nos musculos estriados.

Na segunda autopsia trata-se de um cazo de afeção nervozza antiga, em individuo de 24 anos, com atrazo de desenvolvimento, idiotia completa, diplejia cerebral espasmodica, movimentos atetozicos nas mãos, afazia, etc. Como sinais clinicos gerais da esquizotripanoze existiam a hipertrofia da glandula tireoide a infiltração mucoide do tecido sub-cutaneo,

Verlauf dieses chronischen Zustandes zeigte der Patient schwere akute Erscheinungen mit Temperatursteigerungen und zwei Anfälle von Konvulsionen; nach zwanzig Tagen trat der Tod ein.

Die Autopsie wurde 6 Stunden *post mortem* gemacht und gab im Wesentlichen folgenden Befund:

Vergrößerung und Verhärtung der Schilddrüse; zahlreiche geschwollene Lymphknoten am Halse, in den Axillen, im Mediastinum, Mesenterium usw. An letzterem Orte waren die Drüsen sehr zahlreich und meistens sehr vergrößert und erinnerten an das Bild, welches man bei der Pest beobachtet.

Allgemeine Entzündung der serösen Häute mit reichlichem serösem, leicht getrübttem Exsudat in der Bauhhöhle, im Herzbeutel, in den Pleurahöhlen und in den *Processus vaginales*. (Diese *Polyorrhomenitis* bildet einen konstanten Befund bei allen akuten oder subakuten Fällen der Krankheit.)

Leber sehr vergrößert und stark fettig degeneriert. Herz mit intensiver Myokarditis. Nebennieren stark hyperämisch und verfettet.

Nervensystem: Schädeldach mit der *dura mater* stark verwachsen und schwer abzulösen. *Pia mater* verdickt und ödematös, im Subarachnoidealraum der Rinde ein gelatinöses Exsudat. Hirnwindungen unter sich und mit den Hirnhäuten stark verklebt. An der oberen Grenze der ROLANDO'schen Windungen beiderseits Flecke von chronischer Meningitis.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt: Lokalisationen der Parasiten und zahlreiche Infiltrationsherde in der Hirnrinde. Zahlreiche Parasiten in den gestreiften Muskeln.

Bei der zweiten Autopsie handelte es sich um eine alte nervöse Affektion bei einer 18jährigen Person mit zurückgebliebener Entwicklung, kompletter Idiotie, spastischer zerebraler Diplejia, athetotischen Bewegungen der Hände, totaler Aphasie usw. Von allgemeinen Zeichen der Schizotripanose fanden sich: Vergrößerung der



engorjamento ganglionar, hepatomegalia consideravel. A anamnese acuzava: nascimento a termo, parto normal, ausencia de accidentes na gestação. Periodo febril longo, entre 2 e 3 anos de idade. Ausencia de sinais de sífilis nos progenitores e ausencia de antecedentes nervozos hereditarios.

A reação de WASSERMANN foi negativa.

A doente faleceu duma queimadura do segundo gráo, em 24 horas. A autopsia, feita 4 horas depois, revelou o estado seguinte: Abdome: numerosos ganglios volumozos no mezentério; figado com aumento consideravel de volume e dejeneração gorduroza bastante acentuada; adherencia externa da seroza á convexidade do figado, sendo difficil destacal-o inteiro; ovarios atrofiados, contendo cistos de substancia colóide; capsulas supra-renais dejenéras.

Torax: costelas com calcificação incompleta, cartilajinozas nos seus dois terços anteriores; coração com sinais de miocardite.

Pescoço: tireoide hipertrofiada, multilobulada, apresentando os lobos ocupados por substancia colóide.

*Sistema nervozo*: calota craneana muito difficil de destacar-se, devido á adherencia da dura-mater, que mostra zonas de espessamento notavel; aracnoide e pia-mater espessadas, muito adherentes entre si e á substancia cerebral; circumvoluções cerebrais adherentes umas ás outras sendo difficil abrir os sulcos; lobo temporal adherente ao lobo frontal, havendo impossibilidade quasi absoluta de separal-os sem destruir a substancia cerebral. *Encefalite cortical*.

Nos limites superiores das zonas motoras de ambos os lados, existiam duas placas de encefalite cronica, cada uma dellas medindo dous centímetros. Duas outras placas, de aspeto igual, eram vistas nas bordas superiores dos lobos occipitais. No bulbo havia forte adherencia das meninges.

Schilddrüse, mukoide Infiltration des subkutanen Gewebes, Lymphdrüenschwellung und bedeutende Hepatomegalie. Die Anamnese ergab: Rechtzeitige, normale Geburt, der keine Unfälle während der Schwangerschaft der Mutter vorangingen. Zwischen 2 und 3 Jahren eine lange dauernde Fieberperiode. Bei den Aeltern weder Syphilis, noch erbliche, nervöse Erscheinungen.

Die WASSERMANN'sche Reaktion war negativ.

Die Patientin starb 24 Stunden nach einer Verbrennung zweiten Grades. Die 4 Stunden nach dem Tode gemachte Autopsie ergab den folgenden Befund:

Abdomen: Zahlreiche voluminöse Mesenterialdrüsen; Leber sehr vergrößert mit ziemlich ausgesprochener fettiger Degeneration; an der oberen Fläche zahlreiche Adhärenzen, die sich nur schwer ohne Beschädigung lösen lassen; Ovarien atrophisch mit Kolloidzysten; Nebennieren degeneriert.

Thorax: Rippen unvollkommen verkalkt, in den vorderen zwei Drittel kartilaginös; Herz mit Anzeichen von Myokarditis. Hals: Vergrößerte, multilobuläre Schilddrüse, deren Lappen kolloide Substanz enthalten.

Nervensystem: Schädeldach schwer abzulösen wegen Adhärenz der *Dura mater*, welche stark verdickte Zonen zeigt; *Arachnoidea* und *Pia mater* verdickt und mit der Hirnsubstanz stark verklebt; die Hirnwindungen stark adhären und schwer zu trennen; Schläfenlappen dem *Lobus frontalis* stark adhären und von diesem ohne Beschädigung der Hirnsubstanz kaum zu trennen. *Encephalitis corticalis*. An der obern Grenze der motorischen Zonen beiderseits finden sich Flecken von chronischer Encephalitis, von denen jeder 2 cm. misst.

Zwei andere Flecke von gleichem Aussehen fanden sich an den oberen Grenzen der Okzipitallappen. Am verlängerten Marke waren die Hirnhäute stark adhären. Chronische Spinalmeningitis

(264)

— 48 —

Meninjitte cronica da medula ; grande aderecia das meninges á substancia medular.

Nos musculos estriados foram encontradas numerosas formas de esquizotripano.

Dos estudos histo-patolojicos até agora realizados pelo Dr. GASPAR VIANNA, podemos deduzir as seguintes conclusões sobre as lezões do esquizotripano no sistema nervozo : o parasito atua sobre as meninges e sobre a substancia nervoza ; ao contrario, porém, do que acontece nos outros cazos de meningo-encefalite por processos infeciozos, nos quais o processo morbido na substancia nervoza é continuacão do que afeta inicialmente as meninges, aqui o processo meningeano e o que ataca a substancia cerebral são independentes como passamos a expôr. Nas meninges notam-se processos inflammatorios não ligados ás localizações do parasito, provavelmente determinados por toxinas. Na massa nervoza, ao contrario, é verificado o parasito, a principio no interior das celulas, onde se multiplica formando cistos parazitarios ; estes mais tarde são invadidos por celulas migradoras, que aí formam grandes focos de reacção inflammatoria. Si o foco é novo observa-se nelle a existencia do parasito ; dos focos antigos, porém, o protozoario dezaparece. Aqui, portanto, o processo de encefalite corre por conta de açáo do parasito direta ou propagada á vizinhança.

#### INCIDENTES AGUDOS E SUB-AGUDOS NAS FORMAS CRONICAS DA ESQUIZOTRIPANOZE.

Os fatos clinicos que comprehendemos sob este titulo diferem das formas cronicas comuns da molestia pela indicacão desfavoravel que exercem sobre o prognostico e pelo aparecimento de novos sintomas agudos ou sub-agudos, predominando entre elles a febre. Tais cazos, observados em qualquer das formas clinicas da molestia cronica, são bastante comuns e fornecem grande continjente á letalidade da esquizo-

mit starken Adhäsionen zwischen dem Rückenmark und seinen Hüllen.

In der quergestreiften Muskulatur wurden zahlreiche Schizotrypanumformen gefunden.

Aus den bisher. von Dr. GASPAR VIANNA ausgeführten histologischen Studien ergeben sich die folgenden Schlüsse über die Läsionen, welche das Schizotrypanum im Nervensystem verursacht : Der Parasit äussert seine Wirkung auf die Gehirns substanz und die Meningen, aber, im Gegensatz zu den anderen daselbst auftretenden infektiösen Prozessen, bei welchen die Erkrankung der Hirns substanz von der ursprünglichen der Meningen fortgeleitet ist, sind hier der meningitische Prozess und derjenige der Hirns substanz unabhängig, wie ich zeigen werde. An den Meningen beobachtet man entzündliche Prozesse, die nicht an Lokalisationen der Parasiten gebunden und wahrscheinlich durch Toxine verursacht sind. In der Hirns substanz wird dagegen der Flagellate zuerst im Innern der Zellen gefunden, wo er durch seine Vermehrung, parasitenhaltige Zysten bildet, welche später von Wanderzellen invadiert werden, die daselbst grosse Entzündungsherde bilden. Ist der Herd frisch, so findet man darin die Parasiten, welche aber aus den älteren verschwinden. Hier erfolgt also der enzephalitische Prozess durch die Einwirkung des Parasiten, die direkt oder auf die Umgebung fortgeleitet sein kann.

#### AKUTE UND SUBAKUTE EXAZERBATIONEN BEI DEN CHRONISCHEN FORMEN DER SCHIZOTRIPANOSE.

Die klinischen Vorgänge, welche ich unter diesem Titel zusammenfasse, unterscheiden sich von den gewöhnlichen Formen der Krankheit durch ihren ungünstigen Einfluss auf die Prognose und durch das Auftreten neuer akuter und subakuter Symptome, unter welchen das Fieber vorwiegt. Solche Vorgänge, welche bei allen Formen der chronischen Erkrankung vorkommen, sind ziemlich häufig und bilden ein grosses Kontingent der Todesfälle in

tripanose. O aparecimento af de febre e de outros sintomas agudos ou sub-agudos poderá indicar exacerbação do processo infeciozo antigo ou nova infecção, no caso de ter elle já desaparecido. Nestes cazos, as pesquisas parasitolojicas, realizadas por inoculação de sangue em cobaia, dão, de regra, resultado pozitivo; não raros, porem, são os fatos nos quais diversas inoculações em animais sensiveis não conseguem revelar o parasito, embora se o encontre mais tarde no exame histo-patolojico. Tal resultado, por diversas vezes conseguido, indica evidentemente que o esquizotripano, na sua evolução no organismo humano, torna-se, ás vezes, um histo-parasito quazi exclusivo, o que se explicará, talvez, pelo poder tripanolitico especial do soro sanguineo, nos cazos de infecção cronica.

Tais cazos distinguem-se das formas clinicas agudas, verificadas nas crianças, e que expressam uma primeira infecção, pela quantidade minima de flajelados no sangue periferico e pelos sinais indicativos de infecção remota. Trata-se geralmente de individuos apresentando grandes hipertroffias da glandula tireoide, o que prova uma localização glandular de longa data. Quando estes incidentes agudos se davam em adultos, tratava-se em quazi todas as minhas observações da forma cardiaca, sendo tambem de extrema frequencia nestes doentes os sinais clinicos de hypo-epinefria. Nos doentes desta categoria, isto é, nos adultos que apresentam incidentes agudos ou sub-agudos da molestia e que sofrem, ram provavelmente uma primeira infecção na infancia, acreditamos tratar-se de uma nova infecção, não havendo baze para admitir a longa permanencia de imunidade trazida por um primeiro ataque da molestia.

Folge von Schizotrypanose. Das Auftreten von Fieber und anderen akuten oder subakuten Symptomen kann hier die Exacerbation eines alten Infektionsprozesses darstellen oder eine neue Infektion, falls die erste schon abgelaufen sein sollte. Die parasitologischen Untersuchungen durch Uebertragung des Blutes auf Meerschweinchen geben in solchen Fallen gewöhnlich positive Resultate; doch sind auch die Fälle nicht selten, bei welchen verschiedene Impfversuche an empfänglichen Tieren nicht gestatten, den Parasiten nachzuweisen, obgleich dieser später bei den histopathologischen Studien gefunden wird. Dieses Resultat, welches ich wiederholt erhielt, beweist, dass das Schizotrypanum bei seiner weiteren Entwicklung im menschlichen Organismus zu einem fast ausschliesslichen Gewebsparasiten wird, was vielleicht durch eine trypanolytische Eigenschaft des Blutersums bei solchen Fallen chronischer Infektion zu erklären ist.

Solche Fälle unterscheiden sich von den akuten Formen, wie sie bei Kindern als Resultat einer Erstinfektion beobachtet werden, einerseits durch die geringe Zahl der Flagellaten im peripherischen Blute, andererseits durch die Anzeichen einer weit zurückliegenden Infektion. Gewöhnlich handelt es sich um Patienten, welche eine starke Vergrößerung der Schilddrüse aufweisen, was eine lange dauernde Lokalisation in diesem Organe anzeigt. Wurden solche Vorgänge bei Erwachsenen beobachtet, so handelte es sich in fast allen meinen Fällen um die *Forma cardiaca* und bei diesen Patienten waren auch die klinischen Symptome der *Hypo-epinephrie* sehr häufig. Bei Patienten dieser Kategorie, welche als Erwachsenen akute oder subakute Anfälle der Krankheit zeigen und wahrscheinlich in ihrer Kindheit eine erstmalige Infektion erlitten haben, glaube ich, dass es sich um neue Infektionen handelt, da ich keine Beweise für ein so langes Fortbestehen einer durch eine erstmalige Erkrankung erworbenen Immunität besitze.

(266)

— 50 —

## ESTADOS CONSECUTIVOS A' ESQUIZOTRIPANOZE.

Os numerosos casos de infantilismo encontrados nas zonas contaminadas, os individuos com bocio antigo, em condição de relativa saúde, os estados cretinoides, etc., seguramente dependentes de infeções anteriores pelo esquizotripano, ficam incluídos num grupo á parte, que denominamos estados consecutivos a esquizotripanoze.

Destes casos trataremos minuciosamente em trabalho posterior; aqui diremos somente que são individuos trazendo todos o selo da molestia, constituído, na feliz expressão do professor MIGUEL COUTO, pela hipertrofia da glandula tireoide. Em tais casos faltam, de regra, os sintomas comuns, agudos ou chronicos, da esquizotripanoze, representando elles as consequencias remotas de lezões anatomicas definitivas, ocorridas na fase de desenvolvimento. Na maioria delles, porém, ha predominancia de uma síndrome glandular, quasi sempre o hipotireoidismo.

## ETIOLOGIA DO BOCIO.

Em rapida sintheze exporemos as razões que possuímos para ligar o bocio, endemico em Minas Geraes e em outras zonas do Brazil, á infeção pelo esquizotripano.

Os argumentos e os fatos que servem de base á etiologia do bocio são de tal ordem decisivos, constituem elementos de convicção tão poderosos, que nos julgamos autorizado a considerar esse ponto como um dos mais bem fundamentados nestes estudos. A lojica das conclusões é aqui de tal evidencia, que não se torna necessario insistir sobre ella. Senão vejamos:

No quadro clinico geral da esquizotripanoze figura, quasi sempre de modo predominante, a síndrome do hipotireoidismo, anatomicamente caracterizado pela hipertro-

## FOLGEZUSTANDE DER SCHIZOTRIPANOZE.

Die zahlreichen Fälle von Infantilis- mus in der infizierten Zone, bei sonst leidlich gesunden, aber mit Kröpfen alten Datums behafteten Personen und die kretinoiden Zustände, welche sicher die Folge einer früheren Schizotripanuminfektion sind, müssen in einer besonderen Gruppe untergebracht werden, die ich als Folgezustände der Schizotripanoze bezeichne.

Diese Fälle sollen in einer späteren Arbeit eingehender besprochen werden: hier will ich nur anführen, dass sie immer Patienten betreffen, welche das Siegel der Krankheit tragen, das, nach dem treffenden Ausdruck von Prof. MIGUEL COUTO, in der Vergrößerung der Schilddrüse besteht. In solchen Fällen fehlen meist die gewöhnlichen, akuten oder chronischen Symptome der Schizotripanoze, während sie die entfernten Folgen definitiver anatomischer Läsionen und Funktionsstörungen aus der Entwicklungsperiode darstellen. Doch herrscht bei den meisten ein Drüsensyndrom vor und zwar fast immer der Hypothyreoidismus.

## AETIOLOGIE DES KROPFES.

In einer kurzen Zusammenstellung will ich die Gründe auseinandersetzen, die mich veranlassen, den in MINAS GERAES und anderen Zonen von Brasilien endemischen Kropf mit der Schizotripanuminfektion in Beziehung zu bringen.

Die Gründe und Tatsachen, auf welche sich die Aetiologie des Kropfes stützt, sind so entscheidend und bilden so gewichtige Beweise, dass ich mich berechtigt fühle, dieses Kapitel für eines der best begründeten meiner Studien zu halten. Die Logik der Schlüsse ist hier so klar, dass es nicht nötig ist, weiter auf dieselben einzugehen, wie aus folgendem ersichtlich ist:

Im klinischen Bilde der Schizotripanosekranken figurirt fast immer der Hypothyreoidismus in hervorragender Weise; derselbe ist anatomisch durch die Ver-

(267)

— 51 —

fia da glandula e pela infiltração mucoide do tecido celular sub-cutaneo. Tem esta síndrome, como expressão funcional, as diversas perturbações fizio-patolojicas, mais ou menos atenuadas, que são observadas nos fatos morbidos da *serie mixedematoza*. A afeção grandular não elimina toda a função, daí resultando essa mixedemacia parcial, comparavel a que se verifica em certos cazos de tireoidectomia incompleta.

Entre os sinais clinicos da molestia predomina, nos cazos de infeção relativamente recente, a sensação especial de crepitar, carateristica da infiltração mucoide do tecido celular sub-cutaneo, *consequencia exclusiva de perturbação funcional da tireoide*. Este sinal é observado, no maximo de intensidade, nas formas agudas da molestia, em crianças ás vezes de 2 ou 3 mezes de idade, apresentando numerosos flajelados no sangue periferico. Possuimos diversas observações de infeção recente em crianças de menos de 1 ano de idade e em todas ellas, *com hipertrofia bem apreciavel da tireoide*, havia intensa infiltração mucoide do tecido celular sub-cutaneo. Em 4 destas observações tratava-se de crianças com menos de 3 mezes, alimentadas exclusivamente pelo leite materno, o que excluia a orijem hidrica do bocio, e nellas *hipertrofia da tireoide e infiltração mucoide* eram os sinais morbidos mais salientes. Um destes cazos foi autopsiado, revelando os estudos histo-patolojicos notaveis lezões da glandula tireoide.

Nas formas cronicas da molestia, em crianças de maior idade, nas quais tem sido realizado o diagnostico parazitolojico da molestia, nunca falta o aumento da glandula e nunca faltam os sinais de hipotireoidismo, assim como o fenomeno referido no tecido sub-cutaneo.

Em todas as formas clinicas da molestia, entre ellas a forma cardiaca, anatomicamente caraterizada pela localização do

grösserung der Drüse und durch die mukoide Infiltration des Unterhautzellgewebes charakterisiert. Als funktionellen Ausdruck zeigt er die verschiedenen, mehr oder weniger abgeschwächten, physiopathologischen Störungen, wie sie in der Symptomatologie des Myxoedems beobachtet werden. Die Drüsenaffektion vernichtet die Funktion nicht vollständig, so dass ein partielles Myxoedem entsteht, ähnlich dem, was man in gewissen Fällen unvollständiger Thyreidektomie beobachtet.

Unter den klinischen Symptomen der Krankheit herrscht, in Fällen relativ frischer Infektion, das eigentümliche Krepitationsgefühl vor, welches für die mukoide Infiltration des Unterhautzellgewebes, *die ausschliessliche Folge einer Störung der Schilddrüsenfunktion*, charakteristisch ist. Dieses Symptom wird am intensivsten bei den akuten Krankheitsformen beobachtet, bei Kindern, die oft 1-2 Monate alt sind und zahlreiche Flagellaten im Blute zeigen. Ich besitze verschiedene Beobachtungen frischer Infektion bei Kindern unter einem Jahre und bei allen diesen bestand, *neben einer sehr deutlichen Schilddrüsenvergrößerung*, intensive mukoide Infiltration des Unterhautzellgewebes. In 4 dieser Beobachtungen handelte es sich um Kinder von weniger als 3 Monaten, die ausschliesslich an der Brust ernährt wurden, was eine Entstehung des Kropfes durch Trinkwasser ausschloss, und bei diesen waren *Schilddrüsenvergrößerung und mukoide Infiltration* die auffallendsten Krankheitserscheinungen. Einer dieser Fälle kam zur Sektion und die histo-pathologische Untersuchung ergab bemerkenswerte Veränderungen der Schilddrüse.

In den chronischen Formen der Krankheit bei älteren Kindern, bei denen die Diagnose durch Nachweis des Parasiten bestätigt wurde, fehlt die Schilddrüsenvergrößerung niemals und ebenso wenig die Symptome des Hypothyreoidismus, wie auch die schon erwähnte Affection des Unterhautzellgewebes.

In allen klinischen Formen der

(268)

— 52 —

parazito no miocárdio, figura, como elemento constante, a hipertrofia da tireoide. Da forma cardíaca, verificada pelo exame parasitológico e com as alterações características do ritmo, temos numerosas observações e em todas ellas ha a hipertrofia da glandula tireoide. Seria possível negar a ação do esquizotripano na síndrome cardíaca, depois das verificações histopatológicas referidas? A hipertrofia da tireoide seria *em todos estes casos*, simples coincidência? Coincidencia seriam ainda os resultados de todas as autopsias, de qualquer das formas clinicas da esquizotripanoze, nos quais, ao lado das lesões macroscópicas características, existe sempre hipertrofia da glandula?

Nunca faltam, como dissemos, nas formas agudas ou crônicas da esquizotripanoze, os sinais que refletem o ataque á glandula tireoide. De regra existe hipertrofia; quando, porém, não é apreciavel o aumento de volume da glandula, a lesão della se expressa nitidamente na sensação especial de crepitação, que se experimenta comprimindo a pele das faces. Assim, nos casos clinicos de mixedema mais accentuado, todos com exame positivo de sangue em relação ao parasito, conforme nossas observações, o mais das vezes não existe bocio, nem mesmo hipertrofia apreciavel da glandula; existe, porém, o elemento capital do hipotireoidismo, aqui mais pronunciado, talvez devido a um processo de atrofia glandular.

Outro argumento, si algum mais fosse necessario para confirmar uma conclusão que se impõe, seria a predileção especial do esquizotripano pelas glandulas de secreção interna. A ação do parasito sobre as capsulas supra-renais, além de demonstrada em quasi todas as autopsias até agora praticadas, clinicamente se evidencia nos sinais de hypo-epinefria, comumente observados em qualquer das formas clinicas da moles-

Krankheit, einschliesslich der *Forma cardiaca*, welche anatomisch durch die Lokalisationen im Myokard gekennzeichnet ist, findet sich als konstante Erscheinung die Hypertrophie der Thyreoidea. Von der *Forma cardiaca* mit positivem Parasitenbefund und charakteristischen Veränderungen des Rhythmus besitze ich zahlreiche Beobachtungen und bei allen findet sich die Hypertrophie der Schilddrüse. Kann nach diesen Feststellungen die Rolle des Schizotrypanum als Ursache des Herzsyndromes noch in Abrede gestellt, kann die Schilddrüsenvergrößerung in allen diesen Fällen als einfache Koinzidenz aufgefasst werden oder kann man dieses von den Resultaten der Sektionen annehmen, bei welchen in allen Formen der Schizotrypanose neben charakteristischen makroskopischen Läsionen, immer eine Hypertrophie der Thyreoidea vorliegt?

Wie schon gesagt, fehlen sowohl bei den akuten, wie bei den chronischen Formen der Schizotrypanose, niemals die Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse. Gewöhnlich findet sich eine Hypertrophie, wenn aber die Volumenzunahme der Drüse nicht deutlich ist, so charakterisiert sich ihre Erkrankung unzweideutig durch die eigentümliche Krepitation, welche man bei der Kompression der Gesichtshaut fühlt. Zum Beispiel in den klinischen Fällen von ausgesprochenem Myxoedem und positivem Parasitenbefund existiert nach meinen Beobachtungen meist kein Kropf, ja nicht einmal eine deutliche Schilddrüsenvergrößerung; dagegen findet sich das Hauptsymptom des Hypothyreoidismus hier noch deutlicher, vielleicht in Folge einer Drüsenatrophie.

Wäre es noch nötig, einen Schluss, der sich aufdrängt, weiter zu begründen, so hätten wir die spezielle Vorliebe des Schizotrypanum für die Drüsen mit innerer Sekretion anzuführen. Die Einwirkung des Parasiten auf die Nebennieren wird nicht nur durch alle bisher gemachten Sektionen bewiesen, sondern zeigt sich auch klinisch durch die Zeichen der Nebenniereninsuffizienz, die ganz gewöhnlich bei

tia. Em algumas autopsias verificámos também lezões consideráveis dos ovários e a presença do parasito no testiculo de cobaias foi claramente demonstrada pelos estudos histo-patolojicos do Dr. GASPAR VIANNA.

A epidemiolojia, pelo seu lado, fornece-nos numerosos argumentos para conclusões sobre a etiolojia do bocio. Todas as crianças, rezidentes em cazas infestadas pelo *Conorhinus*, apresentam hipertrofia da glandula tireoide, desde os primeiros anos da vida e, não raro, desde os primeiros mezes, quando a alimentação excluziva pelo leite materno vem excluir a influencia da agua ou de outro alimento na hipertrofia da glandula. Ao contrario, crianças rezidindo em cazas não infestadas pelo inseto, permanecendo nas zonas contaminadas por longo tempo e bebendo a mesma agua que os outros naturais da rejião, nunca apresentam qualquer fenomeno para o lado da tireoide. Temos diversas observações destes fatos, realizadas em filhos de engenheiros da estrada de ferro, e nos filhos, em numero de 9, de um colega, que permaneceram na zona, em caza não contaminada, durante 1 ano e alguns mezes. Mais ainda, sempre que temos tido conhecimento do aparecimento do bocio em qualquer criança, no local de nossos estudos, temos verificado a presença do *Conorhinus* na respectiva habitação.

A distribuição geografica do *Conorhinus* e as correlativas endemias de bocio constituirá ainda, de futuro, quando tivermos estudado esse ponto, novo e poderoso argumento. Até agora, de observações pessoais e de informações colhidas cuidadosamente temos podido averiguar, na zona investigada, a co-existencia do bocio e do inseto transmissor do esquizotripano.

Claro está que o *Conorhinus* poderá existir em qualquer zona sem o bocio, uma vez que não sejam insetos contaminantes; a existencia, porém, da forma de bocio

allen kritischen Formen der Krankheit beobachtet werden. Ich konstatierte auch bei einigen Sektionen bedeutende Veränderungen der Ovarien, während das Vorkommen der Parasiten in den Testikeln der Meerschweinchen durch den histopathologischen Befund von DR. GASPAR VIANNA klar bewiesen wird.

Auch die Epidemiologie liefert uns ihrerseits Material für Schlüsse in Beziehung auf die Aetiologie des Kropfes. Alle Kinder, welche in von *Conorhinus* infizierten Häusern wohnen, zeigen eine Schilddrüsenvergrößerung seit den ersten Lebensjahren und oft selbst -monaten, wenn die ausschliessliche Ernährung an der Brust den Einfluss des Wassers oder eines andern Nahrungsmittels bei der Drüsenhypertrophie ausschliesst. Dagegen zeigen Kinder, welche in *Conorhinus*freien Häusern wohnen, obwohl sie lange Zeit in der infizierten Zone bleiben und dasselbe Wasser trinken, wie die andern Einwohner, niemals Schilddrüsen Symptome. Ich besitze verschiedene solche Beobachtungen bei Kindern von Ingenieuren der Eisenbahn und neun Kindern eines Kollegen, welche ein Jahr und einige Monate in der infizierten Zone, aber in einem nicht infizierten Hause zubrachten. Uebrigens habe ich jedesmal, wenn ich das Auftreten eines Kropfes bei irgend einem Kinde in meiner Beobachtungszone erfuhr, das Vorkommen des *Conorhinus* in dem betreffenden Hause festgestellt.

Die geographische Verteilung des *Conorhinus* und die begleitenden Kropfendemien werden später, wenn diese Frage studiert sein wird, ein neues und wichtiges Argument bilden. Bisher habe ich aus persönlichen Beobachtungen und erhaltenen Informationen eine absolut konstante Koïnzidenz von Kropf und Ueberträger der Schizotrypanose festgestellt.

Es ist klar, dass der *Conorhinus* in irgend einer Zone ohne Kropf gefunden werden kann, wenn derselbe nicht infiziert ist; dagegen wird das Vorkommen derjenigen Art Kropf, die ich studiert habe, sicher niemals in einer Zone konstatiert

(270)

— 54 —

*endemico* em zona onde não exista o hematofago, essa é que nunca será verificada.

Cazos clínicos possuímos bem demonstrativos deste ponto. Num delles trata-se de um sirio, recém-chegado na zona. Decorridos alguns mezes de permanencia em LASSANCE, habitando caza infestada pelo inseto, notou o sirio aumento de volume da glandula tireoide, sentindo-a dolorosa. Ao mesmo tempo apresentava leves reações febris. Pelo exame do sangue verificámos a presença do esquizotripano. Este doente, 6 mezes depois, voltou á consulta, apresentando alterações do ritmo cardíaco e com a hipertrofia glandular bastante aumentada. (Daremos observações minuciosas deste doente, quando tratarmos da forma cardíaca).

Num outro caso trata-se de uma mulher de 30 e tantos anos, também recém-chegada de zonas não contaminadas. Veiu á consulta acuzando dôr intensa na tireoide e apresentando pequena elevação termica, com aumento apreciavel do figado e dôr á apalpação deste orgam. Tais fenomenos morbidos datavam já de muitos dias. Pela inoculação de cobaia com 10 cc<sup>3</sup> de sangue, verificámos infecção pelo esquizotripano. Esta doente, alguns tempos depois, apresentava intensas convulsões generalizadas, sobre estas atuando favoravelmente a tireoidina. Dois mezes depois, esta doente faleceu com a glandula tireoide já muito aumentada de volume, sendo verificadas, pela autopsia, as lezões macroscopicas carateristicas da esquizotripanoze. Procede-se atualmente ao estudo histopatoljico deste caso.

Um terceiro caso, muito recente, e que exclue de uma vez a orijem hidrica do bocio, é de uma criança de 23 dias de idade. Vista na consulta, não apresentava reação febril, mas apresentava hipertrofia consideravel da tireoide, figado aumentado de volume e numerosos ganglios entumecidos.

werden, in welcher dieser Blutschmarotzer fehlt.

In dieser Hinsicht verfüge ich über einige sehr beweisende Beobachtungen. In einem Falle handelte es sich um einen Syrier, der vor kurzem in diese Zone gekommen war. Nachdem er sich einige Monate in LASSANCE aufgehalten und in einem von *Conorhinus* infizierten Hause gewohnt hatte, bemerkte er Schmerzhaftigkeit und Vergrößerung der Schilddrüse. Gleichzeitig zeigte er leicht febrile Reaktionen. Durch Blutuntersuchung konstatierte ich eine Schizotripanose. Als dieser Patient, sechs Monate später, zu einer neuen Konsultation kam, zeigte er Veränderung im Herzrhythmus und bedeutende Zunahme der Schilddrüsenhypertrophie. (Ich werde bei Besprechung der *Forma cardiaca* die eingehende Krankengeschichte mitteilen).

In einem zweiten Falle handelte es sich um eine Frau von über dreissig Jahren, die ebenfalls frisch aus einer nicht infizierten Zone gekommen war. Sie kam zur Sprechstunde mit Klagen über Schmerzen in der Schilddrüse und zeigte, neben leichten Temperatursteigerungen, eine deutliche Vergrößerung und Empfindlichkeit der Leber. Diese Symptomen datierten schon seit längerer Zeit. Durch Uebertragung von 10 Kubikzentimeter Blut auf ein Meerschweinchen, stellte ich eine Schizotripanuminfektion fest. Einige Zeit nachher zeigte diese Patientin intensive allgemeine Konvulsionen, welche von Thyreoidin günstig beeinflusst wurden. Zwei Monate später starb die Kranke mit bereits sehr vergrößerter Schilddrüse und bei der Sektion wurden die für Schizotripanose charakteristischen makroskopischen Veränderungen festgestellt. Die histopathologische Untersuchung dieses Falles ist im Gange.

Ein dritter Fall neueren Datums, welcher das Entstehen des Kropfes durch Wasser ganz ausschliesst, betrifft ein 23 Tage altes Kind. In der Sprechstunde gesehen, zeigte dasselbe — ohne ernsteren Allgemeinzustand — beträchtliche Ver-



(271)

— 55 —

Os proenitores referiram que, 8 dias antes, isto é, quando a criança contava apenas 15 dias de vida extra-uterina, tinham notado o aumento da glandula. O exame a fresco não revelou a presença de flajelados; pelo que, inoculámos cobaia, aguardando ainda o resultado da inoculação.

Tratar-se-á aqui de infeção adquirida nos primeiros dias de vida, já tendo atuado tão intensamente sobre a glandula tireoide e tendo os flajelados dezaparecido já do sangue periferico? Ou deve esse caso fazer pensar em infeção hereditaria ou em contajio *in utero*? A proenitora é uma infetada, com a forma cardiaca da molestia, com verificação parasitolojica do diagnostico.

Tratando de fundamentar a etiolojia parazitaria do bocio endemico em Minas Geraes, cumpre, ainda, salientar a grande diferenca existente entre elte e o bocio da Europa, principalmente no ponto de vista das consequencias fizio-patolojicas.

São bem conhecidas as estreitas relações existentes entre o bocio europeu o cretinismo e a idiotia mixedematoza de BOURNEVILLE. As endemias do bocio e do cretinismo coexistem nas mesmas localidades, onde são também encontradas, com alguma frequencia, os cazos de idiotia mixedematoza ou de mixedema, em seus diversos grãos de intensidade. O cretinismo é uma modalidade de hipotireoidismo e, como fator etiolojico desta, figura, sem duvida em primeiro plano, o bocio, ora presente no cretino, ora nos proenitores delle, determinando, segundo alguns autores, uma tara hereditaria de hipotireoidismo. De qualquer modo é certo que o bocio da Europa tem, como consequencia fizio-patolojica, o cretinismo, em proporção relativamente elevada. O mesmo não se verifica entre nós. Aqui a grande maioria de individuos classificados nas formas cronicas

grösserung der Schilddrüse und der Leber, neben zahlreichen geschwollenen Zervikaldrüsen. Die Eltern geben an, acht Tage früher, als das Kind kaum zwei Wochen alt war, die Vergrösserung der Schilddrüse bemerkt zu haben. Frisch untersucht, zeigte das Blut keine Flagellaten; es wurde daher auf Meerschweinchen übertragen. Das Resultat bleibt noch abzuwarten.

Handelt es sich hier um eine in den ersten Tagen erworbene Infektion, welche bereits die Schilddrüse so intensiv befallen hätte und bei der die Flagellaten schon aus der Zirkulation verschwunden wären oder soll dieser Fall als hereditäre Uebertragung, resp. als Ansteckung *in utero* angesehen werden? Die Mutter ist infiziert und zeigt die *Forma cardiaca* und die Diagnose ist durch den Parasitenbefund gesichert.

Beim Versuche die parasitäre Aetiologie des in MINAS GERAES endemischen Kropfes zu begründen, gebührt es, auf den grossen Unterschied hinzuweisen, welcher zwischen ihm und dem europäischen Kropfe, besonders in Hinsicht auf die physiopathologischen Folgen, besteht

Die engen Beziehungen, welche zwischen dem europäischen Kropfe, dem Kretinismus und der myxoedematösen Idiotie von BOURNEVILLE bestehen, sind bekannt. Endemien von Kropf und Kretinismus existieren an denselben Orten, wo sich auch in einer gewissen Häufigkeit Fälle von myxoedematöser Idiotie oder Myxoedem in verschiedenen Intensitätsabstufungen finden. Der Kretinismus ist eine Form des Hypothyreoidismus und als ätiologischer Faktor fungiert bei ihm zweifellos in erster Linie der Kropf, der sich entweder beim Kretin oder seinen Eltern findet, wo er dann nach einigen Autoren eine hereditäre Belastung für den Hypothyreoidismus bildet. Jedenfalls steht es fest, dass der europäische Kropf in einer relativ bedeutenden Zahl der Fälle als physiopathologische Folge den Kretinismus zeigt. Dagegen wird dies hier nicht beobachtet. Hier zeigt die grosse Mehrheit der Patienten, welche zu den chronischen Formen

(272)

— 56 —

da tireoidite parasitaria apresentam hipertrofia da glandula tireoide e alguns elementos do mixedema, como seja a infiltração mucoide do tecido sub-cutaneo e, de modo inconstante, manifestações para o lado do esqueleto. A condição intelectual da maioria destes enfermos é, porém, regular, quasi todos possuindo uma intelligencia mais ou menos em relação com a idade e com o gráo de civilização do meio. Nada se parecem, seguramente, com os cretinos da Europa, decedentes de papudos, e muito menos com os idiotas mixedematosos. E, entretanto, tais doentes decendem quasi todos de papudos, o que deveria determinar, si as consequencias fizio-patolojicas do nosso bocio fossem identicas ás do europeu, apresentassem elles sinais intensos de cretinismo. São decedentes de papudos os nossos doentes, em grande maioria, porque sob a mesma condição epidemica em que vivem elles, viveram os projenitores. Temos, é certo, entre as nossas observações, grande numero de cazos de idiotia, alguns de demencia, de imbecilidade, etc., todos elles, porém, apresentam simultaneamente os sinais classicos de *esquizotripanoze*, e, o que é mais, as perturbações da intelligencia são aqui devidas a lezões organicas do sistema nervozo. Realmente, em todas as nossas observações de idiotia total e de outros defeitos profundos da intelligencia, existem perturbações da motilidade, quasi sempre muito intensas, indicativas de lezões do sistema nervozo central, especialmente do cortex. A intoxicação mixedematoza pouco ou quasi nada concorre, entre nós, para a produção da idiotia, ao contrario do que acontece na Europa. Os idiotas que temos observado são, em sua maioria, cazos de diplegia cerebral, ocasionada pelas localizações do parasito no sistema nervozo central e pelas lezões que elle aí determina.

As differenças, pois, aqui deixadas em rezumo, entre o bocio da Europa, cuja ori-

der parasitären Thyreoiditis gerechnet werden, eine Hypertrophie der Schilddrüse und einige Symptome des Myxoedems, wie z. B. die mukoide Infiltration des Unterhautzellgewebes und, in unregelmässiger Weise, Erscheinungen von Seite des Knochenbaus. Dagegen ist der intellektuelle Zustand der Mehrzahl dieser Patienten ziemlich gut; sie besitzen fast alle eine Intelligenz, welche mit dem Bildungsgrade ihrer Umgebung harmoniert. Sicher gleichen sie keineswegs den Kretinen Europas, welche von Kropfträgern abstammen und noch weniger den myxoedematösen Idioten. Und doch stammen diese Patienten fast alle von Kropfträgern ab, was, im Falle die physiopathologischen Folgen unseres Kropfes dieselben wären, wie in Europa, bewirken müsste, dass sie intensive Symptome von Kretinismus zeigen müssten. Meine Patienten sind grösstenteils Nachkommen von Kropfigen, weil ihre Eltern unter denselben endemischen Bedingungen lebten, wie sie selbst es thun. Ich habe allerdings unter meinen Beobachtungen eine grosse Anzahl von Fällen von Idiotie; einige von Blödsinn, Imbezillität usw., aber alle zeigen zugleich die klassischen Zeichen der Schizotripanose und überdies sind hier die Störungen der Intelligenz die Folge organischer Veränderungen des Nervensystems. In der That finden sich fast bei allen unseren Beobachtungen von Idiotie und andern tieferen Mängeln der Intelligenz motorische Störungen, die fast stets sehr intensiv sind und auf Läsionen des Zentralnervensystems, fast immer der Hirnrinde hindeuten. Die myxoedematöse Intoxikation trägt bei uns wenig oder gar nicht zur Produktion der Idiotie bei, im Gegensatz zu dem, was in Europa stattfindet. Die Idioten, die ich beobachtet habe, sind, der Mehrzahl nach, Fälle von zerebraler Diplegie, welche durch die Lokalisation des Parasiten im Zentralnervensystem und die daselbst bewirkten Läsionen verursacht wurden.

Die hier resümierten Unterschiede zwischen dem europäischen Kropfe, dessen

jem hidrica é sustentada por diversos experimentadores, e o bocio endemico em Minas Geraes, são muito salientes e bem indicam a diversidade de razões etiologicas nos dois cazos.

Constituindo o bocio um dos caracteres anatomicos mais salientes da molestia e sendo convincentes as razões para julgal-o devido á infecção pelo esquizotripano, pensamos ser muito acertada a denominação de *tireoidite parasitaria*, proposta pelo illustre professor MIGUEL PEREIRA para a nova entidade morbida.

Á deixamos uma sintheze geral sobre as determinações morbidas do *Schizotrypanum cruzi*. Em numeros sucessivos destas memorias, trataremos minuciosamente das diversas ormas clinicas da molestia, trazendo, então, a relação dos cazos morbidos e todos os elementos de demonstração semeiotica.

Na parte clinica destes trabalhos tivemos a precioza colaboração de eminentes mestres da medicina nacional, os Srs. professores MIGUEL COUTO, MIGUEL PEREIRA, JULIANO MOREIRA, FERNANDES FIGUEIRA e ANTONIO AUSTREGESILLO, que foram á zona de nossos estudos, em penoza excursão científica, levar-nos os mais preciozos ensinamentos. Devemos á orientação destes estimados mestres o melhor dos nossos resultados, aqui lhes deixando os protestos de nossa gratidão

Afirmamos o nosso maior reconhecimento ao nosso mestre DR. OSWALDO CRUZ, a quem devemos, desde o inicio dessas pesquisas, todos os ensinamentos de ordem tecnica e scientifica, cabendo-lhe, por isso, qualquer merecimento pratico acazo encontrado nos resultados deste trabalho.

Ao Dr. ADOLPHO LUTZ, somos em extremo grato pelo auxilio que nos tem dispensado nessas pesquisas, assim como pela tradução competente deste e de outros trabalhos.

Abhängigkeit vom Trinkwasser von vielen Untersuchern behauptet wird, und dem Kropfe von MINAS GERAES sind sehr auffallend und zeigen deutlich die Verschiedenheit in der Aetiologie der beiden Fälle.

Da der Kropf eines der auffallendsten anatomischen Kennzeichen der Krankheit darstellt und die Gründe, um ihn der Schizotrypanuminfektion zuzuschreiben, ganz überzeugend sind, halte ich die von Prof. MIGUEL PEREIRA für den neuen Krankheitsprozess vorgeschlagene Bezeichnung *parasitäre Thyreoiditis* für sehr gut gewählt.

Ich beende hier die allgemeine Zusammenstellung der vom *Schizotrypanum cruzi* veranlassten Krankheitserscheinungen. In weiteren Nummern dieser Memoiren werde ich sukzessive die verschiedenen klinischen Formen der Krankheit besprechen, unter Beigabe der Krankengeschichten und aller semiotischen Belege.

Im klinischen Teile dieser Arbeit erfreute ich mich der wertvollen Mitarbeit hervorragender Meister der einheimischen Medizin, der Professoren MIGUEL COUTO, MIGUEL PEREIRA, JULIANO MOREIRA, FERNANDES FIGUEIRA und ANTONIO AUSTREGESILLO, welche in einer beschwerlichen wissenschaftlichen Exkursion die Zone meiner Studien besuchten und mir ihre wertvollen Belehrungen schenkten. Der Orientierung dieser geschätzten Lehrer verdanke ich meine besten Resultate und bezeuge ihnen dafür hier meinen besonderen Dank.

Meine tiefgefühlten Dankbarkeit spreche ich auch dem Direktor des Institutes von MANGUINHOS, DR. OSWALDO CRUZ aus, dem ich den Anfang dieser Untersuchungen und alle technischen und wissenschaftlichen Belehrungen verdanke und dem alle praktischen Verdienste zukommen, welche aus diesen Studien hervorgehen könnten.

Herrn DR. ADOLPHO LUTZ danke ich besonders für seine Beihülfe bei meinen Untersuchungen und für die sachkundige Uebersetzung dieser und anderer Arbeiten.

(274)

— 58 —

Tivemos a dita de encontrar, como colaborador constante na zona de nossos estudos, o nosso companheiro no Instituto, ASTROGILDO MACHADO. Ao esforço e habilidade técnica deste estudioso colega, incansável nas pesquisas para o esclarecimento dos pontos obscuros, relativos á parasitologia e á clinica da molestia, são devidos muitos dos nossos resultados favoráveis.

Finalmente, aqui deixamos nossos agradecimentos ao Dr. BELISARIO PENNA, que nos acompanhou com a maior dedicação e precioso esforço no inicio destes estudos, e ao Dr. CEZAR GUERREIRO, que trabalha atualmente conosco nas pesquisas clinicas.

Lassance, 21/IV/91.

#### VERIFICAÇÃO DE DIAGNOSTICO PELA PESQUISA DO ESQUIZOTRIPANO.

Cazos agudos com grande numero de flagelados no sangue periferico . . . . .	16
(Tratavam se sempre de crianças nas primeiras idades, geralmente com menos de 1 ano.)	
Numero total de inoculações feitas em cabaías com sangue de outros tantos doentes com sintomas das diversas formas clinicas da molestia . . . . .	232
Estas inoculações e seus resultados ficam assim distribuidos:	
Inoculações com sangue de crianças, apresentando qualquer das formas clinicas . . . . .	120
Resultados positivos . . . . .	49
Resultados negativos . . . . .	71
Relação dos resultados positivos	40,8 %
Inoculações com sangue de adultos, apresentando as diversas formas da molestia . . . . .	102
Resultados positivos . . . . .	43
Resultados negativos . . . . .	59
Relação dos resultados positivos	42,1 %
Inoculações com liquido cefalo-raquidiano, de doentes com qualquer das formas clinicas . . . . .	10
Resultados positivos . . . . .	3
Resultados negativos . . . . .	7
Relação dos resultados positivos	30,9 %

Os 3 resultados positivos destas ultimas inoculações foram obtidos em formas nervozas da molestia.

Ich hatte das Glück in meinem Institutsgenossen, Herrn ASTROGILDO MACHADO, einen ständigen Mitarbeiter in der Zone meiner Studien zu finden. Seinem Fleisse, seinem technischen Geschicke und seinen unermüdlichen Untersuchungen behufs Aufklärung dunkler Punkte der Parasitologie und Klinik des Krankheitsprozesses, sind viele meiner positiven Resultate zu verdanken.

Endlich sage ich hier auch Herrn DR. BELISARIO PENNA, der mich zu Beginn meiner Studien mit grosser Aufopferung und schätzenswerter Bemühung begleitete und Herrn Dr. CESAR GUERREIRO, der gegenwärtig bei meinen klinischen Untersuchungen mitarbeitet, meinen besten Dank.

Lassance, 21/IV/911.

#### UNTERSUCHUNGEN ZUM ZWECHE DES DIAGNOSTISCHEN NACHWEISES DES SCHIZOTRYPANUM.

Akute Fälle mit zahlreichen Flagellaten im peripheren Blute . . . . .	16
(Es handelte sich stets um Kinder in der ersten Jugend, gewöhnlich unter einem Jahre.)	
Totalzahl der Uebertragungen auf Meerschweinchen von Blut von Patienten mit Symptomen der verschiedenen klinischen Krankheitsformen . . . . .	232
Diese Versuche und ihre Ergebnisse verteilen sich folgendermassen:	
Versuche mit Blut von Kindern, welche irgend eine der klinischen Formen zeigten . . . . .	120
Positive Resultate . . . . .	49
Negative Resultate . . . . .	71
Prozentzahl der positiven Resultate . . . . .	40,8 %
Versuche mit Blut von Erwachsenen der verschiedenen Krankheitsformen . . . . .	102
Positive Resultate . . . . .	43
Negative Resultate . . . . .	59
Prozentzahl der positiven Resultate . . . . .	42,1 %
Uebetragung von Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten der verschiedenen klinischen Formen . . . . .	10
Positive Resultate . . . . .	3
Negative Resultate . . . . .	7
Prozentzahl der positiven Resultate . . . . .	30,9 %

Die 3 positiven Resultate der letzten Versuchsreihe wurden bei nervösen Formen der Krankheit erhalten.

(275)

— 59 —

## NOTA.

De experiencias recentes feitas neste Instituto pelo Sr. ASTROGILDO MACHADO, resulta que o *Trypanosoma rotatorium* apresenta no seu ciclo evolutivo dous processos de multiplicação. Um delles pode ser comparado á esquizogonia que descrevi no parasito descoberto por mim e sobre a qual bazei o novo genero *Schizotrypanum*. Todavia sendo o *Trypanosoma rotatorium* o typo do genero *Trypanosoma*, o genero *Schizotrypanum* evidentemente tem de desaparecer chamando-se o parasito outra vez *Trypanosoma cruzi* como dantes.

Dos interessantes trabalhos do Dr. GASPAR VIANNA resulta que alguns processos de esquizogonia se observam em nosso parasito como tambem em outras especies de *Trypanosoma*: pode-se concluir disso que a multiplicação esquizogonica no pulmão (que interpretei como gametogonia) seja um processo comum a todas as especies do *Trypanosoma* o que todavia ainda carece de confirmação.

Desaparecendo o genero *Schizotrypanum* tambem a expressão *esquizotrypanose* tem de ser substituida e aqui parece muito aceitavel a designação de *Coreotrypanosis* proposta pelo Dr. ADOLPHO LUTZ, que é derivada de *Coris* (percevejo) e *Trypanosis*, abreviado por *Trypanosomiasis*.

## ANMERKUNG.

Aus neueren Untersuchungen des Herrn ASTROGILDO MACHADO, welche in diesem Institute angestellt wurden, ergibt sich, dass das *Trypanosoma rotatorium* in seinem Entwicklungscyclus zwei Vermehrungsprozesse zeigt; einer derselben lässt sich mir der Schizogonie vergleichen, die ich bei meinem Parasiten beschrieben habe und auf welche das Genus *Schizotrypanum* gegründet wurde. Da aber *Trypanosoma rotatorium* der Typus des Genus *Trypanosoma* ist, muss offenbar das Genus *Schizotrypanum* verschwinden und der Parasit wiederum wie ursprünglich *Trypanosoma cruzi* heissen.

Auch aus den interessanten Arbeiten von Dr. GASPAR VIANNA geht hervor, dass einige Schizogonienprozesse, wie bei unserem Parasiten, auch bei anderen Trypanosomaarten vorkommen; man kann daraus schliessen, dass die schizogonische Vermehrung in der Lunge, die ich als Gametogonie deutete, ein allen Trypanosomaarten gemeinsamer Prozess sei, was indess noch der Bestätigung bedarf.

Nach Verschwinden des Genus *Schizotrypanum* muss auch der Ausdruck *Schizotrypanose* ersetzt werden und es scheint hier die von Dr. ADOLPHO LUTZ vorgeschlagene Bezeichnung *Coreotrypanosis* sehr annehmbar; dieselbe leitet sich ab von *Coris* (Wanze) und *Trypanosis* (Abkürzung von *Trypanosomiasis*).





## Molestia de Carlos Chagas

---

### Segunda conferencia realisada na Academia Nacional de Medicina em Agosto de 1911

Em sessão solemne desta Academia, tive oportunidade de referir os resultados de estudos sobre uma nova molestia humana, grassando em regiões de Minas Geraes. Recebi, naquella dia memoravel da minha vida profissional, o alto premio de honra de ser aqui admittido como membro effectivo, aspiração suprema da qual muito me distanciava a condição modesta de uma carreira scientifica apenas iniciada, sem qualquer patrimonio que pudesse justificar a generosidade de mestres e de collegas eminentes. Aceitei alegremente o premio que me era conferido, porque nelle via prestigiada a Escola de medicina experimental de que sou parcella minima, porque as honras recebidas só de leve me attingiam, indo recahir num nome querido da medicina patria, no mestre que me foi o guia e orientador dedicado em todos os trabalhos então submittidos á sabia apreciação da mais alta intellectualidade medica do meu paiz. Naquella festa, por isso mesmo, toda a homenagem de solidariedade scientifica que se expressou na palavra autorisada do ex-Presidente da Academia, o illustrado Professor Miguel Pereira, todos os applausos que tive a fortuna de receber aqui, como simples intermediario, pertenciam, de facto, ao Dr. Oswaldo Cruz, a quem eram devidas as conclusões de trabalhos em que, de minha parte, só existia o pequeno contingente de um grande esforço pessoal.

Venho hoje trazer á analyse da Academia, na demonstração irrecusavel de provas clinicas e experimentaes, o complemento necessario áquella conferencia. Não nos pertence, é certo, a iniciativa deste facto e sim ao Professor Miguel Couto, grande mestre da medicina tropical, que nos tem acompanhado com valioso interesse nestes estudos e que nos tem proporcionado os melhores ensinamentos na interpretação do alto complexo clinico que constitue a nova molestia. Veiu delle o conselho de evidenciar, com factos morbidos, exemplificando as diversas modalidades da nova doença, aos poderes publicos da nação, aos mestres da medicina patria, á classe medica da capital da Republica e aos alumnos estudiosos da nossa Faculdade, a existencia nos sertões mineiros e em grande parte do interior do paiz, de uma condição endemica que constitue, naquellas zonas, obstaculo definitivo ao progresso material de um grande povo, ao aperfeiçoamento de uma raça, ao augmento natural e progressivo de uma população, ao trabalho productivo, á energia creadora, á felicidade, emfim, da vida humana alli fatalmente destinada ao aniquillamento trazido pela acção intensa e permanente de um grande mal. Não sei mesmo se exorbito indo além do meu papel de modesto e obscuro pesquisador, abandonando a condição, bem commoda, aliás, de quem pôde chegar a alguns resultados scientificos definitivos, baseando-os em elementos de convicção irrecusaveis, para encarar o assumpto no



ponto de vista mais pratico de suas consequencias sociaes. Se o facto é porque sou ainda dominado pela mais dolorosa impressão trazida dos sertões mineiros, onde me foi dado, durante longos mezes, observar os maleficios alli ocasionados pelo predomínio de um factor morbido, cuja intensidade não será, de certo, excedida pela de nenhum outro conhecido em pathologia humana ; se a tanto me animo é porque não temo a arguição de incorrer em exaggero, senão em deficiencia, quando desse modo eu aprecio, em toda sua amplitude, as consequencias dessa molestia ; se ousou assumir a responsabilidade de apreciações de tanta importancia pratica é porque tenho, para me fazer acreditar, a palavra autorisada dos maiores mestres da nossa medicina, que, trazendo das zonas onde estudavamos, impressão igual á que vos communico, aqui se constituíam, perante a consciencia medica nacional, em garantia da probidade e do rigor de conclusões de nossos estudos ; se, finalmente, eu me apresento nesta casa fallando em nome de uma instituição de sciencia, cujo prestígio eu procuro zelar com o maior carinho, é porque as nossas conclusões scientificas, os resultados, que desde agora julgamos poder apresentar, vêm todos baseados em elementos de provas seguramente accitaveis pela sabedoria desta alta corporação de medicos eminentes.

Tenho hoje a honra de ser ouvido por individualidades das mais prestigiosas na administração, na politica e nas sciencias de meu paiz ; pelo Exmo. Sr. Presidente da Republica, depositario supremo do poder ; pelo Exm. Sr. Ministro da Justiça e Negocios Interiores, a quem estão confiados os destinos da Nação na parte relativa á saude publica ; pelos Exms. Srs. Ministros da Fazenda e da Agricultura, estadistas de alto prestígio ; pela mais alta intellectualidade medica brasileira, aqui representada em meus illustrados mestres de hontem e em collegas de vasta erudição. A eminencia de um auditorio assim constituído, em contraste saliente com a ausencia de autoridade de quem lhe falla, ao em vez de collocar-me em difficuldade, só me traz a confiança de que desta conferencia vão resultar as mais beneficas consequencias na iniciativa de uma obra sanitaria salvadora. E' que eu espero, na demonstração pratica dos factos, tornar irrecusavel a minha convicção de que esse assumpto constitue problema de Estado cuja solução é imposta pelos deveres de civilização e de humanidade, senão pelo interesse mesmo do progresso economico de grandes zonas do paiz.

Da parte scientifica farei apenas uma rapida synthese, necessaria á analyse que ides fazer dos casos morbidos e das provas experimentaes que vamos apresentar. Temos realizado já diversas publicações, nas quaes este vasto capitulo de pathologia tropical vem tratado com algumas minucias e esperamos, em trabalhos que iremos trazendo á publicidade, basear nossas conclusões no grande material de estudo que desde longos mezes temos accumulado. Vamos referir os pontos mais importantes sobre a etiologia da molestia :

#### HEMATOPHAGO TRANSMISSOR.

O parasito da nova molestia é transmittido pela picada de um hematophago de grandes dimensões, conhecido pelos nomes vulgares de *barbeiro* e *chupão*. E' companheiro domiciliario do homem, occupando, nas residencias humanas, as fendas das paredes, onde prolifera com a maxima intensidade. Em seus habitos de sugar á noite, na ausencia de luz, na rapidez com que se furta á perseguição, no facto de ser encontrado em maior abundancia nos domicilios humanos mal cuidados, esse hematophago é comparavel ao percevejo vulgar. Como este, elle se occulta, durante o dia, ou nas paredes, ou atrás de moveis, ou sob o colchão dos leitos, ou nas coberturas de capim, habituaes em choupanas do interior.



## — 5 —

E' transmissor da molestia em qualquer das tres phases de sua evoluçõ: nas de larva, nympha e insecto alado.

As larvas são de dimensões minimas, comparaveis ás de um pequeno percevejo, sendo facil a conducção dellas em bagagens de uma localidade contaminada a outras que não o sejam.

A evoluçõ total do hematophago, de ovo a insecto adulto, é realizada em um prazo approximado de 276 dias, segundo verificações do Dr. Arthur Neiva, no Instituto de Manguinhos. O insecto alado, encontrando facilidade de alimentaçõ, poderá viver mais de um anno. E, sendo assim, sabendo-se que a transmissõ da molestia pôde ser realizada em qualquer das phases evolutivas, e que, adquirida a propriedade contaminante, esta é conservada por longos mezes, poder-se-á ter idéa da importancia de um unico insecto como demorado factor epidemiologico. Nenhum outro hematophago transmissor de molestia humana, ou seja entre os tabanidas ou entre os culicidas, pôde exercer a sua acção malefica por espaço de tempo tão longo, em vista de ser relativamente curta a phase alada da vida, unica em que podem transmittir agentes morbidos.

Nas zonas contaminadas o hematophago é encontrado em maior abundancia nas choupanas pobres da populaçõ rural, cujas paredes não rebocadas ou cuja cobertura de capim constituem grandes depositos do insecto. E' rarissimo, se possivel, encontrar naquellas zonas uma choupana unica livre da infestaçõ pelo *barbeiro*. Nas cidades sertanejas que conhecemos, nas quaes os domicilios humanos são mais confortaveis, o insecto só é encontrado nas casas que lhe offercem abrigo propicio, o que torna o indice endemico das cidades muito mais baixo do que o das populações ruraes.

Colhidos em residencias humanas, os *barbeiros* apresentam quasi sempre parasitos flagellados no intestino posterior; este facto, porém, embora taes formas parasitarias representem estadios evolutivos do flagellado, não indica no insecto o poder infectante, sendo necessario, para que este ultimo exista, sejam encontrados parasitos nas glandulas.

O *barbeiro* é um hemiptero-heteroptero, de familia *Reduviæ* e de genero *Conorhinus*, sendo a especie *megistus*, conforme identificaçõ realizada pelo Dr. Arthur Neiva.

## PARASITO.

O agente etiologico da nova molestia é um hemoflagellado da familia *Tripanosomidæ*, similar do que produz, no continente africano, a molestia do somno ou lethargia dos pretos. Pertence ao novo genero *Schizotrypanum*, creado em virtude dos aspectos evolutivos especiaes deste flagellado. A especie foi dedicada ao director do Instituto de Manguinhos, o Dr. Oswaldo Cruz, sendo por isso denominado *Schizotrypanum cruzi* o parasito.

No organismo humano o protozoario é encontrado no sangue circulante e no interior dos tecidos. As formas da circulaçõ só abundam nos casos de infecçõ recente, unicos em que o diagnostico parasitologico pôde ser realizado pelo simples exame a fresco de gotta de sangue entre lamina e laminula. Nos casos chronicos da molestia os parasitos no sangue tornam-se de numero muito diminuto, exigindo, ahi, a pratica do diagnostico, sejam inoculados animaes sensiveis, principalmente cobaias. Estas, decorrido um prazo de tempo variavel, morrem da infecçõ e no pulmão são encontradas formas parasitarias.

As localizações do parasito no interior dos tecidos offercem importancia exce-

## — 6 —

pcional, apresentando o flagellado, nesse ponto, condições especiaes nunca observadas nos outros protozoarios humanos. Taes factos constituem aquisições do Dr. Gaspar Vianna, em estudos de histologia pathologica, e vieram trazer a mais poderosa base para os estudos clinicos que realisámos na molestia.

As sédes predilectas de localizações do parasito são constituídas pelo musculo cárdiaco, pelo systema nervoso central e pelo systema muscular estriado. No coração, o protozoario é encontrado no interior da propria cellula nobre, em quantidades variaveis. Não raro a substancia cellular é totalmente destruída, só sendo poupados a membrana e o nucleo, adherente este á face interna daquela.

Deste modo, grande numero de cellulas cardiacas fica transformado em verdadeiros cystos parasitarios, encontrados em toda a espessura do myocardio. Pelo seu lado o tecido intersticial apresenta phenomenos intensos de myocardite aguda ou chronica, conforme o caso clinico. Esta localisação notavel do protozoario, na qual o agente morbigenico vai abrigar-se no interior do proprio elemento funccional, destruindo-o directamente, vai reflectir-se, como veremos, na expressão clinica da molestia, em um dos seus capitulos mais interessantes.

No systema nervoso central, o parasito é encontrado em agglomerações, com numero variavel de unidades, em todas as zonas do neuraxe, no cortex cerebral, na protuberancia, no cerebello, na substancia branca central, nos nucleos cinzentos, no bulbo e na medulla, parecendo ser numa cellula da neuroglia a localisação inicial do flagellado. Em qualquer zona do encephalo ou de medulla, onde se localize, o parasito determina numerosos focos de infiltração leucocytaria, sendo encontrado o protozoario nos focos recentes e desapparecendo dos antigos.

Os musculos estriados constituem outra séde constante do parasito, localizando-se elle no interior da propria fibra estriada, occupando, ás vezes, toda a extensão della e destruindo o neurilemma.

Além dos systemas organicos referidos, e que são parasitados de modo quasi constante, o protozoario já tem sido encontrado nos testiculos, nos ovarios e nas capsulas supra-renaes.

Nestas localizações do interior dos tecidos o parasito se apresenta sob a fórma de organismos arredondados, munidos de nucleos e blepharoplasta, sem flagello e sem membrana ondulante. Nelle se observa aí grande actividade de multiplicação, sendo assim que se realisa o augmento numerico do protozoario no organismo infectado. E' de importancia referir que em muitos casos da molestia a pesquisa do parasito, ou seja pelo exame directo do sangue, ou por inoculação em animal, dá resultado negativo, e, realisado o obito, os estudos histopathologicos revelam o protozoario na intimidade dos tecidos. Esse facto, mais de uma vez verificado, parece indicar que o flagellado, dadas certas condições desfavoraveis do sangue, torna-se um histo-parasito obrigatorio.

Além das localizações referidas, o flagellado tem sido ainda encontrado, em diversas tentativas, no liquido cephalo-rachidiano, retirado por punção lombar em casos nervosos da molestia. Aqui, porém, o numero de parasitos é muito diminuto, sendo necessaria a inoculação em cobaia para o diagnostico.

#### RESUMO CLINICO DA MOLESTIA.

A nova entidade morbida transmittida pelo *Conorrhinus megistus* teve a denominação de *thyreoidite parasitaria*, lembrada pelo Professor Miguel Pereira e deduzida de uma das características anatomicas mais salientes dos doentes, qual seja

## — 7 —

a hypertrophia da glandula thyreoide. *Eschizotrypanose* foi o nome inicial, deduzido do genero *Schizotrypanum*. Finalmente, *trypanosomiase sul-americana* é denominada a molestia nas publicações estrangeiras.

As reacções morbidas que caracterizam a thyreoidite parasitaria apresentam-se sob duas modalidades, *aguda* e *chronica*, dependentes da intensidade dos elementos morbidos e do tempo de permanencia delles. Daí a primeira divisão da molestia, visto ser a segunda constituída pelos elementos da primeira, apenas attenuados ou modificados.

Quer se trate da infecção aguda ou infecção chronica, poder-se-á, em uma synthese pathogenica, comprehender o aspecto clinico geral da molestia como occasionado por grandes syndromes, dependentes ou de localizações do parasito em determinados systemas organicos, ou de influencias morbigenicas, provavelmente toxicas, sobre órgãos de função necessaria ao regular mecanismo da vida. Já nos referimos ás localizações do flagellado no systema nervoso, no coração e no systema muscular, estriado, dellas resultando syndromes nervosas e cardiacas da maior relevancia. Quanto á ausencia de uma syndrome muscular, será ella talvez explicavel pela menor importancia relativa do systema ou pela grande massa de elementos anatomicos que, em substituições funcçionaes, compensa ou pelo menos obscurece os maleficios aí occasionados pela presença do flagellado.

Das syndromes attribuiveis a influencias toxicas (com maior probabilidade a influencias mixtas) as mais notaveis são constituídas por insufficiencias ou por hyper-funções glandulares endocrinicas. Neste ponto poder-se-á dizer, sem exaggero, que essa molestia representa um mundo novo em pathologia, ou pela intensidade das perturbações occasionadas ou, principalmente, pela generalização dos processos pathogenicos a quasi todas as glandulas de secreção interna. E de tal constancia são os symptomas de insufficiencia ou de hyper-função observados, e tão uniformes nos diversos casos clinicos, que essa molestia importa num excellente processo experimental para o estudo, ainda obscuro em muitos pontos, do importante capitulo de physiologia das secreções internas. Nem haja a suspeita de que procuramos forçar a adaptação de factos á nova theoria pathogenica, deduzida de correlações funcçionaes obrigatorias, na saúde e na molestia, entre os organismos que constituem o systema autonomo das secreções glandulares endocrinicas. O que aí ha são novos factos confirmando a nova theoria, é a verdade da concepção pathogenica, encontrando argumentos na observação, é a logica da theoria obrigando a interpretar os casos clinicos de accôrdo com principios exactos nella estabelecidos. Além de que, não existem aqui hypotheses pathogenicas arbitrarías; todas as syndromes glandulares admittidas, que se evidenciam uniformemente em numerosos doentes, têm base analogica irrecusavel em grande numero de autopsias, nas quaes os elementos clinicos sempre encontraram justificativa em lesões profundas das glandulas de secreção interna: thyreoide, capsulas supra-renaes, hypophyse, ovarios.

Da uniformidade dos processos pathogenicos resulta, que na totalidade dos casos de thyreoidite parasitaria as mesmas syndromes glandulares se reproduzem. Certo, porém, em cada doente é variavel a intensidade de cada syndrome, o que permite, com o apparecimento de novas syndromes devidas a localizações inconstantes do parasito, possa a molestia ser dividida em fórmulas clinicas. Não é, aliás, sem repugnancia que fazemos grupos diversos denominados fórmulas clinicas, de aspectos morbidos entre si tão semelhantes. Julgamos bastante arbitraria uma systematica assim organizada e só a adoptamos pelas exigencias de methodo expositivo, affirmando nossa convicção de que, ao envez de fórmulas clinicas autonomas, só existem nesta molestia grupos symptomaticos diferentes.

Seja como fôr, dada a constancia, em todos os casos clinicos, das syndromes glandulares, pensamos que o estudo destes deverá constituir introdução ao estudo das formas clinicas, conforme plano esboçado para os trabalhos definitivos deste assumpto.

Descrevamos, em rapidos traços, as grandes syndromes glandulares na molestia.

## I — HYPO-THYREOIDISMO E HYPER-THYREOIDISMO.

A lesão do corpo thyreide constitue, sem duvida, um dos processos mebridos mais constantes na thyreoidite parasitaria.

Nos casos de infecção recente, com numerosos parasitos no sangue peripherico, a thyreide já se mostra, de regra, hypertrophiada. E, quando a hypertrophia não seja ainda exteriormente apreciavel, a lesão glandular expressa-se sempre na infiltração mucoides de tecido sub-cutaneo, característica de hypo-thyreoidismo, aqui mais accentuada do que em qualquer outra phase da molestia.

Nos casos de infecção chronica, em qualquer dos aspectos clinicos da molestia, a hypertrophia da glandula é sempre mais consideravel, ao passo que a infiltração mucoides do tecido sub-cutaneo, esboço de myxedema, é sempre menor, havendo mesmo ausencia absoluta de myxedema nas infecções de longa data.

Tanto na infecção aguda quanto na infecção chronica relativamente recente, existe, pois, um dos elementos mais constantes de hypo-thyreoidismo, qual seja a degeneração ou infiltração mucoides do tecido sub-cutaneo. São casos de hyper-thyreoidismo anatomico com hypo-thyreoidismo functional. Nelles a função glandular não é eliminada, senão apenas diminuida, o que leva a incluir taes doentes na série myxedematosa, representando elles casos clinicos de hypo-função relativa.

Do tubo digestivo do hematophago, depois de processos evolutivos que referimos em trabalhos anteriores, o parasito passa para as glandulas salivares, sendo inoculado com pequena quantidade de um liquido hyalino, excretado no momento da picada e que parece ser anesthesiante.

De facto, as picadas do insecto são quasi indolores.

Nem todos os animaes parasitados, embora com numerosos parasitos no sangue peripherico, conferem aos hematophagos que nelles se nutrem a propriedade contaminante para novos animaes.

Alimentados em cobaias com as mais intensas infecções, os conorhinos não se tornam infectantes, condição que adquirem, quasi sempre, quando sugam o homem, com numero de parasitos incomparavelmente menor.

Isso indica que as formas sexuadas do protozoario são encontradas em maior abundancia no organismo humano do que no dos pequenos animaes de laboratorio, facto esse seguramente relacionado com a maior resistencia do homem á infecção pelo parasito.

Estudando minuciosamente a evolução do parasito no organismo do conorhino nelle verificámos duas modalidades bem distinctas, consistindo uma, a evolução asexuada, na simples multiplicação do parasito, identica á que se observa nos meios artificiaes de cultura e levando, com estadio, a formação de chritidias.

Esta multiplicação, que sempre se verifica quando o hematophago se alimenta de sangue parasitado, nenhuma importancia tem na transmissão do protozoario entre vertebrados.

Na outra evolução, asexuada, verdadeiro cyclo biologico do parasito, o ultimo termo é constituido por pequenos organismos afilados, com a morphologia typica de trypanosomos, e que são inoculados pela picada do insecto.

## — 9 —

Colhidos ao acaso nas residencias humanas das zonas contaminadas, a quasi totalidade de conorhinos nos apresenta flagellados no tubo digestivo ; cumpre, porém, observar que a propriedade de inocular a molestia só a possuem os insectos em cujas glandulas salivares forem encontrados parasitos com a morphologia typica de trypanosomos.

Os parasitos da maioria dos insectos, embora resultantes do desenvolvimento de formas parasitarias vindas de vertebrados, representam estadios chritidiaes não inoculaveis, do protozoario.

Estas noções relativas á etiologia da molestia tornavam-se preliminarmente indispensaveis aos estudos clinicos que passamos a referir.

## RESUMO CLINICO GERAL DA THYREOIDITE PARASITARIA.

A denominação de thyreoidite parasitaria, baseada num dos elementos morbidos mais constantes da molestia, foi lembrada pelo professor MIGUEL PEREIRA e aceita como feliz, visto caracterisar um facto saliente no aspecto exterior dos enfermos, qual seja a hypertrophia da glandula thyreoide.

Eschizotrypanose foi ainda outra denominação usada, deduzida do genero Schizotrypanum em que incluimos o parasito.

Eliminado daquelle genero a denominação de eschizotrypanose terá de desaparecer, tendo sido lembrada a de Koreo-trypanose (de Koreo — persevejo, e trypanose abreviação de trypanozomiasse,) pelo Dr. ADOLPHO LUTZ.

Adoptamos, para uso descriptivo, o termo de *thyreoidite parasitaria*.

As reacções morbidas que caracterisam a thyreoidite parasitaria apresentam-se sob duas modalidades, *aguda e chronica*, dependentes da intensidade dos elementos morbidos e do tempo de permanencia delles. Daí a primeira divisão da molestia em infecção aguda e infecção chronica, não existindo entre as duas, cumpre declarar, differenças essenciaes, visto ser a segunda constituída pelos elementos da primeira apenas attenuados ou modificados.

Quer se trate de infecção aguda ou de infecção chronica poder-se-á, numa synthese pathogenica, comprehender o aspecto clinico geral da molestia como occasionado por grandes syndromes, dependentes ou de localizações do parasito em determinados systemas organicos, ou de influencias morbigenicas, provavelmente toxicas, sobre órgãos de função necessaria ao regular mecanismo da vida. Já nos referimos ás localizações do flagellado no systema nervoso, no coração e no systema muscular estriado, dellas resultando syndromes nervosas e cardiacas da maior relevancia.

Quanto á ausencia de uma syndrome muscular, será talvez explicavel pela menor importancia relativa do systema ou pela grande massa dos elementos anatomicos que, em substituições funcçonaes, compensam ou pelo menos obscurecem os maleficios occasionados aí pela presença do flagellado.

Das syndromes attribuiveis a influencias toxicas (com maior probabilidade a influencias mixtas) pela ausencia de verificações do parasito nos órgãos respectivos, os mais notaveis são constituídos por insufficiencia ou por hyperfunções glandulares endocrinicas.

Nesse ponto poder-se-á dizer, sem exaggero, que essa molestia representa um mundo novo em pathologia, ou pela intensidade das perturbações occasionadas ou, principalmente, pela generalisação dos processos pathogenicos a quasi todas as glandulas de secreção interna.

E de tal constancia são as syndromes de insufficiencia ou de hyperfunção observadas, e tão uniformes nos diversos casos clinicos, que essa molestia importa

num excelente processo experimental para o estudo, obscuro em muitos pontos, do importante capítulo de physiologia das secreções glandulares endocrínicas.

Da uniformidade dos processos pathogenicos resulta que na totalidade dos casos de thyreoidite parasitaria as mesmas syndromes glandulares se reproduzem.

Certo, porém, em cada doente é variavel a intensidade ou a predominancia das differentes syndromes, o que permite, com o apparecimento de novas syndromes devidas a localizações inconstantes do parasito, seja possivel dividir a molestia em diversas formas clinicas.

Aliás não é sem repugnancia que fazemos grupos diversos, denominados formas clinicas, de aspectos morbidos entre si tão semelhantes.

Julgamos bastante arbitraria uma systematica assim organizada e só adoptamos pelas exigencias do methodo expositivo, expressando nossa convicção de que, ao em vez de formas clinicas, autonomas, só existem nessa molestia agrupamentos symptomaticos differentes.

Seja como fôr, dada a constancia, em todos os casos clinicos, das syndromes glandulares, pensamos que o estudo destas deve constituir introdução ao estudo das formas clinicas, conforme plano esboçado para o trabalho definitivo e que seguimos' nessa exposição.

Refiramos, pois, rapidamente, as grandes syndromes glandulares na molestia.

## I — HYPO-THYREOIDISMO E HIPER-THYREOIDISMO.

Entre os processos pathogenicos da thyreoidite parasitaria nenhum existe mais constante do que a lesão do corpo thyreoides, cuja hypertrophia foi denominada pelo professor Miguel Couto, o sello da molestia.

Nos casos de infecção recente, com numerosos parasitos no sangue, de regra a thyreoides já se mostra hypertrophizada. E quando a hypertrophia não seja ainda exteriormente apreciavel, a condição morbida da glandula expressa-se de modo irrecusavel, na infiltração mucoide do tecido cellular sub-cutaneo, signal de hypothyreoidismo aqui mais accentuado do que em qualquer outra phase da molestia.

Nos casos de infecção chronica, ainda em crianças e cujo diagnostico exige inoculação em cobaya, a hypertrophia da glandula é sempre mais consideravel, de regra apreciavel á simples inspecção visual.

Ao contrario, a infiltração mucoide do tecido sub-cutaneo, esse esboço de myxedema, é sempre menor.

Finalmente, dos individuos adultos, cuja infecção vem desde os primeiros annos, ora apresentando bocios volumosos, ora com pequenas hypertrophias da glandula, a infiltração mucoide desaparece, embora nellas permaneçam outros signaes de hypothyreoidismo.

Assim, pois, na infecção aguda e na infecção chronica relativamente recente o hypothyreoidismo se expressa em um de seus elementos principaes a infiltração mucoide.

São casos de hyperthyreoidismo anatomico com hypothyreoidismo funccional, nos quaes a função da thyreoides é apenas parcialmente attingida, ficando, por isso, taes doentes muito distantes da verdadeira cachexia pachydermica de Charcot ou mesmo dos casos classificaveis no myxedema incompleto ou myxedema frusto.

Representando uma syndrome de insufficiencia relativa, taes casos pertencem á série myxedematosa, em opposição a outros, de hyperfunção tambem relativa, pertencentes á série basedowiana.

## — 11 —

Isso diz respeito á maioria dos casos clinicos ; fatal seria, porém, que no processo morbido sobre a thyroide houvesse grãos de intensidade, o mesmo devendo verificar-se no aspecto clinico do hypothyroidismo.

Assim é de facto, e ao lado daquelles casos de insufficiencia attenuada, de infiltração mucoide ou outros signaes do myxedema, outros existem nos quaes a função thyreoidiana foi profundamente attingida. Nestes, além da característica anatomica do tecido cellular ser mais accentuada, outros signaes existem do myxedema, entre elles a queda dos pelos, a pelle de pergaminho, descamação da epiderme, perturbações para o lado do esqueleto e, quasi sempre, notavel deficiencia intellectual.

São casos bem característicos do hypothyroidismo e nelles, ao em vez de hypertrophia, temos geralmente observado a atrophia da glandula.

Ainda aqui, nos casos extremos, tudo expressa uma hypofunção, nunca havendo athyroidismo, do qual deveria resultar o myxedema completo, jamais observado na molestia.

Tanto mais accentuada a infiltração mucoide do tecido cellular quanto mais recente a infecção. E porque desaparecida nas infecções de longa data, justamente quando os processos anatomicos glandulares parecem mais intensos?

Duas hypotheses nos parecem applicaveis á interpretação desse ponto : Ou, de reacções anatomicas da propria glandula resultam compensações funcçionaes que vêm attenuar a syndrome de hypothyroidismo, ou, com maior probabilidade, aquellas compensações advêm de processos reaccionarios occorridos em outros departamentos desse organismo physiologico que é constituido pela glandula de secreção interna. E esta ultima hypothese parece confirmada no facto de haver em taes doentes a predominancia de outras syndromes glandulares.

Ao lado do hypothyroidismo, mais frequente, collocam-se factos, bem evidentes, de hyperfunção glandular.

Recordar-se-á o professor Couto de nos haver lembrado, em Lassance, a conveniencia de observar si a syndrome de Basedow poderia figurar na thyreoidite parasitaria.

A maior affluencia de casos clinicos veio depressa confirmar aquella previsão, não nos tendo sido difficil colher bom numero de observações demonstrativas.

A hyperfunção da glandula, porém, não attinge aqui ao extremo de constituir casos typicos da syndrome de Basedow, sendo apenas observados, mais ou menos attenuados, alguns dos elementos daquella syndrome : exophtalmia ou olhar notavelmente brilhante, tremor generalizado, estados vertiginosos frequentes, tachycardia e hypertensão arterial. Hypertensão arterial, cupre notar, apesar de outros elementos presentes da molestia, que deveriam determinar uma condição opposta, o que faz com que aquella nunca atinja o alto gráo, da syndrome completa de hyperthyroidismo.

Na série basedowiana devem, pois, ficar incluidos os casos desse grupo, em opposição aos da série myxedematosa.

Não referiremos, neste paragrapho, outra syndrome provavel de hypothyroidismo, o « infantilismo », cuja frequencia na molestia é realmente impressionante.

Nelle, aqui quasi sempre do typo Larain, nunca myxedematoso, outros factores, além do hypothyroidismo, devem influenciar.

Deste ponto trataremos com minucias em proximo trabalho.

## II — HYPER E HYPO-OVARISMO.

Perturbações ovarianas, tambem de hyper e de hypo-função, constituem uma outra syndrome, quasi constante, nos doentes de thyreoidite parasitaria.

Antes que a observação clinica nos viesse trazer noções evidentes desse ponto, já diversas autopsias de mulheres, fallecidas com formas variaveis da molestia, haviam revelado grande frequencia de lesões, ás vezes profundas, dos ovarios. Mais tarde, e talvez devido áquella verificação inicial, as perturbações da função ovariana, em casos de thyreoidite, fundamente nos impressionaram.

De excepcional frequencia eram as metrorrhagias de intensidade ás vezes só comparavel ás que costumam ocasionar as neoplasias uterinas, não sendo raros tambem os casos de amenorrhéa.

Nossa ausencia absoluta de conhecimentos da especialidade não nos permittiu sequer esboçar esse importante capitulo da molestia, nem mesmo chegar á demonstração da existencia de uma syndrome ovariana. As perturbações poderiam correr por conta de processos inflammatorios banaes para o lado do aparelho genital, cumprindo, pois, trazer aos factos observados o seu verdadeiro determinismo. Aceitámos, por isso, com o maior agrado a intervenção de um illustrado collega e grande cirurgião mineiro, o Dr. Hermenegildo Villaça, que realisou em Lassance algumas pesquisas tendentes a esclarecer o assumpto.

Infelizmente a deficiencia de tempo não permittiu ao meu illustre amigo mais demorada observação e dos casos clinicos que lhe vieram a estudo em limitado prazo não poderá, naturalmente, chegar a conclusões definitivas.

Apezar disso, daquelles trabalhos resultou de indubitavel a existencia de uma syndrome ovariana, quasi sempre de hyper, muitas vezes de hypo-função.

Nas observações do Dr. Villaça, e tambem naquellas que vinhamos realizando desde muito, salienta-se a coexistencia de phenomenos intensos de hyper-ovarismo com deficiencia funcional da glandula thyreoide, ou a de phenomenos de hyperthyreoidismo com hypo-ovarismo bem accentuado.

Estes dados parecem confirmar a theoria de um antagonismo funcional thyreo-ovariano, admittido pela maioria dos physiologistas.

Aliás não é pequeno o numero de casos clinicos que se furtam áquella formula de correlação funcional, sendo quasi todos constituídos pela occorrença simultanea de hypo-ovarismo com hypo-thyreoidismo.

Taes excepções, porém, serão talvez explicadas pela interferencia de lesões parasitarias intensas sobre os ovarios, as quaes poderiam impossibilitar o antagonismo observado em numerosos casos.

Realmente, nas observações do Dr. Villaça ora as perturbações ovarianas são puramente funcionaes, nenhum processo anatomico existindo que possa explical-as, ora, ao contrario, são observadas nos ovarios varias lesões intensas, principalmente formações cysticas, o que se accorda com os dados fornecidos pelas autopsias. E a ausencia de processos inflammatorios banaes anteriores, o estado de integridade do resto do aparelho genital, alliados ás verificações anatomo-pathologicas, fazem ligar taes lesões a uma acção especifica do flagellado.

Como vêdes, é esse um ponto bastante complexo, cujo esclarecimento exige mais demoradas pesquisas. Do que ha feito, porém, resulta a existencia de uma syndrome ovariana, o que constitue condição pathogenica original da nova molestia.

#### SYNDROMES SUPRA-RENAES.

Nas infecções chronicas, de longa data, salienta-se, na facies dos doentes de thyreoidite parasitaria, uma pallidez bronzeadada especial, muito distincta da pallidez dos anemicos, e que foi comparada pelo professor Austragesilo ao colorido do bronze despolido.



## — 13 —

Tal aspecto expressará talvez uma hypergenese pigmentaria generalizada.

Ao lado destes, e talvez mais característicos, ficam os casos, aliás muito frequentes, em que na pelle, especialmente das faces, e na mucosa buccal, são observadas manchas escuras inteiramente identicas ás que caracterizam a syndrome classica de Addison.

A estes signaes anatomicos vêm alliar-se outros de natureza funcional entre elles a asthenia, perturbações circulatorias com notavel hypotensão, phenomenos dolorosos na região lombar com irradiações para o ventre, todos elles evidenciando a participação das capsulas supra-renaes no processo morbido. E realmente as verificações anatomico-pathologicas vieram amplamente confirmar os resultados da observação clinica, resultando, em quasi todos os casos autopsiados, lesões profundas das capsulas supra-renaes.

A natureza exacta de taes lesões, a parte que nellas tomam o parenchyma glandular e o tecido pericapsular, são factos que vão sendo agora estudados e sobre os quaes não possuímos ainda resultados definitivos.

No aspecto clinico figuram casos typicos de syndromes pericapsulares, associadas a phenomenos que indicam a hypofuncção do parenchyma; ou então, na ausencia de melanodermia com occorrença dos symptomas funcçionaes de insufficiencia da glandula, expressam-se syndromes capsulares puras.

Levemos salientar que em taes syndromes nunca é dado observar a intensidade de sympomas que caracterizam as profundas insufficiencias capsulares; aqui tudo indica a lentidão do processo pathogenico, até mesmo a associação frequente de melanodermia com os signaes de insufficiencia capsular, o que approxima, neste ponto, a thyreoidite parasitaria da tuberculose.

Em ambos, porque actuam de modo demorado, encontram-se syndromes pericapsulares associadas a syndromes puramente capsulares, havendo na thyreoidite phenomenos glandulares sem melanodermia apreciavel.

Não podemos entrar aqui em minucias sobre este interessante capitulo de pathogenia da nova molestia.

Possuímos dados clinicos que nos fornecerão, em trabalho ulterior, base sufficiente para algumas conclusões definitivas.

#### FORMAS CLINICAS DA THYREOIDITE PARASITARIA.

Da predominancia, nos casos clinicos, de algumas das syndromes referidas ou do apparecimento de novas syndromes resultam, como o dissemos, as bases para a classificação da thyreoidite parasitaria.

Entre as formas clinicas em que dividimos a molestia não existem, é certo, linhas divisorias bem nitidas.

Nos elementos ou nas syndromes constantes aquellas formas de algum modo se confundem, só havendo, para differencial-as, a predominancia de alguns elementos sobre os outros ou o apparecimento de elementos novos num conjuncto symptomatico, que em todos os casos se reproduz.

Dividimos a thyreoidite parasitaria em-infecção aguda e chronica, comprehendendo como infecção aguda os casos clinicos que apresentam parasitos no sangue peripherico, em numero bastante para serem apreciaveis pelo simples exame a fresco.

Desta condição resulta, em taes doentes, a presença de elementos morbidos agudos, salientando-se entre ellas a elevação thermica.

Differenças essenciaes de prognostico e tambem a predominancia da syndrome nervosa, levam-nos a subdividir em dois grupos os casos de infecção aguda.

Num delles a relação percentual de lethalidade é incomparavelmente maior e muito mais graves as consequencias futuras da molestia, pela permanencia de residuos anatomicos no systema nervoso central.

No quadro clinico deste grupo predominam signaes de meningo-encephalite aguda, sendo por isso, constituida a forma aguda meningo-encephalica pelos doentes desta especie.

No outro grupo figuram os casos agudos sem determinações para o lado do systema nervoso.

Nestes o prognostico é de regra, mais benigno, passando os doentes ao estado chronico no qual o individuo, si bem que em condição de inferioridade organica, pôde viver no gozo relativo das principaes funções.

Subdividimos, em trabalhos anteriores, a infecção chronica em 5 formas clinicas: 1.º — forma pseudo-myxedematosa; 2.º — forma myxedematosa; 3.º — forma cardiaca; 4.º — forma nervosa; 5.º — forma chronica com manifestações actuaes agudas ou subagudas.

Constituímos um grupo clinico dos casos de infantilismo, de bocios antigos e de outras condições morbidas consequentes a molestia, sob a denominação de phenomenos para-eschizotrypanosicos.

Esta systematica, que satisfazia ás necessidades iniciaes de exposição dos factos, terá provavelmente de ser modificada em alguns pontos afim de atender a acquisições novas de estudo e ainda pelas interpretações que mais demorado raciocinio vae trazendo aos factos clinicos.

Desde agora pensamos indicada, pela existencia de signaes clinicos notaveis e muito predominantes, a criação da forma *supra-renal*.

A criação de algumas das formas clinicas da molestia, na infecção chronica, fôra lembrada pelo illustre professor MIGUEL PEREIRA, em lição realizada sobre a thyreoidite e mais tarde em LASSANCE, quando lá nos foi levar os ensinamentos de sua experiencia.

### INFECÇÃO AGUDA.

Os casos de infecção aguda que até agora temos observado são constituidos por crianças na mais tenra idade, em regra, no primeiro anno da vida.

O numero de doentes desta cathogoria que nos tem chegado á observação representa uma parcella minima quando comparado ao da forma chronica da molestia.

Assim é que tendo podido estudar minuciosamente centenares de enfermos com as manifestações clinicas chronicas da molestia, na maioria delles verificando o parasito pela inoculação do sangue em cobaia, só conseguimos encontrar 20 e poucos doentes com a forma aguda da molestia.

Interpretavamos essa desproporção admittindo que, dado o aito indice epidemico da thyreoidite, a quasi totalidade de crianças fosse infectada nos primeiros tempos de vida, escapando, por isso, á observação as phases agudas da molestia.

Assim deveria ser realmente, porque em crianças mais desenvolvidas, nas zonas contaminadas, nunca faltaram os signaes da thyreoidite parasitaria, a que não escapa um unico individuo residente em casas de *barbeiros*.

Essa explicação, até certo ponto accetivel, não nos satisfazia por completo.

De observações e estudos recentes, porém, resultou esclarecimento mais razoavel desse ponto.

Assim é que podemos hoje quasi afirmar a transmissão hereditaria da molestia, baseado nos factos seguintes: uma criança de 20 dias apresenta-se a consulta com

## — 15 —

hypertrophía consideravel da glandula thyreoide, apreciada pela familia desde os primeiros dias de existencia extra-uterina do recém-nascido.

Examinando esta, encontrámos todos os outros signaes da molestia, sendo muito pouco provavel que se tratasse de uma infecção adquirida.

Muito mais demonstrativa, porém, senão decisiva, é a verificação de todas as lesões anatomopathológicas e a pesquisa positiva do parasito em 2 recém-nascidos fallecidos com 6 e 8 dias de vida extra-uterina, tendo ambos apresentado phenomenos convulsivos.

Tratava-se de um parto triplo de uma mulher infectada.

A primeira criança falleceu no 2.º dia depois do parto, sem que pudesse chegar a resultados demonstrativos; as 2 outras falleceram no 6.º e 8.º dia, sendo praticadas as autopsias e inoculadas cobaias que morreram com o desenvolvimento do parasito no pulmão.

No Instituto de MANGUINHOS serão realizadas as pesquisas do parasito nos tecidos, afim de definitivamente ficar demonstrada a transmissão hereditaria ou o contagio *in utero* da thyreoidite parasitaria.

Assim, pois, existindo a herança da molestia, como parece certo, não deve mais surpreender a existencia de poucos casos de infecção aguda, uma vez que as crianças da zona, quasi todas filhas de pais infectados, trazem do utero a infecção que deverá, por isso mesmo, apresentar uma marcha chronica.

Esta questão de transmissão hereditaria, de excepcional interesse, merecerá ainda nossa attenção.

O tempo de duração da phase aguda da molestia tem variado entre 10 e 30 dias.

Duas eventualidades ahi se verificam: ou terminam os casos pela morte ou passam á forma chronica pseudo-myxedematosa.

Terminação pela cura espontanea nunca observámos e nem acreditamos possivel, dada a natureza aqui dos processos morbidos.

O maior numero de obitos é fornecido pelos casos agudos com manifestações de meningo encephalite e estes, em nossas observações, têm sido verificados em crianças menores de um anno.

Nas crianças de maior idade, decorridos alguns dias durante os quaes observam-se parasitos no sangue peripherico, estes desaparecem, havendo de regra attenuação simultanea dos principaes elementos morbidos agudos.

De taes doentes, porém, a inoculação de sangue, até annos mais tarde, fornece resultados positivos.

Ou se trate de forma aguda com manifestações meningo encephalicas ou da forma aguda commum sem taes manifestações, a molestia é aqui caracterizada por um conjunto de symptomas absolutamente constantes e inconfundiveis com os de outras entidades pathologicas.

A symptomatologia geral destes casos é a seguinte: elevação thermica continua, persistente enquanto são vistos flagellados no sangue peripherico, attingindo a temperatura, nos casos mais graves, até 40 grãos e havendo, geralmente, na curva thermica pequenas remissões matutinas.

Aspecto *bouffi* dos mais característicos, com uma facies tumida, que dá, á distancia, quasi com certeza, a impressão da molestia. Hypertrophía constante da glandula thyreoide, verificada muitas vezes em crianças de 2 a 3 mezes de idade.

Sensação especial de crepitação quando se comprime a pelle das faces, signal este dos mais característicos e que aqui se apresenta com grande intensidade, indicando um processo de infiltração mucoide muito agudo do tecido cellular sub-cutaneo.

E' uma sensação similar a que se experimenta comprimindo a pelle dos myxedematosos typicos, della se diferenciando pela maior friabilidade.

A intensidade desse phenomeno e seu apparecimento precoce em crianças depois do inicio da infecção, faz delle, segundo o professor MIGUEL COUTO, um processo morbido exclusivo da thyreoidite parasitaria.

E' constante aqui o ingurgitamento ganglionar generalizado, sendo signal dos mais contantes a presença de numerosos ganglios de pequeno tamanho no pescoço, de ganglios mais volumosos nas axillas e nas regiões inguino-crurales.

A esplenomegalia constitue um outro signal sempre presente nesta, nunca attingindo, porém, o baço ás dimensões consideraveis que apresenta nos casos de molestia chronica.

Nunca falta tambem, nestes casos, o augmento de volume do figado, sendo mesmo esta viscera uma das mais intensamente at'ingidas pelos processos toxi-infecciosos da molestia.

Além destes signaes constantes, outros podem ser observados, dependentes da maior ou menor intensidade da infecção e das variantes de localização do parasito.

Assim é que nas formas meningo-encephalicas observam-se signaes classicos de meningo-encephalite aguda e, em outros casos graves, são apreciaveis signaes physicos de derramamentos nas cavidades do pericardio, das pleuras e do peritonio.

Praticámos diversas autopsias em casos de infecção aguda, dellas colhendo base anatomica para os factos clinicos desta e das outras formas da thyreoidite parasitaria.

Refiramos, em synthese geral, as lesões macroscopicas observadas: Em dois casos as autopsias foram realisadas em crianças de menos de 3 mezes, com a forma aguda meningo-encephalica e nellas verificámos grande derramamento citrino na cavidade peritoneal; numerosissimos ganglios engurgitados no mesenterio; fortes adherencias do epiploon ao figado; figado com augmento consideravel de volume, com degeneração gordurosa total, comparavel á dos casos graves da febre amarella; baço crescido e levemente granuloso. Derramamento abundante na cavidade do pericardio, — pericardite hemorrhagica; coração augmentado de volume com signaes de myocardite.

Hypertrophia sensivel da glandula thyreoide, cuja consistencia se mostrava resistente, numerosos ganglios miliares e outros mais volumosos no pescoço.

Na cavidade craneana: dura-mater muito congestionada; meningo-encephalite aguda bem apreciavel; congestão e espessamento das meninges internas; leptomeningite serosa; grande adherencia das meninges ao cortex.

Na cavidade medullar: liquido cephalo-rachidiano levemente turvo; congestão das meninges medullares.

Aí vêm referidos, de modo resumido, os factos relativos a uma das autopsias de creança de 2 mezes. Em outro caso, o de 3 mezes de idade, os factos anatomo-pathologicos eram semelhantes, havendo ainda a accrescentar o estado de degeneração profunda das capsulas supra-renaes.

Foi nos estudos histo-pathologicos destas autopsias que o dr. Gaspar Vianna realisou as interessantes verificações de localização do parasito a que nos referimos. Poude ainda verificar lesões profundas da thyreoide, constando principalmente de esclerose intensa da glandula.

E os casos autopsiados eram de creanças de 2 e 3 mezes, exclusivamente alimentadas pelo leite materno, sem jamais terem feito uso de agua e apresentando hypertrophia da thyreoide com lesões glandulares muito evidentes. Saliendo esse facto pelas relações delle com a etiologia do bocio endemico em nossos sertões.

## INFEÇÃO CHRONICA.

*Forma pseudo-myxedematosa.*

Neste grupo ficam incluídos doentes chronicos que representam, de algum modo, o primeiro grão da cachexia pachydermica de Charcot.

Desta, em taes casos, só existe a infiltração mucoide do tecido sub-cutaneo, infiltração pequena, que muito se distancia do verdadeiro edema solido da cachexia pachydermica.

Em taes casos predomina a syndrome do hypothyreoidismo, e, como a hypertrophia com lesão da thyreoidé não elimina della inteiramente a funcção, resulta, nos elementos da syndrome, uma expressão incompleta.

Do myxedema parcial, ou melhor, do aspecto levemente myxedema'oso observado nos doentes deste grupo, deduzimos a denominação de pseudo-myxedematosa para essa fórmula clinica, distinguindo-a assim da forma seguinte, na qual a syndrome de hypothyreoidismo se apresenta mais intensa.

Nesta forma incluem-se numerosos doentes dos quaes possuímos o diagnostico parasitológico.

Grande maioria dos casos clinicos que temos até agora observado pertence a este grupo clinico e é representada por creanças ou por individuos jovens de 15 a 18 annos, sendo raras nas zonas contaminadas crianças sem os signaes desta forma da thyreoidite parasitaria.

Não nos demoraremos em enumerar os signaes que constituem a symptomatologia deste grupo clinico.

A maioria de taes signaes faz parte da syndrome de hypo thyreoidismo que descrevemos anteriormente. Insistiremos apenas na hypertrophia constante da glandula thyreoidé, sempre acompanhada de pequena infiltração mucoide do tecido sub-cutaneo.

E' uma hypertrophia geralmente regular, attingindo de modo igual os lobos lateraes, menos vezes limitada a um lobo unico.

Não são raros os factos em que a lesão da glandula só se expressa n'uma saliência espherica na região do isthmo.

De absoluta constancia é tambem aqui a hyperplasia ganglionar generalizada, sendo, ainda de regra, observado grande augmento de figado, e, menos frequente, a esplenomegalia.

Seria impossivel constituir das perturbações funcçionaes de taes doentes um grupo uniforme, tão grande a variabilidade dellas.

São doentes de hypothyreoidismo e esta hypo-funcção glandular reflecte-se sobre os diversos órgãos e aparelhos, nelles perturbando o regular mecanismo physiologico.

Cumpré apenas salientiar, para o lado do systema nervoso, a frequencia de convulsões. E como em nossa observação sobre as convulsões de taes doentes tem actuado favoravelmente a thyreoidina, devemos interpretar aqui a syndrome convulsiva como expressando, talvez, o hypoparathyreoidismo.

Os doentes deste grupo são apyreticos, apresentando, de quando em vez, o que não é constante, pequenos incidentes de elevação thermica.

Expressarão taes incidentes crises de maior actividade do parasito num organismo desde muito infectado, ou serão reinfeccões?

A primeira hypothese nos parece mais accetavel, estando de accordo com o facto de possuímos, nestes doentes, uma alta relação percentual de verificações para-

sitológicas positivas; além disso, uma infecção nova deveria, com elevação thermica, determinar o apparecimento de outros elementos morbidos agudos.

Não são raras nestes doentes affecções oculares ou simples lesões indicativas de affecções agudas havidas nas phases iniciaes da molestia.

#### FORMA MYXEDEMATOSA.

Da maior intensidade de processos morbidos sobre a glandula thyreide resulta, como dissemos, um gráo mais elevado no hypo-thyreoidismo, expressando-se o facto, clinicamente, na accentuação do processo de infiltração mucoide do tecido cellular sub-cutaneo e no apparecimento de outros elementos do myxedema, ausentes do grupo anterior.

Para estes casos creámos a forma myxedematosa da molestia. Cumpre, porém, salientar a accepção um pouco arbitraria, que damos aqui ao vocabulo myxedema, com elle determinando especialmente o maior gráo de infiltração mucoide do tecido sub-cutaneo.

Os doentes da forma clinica anterior pertenciam apenas á serie myxedematosa ou hypothyreoidiana, só apresentando do myxedema a transformação especial do tecido sub-cutaneo. Os casos da forma myxedematosa estão muito mais proximos da verdadeira cachexia pachydermica, sendo talvez comparaveis os factos dessa cachexia strumipriva, consecutiva á pratica da thyreoidectomy total.

Os signaes clinicos desta forma, não fallando daquelles que caracterisam a molestia em todas as suas variedades, mas sim dos que correm por conta do elemento myxedematoso, dependem da epoca em que este teve seu inicio. Assim é que as perturbações para o lado da intelligencia são incomparavelmente mais profundas nos casos cujo myxedema vem das primeiras edades, nas quaes, além disso, são muito pronunciadas as perturbações do esqueleto.

No myxedema adquirido na idade adulta, de que temos algumas observações, sendo uma dellas altamente demonstrativa, as perturbações intellectuaes são menos accentuadas e são sempre ausentes perturbações para o lado do esqueleto. Mesmo aqui, os factos clinicos da syndrome myxedematosa que temos observado, muito se distanciam dos myxedematosos congenitos, sendo elles realmente casos de myxedema adquirido e consequente á lesão parasitaria da glandula thyreide.

#### FORMA CARDIACA.

Entre os factos histo-pathologicos mais notaveis da thyreoidite parasitaria figuram, sem duvida, as localisações do parasito no musculo cardiaco quer no homem, quer nos animaes de laboratorio, dentro da propria cellula cardiaca.

O elemento nobre do myocardio é, pela theoria myogenica — hoje preferida em physiologia cardiaca — a séde das principaes funcções do órgão, isto é, da « producção do estímulo contractil », da « excitabilidade », da « contractibilidade », da « condutibilidade » e da « tonicidade ». Lesado quanto o é pelo parasito, aquelle elemento, havendo ainda reacção inflammatoria do tecido conjunctivo intersticial, processos de myocardite intensos, fatal seria que na expressão clinica da molestia figurasse, ás vezes, de modo predominante, uma syndrome cardiaca. E assim é realmente, constituindo as perturbações do coração, na grande maioria dos doentes, um dos factos mais interessantes na historia clinica da molestia.

Entre taes casos alguns existem apresentando no rythmo cardiaco irregularidades de tal modo salientes e notaveis, que bem justificam a criação de um grupo clinico especial no qual sejam incluidos.

Certo, a grande maioria, senão a totalidade dos doentes de thyreoidite parasitaria, apresenta a syndrome, em grãos variaveis, de insuficiencia cardiaca, dada a localisação predilecta, e quasi constante, do protozoario pelo myocardio.

Tal insuficiencia, porém, figura, na symptomalogia geral do caso clinico, ao lado de outras syndromes de insuficiencias ou de hyper-funcções glandulares endocricas, ao lado de perturbações funcçionaes de outros órgãos e aparelhos, sem constituir elemento mais saliente.

Nos casos, porém, de irregularidades do rythmo são ellas, quasi sempre, o facto mais facilmente apreciavel, que primeiro fere a attenção, salientando-se nos dados fornecidos pela semeiotica physica como elemento capital. Além de que, os factos de arhythmia do myocardio estão aqui ligados á attenção de algumas das principaes funcções do órgão, á produção do estímulo contractil, á excitabilidade ou á conductibilidade, funcções dependentes, no seu regular mechanismo, da integridade dos remanescentes, no coração, do tubo cardiaco primitivo.

Mais ainda, nas indicações immediatas trazidas ao prognostico nova justificativa encontra a criação da fórma cardiaca da molestia, porque os factos de perturbações profundas do rythmo cardiaco, reflectindo, de regra, processos intensos de myocardite, fazem prever o desenlace fatal por asystolia aguda, conforme algumas observaões que possuímos.

Desde o inicio de nossas pesquisas clinicas a arhythmia cardiaca em individuos jovens, sem qualquer signal de esclerose generalizada, sem symptomas de processos inflammatorios para o lado dos rins, fundamente feriu nossa attenção.

E eram numerosos os casos clinicos dessa natureza que se apresentavam á nossa observação em espaço de tempo relativamente pequeno e numa população diffusa.

Certo, fóra da condição epidemiologica das regiões em que trabalhamos, em idades distantes da velhice, jamais haviam sido observadas, em numero tão elevado, perturbações do rythmo cardiaco.

Em taes doentes verifica-se sempre a coexistencia dos outros signaes clinicos da molestia, entre elles, de modo constante, a hypertrophia da thyreoidite.

Ligar, porém, sem base anatomica decisiva, a syndromé cardiaca á infecção pelo flagellado fóra concluir, talvez, sem elementos sufficientes de convicção.

Dessa duvida nos veiu retirar a primeira autopsia de um caso agudo da molestia, revelando as notaveis localisações do parasito dentro da cellula cardiaca e os phenomenos de myocardite intersticial.

Mais tarde, nova autopsia de um individuo, fallecido em crise de asystolia aguda, tendo apresentado em vida as mais consideraveis perturbações do rythmo cardiaco, com extra-systoles em grande numero e constantes atravez longos dias de observaões, veiu esclarecer definitivamente o mechanismo pathogenico e dos phenomenos cardiacos em taes casos, porquanto, nos estudos histopathologicos, numerosos parasitos foram encontrados no myocardio, aí determinando processo intenso de myocardite.

Taes verificações, no homem, foram amplamente repetidas pelo Dr. GASPAR VIANNA e depois confirmadas nas autopsias de cobaias, animaes estés que apresentam, de modo constante, a localisação do flagellado no coração. Dest'arte adquiria base anatomica irrecusavel a criação da forma cardiaca da molestia.

Das propriedades do musculo cardiaco as que se mostram, na thyreoidite parasitaria, principalmente affectadas são a excitabilidade e a conductibilidade, segundo numerosas observaões que até agora possuímos.

Nas perturbações da excitabilidade incluímos as extra-systoles, que aqui se apresentam com frequencia desusada, sob modalidades invariaveis. Encontram-se

extra-systoles bem caracterisaveis como de origem auricular e outras, cuja razão é ligavel a um estímulo contractil prematuro occorrido em zona ventricular.

No ponto de vista da frequência ou de occorrença de extra-systoles num dado espaço de tempo, observam-se os aspectos mais variaveis. Quando pouco frequentes, ellas se intercalam entre séries de systoles normaes, sendo o numero destas as mais das vezes variavel.

Não raro, porém, observam-se factos em que as extra-systoles surgem sempre após um mesmo numero constante de systoles normaes, havendo portanto aí uma irregularidade regular na perturbação do rythmo, isto é, uma allorhythmia. Nos casos de extra-systoles mais frequentes, são observaveis os aspectos de bigeminismo, de tri ou de quadrigeminismo, cardiacos, caracterisados pela successão á uma systole normal de 2 ou 3 extra-systoles, entre si regulares no momento do cyclo cardiaco e no poder de repercussão sobre o pulso radial.

A efficacia das extra-systoles na producção do pulso offerece tambem grandes variantes : ou as extra-systoles não se reflectem no traçado esphygmographico e nem são percebidas pela apalpação, constituindo-se assim a falsa intermittencia cardiaca, reconhecivel pela auscultação simultanea do coração ; ora na phase diastolica no traçado esphygmographico é encontrada uma elevação, de altura variavel, representativa da extra-systole cardiaca, havendo ainda, para expressal-a, uma leve sensação tactil pela apalpação do pulso.

Em alguns casos no traçado esphygmographico a elevação da extra-systole vem confundida com o dicrotismo normal, ampliando-o, de regra.

Notavel influencia exerce no apparecimento de extra-systoles a attitudo do doente. Em grande maioria de casos a maior frequência do phenomeno tem logar no decubito dorsal, devido a menor velocidade da corrente, sendo em grande numero as observações que possuimos de ausencia de extra-systoles na vertical e apparecimento dellas quando deitado o individuo.

Esse facto, aliás, de accordo com o referido na litteratura de extra-systoles, onde vem referida a maior frequência do phenomeno nos casos de menor frequência dos batimentos cardiacos. Em nossas observações, cumpre referir, quasi todas realizadas em doentes com profunda insuficiencia do coração, coexiste, de regra, o phenomeno de extra-systoles com augmento do numero de batimentos cardiacos, ao contrario do que acontece na producção do phenomeno por outros processos pathogenicos. E', de notar o facto da presença, quasi constante, de extra-systoles em doentes adultos e da ausencia dellas em crianças, principalmente nas de menor idade.

O doente mais moço em que observámos o phenomeno foi uma criança de 8 annos, sendo, neste caso, muito espaçadas as extra-systoles. Será necessario, para que a excitabilidade seja perturbada, um processo de myocardite chronica mais adiantada e profusa, ainda ausente nas creanças ?

Essa dependencia entre extra-systoles e a idade, a ausencia dellas em crianças, vem aliás referida na moderna litteratura sobre o assumpto.

E entretanto nas autopsias de creanças tem sido amplamente verificada, quando em adultos, a localisação do parasito na cellula myocardica e processos simultaneos de myocardite intersticial. Ausentes as extra-systoles, outros phenomenos cardiacos são observados nas crianças, entre elles uma irregularidade do rythmo, de que fallaremos em breve, e a mais accentuada insuficiencia.

Em seguida ao phenomeno de extra-systoles, attribuiavel a perturbações da excitabilidade, veem, por ordem de frequência, as irregularidades do rythmo expressivas de alterações na funcção da conductibilidade do myocardio.

Aquí são observados diversos grãos de perturbação da funcção, desde a deca-



dencia inicial della, revelada nos traçados jugulares pelo maior espaço medeando entre a elevação do pulso jugular e a do pulso carotidiano, até a eliminação completa, na qual o rythmo ventricular se torna independente do rythmo auricular.

Nas depressões iniciais da função é curioso observar os casos nos quaes, de espaço em espaço, nos traçados, uma systole auricular deixa de se transmittir ao ventriculo, ocasionando assim falhas intermitentes no cardiogramma e tambem no pulso radial. Dest'arte se constituem os numerosos casos de pulso relativamente lento, com numero de pulsações entre 40 e 50, que observámos quasi diariamente na zona de nossos estudos.

Mais lesado o feixe de HTS, perturbada daí mais profundamente a conductibilidade do musculo, resultam os casos de bloqueio cardiaco, verdadeira syndrome de STROCKS-ADAMS, nos quaes nem faltam as perturbações nervosas concomitantes.

Possuimos até agora, de bloqueio cardiaco com numero de sytoles ventriculares abaixo de 30, cinco observações demonstrativas. De perturbações da conductibilidade nos estadios iniciais, o numero de doentes observados é já bastante numeroso e em todos elles os traçados simultaneos do pulso jugular, dos batimentos da ponta do pulso radial, expressam, com a maior evidencia, a natureza exacta do phenomeno.

E' curioso referir a constancia de *extra-systoles* nos casos morbidos com perturbações da conductibilidade. Nas observações, que possuimos de bloqueio, são encontradas tambem *extra-systoles*, auriculares e ventriculares.

Essa coexistencia de perturbações da excitabilidade e da conductibilidade do myocardio se relaciona, segundo modernos physio-pathologistas, com as lesões dos remanescentes de tubo cardiaco primitivo.

Devemos afirmar que em todos os doentes com esses e outros phenomenos cardiacos observados existem, simultaneamente, os elementos morbidos caracteristicos da thyreoidite parasitaria. Além de que, nessas formas cardiacas possuimos elevado numero de verificações do diagnostico parasitologico, tendo ainda, para baseial-as, as curiosas aquisições histopathologicas referidas.

Uma outra alteração do rythmo cardiaco, mais vezes observada em creanças e nellas bastante frequente, é a irregularidade dos seios venosos (*sinus irregularities* MACKENZIE) ligavel, segundo MACKENZIE, a perturbações do *vago*. Será esse aqui o mecanismo pathogenico do phenomeno ou devemos de preferencia, consideral-o como resultante de lesões do myocardio, tão intensas e generalizadas em creanças quanto em adultos ?

Observações proximas, finalmente, nas quaes a forma ventricular do pulso jugular, a natureza da arhythmia, nos fazem classificar o phenomeno como *rythmo nodal*. E taes casos são em numero bastante elevado, o que não admira, dada a abundancia de casos clinicos com a forma cardiaca da molestia.

Não deve surprehender sejam aqui referidas tantas variantes de irregularidades do rythmo do coração, visto como, para justifical-as, existe grande numero de verificações histo-pathologicas do parasito no myocardio, aí determinando processos inflammatorios de tal modo intensos que fartamente explicam os factos de semeiotica referidos.

#### FORMA NERVOSA.

Estudos histo-pathologicos realizados em diversas autopsias de individuos que apresentavam syndromes nervosas profundas, simultaneamente com os outros elementos morbidos da thyreoidite parasitaria, vieram revelar localizações do parasito no systema nervoso central e lesões da maior intensidade por elle aí occasionadas.

Vinhamos, desde a phase inicial de nossos estudos clinicos, observando numerosos casos de affecções organicas profundas do systema nervoso e coexistentes em enfermos com a symptomatologia geral da nova molestia.

O alto coeeficiente de syndromes nervosas nas zonas de nossos estudos, os numerosos casos de paralyrias, de aphasias, de idiotia, observados principalmente em creanças ou em individuos com infantilismo, constituirá, desde o inicio, uma de nossas maiores surpresas clinicas, indicando ao mesmo tempo a alta importancia pathogenica do parasito, caso fosse possivel demonstrar ser elle o agente etiologico de taes phenomenos.

A uma tal hypothese eramos naturalmente levado pela coexistencia, nos doentes referidos, de outros signaes clinicos da molestia, pelo resultado negativo de todas as pesquisas destinadas ao encontro de outro factor etiologico, especialmente de syphilis: reacção de Wassermann negativa, signaes physicos ausentes, dados anamnesticos bem claros, tudo excluia a interferencia do treponema em taes factos.

E tambem qualquer outro elemento etiologico, toxico, infectuoso ou hereditario, incidentes traumaticos da gestação, parto prematuro, etc., tudo era excluido na interpretação dos casos nervosos.

A primeira autópsia de creança, fallecida com signaes de meningo-encephalite aguda, veio trazer base anatomica definitiva ás nossas observações clinicas e justificar a creação da forma nervosa da molestia.

A principal caracteristica anatomica das localisações do parasito no systema nervoso central e das lesões por elle aí produzidas é serem em focos multiplos, esparsos em diversas zonas do encephalo, no cortex, nos nucleos centraes, na protuberancia, no bulbo, etc.

E esta multiplicidade de localizações bem se expressa nas variantes com que se apresenta a syndrome nervosa nos casos clinicos.

Entre as perturbações motoras a modalidade mais vezes observada é a diplegia cerebral, na qual, de regra, predominam os phenomenos espasmodicos sobre os paralyticos.

Taes diplegias, porém, geralmente consequentes a infecções adquiridas nos primeiros tempos de vida (senão hereditarias) apresentam, no ponto de vista da intensidade e da extensão dos elementos morbidos, grandes variantes de aspecto.

Verdadeira serie progressiva, na intensidade e generalisação das perturbações motoras, é constituida pelos casos de diplegia. Desde as simples dysbasias bilateraes, expressivas de residuos anatomicos consecutivos a lesões de pequena extensão e pouco profundas, até as formas de rigidez generalizada, numerosas intermediarias são observadas.

Casos existem nos quaes a syndrome de Little se expressa em todos os seus elementos, não lhe faltando a predominancia da contractura sobre a paralyisia, nem a generalisação dos phenomenos aos quatro membros e ao tronco.

Em taes syndromes, porém, faltam os factores etiologicos da molestia de Little: o nascimento prematuro, os accidentes do parto e da gestação, a evolução regressiva e a conservação relativa da intelligencia. O que aí existe e de modo constante, são os signaes clinicos da molestia, predominando entre elles a thyreoidite parasitaria.

Nesta e em outras modalidades de affecções nervosas os dados anamnesticos são muitas vezes unanimes em referir o inicio do facto morbido a incidentes agudos, provavelmente de meningo-encephalite, occorridos nos primeiros tempos de vida.

Casos, porém, conhecemos de localizações sem duvida primitivas do proto-

zoario no encephalo. seguindo a molestia, desde o inicio, uma evolução silenciosa. Uma doentinha desta especie foi observada pelo professor COUTO.

De grande frequencia nestas diplegias são os movimentos athetosiformes ou choreiformes, sendo os primeiros mais vezes observados e localizando-se quasi sempre nas extremidades dos membros superiores.

Grande numero de diplegicos apresenta contractura nos membros inferiores e só movimentos perversos nos superiores, de regra athetosiformes.

Por outro lado, nenhuma relação existe entre a intensidade do elemento espasmodico ou paralytico e os movimentos anormais, sendo frequentes os factos de athetose generalizada intensa com phenomenos de contractura muito attenuados.

Em muitos diplegicos, com a força muscular conservada, observam-se phenomenos cerebellosos bem evidentes, de modo a constituirem verdadeira syndrome cerebellosa.

E possuimos duas observações clinicas curiosas, nas quaes aquella syndrome foi notavelmente modificada, desaparecendo, numa dellas, pelas puncções rachidianas. Seria, pois, uma syndrome cerebellosa devida á hypertensão do liquido cephalo rachidiano, do qual já existem factos diversos na litteratura medica.

A intelligencia é sempre affectada nas formas nervosas da molestia, observando-se aí, na deficiencia intellectual, desde a idiotia mais completa até os simples estados cretinoides, não existindo relação obrigatoria entre a intensidade das perturbações motoras e o gráo de decadencia mental.

Assim, muitos casos clássificados na idiotia mais completa apresentam apenas leves perturbações motoras, expressas simplesmente em exaggero de reflexos tendinosos, em dysbasias, etc. ; ao contrario, casos existem de perturbações motoras profundas com relativa conservação da intelligencia.

Profundas são tambem nestes casos as alterações da linguagem, sendo numerosos os casos da aphasia, total. Esta, por outro lado, si bem que acompanhada quasi sempre de phenomenos motores, constitue, ás vezes, o phenomeno nervoso mais saliente, em doentes com perturbações quasi nullas da motilidade.

De grande frequencia são os phenomenos de paralytia pseudo-bulbar, ora presentes nos diplegicos, ampliando nelles a syndrome nervosa, ora constituindo manifestações paralyticas isoladas em individuos com outros signaes da molestia.

Alguns destes doentes são casos typicos da paralytia supra-bulbar, conforme os classificou o professor COUTO ; outros, porém, apresentam simples estados pareticos para o lado dos apparatus da mastigação, da phonação, da deglutição, da attitude normal da bocca, etc.

A interpretação etio-pathogenica de taes phenomenos paralyticos, supra-bulbares, é amplamente sancionada pela multiplicidade de focos que caracteriza a acção do parasito sobre o systema nervoso central.

Perturbações paralyticas para o lado do apparatus oculo-motor, affectando aí, ora musculos isolados, ora diversos musculos, e distribuidos nos dominios motores de um só par de nervos craneanos ou de diversos pares, constituem ainda frequentes determinações do parasito para o lado motilidade voluntaria ou reflexa.

Regra geral, as paralytias oculo-motoras acompanham manifestações paralyticas para o lado dos membros ; não são raros, porém, os casos em que as monoplegias oculares constituem as unicas perturbações motoras, as mais das vezes com perturbações da linguagem e da intelligencia.

Nos casos das affecções profundas do systema nervoso que referimos, observam-se, com maior ou menor frequencia, convulsões generalizadas, expressivas de lesões no cortex cerebral.

Outra modalidade da syndrome convulsiva é observada em doentes com os signaes clinicos de hypothyroidismo, sendo outro, seguramente, o seu mecanismo pathogenico.

Sobre as convulsões da ultima modalidade, actua quasi sempre, favoravelmente, a thyreoidina, pelo que devemos interpretar-as como signal de deficiencia da parathyreide.

Finalmente, manifestações mentaes de grande intensidade, crises delirantes, perturbações psychicas variaveis, acompanhadas de perturbações motoras ou isoladas em casos clinicos de hypothyroidismo, figuram ainda no quadro symptomatico da forma nervosa da thyreoidite parasitaria.

A maioria de observações que possuímos de diplegia cerebral é representada por creanças ou por individuos de maior idade com atrophia completa do desenvolvimento, apresentando alguns todos os caracteres do infantilismo.

Em taes casos o factor etiologico das profundas perturbações nervosas actuou tambem sobre o crescimento, sobre a intelligencia, sobre a evolução genital, etc., fazendo dos diplegicos outros tantos casos de infantilismo, de idiotia, de cretinismo ou de imbecilidade.

Praticámos diversas autopsias da forma nervosa, algumas com perturbações motoras das mais profundas, outras de idiotia, etc. As lesões anatomo-pathologicas observadas, as localizações histo-pathologicas verificadas inteiramente se accordaram com os signaes clinicos em taes doentes.

Impossivel fôra referir aqui os resultados de taes necropsias; dellas, porém, podemos deduzir a seguinte synthese das lesões do flagellado sobre o systema nervoso.

O parasito actua sobre as meninges e sobre a substancia nervosa; ao contrario, porém, do que acontece no geral dos casos clinicos de meningo-encephalite por outras infecções, nas quaes o processo morbido na substancia nervosa é continuação do que affecta inicialmente as meninges, — aqui o processo meningeano e o que actua na substancia cerebral independem um do outro, como passamos a referir:

Nas meninges notam-se processos inflammatorios não ligados ás localizações do parasito, provavelmente determinados por toxinas.

Na massa nervosa, ao contrario, é verificada a presença do flagellado, inicialmente no interior das cellulas, aí se multiplicando e formando cystos parasitarios, nos quaes posteriormente tem logar a invasão de cellulas migradoras, de onde resultam focos numerosos de reacção inflammatoria.

Si o fóco é novo, observa-se nelle o parasito, desaparecendo elle dos focos antigos.

Aqui, portanto, o processo de encephalite corre por conta de localizações iniciaes do protozoario, acompanhadas, nas formas agudas, de phenomenos meningeanos, isoladas nos casos nervosos de evolução chronica desde o inicio.

Não nos permite a deficiencia do tempo discutir aqui outros capitulos da molestia, como sejam o infantilismo, a condição morbida geral nos casos do bocio antigo, a polylethalidade familiar nas zonas contaminadas, etc.

Estes pontos vão ainda merecer nossa attenção demorada, em trabalhos futuros.

Procuerei, meus senhores, numa synthese geral sobre a epidemiologia e o aspecto clinico da thyreoidite parasitaria, encarar os pontos mais importantes, de modo a habilitar-vos para um juizo exacto sobre a importancia desse capitulo da pathologia tropical, ou melhor, da nossa pathologia.

Certo, não conseguimos, e nem conseguiremos, com a inefficacia de nosso

esforço pessoal, trazer esclarecimento amplo ao assumpto, que fornecerá grande riqueza de noções novas a pesquisadores futuros.

Encarando, nesta molestia, o lado puramente especulativo, os processos pathogenicos originaes que aí se encontram, as localizações notaveis do protozoario no interior dos tecidos, essas perturbações constantes e intensas para o lado do apparelho physiologico das secreções internas, desde logo ter-se-á ampla convicção do grande cabedal de conhecimentos novos com que podem illustrar a sciencia nacional pesquisas cuidadosas desse assumpto. Senão, considerai a fôrma cardíaca da molestia, na qual o parasito se localiza dentro do proprio elemento funcçional do myocardio, assim occasionando perturbações do rythmo relacionadas com propriedades physiologicas da unidade anatomica parasitada. Encontrará aí a nova theoria myogenica de physiologia cardíaca um dos seus melhores argumentos e no determinismo exacto dos phenomenos observados, na interpretação precisa do mecanismo pathogenico de factos tão notaveis, revelados pela semeiotica cardíaca, será encontrado, talvez, o esclarecimento de pontos ainda obscuros em cardio-pathologia.

Considerai tambem a fôrma nervosa, com as localizações do parasito na propria substancia encephalica, ou medullar; com seus processos anatomicos profundos, com a sua diffusão em todas as zonas do nevraxe. Tudo isso reflectindo-se em perturbações intensas da motalidade, da linguagem, e da intelligencia, promettedo farta massa de conhecimentos relativos á physiopathologia nervosa; considerai os grandes interpretação necessaria dos casos de infantilismo, em cuja genese, acreditamos, ter-se-á que admittir a intervenção de varios factores, daí resultando, talvez, na syndrome morphologica um typo algum tanto diverso dos typos classicos de Brissaud e de Lorain; considerai tudo isso e outros pontos que não me demoro em accentuar, syndromes glandulares, onde, em processos reaccionarios, vêm reflectidas as correlações funcçionaes entre os órgãos de um systema physiologico autonomo; considerai a para avaliar quanto deve seduzir a atenção dos estudiosos e estimular a energia dos pesquisadores este novo capitulo das sciencias medicas.

No ponto de vista pratico, para salientar os maleficios da molestia, lembraremos, na fôrma cardíaca, essa condição quasi universal de insuficiencia circulatoria nas zonas fortemente contaminadas; lembraremos, na fôrma nervosa, o grande numero de monstros, reduzidos á condição miseravel de paralyticos, de idiotas e de dementes; lembraremos, nas grandes syndromes glandulares, o total desequilibrio da vida organica, inutilizando o homem para o trabalho productivo e furtando-lhe o gozo de viver; lembraremos, no infantilismo, a deficiencia mental e a inferioridade physica de um grande povo; lembraremos, em todas as fôrmas clinicas da molestia, principalmente na fôrma aguda meningo-encephalica, a polylethalidade familiar, obstando o augmento natural e progressivo da população em vastas regiões do paiz; lembraremos, finalmente, em synthese, que, localizando-se em órgãos essenciaes á vida e nelles determinando lesões anatomicas que se reflectem em profundas alterações funcçionaes, o parasito occasiona um alto coefficiente de mortalidade nas zonas onde grassa endemicamente a molestia. Além de que, minando lentamente o organismo humano e nelle produzindo uma queda progressiva da vitalidade, tornando o individuo incapaz para o trabalho e perpetuando-se, talvez, por transmissão hereditaria, em gerações successivas de homens inferiores, a thyreoidite parasitaria crea, em vastas regiões de Minas Geraes e de outros Estados do Brasil, uma população de degenerados, certamente inaproveitaveis na evolução progressiva do paiz.

Mais ainda, regulado o indice endemico pela proliferação e pela diffusão illimitadas de um insecto, cuja actividade reproductora é das mais intensas e cuja habitação constante são os proprios domicilios humanos; não podendo, nas casas infes-

tadas escapar um unico individuo ás picadas contaminantes, a extensão e a intensidade endemica serão, por isso mesmo, immensas em algumas zonas, especialmente entre as populações ruraes. Poder-se-ia, para formular uma idéa sobre a devastação dessa molestia, imaginar a syphilis grassando sob a fórma epidemica como um agente transmissor domiciliario e abundante, fatalmente attingindo todas as crianças em casas infectadas. E não haverá, de certo, que arguir o paralelo do exaggerado, porquanto as determinações organicas mais graves da syphilis não excedem seguramente as da thyreoidite parasitaria.

São ainda deficientes os dados que possuímos sobre a distribuição geographica da molestia. Temos recebido, de varios pontos do paiz, de diversos Estados, o insecto transmissor ; a existencia, porém, deste não importa fatalmente na do mal, porquanto os conorrhinos de diversas regiões podem não possuir a propriedade de inocular o germen. Tambem a presença de culicidas transmissores em qualquer zona não autoriza a consideral-a, desde logo, como sujeita a epidemias de impaludismo. O hematophago é apenas um dos factores epidemiologicos, sendo necessaria, para que a molestia exista, a presença, no organismo do insecto ou no de animaes sensiveis, do outro factor, que é, no caso, o hemo-flagellado.

Em vastas regiões de Minas, aí comprehendidos centros populosos, grandes cidades, conhecemos, de observação pessoal, os terriveis efeitos da thyreoidite parasitaria. Os vastos municipios de Sete Lagoas, Curvello, Montes Claros, Bocayuva, Paracatú, S. Francisco e até Grão Mogol e Rio Pardo, nas regiões limitrophes com a Bahia, nos forneceram a grande somma de observações clinicas que possuímos. Em todas ellas o hematophago é encontrado nas cidades e nas populações ruraes, infelicitando toda aquella zona. De pontos do Oéste e do Sul de Minas temos recebido muitas collecções do insecto e estamos informados da existencia, em muitos delles, da thyreoidite parasitaria.

Na propria capital de Minas, que foi um dia grande fóco endemico do bocio, temos observado doentes da molestia, vindos de zonas proximas ou mesmo da população dos bairros pobres. E, si desapareceu dalli o bocio, como endemia intensa, foi exclusivamente pela extincção do insecto, substituidas as choupanas pobres pelas confortaveis residencias que não se prestam mais ao abrigo do hematophago. As condições mesologicas, a constituição chimica da agua, a natureza do solo, tudo permaneceu alli, só havendo desaparecido as choupanas de capim e de paredes esburacadas. E Bello Horizonte deixou de ser a terra de papudos para tornar-se um povo de sadios, de fortes, respirando vida e civilisação, progredindo de modo animador.

O Estado de Goyaz, pelo que sabemos, nas zonas limitrophes com Minas Geraes, apresenta condições epidemicas identicas, senão mais intensas, que aquellas das zonas de nossos estudos. Nada sabemos da existencia da molestia nos Estados de S. Paulo, Matto Grosso e Rio Grande do Sul ; neste ultimo, segundo nos informam, o insecto é encontrado nas regiões serranas. De S. Paulo e Matto Grosso temos recebido o insecto.

Não devemos e nem nos cumpre formular a respeito do assumpto planos prophylaticos. Isso exige estudos demorados e conhecimento preciso sobre a distribuição geographica da molestia. O nosso papel de pesquisador só nos faculta apresentar aos poderes publicos da Nação, ás autoridades da administração sanitaria e á classe medica, conclusões scientificas que vêm acompanhadas de documentos irrecusaveis. Nem nos presumimos com autoridade necessaria para levar ao espirito esclarecido dos estadistas do meu paiz a convicção nas consequencias praticas deduzidas de nossos estudos ; ser-lhes-á bem facil, aproveitando a capacidade de eminentes profissioaes, colher factos, informações exactas e definitivas. De nosso dever nos desobrigamos,

sem constrangimento, referindo a impressão de longos mezes de trabalho numa zona onde os casos clinicos se offereciam ao estudo em profusão excepcional.

Referir-me-ei, apezar disso, a alguns lados do problema que me parecem da maxima importancia. As zonas sertanejas de Minas vão sendo agora atravessadas pelas estradas de ferro e os proprios trabalhos de construcção determinam a formação de novos centros populosos, em logares até então deshabitados. Nestes, constituidos a principio de operarios das estradas de ferro e mais tarde de uma população adventicia, vinda de outras zonas, as casas são quasi todas de construcção primitiva. Pelo que muito depressa, o *barbeiro* invade, em centros, os domicilios humanos, constituindo-se assim novos focos epidemicos da molestia, endemica na população diffusa, dos naturaes da região. Deste facto temos exemplo saliente em Lassance, estação da Estrada de Ferro Central do Brasil, onde fizemos os nossos estudos. Assietimos o inicio de pequeno povoado e nessa época seria impossivel, nas casas recém-construidas, encontrar um unico hematophago transmissor. Decorridos dous annos, Lassance tornou-se um foco intenso da molestia, sendo hoje naquelle logar, rarisimas as casas pobre livres da infestação pelo insecto. Lá estiveram, em excursão, que se tornou notavel nestes estudos, os professores Miguel Pereira, Miguel Couto, Fernandes Figueira, Juliano Moreira e Austregesilo. Quizemos mostrar-lhes o *barbeiro* em seu « habitat » natural, o que nos foi muito facil, encontrando-o na primeira choupana em que penetrámos. Se me fosse ainda consentido, eu tomaria a liberdade de lembrar, aproveitando a minha observação medica, ao eminente engenheiro que dirige os destinos da Central, ao Exmo. Sr. Dr. Paulo de Frontin, de quem recebemos, seja dito em agradecimento, o mais valioso auxilio nestes trabalhos, eu lembraria a S. Ex. que a Central do Brasil vae se internando no Norte de Minas em zonas onde grassa intensamente a molestia, e que as residencias permanentes dos operarios desta via-ferrea, em zonas contaminadas, offerecem abrigo dos mais propicios ao insecto. Entre os trabalhadores da Central, nos filhos, principalmente, dos operarios desta Estrada, colhe-mos grande numero de nossas observações clinicas e pudemos observar muitos obitos, occasionados pela thyreoidite parasitaria. Medidas sanitarias nesse sentido, visando, sobretudo, modificar as condições de habitabilidade dos empregados da linha, importariam, sem duvida, em acto administrativo do maior proveito.

Apresentará, meus senhores, difficuldades invenciveis a campanha prophylactica salvadora, necessaria á solução deste alto problema de Estado?

Cumpre salientar que o principal facto epidemiologico da molestia é constituido por um insecto, companheiro constante do homem nos domicilios e, por isso mesmo, facilmente attingivel ás medidas de destruição. Recuar diante do inimigo tão mesquinho, deixar o campo livre á sua acção devastadora, fôra, sem duvida, a mais alta expressão da ausencia de energia em um povo civilisado. No continente africano, onde grassa endemicamente a lethargia dos pretos, molestia similar da nossa, a mosca transmissora vive no mundo exterior, o que torna de difficuldades quasi extremas a prophylaxia da molestia. E, apezar disso, as nações civilizadas da Europa, por interesses exclusivos de colonisação, cuidam do assumpto com o maior zelo, enviando ao continente africano, para colher noções scientificas e estudar a solução pratica do problema, missões de que tem feito parte os maiores vultos da sciencia mundial. E no caso só actuaem interesses de colonisação, notai bem!

Entre nós a iniciativa de medidas sanitarias justifica-se, sem duvida, em considerações bem mais elevadas: é o futuro de um grande povo que se deverá zelar; são deveres de humanidade e de patriotismo que devem actuar no espirito progressista dos homens de estado; é a vida humana, é progresso material, o aperfeiçãoamento de uma raça que degenera, o obstaculo ao trabalho productivo e á grandeza economica de

vastas zonas do paiz ; é, finalmente, o alto problema do povoamento do sólo por individuos fortes, tudo indicando a urgencia de medidas sanitarias capazes de attenuar a acção malefica do *Conorrhinus megistus*.

Agradecendo, Exmo. Sr. Presidente da Republica, a presença altamente honrosa de V. Ex. hoje nesta casa, eu tomo a liberdade de affirmar que della me advem a confiança animadora de que os poderes publicos de meu paiz, de accôrdo com as suas normas de alta politica, saberão zelar o interesse collectivo, voltando attenção valiosa para esse assumpto medico de real importancia pratica.

A V. Ex., Exmo. Sr. Ministro da Justiça e Negocios Interiores, a quem mais de perto devem interessar os factos referidos, eu me confesso summamente agradecido pela elevada distincção de ter querido conhecer nossos trabalhos.

Aos Exmos Srs. Ministros da Fazenda e da Agricultura igualmente apresento meus respeitosos agradecimentos, extensivos ao Exmo. Sr. Ministro da Viação, que aqui se faz representar.

O Dr. Carlos Seidl, digno Presidente effectivo da Academia cujo esforço effi- caz bem se reflecte na assistencia notavel desta sessão, eu protesto ainda meu reconhe- cimento.





Anno III

Janeiro e Fevereiro — 1912

Ns. 1 e 2

---

---

# ARCHIVO

DA

## Sociedade de Medicina e Cirurgia

DE

### São Paulo (Brazil)



SÃO PAULO

TYPOGRAPHIA DO «DIARIO OFFICIAL»

1912



«Dr. Vital Brasil :

«Abraços e agradecimentos sinceros.—Carlos Chagas.»

Dr. Victor Godinho,

«Abraços agradecidos. — Carlos Chagas.»

«Dr. Emilio Ribas, director do serviço Sanitário.

«Agradeço-lhe reconhecido a amistosa solicitude e m que  
tratou Chagas — Gonçalves Cruz.»

## O MAL DE CHAGAS

Conferencia realizada em São Paulo pelo dr. Carlos Chagas, a convite da Sociedade de Medicina e Cirurgia, sobre a tripanozomíase brasileira, e de sua descoberta.

Vimos a'tender ao honrosa convite da Sociedade Medico Cirurgica de São Paulo. Fazendo-o, mais que a tranquillidade de cumprir um dever, indeclinavel, experimentamos a grata impressão de um beneficio e sentimos a alegria imensa de uma aspiração realizada.

E assim é porque a permanencia de algumas horas entre os collegas paulistas, em quem desde muito, admiramos essa energia de trabalho e esta alma nova de progresso que se refletem aqui em todos os ramos da actividade medica, constitue, para nós outros, oportunidade feliz de apresentar-lhes homenagem muito sentida e de applaudir a grandeza de sua acção professional, que desejamos continuada e sempre próspera.

Ou seja numa hygiene publica modelar, fundamentada em solidas razões de sciência e obdiente aos modernos preceitos que a experimentação tem estabelecido, ou numa assistência hospitalar perfeita, exercitada com a maestria de profissionaes que sabem da arte a verdade ultima, eu na clinica privada e na medicina publica, beneficiando a vida e aperfeiçoando o homem; ou seja em institutos e laboratorios de medicina experimental que fizeram renome e cujas con-

quistas apreciamos com solidariedade e aplaudimos com entusiasmo, a alta cultura do médico paulista, o prestígio do seu saber, vêm de longe e correndo vantajosamente para este surto incomparavel de progresso e de civilização com que São Paulo tem glorificado o Brasil, prestigiado o seu nome e nobilitado a sua nacionalidade.

Além de que, meus illustres amigos, para com vós outros, os membros dessa sociedade medica, temos uma divida de gratidão, que embora insolvavel, da qual não podemos e nem queremos nos desobrigar, muito influenciou o nosso animo, indeciso ante a eminencia do vosso meio científico quando nos oferecistes a elevada honra de ser aqui ouvido. Fostes dos primeiros e dos mais generosos em levar os nossos trabalhos o beneficio dos vossos aplausos. E o fizeste de um modo excepcional, tornando-me membro honorario desta associação medica, exaltando me, deste modo, á dignidade que haveis, de justiça, confido já a muito raros entre os maiores dos médicos brasileiros. Não sei porque levastes tão acima de mim o vosso premio; sei, porém, que nenhum outro, obtido por identico motivo, mais nos valeu, que o vosso, em ufania e perdoavel orgulho profissional.

Ligado assim a este gremio de estudos, pela decisão de um juizo que tanto prezamos e que tanto nós enalteceu, expressamos hoje, aqui referindo os nossos trabalhos, o alto apreço que nos mereçe a sociedade medica cirurgica de S. Paulo e visamos demonstrar-lhes o maior reconhecimanto á sua generosidade.

Tive, nos trabalhos que vós levaram á conclusões definitivas sobre a nova ciencia humana, a colaboração effectiva e esforçada de companheiros do Instituto de Mangueinhos. Trabalhamos todos sobre a direcção de um mestre que nos conduziu, pela sabedoria de seus ensinamentos, aos resultados que ides apreciar. Si julgardes as nossas conclusões de valor pratico e de interesse scientifico, deveis, em boa justiça attribuilas todas ao esforço colectivo da escola de medicina experimental de que faço parte, porque de mim só existe ahí o pequeno contingente de um elemento minimo concorrente naquelle esforço.

**Como chegamos ao conhecimento da nova doença ?**

Façamos em rapido esboço, o historico do tripanosomiasse brasileira: encontramos o agente causador da molestia, primeiro, no intestino posterior do barbeiro, sub a forma de flagellados que poderiam ser incluidos no genero *critidia*. Suspeitando que taes parasitas podessem representar estadios de desenvolvimento de tripanosomas de vertebrados, colhemos alguns exemplares do insecto, que foram enviados ao Instituto de Manguinhos, das zonas de Minas onde trabalhavamos. No Instituto os insectos foram alimentados em saguis (*callithrix penicilata*) aparecendo um delles, dias depois, com tripanosomas no sangue e mostrando symptomas morbidos. Em experiencias multiplas verificamos, de modo indubitavel, que o barbeiro era o transmissor do tripanosoma, denominado então tripanosoma-cruzi, e demonstramos ainda a existencia de um verdadeiro ciclo evolutivo do parasita no organismo do insecto, que, deste modo, exercia o papel de verdadeiro hospedador intermediario do tripanosoma. Estudamos o protozoario no laboratorio, chegando ao conhecimento exacto de sua biologia. Até ahi porêm, nada sabiamos que indicasse a existencia de uma nova doença humana, ligada aquelle parasita. Voltando ao interior de Minas Geraes, nas regiões onde existia o insecto, e realizando observações e pesquisas em residencias humanas infestadas, fomos profundamente impressionados pela condição morbida geral dos individuos nos quaes verificavamos a presença de signaes clinicos que num conjuncto uniforme pareciam indicar uma nova doença, ainda desconhecida. Esta simples vista de espirito, alliada aos estudos anteriores do parasita no barbeiro e ao facto de ser este insecto um companheiro habitual do homem, de cujo sangue faz sua alimentação predilecta, nos levou a suspeitar de uma tripanosomiasse humana, tanto mais quanto entre os symptomas morbidos dos doentes referidos alguns existiam que auctorizavam semelhante julgamento. Dahi as nossas pesquisas iniciaes, relativas a descoberta de algum parasita sanguineo.

Nos doentes chronicos, que eram a grande maioria, nada obtivemos, a principio, de positivo, visto como nos limita-

vamos a exame de gota de sangue entre lamina e laminula. Haue, porém, oportunidade de examinar-mos uma criança em condição morbida, aguda e muito grave, com elevada temperatura. No sangue desta doentinha, de dois annos de idade, encontramos grande numero de flagelados, que facilmente identificamos ao tripanosoma transmittida pelo barbeiro, a animaes de laboratorio. Ficou assim descoberto o germe de uma nova doença humana. Na via que nos conduziu a semelhante resultado há de maior interesse a orientação inicial, trasida pelos estudos de um hematofago alimentando-se habitualmente no homem. E no insecto encontramos, não o tripanosoma com a morphologia que apresenta no organismo humano, porem, estadios evolutivos delle. Sem duvida este fact) não fica á isolado na litteratura médica, e poder-se-á ainda, seguindo identico método de pesquisas, chegar a novos e nhecimentos nes dominics da patologia humana ou da veterinaria.

O barbeiro como o dominam no interior de Minas Geraes, conhecido ainda pelas denominações vulgares de chuião e de fincãr, é um hemiptero do genero triatoma, anteriormente incluido, de modo improprio, no genero conrhints. A especie transmissora ou melhor, a principal transmissora da molestia, é o triatoma megistus. Será a unica? Acreditamos que não e possuímos actualmente dados de experiencias e de observações que nos levam a julgar extensiva a diversos, se não a todos os triatomas, a propriedade transmissora do tripanosoma-cruzi. Em relação ao triatomasordides os factos são mais positivos, tendo elle sido encontrado infectado, em residencias humanas, pelo meu companheiro de trabalho dr. Astrogildo Machado e sendo decisivas as observações epidemiologicas que o responsabilizam pela transmissão da molestia.

Mais ainda, em pesquisas recentes, verificamos a transmissão do mesmo tripanosoma, parasitando um tatu, pelo triatoma geniculatum. Este fact) é de alto interesse pratico, porque demonstra a existencia do parasita no mundo exterior, sendo abi o transmissor habitual uma outra especie de triatoma que ainda não adquirio habitos domiciliars, habitando as cavidades do sólo onde se encontra o vertebrado

parasitado. E que o parasita do tatu é identico ao do homem parece fora de duvida, visto possuir a mesma morphologia, as mesmas propriedades pathogenicas, e apresentar evocão semelhante no organismo de animaes de laboratorio, soffrendo no pulmão delles o mesmo processo de schizogonia que verificamos para o protozoario humano.

O barbeiro legitimo, conforme o denominamos em linguagem familiar, infesta, de preferencia, as residencias de



Fig. 1. *Conorhinus megistus* BURM. transmissor de *Schizotrypanum cruzi*.

Fig. 2. Cabeça do *Conorhinus*, vista de perfil, mostrando a tromba sugadora.

Fig. 3. Ultimo segmento abdominal ♂

Fig. 4. Item da ♀

ARCHIVO DA SOCIEDADE DE MEDICINA E CIRURGIA 39

construção primitiva, e aquellas cujas paredes apresentam numerosas fendas onde elle se occulta. Multiplica-se de um



Forma cardíaca—Volumoso bócio Autopsia.



modo proligioso, devido ás condições favoráveis de vida, sendo incalculavel o numero de insectos encontrados nas casas desde muito por elle habitadas. Ataca o individuo, de regra, á noite, durante o sono, podendo fazel o ainda durante o dia se, escudadamente, algum se encosta numa parede onde existam insectos. Transmite a molestia nos tres estadios de sua evolução, de larva, ninpha e insecto adulto. As larvas apresentam dimensões mínimas, o que facilita a sua condução em roupas, bagagens etc. e, deste modo, a diffusão da molestia. O triadoma alado pode viver, em condições normais de nutrição, mais de um anno, tempo este que adicionado á evolução do insecto, durante a qual é elle transmissor, perfaz um praso aproximado de dois annos para um unico barbeiro, que, deste modo representa um elemento epidemiologico de elevado poder, pela sua longa permanencia. Nas zonas rurais, dada a natureza de seus domicilios, são principalmente atingidas pela molestia. Cumpre, porém, affirmar que os centros populosos, mesmo cidades e casas relativamente confortaveis, não escapam á acção do hematofago, sendo ahí apenas mais baixo o indice endemico, escapando á infestação do insecto aquelles domicilios de construcção menos primitiva. O triadoma permanece no interior de uma casa, enquanto ahí existem habitantes; dos domicilios abandonados bem depressa os insectos alados vôm, a procura de alimentação, invadindo então as residencias mais proximas, até mesmo aquellas que não lhes offerecem abrigo propicio. Deste facto possuímos observação bem demonstrativa, tendo algumas vezes, surpreendido a penetração de barbeiros em nossas residencias de trabalho, vindos de cafúas proximas, recentemente abandonadas. Colhidos em residencias humanas os barbeiros mostram-se quasi sempre parasitados e são, de regra, infectantes. No organismo do insecto o protozario é encontrado no intestino posterior, ora sob a forma de criticidas, ora de criticidas e de tripanosomas adultos, sendo esta ultima condição a que autoriza concluir, desde logo, pela capacidade infectante dos insectos examinados

Não ha facilidade em verificar a presença do tripanosomas nas glandulas salivares do triatoma, o que conseguimos

raras vezes, notando então que ahí ficam collocados no tecido intersticial, entre as cellulas glandulares, de onde passam para o canal escretor que o conduz á tromba inculadora.

### Parasita

No organismo humano o tripanozoma cruzii só é encontrando em abundancia, no sangue periferico, durante a fase aguda da molestia. Neste caso, a observação delle é de extrema facilidade, realizada pelo exame microscopico de gota de sangue entre lamina e laminula. Rapidamente o flagellado diminui do sangue circulante, que se torna sem duvida, um meio nocivo á sua vitalidade. Nas formas chronicas de tripanosomiasis o protozoario é encontrando em maior abundancia na intimidade dos tecidos, sendo então necessario, para pesquisal-o, em vida, inocular em animais sensiveis grante porção de sangue do doente, tel quantidade diminuta de parasitas na circulação.

A evolução do tripanozoma, no organismo do homem, é realizada segundo duas modalidades distinctas; ora o flagellado penetra no interior dos tecidos, especialmente no tecido muscular, liso ou estriado, e ahí, arredondando-se, soffre divisões binarias successivas, que levam a formação de numerosas unidades aflagelladas; ora, no tecido pulmonar, o parasita se divide de modo mais regular, sempre em oito unidades, entre si eguais.

Consideramos a primeira das modalidades evolutivas como representando a multiplicação das formas parasitarias indifferentes, della resultando o augmento numerico do parasita no sangue; a segunda modalidade, no pulmão, representa, a nosso vêr, a multiplicação das formas sexuadas do tripanozoma. Os parasitas resultantes da multiplicação na intimidade dos tecidos, a principio só possuem nucleo e blepharoplasto; tornando-se depois flagellados e caem na circulação. Quanto ás formas evolutivas do pulmão estas, por sua differenciação biologica, collocadas, talvez, duma hierarchia de função mais elevada, visto serem destinadas a perpetuar a especie, vão crescer no interior de hematias, tornando-se, no correr da primeira fase do seu desenvolvimento, parasitas intra-celulares.

De interesse maximo, apresentando relações immediatas com a symptomatologia da molestia e servindo de base anatomica irrecusavel aos nossos estudos clinicos, são as localizações do tripnozoma cruzii no interior dos tecidos e dos systemas organicos. E. contamos aqui aspectos inteiramente novos, nunca observados em pathologia humana nem mesmo nas outras entidades mórbidas occasionadas por protozoários. Este flagellado localiza-se nos mais importantes organos da economia e, o que é mais, ataca directamente o proprio elemento anatomico, penetrando em seu interior. Outras protozoarias, ou mesmo bacterias, quando na intimidade dos organos, ahí ficam no tecido intersticial, sendo condição relativamente excepcional a sua localização intracelular.

Todas as aquisições deste capítulo da molestia são devidas ao nosso companheiro de trabalho dr. Gaspar Vianna, de cuja collaboration effectiva, nestes estudos, temos lucido o melhor dos resultados que vos referimo. Entre os organos e departamentos organicos principalmente atacados pelo tripnozoma e de cujas lesões resultam grandes syndromos clinicos que vou relatar, figuram o systema nervoso central, o coração, as capsulas suprarenaes, os testiculos, o utero, os ovarios, o systema muscular estriado. Em qualquer delles o parasita se apresenta sempre sob o mesmo aspecto: agglomerações parasitarias constituidas de numerosos unidades arredondadas, possuindo nucleos e blapharoplasto, ora sem flagello, ora já flagelladas. No systema nervoso encontram-se os parasitas no cerebro, em qualquer zona del'le, tanto nas regiões cortcaes quanto nas centraes. O mesmo relativamente ao cerebro, ao bulbo, a protuberancia e a medula espinhal. As agglomerações parasitarias do systema nervoso parecem originadas de um parasita que tenha penetrado numa cellula da nevroglia.

Pelo menos é certo que este elemento cellular constitue aqui a séde do protozoario primitivo. E cumpre salientar o facto, de grande importancia, que nem os parasitas, nem as lesões inflammatorias por elle occasionadas, guardam aqui qualquer relação directa com o systema vascular, ao con-

trario do que acontece, de regra, nas lesões nervosas da syphilis. O coração é também, no homem e nos animais de laboratório, uma sede constante do tripanozoma. Aqui o parasita penetra numa célula do miocárdio, dentro della se multiplica, constituindo assim grandes agglomerações parasitarias, encontradas em qualquer região do musculo cardiaco. A estrutura da cellula cardiaca fica deste modo inteiramente destruida, transformando-se, não raro, as cellulas em grandes bainhas cheias de corpusculos parasitarios. Nas capsulas supra-renaes o parasita tem sido observado na região cortical, também sob a fórma de grandes agglomerações. No utero, no interior das fibas uterinas, as mesmas observações. E assim nos testiculos e nos ovarios.

O systema muscular e triado, neste ponto, merece referencia especial, porquanto nelle é que o parasita parece encontrar melhor guarida. De facto, ahí, nos casos humanos e em todos os animais de experiencia, observam-se, de modo constante numerosos protozoarios, também no interior da fibra muscular.

Esta localização do protozoario, dentro do elemento anatomico, resulta sem duvida da sua defesa contra as influencias nocivas do meio e tem como consequencia immediata a longa permanencia delle no organismo humano. De facto, parece, que uma vez contaminado o individuo, o parasita permanece indefinidamente na economia.

Pelo menos somos levado a esse pensar pela verificação de protozoarios nos tecidos de individuos de idade avançada, que teriam adquirido a molestia nos primeiros annos de existencia. E é de interesse referir que nas fórmas chronicas da molestia muitas vezes as pesquisas mais demoradas do protozoario no sangue são negativas, sendo elle depois encontrado na intimidade dos tecidos, nos estudos histo-pathologicos dos casos autopsiados.

### Pesquisa do parasita

Nas formas agudas da tripanozomíase o diagnóstico ethyologico não offerece difficuldade, sendo realizado pelo mais rapido exame de sangue, no estado vivo. Os parasiti-

tas, nestes casos, de activos movimentos, bem se denunciam no campo da microscopia. Nas formas chronicas a pesquisa é mais demorada, exigindo inoculação de cobayas, com volume de sangue approximado a 10 centímetros cubicos, colhido do homem por punção venosa. Os animaes innoculados morrem decorridos dias, de regra sem parasitas no sangue peripherico. Em esfregações porém, do pulmão encontram-se numerosas formas de multiplicação do protozoario, indicando isso, de accôrdo com o nosso modo de encarar o assumpto, que no sangue humano, nos casos chronicos, existem de preferencia formas sexuadas do tripanozoma. A punção do liquido cephalo-rachidiano, especialmente nas formas nervosas, é ainda, aliada a innoculação delle em animaes sensiveis, outro meio de diagnostico.

### Epidemiologia e estudos clinicos

A tripanozomíase brasileira constitue endemia no interior do Brazil. Os casos novos da molestia surgem em qualquer época do anno, sendo, porém mais frequentes nos mezes quentes, de Outubro a Março, facto que parece ligado a maior proliferação do barbeiro naquelle periodo. Só em crianças, até 6 annos de idade, temos observado infecções novas, principalmente caracterizadas pelo grande numero de flagellados no sangue peripherico. Nunca nos foi dado encontrar, em adultos, a infecção aguda.

A interpretação deste facto que poderia fazer crêr, á primeira vista, numa predispisição da infancia á molestia, é de grande facilidade e de toda a evidencia: nas zonas rurales infectadas todos os domicilios, pela presença nelles de insectos e de doentes constituem focos de molestia, e os recém natos, de regra nos primeiros mezes de vida, raro mais tarde, são fatalmente attingidos pela infecção. Deste modo os adultos, em tres zonas, representam casos chronicos da infecção adquirida nos primeiros tempos da vida. Será sempre assim, ou nos adultos a evolução da tripanozomíase é realzada de modo mais ou menos silencioso, e emilhança da syphilis, sem elementos mórbidos agudos?

A observação dos recém-vindos, em zonas infectadas, poderia resolver definitivamente este facto. E de facto, em



Forma nervosa — Diphlegia cerebral antiga — Idiotia completa

árabes chegadas havia pouco em as regiões de nossos trabalhos, verificámos casos typicos da molestia e nellas encontrando parasitas pela innoculação de sangue em cobayas, sem que a anamnése revelasse a occorrença anterior de signaes clinicos denunciadores de uma infecção aguda, apenas indicando pequenas perturbações mórbidas. Isso indica que nos adultos uma maior resistencia a acção do parasita faz com que a primeira phase da molestia püsse sem os grandes elementos agudos observados nas crianças. Não fica, porém, d'hi, excluída a verdade de nossa primeira interpretação para o facto discutido, si não restringida ao caso particular dos naturaes das regiões contaminadas.

Outro ponto que, de principio, muito nos impressionou, foi a raridade relativa dos casos agudos da molestia. Em regiões de indice endemico da maior intensidade, nas quaes o insecto transmissor abundava em todas as casas, encontramos a totalidade dos individuos com as formas chronicas de tripanozomíase e, entretanto, só espaçadamente viñham a nessa observação as formas agudas. Seria que os casos de infecção recente, porque occorridos em crianças recém-nascidas, menos vezes chegavam ao nosso conhecimento? Verificámos, em estudos demorados, não ser assim e chegámos a explicação do facto acreditando a molestia hereditaria. Não conseguimos ainda, é certo, demonstrar de modo irrecusavel a transmissão da infecção por herança ab-ovo ou pelo contagio in-utero. Temos, porém, diversas observações, que nos levam irrecusavelmente á convicção de que a tripanozomíase seja uma doença hereditaria. Observámos casos evidentes da molestia em crianças de 15 a 20 dias de vida extra-uterina; tivemos ainda a oportunidade de autopsiar fétos, vindos de mães infectadas, nos quaes encontramos todas as lesões macroscopicas que caracterizam a tripanozomíase.

Tudo isso, porém, não basta, em boa sciencia, para conclusões de tanto alcance, pelo que aguardamos novas pesquisas para definitivamente concluir sobre este ponto. Hereditaria a doença, como parece ser, fica explicada a raridade das infecções agudas, uma vez que os individuos



Fórma nervosa



trazem, da vida intra-uterina a infecção chronica. Só os poucos que tenham escapado a herança, por motivos que não admittem hypotheses arbitrarías apresentariam a phase aguda de uma infecção adquirida após o nascimento.

Façamos, das multiplas expressões clinicas que apresentam a tripanozomíase brazileira, um exposto synthetico, que sem vos fatigar demasiado possa encerrar os factos capitales desta parte do assumpto, sem duvida de maior interesse pratico. Será logico systematizar os factos mórbidos, aggregando-os em fórmulas clinicas? — Contra a má pratica habitual na litteratura medica, de levar a systematização da molestia aos extremos do maior exaggero, dividindo-a e sub-dividindo-a em numerosas formas clinicas, ás vezes, entre si pouco ou nada parecidas, temos emittido o nosso fraco entender. E, assim o fizemos, porque na molestia, pelo menos na molestia infectuosa, dada a unidade ethyologica e a consequente uniformidade de processos pathogenicos, os elementos mórbidos são fixos, sempre os mesmos, reproduzindo-se em todos os casos clinicos.

Querer em condições morbidas entre si inteiramente semelhantes formas clinicas distinctas de uma unica entidade nosologica, é sem duvida dispensar na interpretação dos factos, a tãõ doutrina. E só é possível proceder deste modo naquelles casos em que a deficiencia de nossos conhecimentos não permite ainda demonstrar a evidencia do erro. Haja vista o que acontece para a gripe e para o beri beri. Descorhecemos o factor ethyologico das duas molestias: dahi essa arbitrariedade de interpretação usada na pratica, sendo rotulados com o diagnostico de uma daquellas molestias, especialmente da primeira, condições morbidas as mais variaveis, seguramente ligadas a factores ethyologicos diversos. O que é a gripe, o que representa realmente o beri-beri? Temos é certo, de ambas as molestias, quadros clinicos bem delinheados, que deveriam limitar, na pratica, os desarrazoados do diagnostico. Porque determinar de gripe todo esse acervo de infecções agudas cujo factor ethyologico desconhecemos? E porque beri-beri todas as polynévrites de origem desconhecida? Sem du-

ARCHIVO DA SOCIEDADE DE MEDICINA E CIRURGIA 49



Forma nervosa—Diplegia cerebral—Idiotia completa

vida as entidades morbidas são muitas vezes multiformes. Esse polymorphismo, porém, tem limites que não poderão ser excedidos senão diante de provas experimentaes irrecusaveis. Na interpretação dos factos clinicos da tripanozomiasse escapámos inteiramente á possibilidade de incidir no exaggero que lembramos. Aqui sendo conhecido o agente ethyologico e estudadas as suas localizações organicas com as lesões histo-pathologicas respectivas do quadro symptomatico da molestia, em suas diversas e multiplas variantes, só fazem parte condições morbidas perfeitamente justificadas em processos anatomicos conhecidos. E' talvez a tripanozomiasse brazileira, em pathologia humana, a entidade mais multiforme. Tambem seu parasita é um dos de hierarchia zologica mais elevada. Cumpre, porém, afirmar que através de todas as variantes do quadro clinico, apreciamos na molestia uma uniformidade de conjuncto, trazida pela constancia de certos elementos morbidos. E, sendo assim, poderemos dividir a tripanozomiasse em formas clinicas distinctas? Em formas clinicas distinctas, não; em agrupamentos symptomaticos, sim. Constituida a molestia de diversos syndromos, ligados todos ás localizações organicas do protozoario e a processos toxicos por elle determinados, a predominancia, nos casos morbidos, de um dado syndromo e a ausencia delle nos outros casos, auctorisa a systematização da molestia em grupos symptomaticos que, de accôrdo com o costume em nosologia, denominamos «formas clinicas da tripanozomiasse».

Da constancia, porém, de certos syndromos, que se vêm reproduzidos em todos os doentes, resulta a simillhança entre todos os casos morbidos.

Em infecção aguda e chronica devemos dividir, inicialmente, a molestia. No primeiro caso os doentes são febris, apresentando elevações thermicas consideraveis, e mostram no sangue perypherico grande numero de flagellados. Quando ausentes symptomas cerebraes, a phase aguda da molestia é de pouca duração, em alguns dias desaparecendo da perypheria os protozarios, cahindo a temperatura e attenuando-se todos os outros elementos morbidos. A in-

fecção aguda, porém, é muitas vezes acompanhada de sinais intensos de meningite ecefalite e, neste caso, o prognóstico é sempre obscuro, dando-se a morte no curto espaço de alguns dias. Em autópsias de casos desta natureza verificamos lesões meningo-encephalicas de grande intensidade e, pelo exame histopathológico, o dr. Vianna pôde encontrar fócos parasitarios numerosos no systema nervoso central. Nem acreditamos possível que os casos agudos da tripanozomíase como manifestações cerebraes possam escapar ao exito lethal; pelo que, entre elles e os casos agudos communs, sem determinações para o lado do encephalo, existe uma disposição bem nitida, trazida pelo prognostico, o que auctoriza a admitir uma infecção aguda meningo-encephalica.

Figuram nos sinais clinicos destas formas agudas uma infiltração mucóide do tecido cellullar sub-cutaneo muito característica e peculiar da molestia. Os doentes apresentam um facies determinado, semelhante ao dos mixedematoses typicos e, pela compressão de pelle das faces, experimentam aquella crepitação especial de cachexia pachydermica. Trata-se aqui de uma mixedemacia rapida, apparecida no curto espaço de alguns dias, indicando um ataque intenso do parasita ou de suas toxinas á glandula tiroide della eliminando ou pelo menos fundamente perturbando a normal função. E que assim é o têm demonstrado estudos histopathologicos nos casos desta cathegoria, sendo ahi encontrada sempre a tiroide, de volume augmentado e de parenchyma intensamente lesado, em crianças de 2 a 3 mezes de idade.

Foi esse signal morbido que orientou o nosso espirito no sentido de estabelecer a relação de causa e effeito entre a tripanozomíase e o bacio endemico em regiões do Brazil. E de tal modo abundaram nesse sentido as provas de ordem experimental e de ordem clinica, tamanha foi a evidencia do ataque absolutamente constante da glandula tiroide pelo tripanozoma cruzii, que julgámos possível, desde muito, adoptar, como das melhores, a denominação de tiroidite parasitaria lembrada pelo meu eminente amigo, o professor

Miguel Pereira, quando se occupou com interesse de estudos e com enthusiasmo altamente compensador do nosso esforço, dos trabalhos relativos á nova molestia.

Bem depressa, nos casos, aquelles que se chronicam, verifica-se a atenuação do mixedema, restando agora, em doentes chronicos que classificamos na forma clinica pseudo-mixedematoza, leve infiltração mucosica, só apreciavel pela compressão da pelle.

Exceptuam-se dequi casos ma's raros, nos quizes o mixedema constitue o elemento predominante, doentes que lembram de perto a cachexia pachydermica de Charcot, que representam, na molestia, os factos ma's accentuados de hypotiridismo e que, por isso, talvez sem grande propriedade, incluímos na forma clinica mixedematosa, querendo lembrar o syndromo preponderante.

As formas clinicas pseudo-mixedematosa e mixedematosa representam infecções chronicas. Na primeira dellas fica incluída a grande maioria de doentes até certa idade, 15 ou 20 annos, porque mais tarde, de regra encontramos syndromes mais notaveis, que fazer classificar os casos em outros grupos.

Além das duas referidas, comprehendemos ainda na classificação clinica a forma cardiaca e nervosa, e a infecção chronica com exacerbações agudas. Devemos agora acrescentar a forma supra-renal, porquanto, em estudos recentes e demorados, temos podido verificar a extrema frequencia de doentes com predominancia notavel na sintomatologia, do syndroma de insufficiencia supra renal. E este syndroma, não raro, ali se apresenta com todos os seus elementos, havendo a melanodermia acompanhada da astenia muscular, sonolencia, emmagrecimento, etc., ficando assim bem imitada a molestia tipica de « Addison ». Além de que, já os estudos histo-patologicos do dr. Gaspar Vanna vieram em auxilio da observação clinica, demonstrando a existencia de focos parasitarios e de lesões no homem e em animaes de laboratorio, nas regiões corticais das capsulas supra-renais.

Refiramos, sumariamente, os factos mais interessantes relativos ás formas cardiaca e nervosa da molestia, das

quaes nos foi possível fazer demonstrações que ides apreciar, ou em projecções cinematographicas, ou em provas collidas pela semeiotica physica.

São dois capitulos immensos de tiroídite para-itaria, que encerrando os factes morbidos mais impressionantes, contendo os maleficios incalculaveis trazidos pela nava doença, offerecem á curiosidade do estudioso novidades scientificas inexgaveis e poderão concorrer para o esclarecimento de muitas das grandes incognitas ainda existentes na fito-patologia do coração e do sistema nervoso.

Da forma cardiaca possuímos numerccas observações clinicas e grande numero de autopsias que servem de base á interpretação dos factos.

Nas regiões onde grassa a molestia o numero de individuos adultos com profundas perturbações cardiacas é impressionante, podendo-se quasi affirmar que a totalidade dos habitantes de casas infestadas pelo barbeiro apresentam phen menos morbidos para o lado do orgão central da circulação.

Consequencia immediata deste facto é o grande numero de mortes rapidas occasionadas pela molestia, sendo realmente impressionante, nas estatisticas de letalidade, o numero de pessoas fallecidas repentinamente, por syncope cardiaca.

Ou assim é, ou a morte corre por assistolis, aguda ou chronica, com forte grande numero de autopsias que sempre realizado.

Seja como fór, o coeficiente letal, nesta forma clinica da tripanozomiasse, é muito elevado, sendo ahi que são encontrados numerosos obitos de pessoas moças.

O parasita, como vimos penetra na cellula do miocardio e dentro della se multiplica, destruindo a sua estrutura normal.

Determina ainda uma miocardite intersticial e em toda a espessura do musculo.

Sendo a cellula nobre, hoje poucos o negam, substractum anatomico autonomo das principais funções do coração, atacada ella e destruida, como o é; essa acção directa do tri

panozoma, profundamente perturbadas ficam as funcões do orgão. E' só assim, admittindo a procedencia da theoria miogenica, poder-se-ha bem comprehender o curioso aspecto das alterações do ritmo cardíaco nesta molestia, aspecto bẽm diverso, na suaz modalidades, do que é observado em miocardites attribuíveis a outros factores etiologicos; entretanto, de peculiar aqui só existe a localização nctavel do protozario dentro da cellula cardíaca, a ella devendo ser attribuidas, em bõa logica as perturbações funcioaes caracteristicas desta molestia. Mutatis mutandis, a theoria miogenica encontra aqui um dos melhores argumentos para a verdade de suaz conclusões.

A funcão cardíaca mais vezes attingida a excitabilidade resultando, das suaz perturbações, a aritmia se traduz em extra-sistóles, mais ou menos frequentes, o mais das vezes numerosissimas, ora apresentando nos traçados o aspecto tipico do bigeminismo, do tri ou do quadrigeminismo, ora occorrendo de modo irregular. Pela analyse de traçados, obtidos com o poligrapho de Juqué ou com o electro-cardiagramma, torna-se possível referir o ponto de origem do estimulo contractil anormal, achando-se elle ou no ventriculo ou no auriculo, ou no feixe auriculo-ventricular. Numerosos são tambem os casos de pulso venoso auricular, exprimidos de um extra-estmulo de origem nodal.

E' de interesse referir a ausencia de relação directa entre a abundancia de extra-sistóles e o poder funcioenal do orgão, casos existindo de aritmias as mais consideraveis, com o orgão relativamente sufficiente.

Muito attingida é tambem a funcão de conductibilidade do miocardio. Possuimos já diversos casos typicos de sindroma de Stokes-Adams, com resoluta independencia entre os ritmos ventricular e auricular — Encontramos ahi todas as gradações na intensidade do ataque do orgão. Dcentes com o numero de pulsações abaixo de 40; delles possuimos grande numero de observações, todas ellas demonstrando, ncs respectivos traçados poligraphicos, a natureza exacta do phenomeno. Nos casos extremos, naturalmente mais raros, as pulsações radiaes teem caido, em 6 de nossos dcentes, abaixo

de 30, em 2 delles até 22 por minuto. Estes doentes ultimos apresentavam sempre os phenomenos nervosos do syndroma, já nos tendo sido possível autopsiar um caso de um pulso lento, cujo, cujo obito occorreu numa das crises sincopais.

Em crianças as perturbações do ritmo são menos frequentes relativamente ao que acontece nos adultos. Apesar disso, possuímos diversas observações de extra-sístoles nas primeiras idades, já nos tendo sido possível encontrar 2 casos de pulso lento verdadeiro, com 20 pulsações, em 2 crianças de 10 e de 12 annos.

As maiores perturbações do ritmo parecem exigir um processo de miocardite mais diffuso presente nos adultos e e ainda não existente nas crianças.

Presentes ou ausentes as perturbações do ritmo no syndroma cardiaco é constante a insuficiência do orgão. Não raro é ella predominante no quadro symptomatico e constitui a unica demonstração apreciavel do ataque do coração pelo parasita. A ãm de levar frequentemente á morte a insuficiencia cardiaca constitui em seus gráus mais intensos, um obstaculo decisivo á actividade do doente, trazendo-lhe ainda incalculaveis soffrimentos pelos phenomenos morbidos que a acompanham.

#### Resumo dos estudos sob a forma nervosa

Entre as localizações do tripanosoma cruzi na intimidade dos tecidos e as lesões por elle ahí determinadas figuram, como vimos, entre as mais importantes as verificadas no systema nervoso central. No cerebro, cerebelo, protuberancia, nucleos centrais, bulbo, medula, em todo cerebro espinhal emfim sem sido observados em diversas autopsias, focos parasitarios e processos inflammatorios de grande intensidade.

O parasita é encontrado, na substancia nervosa, sob a forma de agglomerações consttuidas de organismos arredondados. Estes focos parasitarios são muito depressa invadidos por celulas reaccionarias, transformando-se em outros tantos focos inflammatorios, nos quaes é possível, ás vezes,



observar ainda parasitas. De regra, dos focos inflammatorios antigos desaparece o tripanozoma, sendo encontrado, em maior abundancia nos focos recentes. A localizaçao inicial do tripanozoma, na substancia nervosa parece ser uma cellula da nevroglia, que se hipertrofia. No interior do elemento anatomico o protozario se multiplica por divisoes binarias successivas, destruindo a cellula e constituindo assim aglomerações parasitarias de organismos livres

A caracteristica anatomica mais notavel das localizações do protozario no systema nervoso é a sua difusão, em focos multiplos, sem ligações directas com o systema vascular. Aqui o parasita vai abrigar-se na intimidade do tecido, no interior do elemento anatomico. As localizações do tripanozoma cruzii no eixo cerebro espinhal são observadas ou em casos agudos da molestia ou em casos chronicos. Nos casos agudos quando se verifica, o que não é constante, tal localizaçao tem-se na expressao clinica da molestia os signaes de uma meningo-encefalite. Os doentes deste grupo difficilmente escapam á infecção, dando-se o obito num prazo de tempo variavel, entre de dez e trinta dias. A este prognostico, de facto, nos leva a observação de alguns casos desta natureza até agora estudados. Pela necropsia em taes factos temos verificado a existencia de meningite cerebro espinhal acompanhada de mielite aguda. E os exames histo-pathologicos tem mostrado grande abundancia de quistos parasitarios, distribuidos por todo systema nervoso central. Nos casos chronicos desta forma clinica observam-se sindromos nervosos variaveis, o mais das vezes representados por perturbações motoras bi-laterais. Constituem-se deste modo as formas nervosas chronicas da tripanosomias e basileira, expressando-se ellas, o mais das vezes, em diplegias cerebraes, cuja intensidade apresenta grandes variantes, desde as leves perturbações motoras, que só se denunciam em simples disbasia uniobilateral, até os casos de rigidez completa com absoluta impossibilidade da marcha na estação vertical. Pensamos, a principio, que as formas nervosas chronicas fossem sempre a expressao clinica de residuos anatomicos dos processos meningo-encefalicos

de uma infecção aguda. Observações posteriores, porém, vieram demonstrar que assim não é, porquanto casos diversos estudamos nos quaes syndromos nervosos da maior intensidade não encontram explicação na occorrença de processos anteriores, tendo a molestia evoluído, desde o inicio, sem elementos morbidos agudos. Acreditamos dahi que o parasita possa localizar-se na substancia nervosa primitivamente, determinando processos inflammatorios chronicos com os syndromos motores que lhes correspondem. Aliás, em casos clinicos dessa natureza, temos realizado a verificação do diagnostico etiologico pela pesquisa do parasita no sangue periferico ou no liquido cefalo raquidiano e possuímos tambem autopsias que demonstraram a presença de quistos parasitarios no systema nervoso central, a existencia de processos inflammatorios chronicos para o lado da cortex cerebral, a existencia emfim de meningo-encefalite-chronica bem caracterizada. E' certo que em alguns casos da forma nervosa chronica a anamnese revela nos antecedentes morbidos a existencia de fenomenos nervosos agudos geralmente occorridos nas primeiras idades da vida; estes factos porém são relativamente raros, o que está de accordo com a grande letalidade determinada pelas infecções agudas com fenomenos meningo-encefalicos. Como consequencia da difusão dos focos parasitarios no systema nervoso central e da independencia delles do systema vascular, os syndromos nervosos da tripanosomias e brasileira caracterizam-se principalmente por perturbações motoras generalizadas e de regra bi-laterais. Nunca observamos casos de hemiplegia, sendo apenas possível encontrar casos, que são raros, com predominancia de perturbações motoras de um só lado do corpo. A diplegia cerebral é o syndromo mais frequente, o que está em relação com as localizações do protozoario na cortex e em outras regiões do cerebro, em ambos os hemispherios. A grande maioria de nossas observações clinicas é representada por diplegicos antigos, datando a molestia dos primeiros annos de existencia. Pelo que, trata-se aqui as mais das vezes, de diplegias espasmodicas com multiplos variantes de aspectos. A paralisia e

## 58 ARCHIVO DA SOCIEDADE DE MEDICINA E CIRURGIA

a contractura, de regra, predominam nos membros inferiores não sendo, porém, raros os casos de contractura e paralisia generalizadas, nos quaes o syndrom de Little é completo. A intensidade da paralisia e da contractura é extremamente variavel nos diversos doentes e não guardam entre si relação obrigatoria. Nos casos mais benignos a diplegia apenas se revela pelo exagorio dos reflexos tendinosos, por distúrbios mais ou menos acentuados, e por leves phenomenos de contractura, denunciados na marcha no momento da mudança dos passos. Em contraste com estes, outros diplegicos existem nos quaes a paralisia e contractura attingem ao mais elevado grau, ficando alguns impossibilitados da marcha, outros realizando a de cóccras, com auxilio dos membros superiores, de regra menos attingidos. Nos diplegicos, tanto naquelles cujo syndroma é de grande intensidade quanto nos casos benignos, são frequentes os movimentos anormais, principalmente atethosiformes. As vezes em casos clinicos, apresentando phenomenos de paralisia e de contractura minimos, os movimentos anormais são muito intensos. Nunca observamos movimento atethosiformes ou coreiformes isolados, em doentes livres de perturbações para o lado da motilidade normal. Em regra os diplegicos apresentam idiotia completa havendo alguns com phenomenos delirantes. O numero de idiotias observadas nesta molestia é realmente de causar a maior impressão, tratando-se sempre aqui de idiotia organica ligada a lesões anatomicas do cérebro. Nunca encontramos nesta molestia os casos classicos da idiotia mixeferatosa de Bourneville atibitivos ao ao hypo-tiroidismo completo. Na idiotia da tripanosomíase encontramos todos os graus desde o idiota completo até aquelle cuja intelligencia apresenta se apenas deficiente.

Muito frequente nos diplegicos é a paralisia pseudo bulbar, sendo raros os casos que não se apresentam em quaquer grau. A paralisia supra bulbar costuma ainda ser encontrada isolada como perturbação unica motora em alguns doentes nos quaes a motilidade voluntaria normal dos membros acha-se quasi indemne. E' na forma nervosa desta molestia que são observados os factores mórbidos mais impressionan-

tes, tra luzidos em infelizes criaturas inteiramente inutilizadas para qualquer genero de actividade, privadas de toda a vida de relação, condemnadas enfim á condição permanente de monstros. Si fossem casos isolados os dessa natureza, que representassem apenas simples curiosidades scientificas não seria de tanta monta a sua importancia pratica. Na tripanosomiose brasileira porém as formas nervosas graves capazes de causar funda impressão ao observador menos sensível são mais abundantes do que em qualquer outra molestia. Nem a infecção luetica nos grandes centros populosos onde ella graxa com maior intensidade apresenta determinações nervosas tão numerosas. E' de interesse referirmos que no campo de nossos estudos realizados numa zona de população difusa possuímos mais de cem casos bem típicos de diplegia cerebral, em crianças definitivamente condemnadas a uma existência de inactividade e soffimento.

### Infantilismo

Atacando o organismo humano nas primeiras edades justamente na fase do desenvolvimento e nelle affectando de modo intenso orgãos e systemas de funcção necessaria ao metabolismo, a tiroidite parasitaria tem como uma de suas determinações mais frequentes a atrophia do crescimento. Constitui-se aqui um typo morfologico especial de infantilismo ora mais proximo do typo classico de Brissaud, ora mais comparavel ao infantilismo de Lorant. Em regra os inantes nessa molestia são tambem idiotas completos; casos existem porém em que nelles só encontramos leve gráu de deficiencia mental. O que impressiona é a grande abundancia dos casos de infantilismo, constituindo-se deste modo nas regiões infestadas numerosas familias de individuos degenerodcs.

### Síndrome ovariano

Impressão, nas regiões de tripanosomiose endemica as notaveis perturbacões observadas na mulher para o lado do aparelho genital. Expressam-se aquellas perturbacões, de regra em phenomenos de hipo e de hiper-ovarismo que se

traduzem ou na ausencia prolongada de menstruações ou em excesso d'ellas, só comparaveis ao que é commum observar das neoplasias uterinas. Estes factos observados sempre em mulheres infectadas chamaram nossa attenção e foram objecto de demoradas pesquisas realizadas por habil ginecologista, o dr. A. Villaça que, baseado em numerosas observações, chegou á conclusão da existencia real na molestia de um sindromo ovariano. Os estudos deste ponto quer na sua parte clinica ou nas pesquisas necessarias de histologia pathologica não estão ainda completos. Tem sido é certo verificada a presença do parasita em ovarios de animaes de laboratorio e tambem já foram observadas intensas lesões em ovarios humanos, até da criança nas primeiras idades com a ausencia de outros factores que as pudessem explicar. E ainda muito recentemente o dr. Gaspar Viana encontrou na fibra uterina as mesmas aglomerações de parasitas observadas em outros órgãos. Este sindromo genital correrá por conta da acção directa do protozoario sobre os órgãos respectivos, ou dever-se-á nelle ver uma das morbidas correlatas entre as glandulas de secreção interna, especialmente entre a tiroide e ovario? Mais demoradas pesquisas tornam-se necessarias ao esclarecimento deste ponto.

\*  
\* \*

Procurei nos factos referidos, apresentar da molestia uma idéa de synthese que vos habilite a um juizo exacto sobre a sua importancia no ponto de vista scientifico e pratico. Nos elementos de demonstração que ides apreciar julgareis da verdade de nossos resultados e encontrareis a base necessaria para a critica proveitosa que de vólcutros solicitamos. Nem queremos no voseo juizo, por isso o que julgamos altamente valioso, essa tolerancia cordial capaz de acobertar illogismos e de sancionar inverdades. Temos, nestes trabalhos, para obigar o rigor no concluir, para evitar exageros que levariam a falsas deducções, a responsabilidade de uma grande escola cujo prestigio zelamos com extremoso carinho. E temos ainda para nos levar ao esforço maximo, visando

ARQUIVO DA SOCIEDADE DE MEDICINA E CIRURGIA 61



Forma nervosa—Syndromo de Lithe—Autopsiado

exclusivamente a verdade, a orientação de um mestre a quem sabemos ouvir com o mesmo acatamento com que delle recebíamos as primeiras lições no terreno da medicina experimental. Sem duvida existem nestes estudos erros e falhas que os pesquisadores posteriores virão corrigir e eliminar. Taes erros, porém, e taes falhas, serão attribuiveis, em justiça, ao pouco saber de quem os praticou, jamais á ausencia de probidade e de zelo nestes trabalhos, dos quaes, desde muito, temos constituído o objectivo unico de nossa vida profissional.

Ou seja no ponto de vista puramente medico, considerada em seus maleficios sociais, a troidite parasitaria representa indubitavelmente, assumpto da mais alta relevancia, exigindo attenção demorada do pesquisador, tanto quanto do homem de governo. Nos processos patogenicos originaes da molestia, ligados ora a localizações do protozoario em órgãos e systemas essenciaes á vida, ora á acção de toximas desconhecidas, encontramos aspectos inteiramente novos que representam todo um capitulo inedito em patologia humana.

Os grandes syndromos clinicos, pela sua intensidade e pela evidencia de sua ligação, immediata ao elemento parasitario offerecem um campo inexgotavel para pesquisas de physio-pathologia e serão, sem duvida aproveitades em elevados estudos de patologia experimental.

Basta lembrar o que há ahí relativamente ás glandulas de secreção interna. Estas, cuja physiologia normal apresenta ainda innumeradas incognitas vieram trazer á patologia esse novo capitulo dos syndromos pluri-glandulares, que se traduzem com relações mórbidas necessarias entre as unidades de um grande systema autonomo. Existem neste assumpto sem duvida erros inseparaveis de toda nova doutrina; a cima delles porém, pairam verdades que a experimentação tem baseado e que a observação clinica vem todos os dias confirmando. A troidite parasitaria appareceu bem opportunamente para accrescentar ao assumpto numerosos factos, senão para concorrer vantajosamente no seu esclarecimento. Localizando-se, conforme verificações multiplas de necropsias nas capsulas supra renaes, nos testiculos, nos ovarios, lesan-

ARCHIVO DA SOCIEDADE DE MEDICINA E CIRURGIA 63



Forma nervosa—Diplegia cerebral



do profundamente a tiroide, a hipofise, o parasita da nova doença alterando a função normal de taes órgãos determina no conjuncto, condições morbidas correlatas e aqui, entre a causa e o effeito bem facil se apresenta a ligação; aqui, dos dominios da patologia, hão de resultar grandes ensinamentos para a physiologia normal. Incidiremos, seduzido pela inovação, nos exegeros lenbrados? Seria admissivel esta hypothese se nos faltassem, para fundamentar as nossas interpretações, a base de estudos anatomico-pathologicos e de verificaçãoes experimentaes.

Poder-se-hia na clinica excluir dos dominios da molestia o sindromo supra renal tantas vezes observado quando foi demonstrado a existencia de focos parasitarios e de lesões histologicas nos respectivos parenquimas? Poder-se-hia negar o sindromo de hipo e de hiper-tircidismo, quando as lesões da tiroide são absolutamente constantes na tripanosomiasase desde a sua fase aguda em crianças da mais tenra idade, nas quaes facil é excluir qualquer outro factor etiológico? E não serão phenomenos morbidos correlatos estas perturbações notaveis da função ovariana só observadas na molestia, não encontrando outra razão nas mas demoradas pesquisas? Acreditamos bem que a verdade não exige maiores e nem mais decisivas provas de evidencia. No ponto de vista social, ou pela intensidade de seus processos morbidos que a tornam um factor de elevada letalidade, ou pela sua acção demorada sobre o organismo humano, nelle aniquilando a energia vital e reduzindo o individuo a absoluta invalidez, quando não á idiotia, ao cretinismo, a imbecillidade, e até á loucura, a tripanosomiasase brasileira não encontra na nosologia outra entidade morbida que lhe exceda em consequencias funestas. Temos ás vezes estabelecido parallelo entre esta molestia e a syphilis que della muito se aproxima no quarto clinico, quando queremos salientar os seus effeitos maleficos. Certo, porém, não conseguimos, desse modo atingir a verdade exacta, porque a condição epidemica da nova dcnça, que atinge zonas extensas do interior do paiz e nellas affecta a quasi totalidade de seus habitantes, determinando assim a degeneração de milhares de



Forma nervosa — Diplegia cerebral — Movimentos athetosiformes

brasileiros, constituiu, nesta molestia, aspecto excepcional, e dá margem a consequencias que a infecção luetica, nas suas manifestações mais graves, nunca occasiona. A tripanosomiase brasileira, molestia de evolução chronica, endemica nas regiões por ella assoladas, diminuindo no homem a vitalidade ou nelle eliminanda por completo todo coeficiente de energia aproveitavel, aniquillando a intelligencia, reduzindo, ás vezes a criatura humana a uma condição monstruosa, constituiu sem duvida no momento actual um dos maiores flagellos humanos.

Quizestes, senhores membros da sociedade medico-cirurgica de S. Paulo, dar a esta modesta palestra entre collegas um aspecto festivo. Excedestes de muito todas as premissões que me poderiam consentir a tradicional fidalguia de vossos sentimentos e a generosidade de vossa bondade. E trazendo a honrar me, com a sua valiosa attenção, a mais alta intellectualidade paulista, vós me collocaes nesse constrangimento inevitavel de quem deve hoje aqui lastimar um grande contraste, qual seja de facto aquelles que se evidenciam no prestígio de vós outros e na modesta condição de um profissional apenas iniciado na carreira scientifica. Aceitae ainda assim, a affirmação de meu reconhecimento e as mais altas homenagens do Instituto Oswaldo Cruz, cujos estudos eu vos referi.

---

# Brazil-Medico

## SUMARIO

- Trabalhos do Instituto Oswaldo Cruz** — *Sobre um trypanosoma do tatu. "Totusia novemcincta", transmitido pela "Triatoma geniculata" Latr. (1811). Possibilidade de ser o tatu um depositario do Trypanosoma Cruzi no mundo exterior (Nota prévia), pelo Dr. Carlos Chagas.*
- Trabalhos Originaes** — *Rubeola ou roséola epidemica na Bahia, pelo Dr. Gonçalo Muniz.*
- Clínicas Médicas** — *As crises gastricas do túbex. Diagnostico e tratamento, pelo Dr. Café.*
- Associações Científicas** — *ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA. Posse de um nome académico, pelos Drs. Carlos Seidl, Henrique Autran e Teodoro Ludowich. Influencia nociva das corrétes graphicas mixta-culos sobre a vida, pelos Drs. Neves da Rocha e Theopilio Torres.*
- Impressão Médica Experimental** — *Fecundação artificial, pelo Dr. Dodelein; sobre a chloroformação, pelo Dr. Sindell Henderson; Uma epidemia de angina relinçada com o abastecimento do leite, pelos Drs. J. A. Caples e J. L. Miller, — por P.*
- Clínicas Médicas** — *Perfis instantaneos, por CARAN D'ACHE.*
- Meteorologia** — *Morbi "daide" na cidade do Rio de Janeiro, por S. V.*
- Chronica e Noticias.**

## Trabalhos do Instituto Oswaldo Cruz

Sobre um trypanosoma do tatu,  
*Totusia novemcincta*,  
transmitido pela *Triatoma geniculata* Latr. (1811)  
Possibilidade de ser o tatu um depositario  
do *Trypanosoma Cruzi* no mundo exterior  
(Nota prévia)

PELO DR. CARLOS CHAGAS

Nas zonas de nossos trabalhos actuaes sobre a trypanosomiase brasileira, em buracos do solo que são residencias habituaes de tatús (*Tatusia novemcincta*), temos encontrado exemplares de *Triatoma geniculata*, adultos, nymphas e larvas. No intestino posterior deste hematophago verificámos a presença de flagellados, ora com a morphologia de chiritidas, ora com as características do genero *Trypanosoma*. Os parasitos desta ultima modalidade apresentam-se com aspecto de todo ponto identico ao do trypanosoma em evolução no intestino da *Triatoma megista* (*Conorhinus megistus*) transmissora da trypanosomiase brasileira. Mostravam os parasitos um longo nucleo em faixa, com a chromatina dividida em bastonetes, longitudinalmente collocados; nelles o blepharoplasto, de grandes dimensões, achava-se situado muito proximo da extremidade posterior. Aspecto identico é o dos flagellados, com a morphologia de trypanosomos, observados no intestino posterior da *Triatoma megista*, parasitos que, inoculados, occasionam a infecção de cobayas. (FIG. I).

Quasi simultaneamente, no mesmo local onde encontrámos a *Triatoma geniculata*, foi nos possivel matar um tatu, em cujo sangue encontrámos um trypanosoma. Inoculados em cobayas, o parasito da *Triatoma* e o do sangue do tatu, obtivemos infecções de 2 animaes por um trypanosoma, que mostrou a mesma morphologia, no animal inoculado com o sangue de tatu e naquelle inoculado com parasitos do intestino da *Triatoma*. Somos, por isso, naturalmente levado a admitir que o trypanosoma do tatu seja transmittido a esse animal pela *Triatoma geniculata*.

As 2 cobayas inculadas mostravam-se doentes, apresentando ambas affecções oculares identicas ás que se observam nas infecções de cobayas pelo *Trypanosoma Cruzi*. Mais ainda, a morphologia do trypanosoma no sangue do tatu (FIG. I) é perfeitamente identica á do *Trypanosoma Cruzi* no sangue humano. Ahi encontrámos um blepharoplasto de grandes dimensões na extremidade posterior do parasito; encontrámos um nucleo, mais ou menos oval, na zona média, de aspecto identico ao das formas observadas no homem. O flagello livre, a membrana ondulante, as dobras desta ultima, são outras condições morphologicas que se não differenciam das estruturas correspondentes no *Trypanosoma Cruzi*; o mesmo sendo verificado em relação ás dimensões geraes e relativas do trypanosoma. Acreditamos, dahi, na identidade do *Trypanosoma Cruzi* (*Schisotrypanum Cruzi*), agente da nova entidade morbida humana e do trypanosoma do tatu.



FIG. I

Destas observações resultam alguns factos de grande interesse, que devemos salientar. Uma outra especie de *Triatoma*, a *geniculata*, é, sem duvida, o transmissor do trypanosoma do tatu, facto esse, que, alliado á grande probabilidade de possuirem as *Triatoma infestans* e *Triatoma sordida* a propriedade de transmissão do *Trypanosoma Cruzi*, torna extensiva a diversas especies de triatomas hematophagos o papel de hospedeadores intermediarios (ou hospedeadores definitivos, conforme o modo pessoal de encarar a doutrina) de trypanosomos de vertebrados.

A evolução do *Trypanosoma Cruzi*, no organismo da *Triatoma infestans*, já foi por nós e pelo Dr. ASTROGILDO MACHADO verificada, não nos tendo sido possivel, até agora, realizar a transmissão experimental. E dados epidemiologicos, recentemente colhidos, em commissões scientificas dirigidas pelo Dr. OSWALDO CRUZ, levam á mesma convicção de ser tambem a *Triatoma infestans* transmissor da trypanosomiase brasileira. O mesmo em relação á *Tri-*

*toma sordida*, que, segundo dados epidemiologicos, poderia transmitir a nova molestia.

Outro facto que resulta de nossas observações é ser o tatú, na hypothese de identificarmos o parasito nelle encontrado ao *Trypanosoma Cruzii*, um depositario do agente da trypanosomiase brasileira no mundo exterior. Esse facto, que terá ligações muito estreitas com a prophylaxia da nova molestia, merecerá ainda pesquisas que estabeleçam definitivamente a identidade dos dous parasitos.

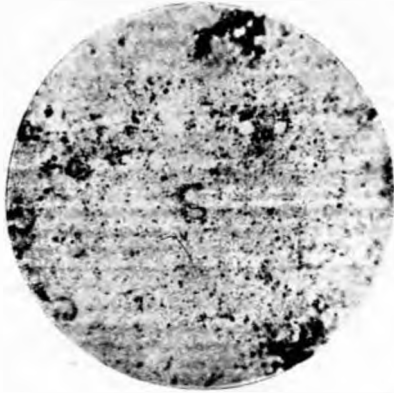


FIG. II

O trypanosomo da molestia do sonno, transmitido pelas glossinas, dipteros vivendo no mundo exterior, deverá tambem parasitar algum animal silvestre, que representará o reservatorio natural do virus onde se infectem as glossinas. Hypotheses nesse sentido têm sido emitidas; nenhuma verificação, porém, conhecemos definitiva á respeito.

De grande alcance, no ponto de vista da biologia geral, será ainda a possibilidade de adaptação, com acção pathogenica, de um parasito de animal silvestre ao organismo humano; ou vice-versa, a possibilidade de um parasito pathogenico do homem se adaptar ao organismo de um animal silvestre, sem, talvez, acção pathogenica. São questões que deveremos ainda verificar com maior segurança.

Manguinhos, 26 de Julho de 1912.



**A TRYPANOSOME OF THE ARMADILLO,  
TATUSIA NOVEMCINCTA,  
its transmission by *Triatoma geniculata* and the role  
of the tatusia as an out-of-door host of  
*Trypanosoma Cruzi*.**

**Preliminary Communication**

by

**DR. CARLOS CHAGAS.**

---

Reprinted from the *BRAZIL-MEDICO*, 1912 No. 30.

---

(From the Instituto Oswaldo Cruz.)

Rio de Janeiro—Manguinhos  
1912





---

Reprinted from the "Brazil Médico", 1912 N. 30.

---

**A TRYPANOSOME OF THE ARMADILLO,  
TATUSIA NOVEMCINCTA,  
its transmission by *Triatoma geniculata* and the role  
of the tatusia as an out-of-door host of  
*Trypanosoma Cruzi*.**

**Preliminary Communication**

by

**DR. CARLOS CHAGAS.**

In the territory where our studies on Brazilian Trypanosomiasis are actually made, there are some burrows of an armadillo, *Tatusia novemcincta*, commonly called Tatú. In these burrows larvae, nymphae and adults of *Triatoma geniculata* (a blood-sucking hemipteron) were discovered by me and, on examining them, I found in the hind-gut some flagellates with the characteristics of *Crithidium* or *Trypanosoma*. The latter ones were in every way like the trypanosoma living in the intestine of *Triatoma megista*, transmitter of the Brazilian Trypanosomiasis. They have a long ribbon-shaped nucleus with the chromatin divided longitudinally in little rods, and a large blepharoplast near to the posterior end. The flagellates of trypanosoma-form, occurring in the hind gut of *Triatoma megista* and infectious for guinea-pigs when injected, have just the same appearance.

In the same place and almost at the same time that the *Triatoma geniculata* was found, I killed a *tatú* which had trypanosomes in its blood. I inoculated two guinea-pigs with the parasites of the hemipteron and those of the *tatú* and obtained in both trypanosomes of the same aspect. It naturally follows that the *Triatoma geniculata* infects the armadillo with its trypanosoma.

- 4 -

Both the guinea-pigs had eye-trouble, as observed in those infected by *Trypanosoma Cruzi*. The flagellate found in the blood of the armadillo is also exactly alike the *Trypanosoma Cruzi* in the human blood, where we find a large blepharoplast at the posterior end of the body and an oval nucleus in the middle; in this respect both are alike. The free flagellum, the undulating membrane with folds, the general and special proportions are also structures and characters like those of *Trypanosoma Cruzi*, the cause of the new disease. It may therefore be considered identical with the trypanosome of the armadillo.

These observations lead to some important conclusions to which I would call attention. The trypanosome of the tatú is evidently carried by another *Triatoma*, the *geniculata*. Taking in to account that *Triatoma infestans* and *sordida* are most likely able to transmit the infection, we conclude that several kind of blood-sucking hemiptera may act as hosts (either intermediate or ultimate, according to conception) to the Trypanosomes of vertebrates.

The evolution of *Trypanosoma cruzi* in the organism of *Triatoma infestans* has been witnessed by myself and Dr. ASTROGILDO MACHADO, though, up to now, experimental transmission has not been carried out. Epidemical conditions (as observed by the scientific commissions directed by Dr. OSWALDO CRUZ) also indicate *Triatoma infestans* as a carrier of Brazilian trypanosomiasis and the same may be said of *Triatoma sordida*.

Another conclusion from our observations, supposing the parasit of the tatú to be *Trypanosoma Cruzi*, is that this animal may act as an out-of-door carrier of the Brazilian trypanosomiasis. Considering its importance in the prophylaxy of the new disease, the identity of the two parasites needs to be ultimately confirmed.

The trypanosome of sleeping-sickness, transmitted by several flies of the genus *Glossina* (which live out-of-doors), must also be a parasite of some wild animal, acting as a natural deposit from which the flies gather the infection. Such hypotheses have been made before but I know of no definite proof.

An important biological conception is also the possibility that the parasite of a wild animal may adapt itself to the human organism and carry an infection, or vice-versa that a disease-producing parasite of man may adapt itself to a wild animal, perhaps without pathogenic action. Such questions still call for further accurate studies.

Instituto Oswaldo Cruz, July 26th., 1912.

---

# Brazil-Medico

## SUMARIO

- Trabalhos do Instituto Oswaldo Cruz.** — *Revisão do cyclo evolutivo do Trypanozoma Cruzi*, pelo Dr. Carlos Chagas. *Da reacção de Bordet e Gengou na moléstia de Carlos Chagas como elemento diagnostico*, pelos Drs. Cezar Guerreiro e Astrogildo Machado.
- Clinica das Vias Urinarias.** — *Divergências sobre vias urinarias*, pelo Dr. Nuno Infante.
- Clinica Medica.** — *Pesquisas sobre a pathogenia do cancer* (continuação), pelo Dr. Keating Hart.
- Associações Científicas.** — **ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA:** *Do tratamento da asma pelo "SOS"*, pelos Drs. Pinto Portella, Antonio Sattamini e Alvaro Guimarães. *Prophylaxia da esphitria e das moléstias renaes*, pelos Drs. Neves Arnoud, Werneck Machado e Theophil Toires.
- Notas de Physiotherapia.** — *Os banhos muito quentes na pneumonia dos adultos*, pelo Prof. G. Lencina. *U tratamento medico da tuberculose chronica na infancia.* *Aethiotherapia*, pelo Dr. Bourdette. *Tratamento da bronchite capillar e das broncho-pneumonias nas crianças*, pelo Dr. PEEV. *A technica dos banhos frios na febre typhoide*, pelos Drs. Bassotis e Coste. — por G. Armbust.
- Notas Demographicas.** — *Mortalidade da cidade do Rio de Janeiro*, por B. V.

## Trabalhos do Instituto Oswaldo Cruz

### Revisão do cyclo evolutivo do «Trypanozoma Cruzi» PELO DR. CARLOS CHAGAS

(Chefe de serviço no Instituto Oswaldo Cruz)

Estudando o cyclo evolutivo do *Trypanozoma CRUZI*, agente da nova doença humana, observámos com muita constancia, nas cobayas infectadas, fórmias parasitarias no pulmão, que julgámos dever considerar, após demoradas verificações, como estado da evolução daquelle parasito humano. E' certo que alguns factos, em nossas pesquisas, pareciam contradizer aquella conclusão e nos deixaram no espirito um ponto de duvida. Foi quando realizámos a primeira autopsia de um caso agudo de trypanozomíase humana e, em esfregaços do pulmão, encontramos fórmias parasitarias inteiramente identicas ás da cobaya. Isso nos pareceu então constituir facto decisivo para considerar aquellas fórmias parasitarias do pulmão como fazendo parte do cyclo do *Schizotrypanum CRUZI*. Mais tarde, porém, o Dr. HENRIQUE ARAGÃO, assistente do Instituto, fazendo estudos em coelhos, observou no pulmão destes animaes fórmias parasitarias identicas aquellas das cobayas infectadas pelo *Schizotrypanum*. O Dr. ARAGÃO pôde ainda fazer identicas verificações em coelhos e cobayas normaes, sendo o facto confirmado pelas pesquisas dos Drs. CEZAR GUERREIRO e ASTROGILDO MACHADO, em cobayas e outros animaes, sem duvida, livres de infecção pelo *Schizotrypanum*. Assim, em preás, cabritos e carneiros, a mesma verificação foi realizada.

Deste modo, e apesar da nossa verificação no pulmão de um caso humano de trypanozomíase, somos levado a acreditar que as fórmias de protozoarios referidas representam um outro parasito e não fazem parte do cyclo do *Schizotrypanum CRUZI*.

Como explicar a presença de taes parasitos no pulmão humano?

Será o homem, como muitos animaes domesticos, passivel de ser parasitado por aquelle protozoario?

Essa hypothese não nos parece impossivel, dada a frequencia do parasito em diversas especies animaes. Ou teria havido, em nossas pesquisas, sem que possamos comprehendel-a, troca de laminas no momento das fixações e colorações do material humano? Nada nos auctorisa a essa conclusão, que registamos, entretanto, como possivel.

Cumpre ainda referir que o Dr. CARINI, do Instituto Pasteur de S. Paulo, observou em ratos parasitados pelo *Trypanozoma LEWISI* as mesmas fórmias parasitarias, e que M. e Mme. PIERRE DELANDE, depois de haverem confirmado a observação de CARINI, puderam encontrar o mesmo protozoario em ratos novos, livres de infecção pelo *Trypanozoma LEWISI*.

Os ultimos auctores crearam, então, para o parasito o genero *Incunocystis* denominando *Incunocystis CARINI*.

A verificação da phase evolutiva do parasito, no pulmão de cobayas, constituia um dos elenquitos para o diagnóstico experimental da trypanozomíase brasileira. Para substituir aquelle elemento, outro foi agora estabelecido, graças ás pesquisas dos Drs. CEZAR GUERREIRO e ASTROGILDO MACHADO, pelo processo de BORDET e GENCOU.

Manguinhos, 3 de Junho de 1913.



## **Revision of the life cycle of “Trypanosoma cruzi”**

by

**DR. CARLOS CHAGAS**

(Chief of Service in the Oswaldo Cruz Institute)

---

Reprinted from «BRAZIL MEDICO» N. 23, June 15, 1913

---

(From the **OSWALDO CRUZ INSTITUTE**)

Rio de Janeiro—Manguinhos  
**1913**



---

Reprinted from "Brazil Medico" N. 23, June 15, 1913

---

## Revision of the life cycle of "Trypanosoma cruzi"

by

**DR. CARLOS CHAGAS**

(Chief of Service in the Oswaldo Cruz Institute)

In studying the life cycle of *Trypanosoma cruzi*, the cause of a new human disease, we observed parasitic forms in the lungs of infected guinea-pigs with great constancy. After prolonged study we thought that these must be considered as a stage in the life cycle of that human parasite.

It is true that some facts in our investigations seemed to contradict that conclusion and left a doubt in our minds. When we performed the first autopsy on an acute case of human trypanosomiasis we found in smears from the lung parasitic forms exactly identical with those found in the guinea-pig. This then appeared to us as sufficiently conclusive evidence for considering those parasitic forms of the lung as being a part of the life cycle of the *Schizotrypanum cruzi*. Later, however, Dr. HENRIQUE ARAGÃO, Assistant in the Institute, while making some studies on rabbits, observed in the lung of these animals parasitic forms identical with those found in the guinea-pigs infected with the *Schizotrypanum*. Dr. ARAGÃO was then able to find the same thing in normal rabbits, guinea-pigs and rats, and the fact was confirmed by the investigations of Drs. CEZAR GUERREIRO and ASTROGILDO MACHADO in rats and other animals that were undoubtedly free from infection with the *Schizotrypanum*. Thus in the opossum, goat and sheep the same finding has been made.

So, in spite of our finding in the lung of a human case of trypanosomiasis, we are brought to believe that the forms of the protozoa referred to represent another parasite and do not form a part of the life cycle of the *Schizotrypanum cruzi*.

How is the presence of such parasites in the human lung to be explained?

Is man, like many domestic animals, susceptible to parasitization by that protozoon?

- 4 -

This hypothesis does not seem to us impossible in view of the frequency of the parasite in different animal species. Or could there have been in our studies, without our knowledge, an exchange of slides during the time of fixation and staining of the human material? Nothing authorizes us to make this conclusion, which, however, we register as a possibility.

It is worthy of note that Dr. CARINI, of the Pasteur Institute in S. PAULO, observed the same parasitic forms in rats parasitized by *Trypanosoma lewisi*, and that M. and Mme. PIERRE DELANOE, after having confirmed the observation of CARINI, were able to find the same protozoon in new rats that were free from infection with *Trypanosoma lewisi*.

The latter authors then created for the parasite the genus *Pneumocystis*, calling it *Pneumocystis carinii*.

The finding of this stage of evolution of the parasite constituted one of the factors for the experimental diagnosis of Brazilian Trypanosomiasis. As a substitute for that factor another is now established, thanks to the investigations of Drs. CEZAR GUERREIRO and ASTROGILDO MACHADO, by the process of BORDET and GENGOU.

#### Supplementary Note

According to later investigations the phases in the life cycle of *Trypanosoma cruzi* in the organism of vertebrate animals must be represented differently.

When the animal is inoculated by the transmitting insect (*Triatoma megista*, *Triatoma infestans*, *Triatoma sordida*, etc.), the trypanosome penetrates into the interior of a cellular element (muscle fiber of the heart or of the general musculature, neuroglia cells, connective tissue cells, fat cells of the subcutaneous cellular tissue, Kupffer's cells, etc.) and there loses its flagellum and undulating membrane and takes on the rounded form. Its form is then similar to that of the Leishmania.

In this state the trypanosome divides by longitudinal fission in the interior of the cell, each element giving origin to two other organisms with the same morphology as the leishmaniform body. These latter, after some time, reacquire a flagellar apparatus, and, abandoning the cell in which they had located themselves, reach the plasma where they again present the form of a trypanosome.

An interesting fact about this trypanosome and one that has analogy in other trypanosomes is its duality of aspect in the blood. This dimorphism is quite evident and is manifested by the appearance of one slight form, of extreme motility, with nucleus rich in chromatin and narrow cell body, and the other presenting a broad cell body, with rounded nucleus relatively poor in chromatin. This latter does not have the same motility as the slight



-- 5 --

form, so that in fresh examination it is possible to observe it in one field of the microscope for some minutes.

Such a dimorphism has been interpreted in various ways, and it is not yet possible to exclude the hypothesis of a sexual differentiation.

The slight forms are seen in greater abundance in certain animal species (man, monkey, dog) and in certain periods of the infection, especially at its beginning.



NOUVELLE ICONOGRAPHIE  
DE LA  
**SALPÊTRIÈRE**

J. M. CHARCOT

GILLES DE LA TOURETTE, PAUL RICHER, ALBERT LONDE  
*Fondateurs*

ICONOGRAPHIE MÉDICALE  
ET  
ARTISTIQUE

*Patronage scientifique :*

J. BABINSKI. — G. BALLET. — J. DEJERINE. — DENY  
E. DUPRÉ. — A. FOURNIER. — GRASSET  
KLIPPEL. — PIERRE MARIE. — PITRES  
REGIS. — SEGLAS. — J. A. SICARD. — A. SOUQUES

ET  
SOCIÉTÉ DE NEUROLOGIE

DE PARIS

*Direction :*  
PAUL RICHER

*Rédaction :*  
HENRY MEIGE



**MASSON ET C<sup>le</sup>, ÉDITEURS**  
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE  
120 Boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>)



---

# NOUVELLE ICONOGRAPHIE DE LA SALPÊTRIÈRE

---

## LES FORMES NERVEUSES D'UNE NOUVELLE TRYPANOSOMIASE

(*TRYPANOSOMA CRUZI* INOCULÉ PAR *TRITOMA MAGISTA*)  
(MALADIE DE CHAGAS)

PAR

**Carlos CHAGAS,**

Chef de service de l'Institut Oswaldo Cruz  
(Rio de Janeiro).

[La *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière* a la bonne fortune de pouvoir offrir à ses lecteurs une étude sur les accidents nerveux causés par une affection parasitaire encore peu connue en France, mais qu'on appelle déjà, à juste titre, la *Maladie de Chagas*, du nom du savant brésilien qui en a fait connaître l'agent pathogène (*Trypanosoma Cruzi*), et l'insecte inoculateur, un hémiptère du groupe des Réduviens, *Triatoma magista*.

Les localisations de prédilection du *Trypanosoma Cruzi* sur les glandes vasculaires sanguines, la thyroïde notamment, et aussi sur les centres nerveux donnent à la *Maladie de Chagas* un intérêt tout particulier pour les neurologistes.

A l'instigation du Professeur Miguel Couto, de Rio de Janeiro, M. Carlos Chagas a bien voulu écrire spécialement pour la *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière* un résumé de ses observations sur les manifestations nerveuses de la curieuse affection qu'il a étudiée, et nous envoyer de rares documents iconographiques dont nous tenons à le remercier grandement. N. D. L. R.]

Parmi les faits les plus importants qui concernent la biologie du *Trypanosoma Cruzi*, agent de la nouvelle maladie inoculée par la *Triatoma ma-*

2

CHAGAS

*gista*, figurent des localisations dans la profondeur des tissus et, en outre, dans l'intérieur de l'élément anatomique lui-même, comme cela a été constaté par notre collègue le Dr Gaspar Vianna.



FIG. 1. — *Triatoma magista*. — Hémiptère inoculateur du *Trypanosoma Cruzi*.

C'est ainsi que, dans le myocarde, le trypanosome se localise à l'intérieur de la cellule noble; il s'y multiplie, en formant de nombreuses unités, qui se présentent sous une forme arrondie, munies de noyau et de blépharoplaste, non flagellées au commencement, mais acquérant ultérieurement le flagellum.

Dans les muscles striés, on trouve le protozoaire sous le même aspect, à l'intérieur des fibres; il y constitue de grandes agglomérations parasitaires. Il en est de même dans d'autres systèmes organiques et dans d'autres organes, dans les capsules surrénales, dans les testicules, dans l'utérus, etc. Le système nerveux peut devenir également et il devient souvent le siège du protozoaire; de cette localisation et des lésions qui

accompagnent résulte un syndrome clinique presque toujours de grande intensité et très bien caractérisé en ses liaisons immédiates avec les processus anatomiques qui l'occasionnent.

Le trypanosome a été observé dans toutes les régions de l'encéphale, aussi bien dans la substance grise que dans la substance blanche. Il s'y présente aussi sous l'aspect d'agglomérations parasitaires constituées, quelquefois, par de nombreuses unités, tantôt sans flagellum et tantôt flagellées. Ces foyers de protozoaires sont épars dans toute la masse nerveuse, *sans aucun rapport avec le système vasculaire*. De tels foyers, envahis par les cellules migratrices, se transforment en foyers d'infiltration leucocytaire, d'où le protozoaire finit par disparaître ; on le trouve toujours dans les foyers inflammatoires récents, rarement dans les anciens. Dans le cortex cérébral, dans les noyaux centraux, dans la protubérance, dans le bulbe, dans le cervelet, etc., ces agglomérations parasitaires ont été trouvées, avec les lésions qui les accompagnent.

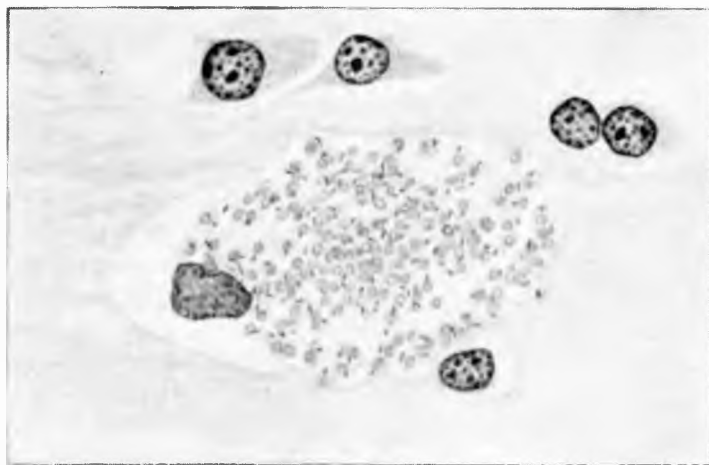


FIG. 2. — Kystes de la protubérance de forme ronde formés par le *Trypanosoma Cruzi*.

Dans la moelle épinière, le même fait a souvent été observé chez les malades atteints de la forme nerveuse de la maladie. On a également constaté, en petite quantité, ce parasite dans le liquide céphalo-rachidien ; il faut alors inoculer le liquide à des animaux sensibles pour que le parasite flagellé se révèle.

Les localisations du parasite dans le système nerveux central sont constatables dans des cas aigus de trypanosomiase, et dans ses formes chroniques. Dans les cas aigus, qui sont principalement caractérisés par la présence d'un grand nombre de protozoaires dans le sang périphérique, lorsque le parasite se localise dans le système nerveux central, il déter-

mine l'apparition des signes cliniques d'une méningo-encéphalite aiguë, rapidement mortelle. Les autopsies des malades de ce groupe démontrent l'existence d'une méningite des plus intenses et d'une encéphalite diffuse ; des foyers parasitaires nombreux, répandus dans tout le système nerveux central, sont décelés par l'examen histo-pathologique. Ici encore la localisation primitive du protozoaire a lieu dans l'intérieur d'un élément anatomique, qui paraît être, en règle générale, une cellule de la névrologie. Dans celle-ci, le parasite se multiplie par divisions binaires successives et il finit par détruire la cellule et constituer une agglomération d'éléments libres, entourés des tissus voisins.

Des observations que nous possédons jusqu'ici, des cas cliniques de cette nature, résulte l'extrême gravité du pronostic, les malades qui survivent aux formes nerveuses aiguës de la trypanosomiase étant bien rares. La mort survient dans un laps de temps qui varie entre 8 et 20 jours.

Nous avons d'abord cru que c'était des altérations anatomiques consécutives aux processus méningo-encéphaliques des infections aiguës, que résultaient les syndromes nerveux chroniques de la maladie. Mais des constatations ultérieures nous ont démontré que le parasite se localise souvent dans le système nerveux et qu'il y détermine des processus inflammatoires chroniques, non précédés d'incidents aigus. On ne pourrait, du reste, harmoniser autrement l'existence de nombreuses formes nerveuses chroniques de la trypanosomiase avec la haute léthalité des formes nerveuses aiguës. Il est certain que l'anamnèse décèle, parfois, dans les cas nerveux chroniques, l'existence antérieure des phénomènes aigus, survenus généralement aux premiers âges de la vie. Mais de tels faits doivent constituer le petit nombre, vu l'extrême gravité des formes méningo-encéphaliques aiguës. Les formes nerveuses chroniques de la trypanosomiase présentent, ce n'est pas douteux, dans la majorité des cas, des localisations primitives du parasite dans la masse encéphalique, avec évolution chronique des processus anatomiques.

Comme conséquence de la diffusion des foyers parasitaires dans le système nerveux et de leur indépendance par rapport au système vasculaire, les syndromes nerveux de cette trypanosomiase se caractérisent principalement par des troubles moteurs généralisés et, en règle générale, bilatéraux. Nous n'avons jamais observé de cas d'hémiplégie ; il est seulement possible de trouver, rarement d'ailleurs, des cas avec prédominance des troubles moteurs d'un seul côté du corps.

Dans la forme nerveuse chronique de la maladie, le syndrome le plus fréquent est la diplégie cérébrale, ce qui est en rapport avec les localisations du protozoaire dans le cortex et dans d'autres régions du cerveau, réparties dans les deux hémisphères. La grande majorité de nos sujets est repré-





1



2

10

5

FORMES NERVEUSES DE LA MALADIE DE CHAGAS

1. Syndrome de Little ; méningo-encéphalite chronique ; parasites dans le cerveau.
2. Doplégie cérébrale spasmodique (8 ans). — 10. Doplégie cérébrale spasmodique. Idiotie.
5. Doplégie cérébrale ; parasites dans les sinus.



6



9



7

FORMES NERVEUSES DE LA MALADIE DE CHAGAS

6. Paralyse supra-bulbaire. — 9. Diplégie cérébrale ; rires et pleurs spasmodiques.  
7. Diplégie cérébrale spasmodique.



3



8

FORMES NERVEUSES DE LA MALADIE DE CHAGAS

3. Diplégie cérébrale spasmodique. Idiotie. 24 ans. Méningo-encéphalite chronique ; parasites dans le cerveau et les muscles.
8. Diplégie cérébrale spasmodique. Idiotie.

## LES FORMES NERVEUSES D'UNE NOUVELLE TRYPANOSOMIASE

5

sentée par des diplégiques anciens, dont la maladie date des premières années de leur existence. Il s'agit donc ici, le plus souvent, de diplégies spasmodiques, sous des aspects variés. La paralysie et la contracture, en règle générale, prédominent dans les membres inférieurs, mais les cas de contracture et paralysie généralisées dans lesquels le syndrome de Little se montre avec évidence, ne sont pas rares (P<sup>1</sup>. I à V).

L'intensité de la paralysie et de la contracture est extrêmement variable chez les différents malades ; elles ne gardent pas entre elles de rapport constant. Dans les cas les plus bénins, la diplégie n'est décelée que par l'exagération des réflexes tendineux, par des dysbasies plus ou moins accentuées et par de légers phénomènes de contracture, mis en évidence dans la marche, au moment du changement des pas. Au contraire de ceux-là, il existe d'autres malades chez qui paralysie et contracture atteignent le degré le plus élevé ; certains restent tout à fait privés de locomotion, tandis que d'autres ne peuvent se mouvoir qu'accroupis et avec l'aide des membres supérieurs, généralement moins atteints.

Chez les diplégiques, aussi bien chez ceux dont le syndrome est très intense que dans les cas bénins, les mouvements anormaux, principalement athétosiformes, sont fréquents. Quelquefois, chez des malades présentant des phénomènes de paralysie et de contracture minimales, les mouvements anormaux sont extrêmement intenses ; mais on ne les observe pas chez des malades ne souffrant pas de troubles nerveux, lorsqu'il n'existe pas de déficit de la motilité normale des membres.

Les éléments du syndrome de diplégie cérébrale sont, presque toujours, accompagnés de signes cliniques de la paralysie pseudo-bulbaire. Celle-ci se présente, quelquefois, d'une façon complète, par les troubles de la parole, l'ouverture de la fente inter-rabiale, l'attitude de la langue, etc. Quelques cas curieux sont à signaler, dans lesquels la paralysie supra-bulbaire constitue un élément prédominant, peu d'anormalité étant observé du côté des fonctions motrices des membres (Pl. II, ph. 6).

Dans les cas de diplégie cérébrale ancienne et de grande intensité, on observe, le plus souvent, l'idiotie complète, avec absence absolue d'idéation. L'idiotie peut être, cependant, dans ses différents degrés d'intensité, observée dans des cas où les troubles moteurs sont minimales (Pl. III, IV, V). Chez des malades dénués de perturbations dénonciatrices de lésions du système nerveux, nous n'avons jamais observé l'idiotie complète ; on ne remarque chez eux qu'une infériorité mentale, plus ou moins accentuée, que l'on doit attribuer à l'insuffisance de la glande thyroïde.

Quoiqu'elles soient constantes dans la trypanosomiase, les lésions du corps thyroïde, avec formation de goîtres, quelquefois volumineux, nous n'avons jamais observé, dans les différentes formes cliniques de la mala-

die, pas même dans celles qui étaient accompagnées des signes les plus intenses d'hypothyroïdisme, l'idiotie myxœdémateuse typique de Bourneville. Ici, les idiots complets présentent simultanément des troubles de la motilité, dénonciateurs de lésions cérébrales ; il s'agit donc de l'idiotie organique.

Du côté du langage, nous avons observé de grandes perturbations dans la trypanosomiase. Chez les diplégiques idiots, l'absence d'idéation amène souvent le mutisme absolu ; mais, nous avons vu des diplégiques ayant conservé leur intelligence, qui présentent bien évidemment une aphasie totale caractérisée dans tous ses éléments.

Le syndrome convulsif est souvent observé chez les diplégiques, soit dans les phases initiales de la maladie, soit pendant son évolution. En outre, il n'est pas rare que l'on constate des convulsions chez des malades dénués de troubles moteurs et qui ne présentent que les signes d'insuffisance thyroïdienne, sans compter les autres éléments de la trypanosomiase. Nous avons encore eu l'occasion d'observer une malade, ayant une infection qui datait de deux mois, dont la grande thyroïde était hypertrophiée et douloureuse ; chez elle, le syndrome convulsif avait un aspect comparable à la *tétanie*, par ses crises répétées. Cette malade est morte pendant une des crises convulsives, et les recherches histo-pathologiques ont décélé des lésions du corps thyroïde ; il n'y avait pas de processus inflammatoire du côté du système nerveux central.

Nous possédons quelques observations dans lesquelles le syndrome cérébelleux se manifeste de la façon la plus évidente. Ce sont de véritables cas d'ataxie cérébelleuse, dans lesquels on rencontre aussi tous les signes de la diplégie cérébrale. Nous donnons, comme spécimen des faits de ce genre, une observation intégrale (Pl. IV). En outre de la véritable ataxie cérébelleuse, nous possédons des exemples (deux, jusqu'à présent) de syndrome pseudo-cérébelleux, par hypertension du liquide céphalo-rachidien. Je note en passant que, dans ces deux cas d'ataxie pseudo-cérébelleuse, l'inoculation du liquide céphalo-rachidien à des cobayes révéla le parasite. Les deux malades retirèrent une amélioration considérable, l'ataxie ayant même disparu complètement, des ponctions lombaires qui ont diminué la tension du liquide.

Nous avons encore observé, dans cette maladie, quelques cas de troubles mentaux intenses, liés à des perturbations de la glande thyroïde ; quelques-uns ont été influencés d'une façon bienfaisante par l'opothérapie thyroïdienne.

Relativement à la fréquence des formes nerveuses de la trypanosomiase, nous possédons des observations nombreuses, *qui nous autorisent à affirmer que cette maladie est celle qui, peut-être, provoque, en pathologie hu-*



12



FORMES NERVEUSES DE LA MALADIE DE CHAGAS

- 12 Diplégie cérébrale spasmodique. Idiotie.
- 4. Diplégie cérébrale. Syndrome cérébelleux.



11

FORMES NERVEUSES DE LA MALADIE DES CHAGAS

Diplégie cérébrale spasmodique. Idiotie.

Masson & Cie, Éditeurs.

## LES FORMES NERVEUSES D'UNE NOUVELLE TRYPANOSOMIASE 7

maine, le plus grand nombre d'affections organiques du système nerveux central. En faisant nos études dans des zones d'une population diffuse, dans l'intérieur du Brésil, nous avons déjà eu l'occasion d'étudier, en moins de deux années de travail, une quantité remarquable de manifestations nerveuses de trypanosomiase ; le nombre de malades que nous avons vus, présentant la forme nerveuse chronique, s'élève à plus de deux cents. Malgré cela, les cas nerveux de la trypanosomiase représentent, nous semble-t-il, moins d'un dixième de l'ensemble des formes cliniques dans lesquelles nous divisons la maladie.

La léthalité, dans les cas aigus, ainsi que nous l'avons vu, est représentée par la presque totalité des malades ; dans les formes chroniques, les malades supportent longuement la maladie, et ils arrivent même à la vieillesse ; ils meurent alors d'accidents sur aigus de la trypanosomiase.

## OBSERVATION.

*Observation résumée d'un cas de diplégie cérébrale spasmodique, avec syndrome cérébelleux :*

JOSEPH, de race noire, âgé de 20 ans (Pl. IV).

*Antécédents morbides héréditaires* obscurs.

*Histoire morbide.* — La maladie date de la première année de sa vie, au cours de laquelle le sujet présenta différentes crises convulsives pendant une longue infection fébrile.

*Etat actuel.* — Examen physique :

Hypertrophie bien appréciable de la glande thyroïde.

Nombreux ganglions dans la région cervicale, quelques-uns volumineux. Ganglions volumineux sous les aisselles et dans les régions inguino-crurales. Petite infiltration mucoïde du tissu sous-cutané du visage. Volume du foie augmenté.

*Système nerveux.* — Tremblement intense et généralisé, qui disparaît d'une manière presque complète, ou même complète, dans le décubitus dorsal.

Impossibilité absolue de maintenir le malade dans l'attitude verticale, quoiqu'il ait de la force musculaire dans les membres inférieurs et dans le tronc. La titubation cérébelleuse des plus intenses. Dans l'attitude verticale, sans appui, le malade perd vite l'équilibre, le tronc penche en avant, et de rapides mouvements ataxiques, qui déterminent aussitôt la chute, agitent les membres inférieurs.

Pendant la marche, appuyé à une autre personne, il manifeste son asynergie musculaire d'une façon très nette. Pendant le mouvement il présente l'attitude suivante : le tronc, penché en avant, comme s'il précédait dans la marche les membres inférieurs forme avec ceux-ci un angle obtus ; les membres inférieurs restent très éloignés, ce qui donne une large amplitude au pas. Pendant la marche, les membres font des mouvements ataxiques et la chute a lieu du côté où penche le tronc. Le tremblement augmente considérablement,



lorsque le malade marche. Le malade cherche avec la vue à maintenir son équilibre ; on observe dans la titubation et dans les mouvements ataxiques, beaucoup de ressemblance avec ce qui a lieu chez les ivrognes.

Le tremblement généralisé persiste, dans toute son intensité, quand le malade est assis sur le sol ou accroupi.

Phénomènes pseudo-bulbaires de grande intensité. La bouche se maintient constamment demi-ouverte, la fente interlabiale très large, et d'une manière continue une grande quantité de salive s'écoule par les commissures.

Parésie linguale. La propulsion de la langue hors de la cavité buccale se fait d'une manière très incomplète et sa pointe est déviée vers la droite. Les mouvements dans le sens latéral ont lieu aussi d'une façon très incomplète, les mouvements dans le sens vertical sont impossibles. Profondes perturbations de la mastication et de la déglutition. L'ingestion de substances liquides se fait avec une grande difficulté. Lorsque le malade boit de l'eau, celle-ci tombe par ses fentes gingivo-labiales et s'échappe.

Du côté du facial inférieur, on remarque un plus grand écart de sa commissure labiale droite, dans le rire.

Aucune anomalie appréciable du côté du facial supérieur.

*Réflexes.*— Réflexes patellaires remarquablement exagérés des deux côtés, la percussion des tendons rotuliens provoquant des mouvements énergiques d'extension de la jambe sur la cuisse, la contraction des muscles de la cuisse et, quelquefois, la flexion de la cuisse sur le bassin.

Réflexes du tendon d'Achille aussi très exagérés, la percussion déterminant la contraction des muscles de la région postérieure de la jambe et, quelquefois, de légers mouvements d'extension des jambes sur les cuisses.

Les réflexes tendineux des membres supérieurs ne donnent pas d'indications précises ; mais il semble qu'il y ait exagération du réflexe épitrochléen.

Réflexes plantaires considérablement exagérés, sans toutefois présence du signe de Babinski. L'excitation de la plante des pieds détermine de forts mouvements de flexion des pieds sur les jambes ; différentes contractions sont quelquefois consécutives à une excitation. Trépidation épileptoïde bien accentuée.

Réflexes abdominaux des deux côtés, supérieurs et inférieurs, considérablement exagérés. L'excitation des régions respectives provoque de rapides et énergiques mouvements dans toute la paroi abdominale et suscite encore, d'une façon intense, le réflexe crémastérien.

Réflexes crémastériens, des deux côtés, considérablement exagérés, d'énergiques et rapides contractions étant provoquées par la moindre excitation d'un point quelconque de la face interne de la cuisse, depuis la base jusqu'au genou ; ce réflexe est tellement exagéré que même les excitations sur la face extérieure des cuisses peuvent se provoquer.

Force musculaire dans ses membres inférieurs bien conservée. Le malade exécute des mouvements d'extension et de flexion des jambes sur les cuisses, d'une façon normale, quand il est en décubitus dorsal.

Maintien parfait des mouvements volontaires des muscles du bassin. Le ma

## LES FORMES NERVEUSES D'UNE NOUVELLE TRYPANOSOMIASE 9

lade passe du décubitus dorsal à la réclinaison sur le dos avec une grande facilité en s'appuyant légèrement sur ses coudes.

Réflexe photo-moteur des deux côtés. Egalité des pupilles. Intelligence assez atteinte ; il existe un certain degré d'insuffisance mentale, mais assez éloigné de l'idiotie. Le malade a l'audition générale et l'audition verbale normale, il comprend bien tous les mots et exécute régulièrement tous les ordres qui lui sont transmis.

*Langage.* — Il dispose de plusieurs vocables, mais il les prononce d'une façon très défectueuse, l'expression des mots étant rarement compréhensible.

Dysarthrie très accentuée.

L'inoculation du liquide céphalo-rachidien et du sang périphérique de ce malade à des cobayes, a révélé dans les deux cas, la présence du typanosome *Cruzi*.

Réaction de Wassermann négative.

AÑO III

Martes 10 de octubre de 1916

Núm. 13

# LA PRENSA MÉDICA ARGENTINA

REVISTA SUD-AMERICANA DE CIENCIAS MÉDICAS

Aparece el 10 el 20 y el 30 de cada mes  
 NUMERO SUELTO \$ 0.30 ms.

Subscripción anual para la R. Argentina \$ 10. ms.  
 el Exterior . . . f. 25.

DIRECTORES:		REDACTORES:		SECRETARIOS DE REDACCION:
Dr. LUIS GUZMÁN Prof. tit. de Clínica Médica Miembro de la Academia de Medicina		Dr. J. Alzola, Prof. tit. de Clínica Médica.	Dr. F. Laquila, Prof. tit. de Quím. Anal. y Toxic.	Dr. R. CASTEX Prof. sup. de Clínica Médica
Dr. GREGORIO ARAZO ALFARO Prof. tit. de Neumología Miembro de la Academia de Medicina		Dr. E. Bustorren, Decano de la Fac. de Medicina.	Dr. A. Bardeci, Prof. sup. de Clínica Quirúrgica.	Dr. P. S. BARILARO Prof. sup. de Pat. interna
Dr. DANIEL J. CHARNWELL Prof. de Patología externa Miembro de la Academia de Medicina		Dr. F. Molon, Prof. tit. de Anatomía Descriptiva.	Dr. J. Beldarrá, Prof. doctor de Clin. Ginecológica.	Dr. A. LANDIVAR Prof. supl. de Clínica Quirúrgica
		Dr. F. Sandoz, Prof. tit. de virus venéreas.	Dr. F. Palma, Prof. tit. de Clin. Quirúrgica.	Dr. A. H. ROFFO Prof. supl. de Anát. Patológica
		Dr. A. Fandros, Prof. tit. de Clínica Psiquiátrica.	Dr. F. Portillo Basso, Prof. sup. de Clin. Obstétrica	Dr. E. PINGUETTES Prof. sup. de Medicina Operativa
		Dr. Y. Borensz, Dir. del Inst. de Fisiol. de Córdoba.	Dr. E. Piñero, Prof. tit. de Fisiología.	
		Dr. J. A. Bateria, Prof. tit. de Clínica Neurológica.	Dr. E. V. Quirós, Prof. tit. de Patología Interna.	
		Dr. A. Mandelitz, Prof. tit. de Clínica Quirúrgica.	Dr. S. Babinetz, Director del Hospital Tardá.	
		Dr. A. Mandrera, Prof. tit. de Anát. Topográfica.	Dr. S. Gales, Prof. sup. de Clin. Pedriátrica.	
		Dr. E. Bateria Tague, Prof. tit. de Clin. Quirúrg.	Dr. S. Somoza, Prof. tit. de Clin. Parasitología.	
		Dr. J. Ingelboren, Prof. tit. de Parasitología especim.	Dr. S. Spronck, Prof. tit. de Neumología.	
		Dr. C. Jakob, Prof. de Bot. exsicc. de la Univ. de Ateneo.	Dr. S. Sandoz, Dir. del Inst. de Anát. Pat. de Córdoba.	
		Dr. S. Braso, Dir. del Inst. de Higiene.	Dr. F. Tronzo, Prof. sup. de Clínica Obstétrica.	
			Dr. S. Baraso, Prof. tit. de Clínica Oftalmológica.	

DIRECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN  
**"LAS CIENCIAS"**  
 Editores y Casa Editora de A. GUIDI BUFFARINI  
 CORDOBA 1877 RS BUENOS AIRES

## Aspectos clínicos y anatómo patológicos de la tripanosomiasis americana

Dr. CARLOS CHAGAS  
 del Instituto Oswaldo Cruz, Brasil

**SUMARIO**

Artículos originales

Aspectos clínicos y anatómo patológicos de la tripanosomiasis americana, por el Dr. Carlos Chagas.

Resultados favorables obtenidos con la parosanilina en Europa y América, por el Doctor Eliseo Cantón.

La guerra y las enfermedades mentales, por el Dr. A. Agudo Avila.

Contribución al estudio del cáncer de la mama en el hombre, por el Dr. R. A. Marotta.

Epidemiología y clínica de los disenterias, por el Dr. Antonio Marcó del Pont.

Dr. Juliano Moreira.

Abceso metencefálico del cerebro, por Carlos Spada (b.).

**SUPLEMENTO**

**Insuficiencia cardíaca en una cifoescóliosis.**— Anotaciones de la 20ª conferencia del curso libre de Clínica Médica, dictada por el doctor Mariano R. Castex.

**Extracto del Curso Complementario de Terapéutica - Clínica Ginecológica,** por el Dr. Carlos Alberto Castano (Continuación).

en regiones de elevado índice endémico, en las de nuestro país más infestadas por el agente transmisor, por lo que hoy en día un inmenso caudal de datos clínicos y experimentales que constituyen abundante documentación en nuestros estudios. De todos los aspectos de la enfermedad, de todas las modalidades en ella verificadas, podemos así, presentar a vuestro juicio numerosos ejemplos, recogidos durante larga observación clínica y en estudios de laboratorio que constituyen una garantía a nuestras conclusiones.

Es, con sincero regocijo que acompañamos los trabajos de Kraus, Rosenbusch y otros investigadores argentinos sobre este asunto. De ellos, por la seguridad del método, por la vasta capacidad técnica y perceptiva, esperamos la verdad última en los trabajos que hayan escapado a la solución en nuestros estudios, conseguiremos, sin duda, el esclarecimiento de algunos puntos todavía oscuros en este interesante capítulo de la patología humana. Y, si acaso, entre sus interpretaciones y las nuestras pueden existir divergencias de poca importancia, estas serán precias en la continuidad de los trabajos que perseguimos, orientando en mejor dirección nuestras pesquisas, indicando la selección necesaria entre la apariencia y la realidad en los hechos adquiridos.

Confiamos aún más, en está como en otros asuntos de la experimentación médica, en las resultancias de vuestra labor. Seremos solidarios en el objetivo de verdad que os guía y subyace solarinar, con entusiasmo, vuestras conquistas.

Obligado, en la parte expositiva de esta conferencia y por la limitación natural del tiempo, a restringirnos a lo mínimo compatible con la idea sintética y clara de los hechos, trataremos de enrajar el asunto en sus rasgos generales, que, de otro modo, conside-

rándolos como detalles, no alcanzamos siquiera a bosquejar la enfermedad en su concepción clínica esencial. Además nos troquemos ahora con el mayor empeño de dilucidar exactamente la tripanosomiasis, definiéndola con constituyentes irrepugnables, formulando y fundamentando, con observaciones y experimentos decisivos, aquella faonoma general que la individualiza en el cuadro nosológico. Y si de aspectos dudosos, de interpretaciones dudosas de acuerdo con la divergencia de doctrinas existen en la historia de esta enfermedad, huremos con ellos otros problemas análogos, discutiéndolos por separado, a la luz de argumentos que nos parezcan de valor. De tales aspectos, sin embargo, no *deñado* la descripción exacta de la tripanosomiasis, cuya sintomatología multifarica se basa en numerosas variaciones anatómicas, que esclarezcan bien los procedimientos etio-patogénicos en esa entidad y le dan autonomía clínica irrepugnable. No importa la permanencia de puntos dudosos; la tripanosomiasis debe ser definida en aquellos aspectos etio-patogénicos y sintomáticos constantes que son fundamentales y hacen de ella una de las humanas enfermedades de historia clínica mejor determinada.

Bajo este criterio vamos a relatar la enfermedad. Consideradas las condiciones para *terres* y etio-patogénicas de esa tripanosomiasis, podemos admitir en ella dos fases evolutivas distintas, *trianomas* típicamente con las localizaciones del parásito. En la primera faz, de reciente infección, el tripanosoma es encontrado en la sangre circulante; en la segunda, de infección crónica más o menos remota, los parásitos desaparecen de la periferia y permanecen en actividad en el interior de los tejidos, mejor dicho, de los elementos anatómicos, aún mismo de aquellos más diferenciados.

Los hechos clínicos del primer grupo constituyen la forma aguda de la enfermedad; los del segundo, la forma crónica. En el primer caso el protozoario se encuentra en el plasma, bajo el aspecto de flagelados y su verificación fácilmente realizada por el examen directo de la sangre periférica. En las formas crónicas definitivas al contrario, el examen de la sangre como así mismo las inoculaciones en animales sensibles, lo más de las veces dejan de revelar el parásito, solo verificable en las necropsias.

En las formas agudas es una relación bastante exacta la que existe entre el número de los flagelados y la intensidad de los elementos morbidos. Siempre más graves son los casos clínicos que presentan mayor número de parásitos y de la constancia de este hecho resulta posible la previsión del desenlace letal, cuando son numerosos los tripanosomas en la sangre examinada. En los enfermos con parásitos escasos, al contrario, se puede con seguridad prever la atenuación progresiva de los síntomas y la evolución crónica posterior de la enfermedad. Los flagelados en general permanecen en la circulación y ahí aumentan en número, mientras subsisten las señales agudas de la enfermedad. Ateruados estos, también los parásitos disminuyen hasta desaparecer completamente al examen directo. Resulta de nuestra observación que en la gran mayoría de los casos clínicos se o podemos verificar flagelados en la sangre durante el período de tiempo menor de treinta días; y en muchos enfermos después de ocho o diez días, los más demorados exámenes al fresco son negativos.

La presencia del protozoario en la sangre circulante es así transitoria, solo observada en la faz inicial de la infección, hecho este que en el diagnóstico parasitario de la enfermedad constituye dificultad no pocas veces inevitable.

Una vez pasada la faz aguda de la tripanosomiasis, atenuadas las señales que la caracterizaban, los flagelados desaparecen de la periferia y permanecen toralizados en los tejidos.

Ahí el protozoario se presenta bajo el aspecto de corpúsculos leishmaniformes, flagelados, en el interior de los elementos anatómicos.

Esa es una adaptación biológica del protozoario

que fundamenta su larga permanencia en los organismos por él atacados. Abrigados en la intimidad de los tejidos resguardados, de ese modo, de las influencias nocivas erradas en el medio sanguíneo con procedimientos reaccionarios, el tripanosoma no sufre destrucción natural y la enfermedad no es pasible de cura espontánea. En los individuos infectados el parásito subsiste indefinidamente, ejerciendo una acción patogénica más o menos atenuada hasta el exterminio de la vida. Las infecciones se prolongan durante toda una existencia: enfermos cuya iniciación de morbididad es referida en los primeros meses de vida extra-uterina, viven sufriendo hasta la edad adulta y, una vez verificado el fallecimiento, consecuencia de la misma enfermedad o de otro factor intercurrente, el parásito aparece en sus sedes habituales.

En los tejidos en donde se multiplica este tripanosoma, no siendo en ella observada, como lo es para otros ejércitos del mismo género la división binaria en la sangre.

Los parásitos de los tejidos experimentan una evolución continua, y transformándose de corpúsculos leishmaniformes en tripanosomas típicos, que se vuelven a la sangre. De ese proceso resulta en las infecciones agudas donde él es más intenso el aumento progresivo de los flagelados en la circulación. En las formas crónicas, indudablemente, se más lento aquel ciclo, aún cuando también ahí ocurre según el resultado de distintas investigaciones que de muestran en los tejidos, al lado de parásitos flagelados, formas de transición y otras con la morfología típica de tripanosomas. Si ello es así, si las formas de la intimidad de los elementos anatómicos vienen a la sangre flageladas; cómo explicar ese hecho, cuando las autopsias han revelado, en un crecido número de enfermos crónicos, en los cuales todas las investigaciones durante la vida han sido ineficaces para demostrar el protozoario en la sangre, abundancia de éste en los tejidos? Es comprensible ese aspecto de la enfermedad crónica, admitiendo en ella una inmovilidad sanguínea relativa, establecida desde la faz aguda de la infección. De ella resulta el apareamiento de anticuerpos que imposibilita o por lo menos hace difícil la vida del tripanosoma en la sangre; por cuyo motivo, los parásitos que vienen de los tejidos a la circulación muy pronto son destruidos por los elementos de la defensa orgánica o entonces vuelven a la sede inicial y ahí pueden continuar su ciclo vital. Hasta en las infecciones agudas el desaparecimiento de los flagelados de la sangre, se deberá a aquella razón biológica: Por los procedimientos reaccionarios en el organismo infectado se establece una coacción nociva para el protozoario en el medio sanguíneo, en el que, como hemos visto, es transitoria su permanencia, naturalmente limitada por el aumento progresivo de la referida inmunidad.

De las localizaciones del tripanosoma crucial en los tejidos y de los procesos histopatológicos por él ocasionados, las de más importancia patogénica, mer cen aquí referencias minuciosas. Algunos órganos y sistemas orgánicos constituyen localizaciones predilectas, y entre ellas por la alta jerarquía en las funciones vitales, debemos citar el músculo cardíaco, el sistema nervioso central y diversos glándulas de secreción interna. En el miocardio penetra en la misma fibra, donde se multiplica formando grandes aglomeraciones de parásitos, en especial por todo el tejido muscular del órgano. Esta localización es quizá constante; por lo menos la hemos verificado siempre en todas las autopsias, de casos agudos y en gran número de casos crónicos; aún más, en las experiencias en animales de laboratorio, desde las fases incipientes de la infección, el músculo cardíaco, se presenta parasitado.

En este aspecto parasitario excepcional de la enfermedad, caracterizado por el ataque del germen al elemento anatómico que constituye en el órgano el

estruturo esencial de la función, vamos a encontrar una gran cantidad de indicaciones aprobables para el esclarecimiento de la fisiopatología cardíaca. Reconocida la naturaleza causal de la afección funcional, estudiada la semiotica de fenómeno crónico, podremos, desde luego, referir su patogenia a condiciones anatómicas constantes, fácilmente verificables en las necropsias. Y de este modo quedará determinada la reacción inmediata entre el fenómeno morbido y su causa, lo cual arrojará gran luz, en su posible generalización, a muchos problemas oscuros de la fisiología patológica del corazón.

Resalta más aún la alta jerarquía biológica del parásito, con la relativa facilidad de técnica aplicable a su estudio, para fundamentar la importancia de ese capítulo de la enfermedad, donde el interés de la ciencia abstracta solo se mide por el alcance práctico de las nociones que pueden con él ser adquiridas. Como consecuencia de la acción del protozoario, se verifican en el miocardio procesos histopatológicos no pocas veces de gran intensidad. La fibra cardíaca es destruida, quedando muchas veces reducida a una membrana, en cuyo interior permanecen los corpúsculos leishmaniformes; o en otros casos podrá romperse la membrana yendo a alojarse los parásitos en el tejido intersticial. En este se observan procesos inflamatorios intensos, difundidos por todo el espesor del miocardio.

En algunos de nuestras necropsias las alteraciones han sido verificadas en los grados de mayor intensidad trasladándose no solo por la desintegración de las células cardíacas, sino principalmente por la lesione de los tejidos conjuntivos. Y tales procesos se muestran no pocas veces con tal intensidad, que la estructura general del músculo cardíaco queda completamente modificada.

En los casos agudos, con terminación letal, hemos también observado la constancia de la pericarditis; ésta, en grado variable, constituye un hecho patológico casi constante de la tripanosomiasis, y forma parte de la paliorronitis, que es una de las características anatómicas de la enfermedad. No pocas veces existe en la cavidad del pericardio, un derrame más o menos abundante, amarillo críptico, con las reacciones de verdadero exudado.

El sistema aórtico central, en formas agudas y crónicas de la tripanosomiasis, es también lugar frecuente de localizaciones parasitarias y de procesos histopatológicos bien determinados.

Las células de neuroglia, según múltiples verificaciones, es el único elemento anatómico inicialmente afectado. En ella todavía flagelado, penetra el protozoario, y se multiplica bajo el aspecto de corpúsculos leishmaniformes, en el interior del plasma. De este modo la célula es destruida y los parásitos quedan libres, constituyendo aglomeraciones aisladas, en la sustancia nerviosa.

A veces la infiltración de leucocitos se inicia cuando los protozoarios se encuentran todavía en el plasma de las células de neuroglia que es, en este caso, observada entre los elementos nodulosos, pero no pocas veces, solo después de puestos en libertad los parásitos y obstruidas las células que los sirvieron de foco inicial, se efectúa la infiltración. En los focos así constituidos, cuando recientes, todavía se encuentran parásitos; pero estos pronto desaparecen y solo permanecen en los elementos anatómicos infiltrados que constituyen focos esparcidos, origen de procesos de electrosí local y degeneraciones posteriores definitivas.

En todas las regiones del neuraxis; en la sustancia gris como así mismo en la sustancia blanca, hemos verificado focos parasitarios y procesos inflamatorios resultantes de ellos.

Ninguna dependencia entre las localizaciones del protozoario y el sistema vascular, hecho ese que se relaciona con aspectos diferenciales muy valiosos, entre los síndromes de la tripanosomiasis y las de otros factores etio-patogénicos. En el sistema nervioso el protozoario no actúa inicialmente sobre el aparato

vascular, como sucede en la sífilis y otras enfermedades parasitarias; es en la misma substancia nerviosa que él se localiza al principio y allí ocurren procesos histopatológicos exteriorizados en perturbaciones funcionales de gran intensidad, como veremos más adelante.

Entre las unidades del aparato endocrínico, afectados por el protozoo, y en los que se verifican alteraciones histopatológicas más o menos pronunciadas, figuran las cápsulas supra-renales, la glándula tiroidea y los órganos genitales.

En las cápsulas, no solo de enfermos agudos sino también de enfermos crónicos, las necrosis han demostrado aglomeraciones parasitarias de aspecto habitual. Localizadas en la zona cortical. Y como procesos histopatológicos de mayor importancia, hemos encontrado focos de hemorragia y alteraciones inflamatorias bien definidas. Es digno de notar la reducción considerable que sufre la zona medular que en la mayoría de los enfermos casi desaparece.

En la glándula tiroidea, en distintos necropsias de casos agudos hemos verificado localizaciones parasitarias en el mismo tejido vascular. El protozoo penetra en una célula de la vesícula tiroidea y como sucede en otros elementos anatómicos, se vuelve flagelado, se multiplica por divisiones binarias sucesivas, constituyendo así aglomeraciones a veces con gran número de corpúsculos leishmaniformes. La célula primitivamente afectada queda destruida y, con el aumento numérico del protozoo, toda la vesícula podrá desaparecer.

A pesar de observarla en varios enfermos, esa localización del parásito no representa un hecho tan constante como lo es la verificada en el músculo cardíaco y en otros sistemas orgánicos. Mejor dicho, la investigación de corpúsculos leishmaniformes en la tiroidea no ofrece la misma facilidad con que la realizamos en otros tejidos. En este caso los parásitos son pocos abundantes, aún mismo en los enfermos que muestran numerosos flagelados en la sangre circulante. ¿Será esto explicable por las condiciones especiales de la estructura de la glándula, constituida con numerosas vesículas en las que se esparce el protozoo? ¿O no será la glándula un foco favorable de larga permanencia del tripanosoma debido a su abundante vascularización? Sea como sea: o por la acción directa irritativa o por medio de sus toxinas, el protozoo actúa sobre la tiroidea y en ella determina alteraciones que describiremos más adelante a gran día rasgos.

En los testículos del hombre se ha observado la presencia del protozoo y, en los pequeños animales de laboratorio, es común esta localización. Dimeos lo mismo respecto de los ovarios en las que, en algunos casos de infección aguda terminados con la muerte, se han encontrado los parásitos. Estas principales localizaciones del protozoo, rápidamente referidas están directamente relacionadas con los aspectos clínicos que pasamos a describir.

(Continuad.)

AÑO III

Viernes 20 de octubre de 1916

Núm. 14

# LA PRENSA MÉDICA ARGENTINA

REVISTA SUD-AMERICANA DE CIENCIAS MÉDICAS

Aparece el 10 el 20 y el 30 de cada mes  
NUMERO SUELTO \$ 0.50 ms.

Subscription anual para la R. Argentina \$ 16. ms.  
el Exterior . . . \$ 25.

REDACTORES:

**DIRECTORES:**  
 Dr. **LEO GERRA**  
 Prof. tit. de Ciencias Médicas  
 Miembro de la Academia de Medicina  
 Dr. **GERONIMO ABRAE ALBAÑO**  
 Prof. tit. de Parasitología  
 Miembro de la Academia de Medicina  
 Dr. **DANIEL J. FRANKELL**  
 Prof. de Patología interna  
 Miembro de la Academia de Medicina

Dr. **L. Aldeco**, Prof. tit. de Ciencias Médicas  
 Dr. **E. Basterreia**, Decano de la Fac. de Medicina  
 Dr. **F. Bello**, Prof. tit. de Anatomía Descriptiva  
 Dr. **F. Bonaldi**, Prof. tit. de Vías urinarias  
 Dr. **A. Ceballos**, Prof. tit. de Ciencias Patológicas  
 Dr. **V. Durosoy**, Dir. del Inst. de Fisiología de Córdoba  
 Dr. **J. A. Estrover**, Prof. tit. de Clínicas Parasitarias  
 Dr. **A. Guando**, Prof. tit. de Clínicas Quirúrgicas  
 Dr. **J. A. Herrera**, Prof. tit. de Anál. Topográficas  
 Dr. **H. Herrera Yegor**, Prof. extraor. de Clínic. Quirúrg.  
 Dr. **J. Inspección**, Prof. tit. de Patología específica  
 Dr. **C. Jakob**, Prof. de Biol. y J. N. M. de Alton  
 Dr. **H. Kraus**, Dir. del Inst. Mont. D. N. de Higiene

Dr. **F. F. Lavalle**, Prof. tit. de Quím. Anal. y Toxicol.  
 Dr. **A. Maradei**, Prof. sup. Clínic. Quirúrgica  
 Dr. **J. B. Mariani**, Prof. extraor. de Clínic. Parasitología  
 Dr. **F. Palma**, Prof. tit. de Clínic. Quirúrgica  
 Dr. **Provincia Rosales**, Prof. sup. Clínic. Quirúrgica  
 Dr. **H. S. Piñero**, Prof. tit. de Fisiología  
 Dr. **H. T. Quiroga**, Prof. tit. de Patología Interna  
 Dr. **A. Raimondi**, Director del Hospital Toron.  
 Dr. **G. Sandoz**, Prof. sup. de Clínic. Quirúrgica  
 Dr. **H. Sommer**, Prof. tit. de Clínic. Inmatematográficas  
 Dr. **D. Speroni**, Prof. tit. de Neumología  
 Dr. **A. Strada**, Dir. del Inst. de Anál. Pat. de Córdoba  
 Dr. **Ungar**, Prof. sup. de Clínic. Quirúrgica  
 Dr. **S. Varón**, Prof. tit. Clínic. Quirúrgica

**SECRETARIOS DE REDACCION:**  
 Dr. **E. CASTEX**  
 Prof. sup. de Ciencias Médicas  
 Dr. **F. B. BIRLIND**  
 Prof. sup. de Pat. Interna  
 Dr. **A. LARIBAN**  
 Prof. sup. de Clínic. Quirúrgica  
 Dr. **A. H. BOPPE**  
 Prof. sup. de Pat. Parasitología  
 Dr. **E. FRANCHETTO**  
 Prof. sup. de Medicina Experimental

DIRECCION Y ADMINISTRACION  
"LAS CIENCIAS"

Editor y Casa Editora de A. GUIDI BUFFARINI  
CORRIENTE 1877 RS BUENOS AIRES

SUMARIO

Artículos originales

- Aspectos clínicos y anátomo patológicos de la tripanosomiasis americana, por el Dr. Carlos Chagas. (Continuación).
- Consideraciones sobre la etiología, patogénesis y histología patológica del asma, por el doctor Pablo M. Barilaro en colaboración con los doctores N. Lettieri y A. De Nucci.
- Resultados favorables obtenidos con la paratuberculina en Europa y América, por el Doctor Eliseo Canton. (Continuación).
- Epidemiología y clínica de las disenterías, por el Dr. Antonino Marcé del Pont. (Continuación).

Crónica

Primera Conferencia Sud Americana de Higiene, Microbiología y Patología

AVISO

A los que envían sus trabajos de sus trabajos se les hará el comentario correspondiente en el número siguiente que, serán mencionados

Debido a la índole especial de los trabajos de adscripción, ellos no serán publicados

LA REDACCION

Para los avisos en esta Revista DIRIGIRSE AL SEÑOR A. GUIDI BUFFARINI, CORDOBA 1877

## Aspectos clínicos y anátomo patológicos

### de la tripanosomiasis americana

por el Dr. CARLOS CHAGAS del Instituto Oswaldo Cruz (Brasil)

(Continuación)

Clínicamente las infecciones agudas se denuncian por un conjunto de síntomas constantes que las hacen fácilmente diagnosticables, aún antes de la verificación parasitaria.

Entre los elementos mórbidos de esta fase incipiente de la enfermedad, la fiebre es de los más notables por la constancia e intensidad de las reacciones fébriles. Directamente relacionada con la presencia de flagelados en la circulación, la fiebre revela una acción protomorfante de las toxinas elaboradas en la sangre. Siempre que la observación microscópica, muestre la existencia de parásitos en la periferia, el termómetro denuncia rección térmica, y por otro lado es constante la relación entre la intensidad de aquella y la cantidad de parásitos, resultando posible el pronóstico letal cuando sean numerosos los flagelados en la sangre. En las infecciones con abundancia de parásitos, las reacciones térmicas alcanzan o exceden 40°; en las infecciones leves en que hay no pocas veces dificultad de observar al protozoario, la

temperatura subió poco más de lo normal, permaneciendo el enfermo apenas sub-fébril.

No existe en el cuadro térmico de los casos graves, ni siquiera simples remisiones, y en cuanto se observan los parásitos en la periferia, aparece la fiebre en el enfermo. Cuando los flagelados desaparecen, es decir, cuando pasan a la exclusiva localización en los tejidos, la temperatura podrá aún mantenerse elevada durante un corto plazo; pero pronto vuelve a lo normal.

La intermitencia febril podrá ser observada en formas agudas benignas, pero no lo es de un modo constante ni presenta una característica especial de la enfermedad. Aquí al contrario de lo que sucede en la malaria, no existe ninguna relación entre los procesos biológicos del protozoo y las reacciones fébriles, motivo por el cual no observamos las alternancias de exacerbaciones y de remisiones peculiares a algunas parasitosis sanguíneas. Y si acaso la intermitencia de fases mayores o menores de apirexia, nes transitorias del proceso patológico general, determinantes de fases mayores o menores de apirexia. La desaparición de la fiebre definitiva, en el concepto clínico, la faz aguda de la enfermedad. Los enfermos crónicos son apiréticos, o cuando mucho presentan accidentes febriles transitorios.

Entre los síntomas de la sintomatología física, tiene su mayor valor, para el diagnóstico clínico, el aumento del volumen del bazo. La esplenomegalia es tan constante en esta enfermedad como lo es en el paludismo, y la viscera se presenta las más de las veces, palpable bajo el rebordo costal, siempre apreciable en el examen de su matriz normal. Lo mismo con relación a la hepatomegalia, casi siempre considerable en las formas agudas. Además el hígado, aunque no constituya foco de localización del protozoo, es

atacado de intensa estomatitis, transformándose en una gran masa de granos, de aspecto comparable al que determina la fiebre amarilla, y otras entidades de más notable acción estomatocá. Sin duda en la patogenia de este proceso intermedian las toxinas, que en otra forma, por ausencia local de parásitos, permanecería incomprensible.

Uno de los síntomas clínicos más frecuentes, sino constante en las formas agudas de la tripanosomiasis, es el *mixedema*.

Cuando hacemos la anamnesis de los casos de esa naturaleza, obtenemos la referencia bien exacta de que los enfermos algunos días después de la iniciación de la fiebre, empezaron a hincharse, se encontraron tumefactos, de rostro aumentado, de parpados abultados, labios espesados, lengua gruesa y pastosa, etc. Esta hinchazón al principio más acentuada en el rostro, se generaliza rápidamente a todo el cuerpo, y constituye en el cuadro clínico la condición *prethrombotica*. Desapareció la fiebre y atenuados los demás elementos agudos, desaparecieron los flagelados de la sangre periférica, va disminuyendo el edema hasta cierto grado en que notamos apenas tumidas las facciones del enfermo. Esta es la regla general, verificable en la casi totalidad de las formas agudas que pasan a la condición crónica al cabo de 20 o 30 días; debemos sin embargo, referir los casos de excepción en los que la mayor intensidad del proceso patológico respectivo, determina una persistencia del mixedema acentuado, durante mayor o menor espacio de tiempo si no definitivo.

No puede existir ninguna duda sobre la naturaleza de esta hinchazón: el examen minucioso que se trata de un edema duro, de consistencia elástica y que no conserva la impresión del dedo que lo oprime recuadrando por la compresión de regiones favorables. El examen de la orina viene, subsidiariamente, a excluir la hipótesis de que sea un edema renal, lo cual sería desahogado por la evidencia de los demás síntomas. Los cortes histológicos del tejido subcutáneo también demuestran, por la coloración espequeña, la naturaleza mucosa de la infiltración. Trácese inicialmente de una infiltración mixoedematosa, y dicho síntoma, en las formas agudas, es de tal modo característico, que autoriza desde luego el diagnóstico de la enfermedad aún antes de la investigación. En la mayoría de las formas agudas que hemos observado, ha sido posible prever el resultado positivo del examen de la sangre, tan solo por el aspecto mixoedematoso de los foliculitos. Y también es conveniente que se diga que en dichos enfermos, antes de la infección, nada había que *pudiese indicar el mixedema*. Nuestros enfermos eran niños de pocos meses de edad, o cuando mucho en los primeros años de la vida, en condición de perfecta salud, con ausencia de *mixedema* o síntoma morbido. La infiltración de mixoedematosis principió días después de revelado el proceso infeccioso por la fiebre y constipación, según todos los indicios, un síntoma de la enfermedad. Al lado de la infiltración mucosa, existían otros elementos en tales casos para caracterizar el mixedema:

pechos quebrados, caída del cabello, piel seca, exfoliación de la epiteliosis, perturbaciones secretivas anómalas, etc. Así pues, el *mixedema* de forma aguda, con e y a-petito evolutivo, apareciendo días después de los primeros síntomas de la infección y evolucionando con exacto paralelismo, con los demás elementos morbidos, constituye un aspecto muy peculiar a esa enfermedad, acaso exclusivamente de ella, jamás observada en otra entidad patológica del hombre, con las características aquí referidas. Seguramente algunas infecciones pueden determinar una insuficiencia tiroidea y poner al enfermo en la condición próxima de la que discutimos, pero en ellos el proceso e ínter, de evolución al morata, y el síndrome no alcanza a tener el grado de intensidad observado en la tripanosomiasis. Se diría que, en esta, se trata del mixedema agudo, comparable a su estado al consecutivo a las tiroideomiasis totales.

¿Cómo interpretar ese síndrome de la enfermedad? El mixedema es un equivalente patológico de perturbación funcional de la glándula tiroidea y su presencia en la tripanosomiasis, indica, sin duda, una acción específica del parásito o de sus toxinas sobre aquel órgano, llevándolo a la insuficiencia. Prosiguendo, ¿podríamos determinar el mecanismo exacto de aquella acción? Los hechos obtenidos no nos facultan todavía a hacerlo, lo cual, además, ni remotamente causa dificultad en nuestro raciocinio ni disminuye, la veracidad de nuestras conclusiones. Haviéndonos orientado por la observación de hechos irrefutables, conclusiones fundamentadas en principios de fisiología patológica muy por encima de las divergencias de opiniones. Hemos verificado la localización del protozoo en la glándula, donde es encontrado en el parénquima vesicular, destruyéndolo bajo el aspecto de corpúsculos leishmaniformes. ¿Será entonces un proceso irritativo directo, de localización parasitaria, el que determina el hipotiroidismo? O será el motivo del proceso la toxina proveniente del parásito? Estas cosas, como un hecho similar, la intensa estomatitis del bígido, órgano en el que, a pesar de ello, nunca verificamos localización parasitaria. Esa hipótesis concuerda más con la dificultad que a veces se encuentra para verificar protozoos en la tiroide.

No nos importa esencialmente el mecanismo del proceso: el tripanosoma *Cruzi* actúa sobre la glándula tiroide, o por acción directa o por las toxinas, ocasionando su deficiencia funcional.

No haremos una descripción minuciosa de los procesos histopatológicos estudiados en la tiroide. No limitamos a demostrarlos en las proyecciones.

Como alteraciones histopatológicas iniciales hemos observado en diversas glándulas de casos agudos los hechos siguientes, que serán demostrados en proyecciones y preparaciones microscópicas: Proliferación de las células del folículo de cuyos bordes se destacan prolongaciones epiteliales, que al principio, reunidas ampliamente en la luz del folículo original y más tarde pierden esta conexión, constituyendo nuevos folículos en los que se constata la existencia de coloides. La estructura de algunos folículos, en determinadas regiones, está alterada. El epitelio se invagina en el seno de guante y así quedan constituidas unas prolongaciones en forma de tubos que presentan saliencias en la luz del folículo, siendo el aspecto general el de una glándula tubulosa. Las células tienen caracteres que la distinguen del parénquima glandular normal. Están más densamente reunidas, sobre todo si el núcleo se colorea en rosado de modo excepcionalmente intenso, debido a contener mayor abundancia de cromatina, por ser las células elementos anatómicos recién formados. Se van acumulando células de tales caracteres en la luz del folículo, del que desaparece el coloides y muy pronto es imposible reconocer en dichas acumulaciones: cuáles son los aspectos normales del parénquima glandular. Son células de núcleos fuertemente cromáticos, agrupadas en nódulos que forman saliencias en las trabéculas conjuntivas. Estas condiciones histológicas traen consigo los focos iniciales, bien conocidos, de constitución de *stroma nodoso*, caracterizado principalmente por la aparición y desmenujamiento posterior de un al mona en la glándula. Estos son, a largos rasgos, los hechos histopatológicos. Del punto de vista clínico la evidencia es absoluta: el mixedema de las formas agudas no constituye un fenómeno aislado; al contrario, figura en todos los casos clínicos y, positivamente, es parte integrante de la sintomatología en esta primera fase de la enfermedad; ¿podremos en el estado actual de los conocimientos de la fisiopatología, explicar el síndrome sin admitir la acción específica del parásito sobre la glándula tiroide? Este hipotiroidismo de las formas agudas indica, de un modo decisivo, la participación de la tiroide en los procesos patológicos de la tripanosomiasis; no siendo así, ¿cómo interpretar los hechos? Se podrá argumentar del siguiente modo: existe, en la zona donde abunda la tripanosomiasis, megalopragia hereditaria y ésta en el hecho de la infección sería apenas agravada: de ahí la aparición del mixedema. Contra ese raciocinio debemos atribuir la ausencia del mixedema, vale decir, de la agravación de aquella supuesta megalopragia glandular por otras enfermedades que existen en la región: malaria, anguitomiasis, fiebras exantemáticas, pneumonia, etc. ¿Sólo la tripanosomiasis es capaz de hacer aparecer aquel hipotiroidismo sintomático?

(Continuará)

Revista de la Prensa Médica Argentina - Octubre de 1916 - Buenos Aires

AÑO III

Lunes 30 de octubre de 1916

Núm. 15

# LA PRENSA MÉDICA ARGENTINA

REVISTA SUD-AMERICANA DE CIENCIAS MEDICAS

Aparece el 10 el 20 y el 30 de cada mes  
NUMERO SUELTO \$ 0.30 1/2

Descripción anual para la R. Argentina \$ 10. 0/10  
el Exterior . . . f. 25.

REDACTORES:		
<b>DIRECTORES:</b> Dr. ALDO GÉRNER Prof. tit. de Clínica Médica Miembro de la Academia de Medicina Dr. GERARDO BRAZOS ALFARO Prof. tit. de Neurología Miembro de la Academia de Medicina Dr. DANIEL J. CRAWFELL Prof. de Patología externa Miembro de la Academia de Medicina	<b>REDACTORES:</b> Dr. L. Allende, Prof. tit. de Clínica Médica. — E. Baccarini, Decano de la Fac. de Medicina. — F. Belón, Prof. tit. de Anatomía Descriptiva. — P. Bonaldi, Prof. tit. de virus venéreas. — J. Fontana, Prof. tit. de Clínica Psiquiátrica. — T. Guarnoddi, Dir. del Inst. de Fisiol. de Córdoba. — J. A. Juárez, Prof. tit. de Clínica Neurología. — R. Guarnoddi, Prof. tit. de Clínica Quirúrgica. — J. A. Molinari, Prof. tit. de Anat. Topográfica. — R. Herrera Vegas, Prof. ex-ord. de Clin. Quirúrg. — J. Lacomara, Prof. tit. de Pediatría ex-ord. — C. Jakob, Prof. de Hist. y I. N. N. de Alim. — R. Kraus, Dir. del Inst. Nac. D. M. de Higiene.	<b>SECRETARIOS DE REDACCION:</b> Dr. B. CASTEN Prof. sup. de Clínica Médica Dr. P. E. SAGLIERO Prof. med. de Cir. Torácica Dr. A. SARRIEN Prof. sup. de Clínica Quirúrgica Dr. J. G. PUGH Prof. sup. de Anat. Pedológica Dr. E. FINGOCHETTO Prof. sup. de Microbiología

**DIRECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN**  
"LAS CIENCIAS"  
Edificio Casa Editora de A. GUIDI BUFFARINI  
CORREO 1827 88 BUENOS AIRES

## SUMARIO

### Artículos originales

- Aspectos clínicos y anátomo patológicos de la tripanosomiasis americana, por el Dr. Carlos Chagas. (Conclusión).
- Resultados favorables obtenidos con la parinasal en Europa y América, por el Doctor Eliseo Canton. (Conclusión).
- Epidemiología y clínica de las disenterías, por el Dr. Antonino Marco del Pont. (Continuación).
- Algunos consejos prácticos para el examen con rayos X, por el Dr. Carlos Housser.

### SUPLEMENTO

Conferencias de Clínica Médica del Prof. Doctor Ignacio Allende, tomadas por el doctor José I. Bertrini

## Aspectos clínicos y anátomo patológicos de la tripanosomiasis americana

por el Dr. CARLOS CHAGAS del Instituto Oswaldo Cruz, Brasil.

### (Conclusión)

En ese caso la enfermedad tiene acción específica sobre la glándula y, en buena lógica, haciendo abstracción de la hipótesis arbitraria, permaneciendo en el dominio exclusivo de los hecos, eramos más razonable admitir el hipotritidismo como función exclusiva de la tripanosomiasis. Esta es la apreciación acertada de los casos morbidos.

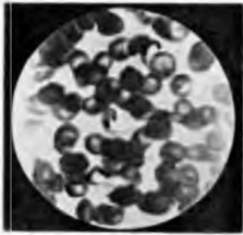


FIGURA N. 1  
Trypanozomas Cruxi en el sangre Periferis

En las formas agudas, por lo tanto, como síntomas frecuentes, si no constantes, figura el mixedema. La descripción más natural de ese hecho, de orden clínico, es que hay interferencia de la tiroide por la deficiencia funcional en el cuadro morbido. He ahí lo que nos ensena la observación, pero ello no implica confundir ni mucho menos identificar la tripanosomiasis aguda con el mixedema y hocio endémico. Observa como el mixedema en la casi totalidad de los casos clínicos agudos y lo manifestamos en la sintomatología.

pero además de ese sincrome figuran otros para caracterizar la enfermedad y diferenciarla, con absoluta nitidez, de cualquier otra entidad nosológica.

Existe o no mixedema en las formas agudas? Seguramente que sí; entonces ¿cómo dejar de expresarlo en el estudio de esos enfermos? Las formas agudas se pueden reconocer clínicamente por medio de otros síntomas y aún para los que, del punto de vista doctrinario, puedan negar acción específica del tripanosoma sobre la tiroide y quieran hacer del mixedema, en las formas agudas, una condición simultánea, hasta para los que consideren la infiltración mixedematosa de nuestros enfermos debida a otro factor etiopatológico; aún así, existen otros elementos para individualizar la enfermedad en su primera fase evolutiva. De modo que, que refiriendo el mixedema en las formas agudas, nosotro nos colocamos en el punto de vista clínico exclusivo sin prejuzgar las concepciones técnicas relativas a la etiología del hocio endémico.

Como síntomas de excepción debemos aún referir en la sintomatología de las formas agudas, reacciones inflamatorias de parte de los ojos. Pósele observar las conjuntivitis; pero más característica es la queratitis, reproduciendo el sintoma observado en las infecciones experimentales. De ella, con la presencia de pan-ofthalmas secundarios, puede resultar la pérdida del globo ocular, como hemos tenido la oportunidad de observar.

Muy frecuente, en las formas agudas, es la fatiga, no pocas veces persistente, motivando gran sufrimiento al enfermo. ¿Cuál es la razón de las alteraciones oculares? Hasta ahora no podemos estudiar que las esclarezcan, motivo por el cual proseguimos investigando dicha materia.



Como consecuencia de ser el testículo atacado por el parásito, es frecuente en las formas agudas del hombre, la orquitis, que no pocas veces persiste, aún cuando se atiendan los demás elementos de infección. ¿De ella podrá resultar la esterilidad? No poseemos datos para considerar como frecuente esa consecuencia de la acción parasitaria en los testículos; al contrario, de las observaciones hechas resulta que las funciones genitales del hombre no sufren, las más de las veces, alteración notable, indudablemente porque los procesos histopatológicos de los testículos quedan limitados a la reacción inflamatoria aguda inicial, sin degeneraciones posteriores de gran importancia.

Los hechos de observación aislada representan los procesos cutáneos, a veces urticarios, en las infecciones agudas. Se trataba en uno de nuestros enfermos de manchas oscuras intermitentes con vesículas eritematosas, esparcidas por toda la superficie de la piel. Otro caso presentaba placas purpúreas que se destacaban dejando los tejidos subyacentes descubiertos. Respecto de estas determinaciones cutáneas, en relación a la patogenia, nada podemos adelantarse.

Así caracterizada, de un modo general, del punto



Figura II 8

Caso agudo de la enfermedad

de vista sintomática y parasitaria, la forma aguda de la tripanosomiasis, vamos a proceder de un modo idéntico al análisis de las formas crónicas.

Atendidos o molestados los elementos morbidos que caracterizan la faz aguda de la enfermedad, habiendo desaparecido la reacción térmica y no observándose más flagelarios en la sangre circulante, no por ello habrá cesado la acción patológica del tripanosoma. La cura espontánea — limitada la evolución a los casos que escapan a la muerte en el período agudo — no se realiza, motivo por el cual todos los infectados pasan a la condición de enfermos crónicos. Además, distintas observaciones indican que puede presentarse la tripanosomiasis, desde su iniciación, con aspecto de infección crónica, sin los grandes síntomas desordenados de las fases agudas. Esto sucede, las más de las veces, en los adultos recién llegados a las zonas contagiadas. En ellos, la primera fase de la enfermedad será revelada por elevaciones térmicas transitorias, por un estado subfebril que muchas veces escapa a la apreciación clínica o no se observa ningún elemento agudo y paulatina

mente van surgiendo los síntomas que denuncian las infecciones crónicas.

En la expresión clínica de la enfermedad crónica se evidencian y definen mejor grandes síndromes, que traducen lesiones anatómicas y localizaciones parasitarias en los diversos sistemas orgánicos. De aquellos síndromes algunos predominan de tal modo en la sintomatología general de la tripanosomiasis que le dan un aspecto especial y fundamentan bien la



Figura N. 1

Caso agudo de la enfermedad. Caquexia

diferencia de formas clínicas distintas. Ha sido ese el criterio que tuvimos cuando, en las primeras publicaciones, sistematizamos la enfermedad. Actualmente, con la enseñanza de una observación más detenida y con el análisis minucioso de crecido número de casos, interpretamos de otro modo algunas variantes de la infección o, por lo menos, la sistematizamos con otros fundamentos, pero no podemos por ahora tratar de este asunto que será discutido en una próxima publicación.

Preferimos en este momento, teniendo en vista nuestro principal objetivo, referir los síndromes crónicos más importantes del punto de vista clínico más interesante y del de la patología general.

Relacionada con las profundas alteraciones del miocardio, debido a las localizaciones del protozoario, el síndrome cardíaco constituye, en esta enfermedad, una de las más notables características sintomáticas y de las más notables curiosidades fisiopatológicas. Las anomalías del corazón presentan extrema complejidad, sin hacer de las mismas un análisis minucioso sino referencias sintéticas. Es digno de llamar la atención que los caracteres semióticos sean siempre d 3 1 1 del miocardio, no existiendo nada que haga sospechar, en la gran mayoría de los casos clínicos, que existan lesiones del endocardio o de las válvulas del corazón. Las cardiopatías de esta enfermedad son esencialmente musculares: en ellas las funciones afectadas tienen por substratum las células del miocardio, atacadas por la localización del protozoario o desviadas de su mecanismo fisiológico por las reacciones del tejido intersticial que les sirve de apoyo. Ese es uno de los aspectos de mayor interés del punto de vista de la cardiopatía: encontramos la causa inmediata de la perturbación funcional en procesos anatómicos sencillos y podemos así concluir para el caso concreto,



Figura N. 4

Síndrome cardíaco de la tripanosomiasis. Arritmia Extrasistólica

como también aprovechar inducciones para otros casos similares, de patogenia dudosa. De este modo la fisiopatología cardíaca podrá hallar, en la abundante colección de nociones proporcionadas por la semiótica en tripanosomiasis, el esclarecimiento de problemas todavía discutidos.

Las funciones del músculo cardíaco, atacadas con mayor frecuencia y de modo preponderante, son las de la excitabilidad y las de la conductibilidad. Por este motivo, las anomalías del ritmo, más frecuente, son las que se relacionan con aquellas funciones. En el síndrome de todos los casos clínicos los extrasístoles y los sístoles prematuros, de origen auricular o ventricular, constituyen fenómenos constantes y se presentan con las variantes de modalidades más diversas, de acuerdo con el proceso anatómico respectivo. Esa arritmia es de tal modo frecuente, que hacemos de ella uno de los mejores síntomas clínicos para el reconocimiento de la enfermedad.

Es también notable en la tripanosomiasis, por su frecuencia y sus aspectos peculiares, la arritmia de la conductibilidad. En ella observamos todos los grados de alteración funcional, desde las fases incipientes, expuestas en la demora con que el estímulo contractil va desde su origen al miocardio ventricular, hasta el bloqueo completo, con intersección definitiva entre el ritmo de la aurícula y el del ventrículo. Entre los dos extremos, todos los aspectos intermedios, dependientes de las condiciones patológicas en un momento dado del síndrome cardíaco.

Llama la atención la frecuencia de las alteraciones de conductibilidad en esta tripanosomiasis. En este caso, el síndrome no depende de la edad y se observa hasta en los niños en los primeros años de existencia.

Con relación a este hecho, que constituye, indudablemente, una excepción en la fisiopatología cardíaca, poseemos muchas observaciones en que el bloqueo (heart-block completo) ha sido anotado en niños de menos de diez años de edad. Tampoco conocemos otro factor etio-patológico que pueda ocasionar

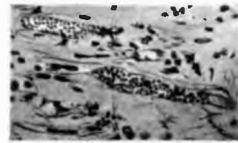


Figura N. 5

Parasito en el interior de la fibra cardíaca

ner el síndrome con la frecuencia y las variantes de condición en este caso verificadas. Este es otro aspecto patológico de la enfermedad que interesa muchísimo a la patología general.

Caracterizando el síndrome cardíaco, figuran también anomalías del ritmo, que revelan procesos histopatológicos variables, en la musculatura de la aurícula y ventrículo. De este modo, la arritmia perpetua traduciendo fibrilación auricular, la taqui-sístola de la aurícula, la taquicardia paroxística, constituyen aspectos relativamente frecuentes en el síndrome que caracteriza las formas cardíacas de la enfermedad. No es debía sorprender con tantas anomalías en las funciones del miocardio. Para fundamentarlas del punto de vista anatómico, son más que suficientes las alteraciones profundas de estructura con aquel músculo, motivadas por la acción del protozoario. Sería de admirar que así no fuera, en vista de las nociones hoy en día adquiridas en diversas ascarisias, referentes a los procesos histopatológicos observados en crecido número de enfermos, muertos por la tripanosomiasis. En la actualidad, podemos considerar definitivamente esclarecido ese capítulo de la enfermedad: los datos proporcionados por las semióticas fijas, durante numerosas observaciones clínicas en muchos casos de forma crónica.

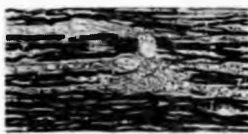
En la elevada mortalidad que ocasiona esta tripanosomiasis, es un factor preponderante el desfallecimiento del miocardio. La muerte, las más de las veces, es el resultado del agotamiento del corazón, ora

en asistula progresiva, más o menos retardada, ora en casos rápidos de asistula aguda. Aún más curioso, sin embargo, en la historia clínica de esta tripanosomiasis, es la frecuencia de la muerte repentina en las formas crónicas de la enfermedad.

En la zona contagiada, son pocas las familias que no hayan perdido alguno de los suyos. Mueren aún jóvenes en plena actividad, con apariencia de buena salud. De este hecho poseemos abundantes observaciones: enfermos que fallecieron repentinamente en nuestros servicios, en los hospitales, sin que pudiéramos prever, en los síntomas físicos tan rápido desarrollo. ¿Cuál es la causa inmediata de la muerte repentina en estos casos? ¿Dilatación aguda del ventrículo derecho por el agotamiento de la tonicidad de la fibra cardíaca o detención en diástole del órgano por la pérdida de aquella función? ¿Síncopa de naturaleza refleja, ligada a las condiciones del miocardio? ¿O será que la muerte es el resultado directo de la fibrilación ventricular en aquellos enfermos con profundo desorden del ritmo? Estos hechos serán discutidos más oportunamente, por cuanto aquí no es posible analizarlos minuciosamente.

Ahora trataremos de las alteraciones nerviosas de la tripanosomiasis.

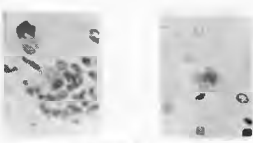
En las formas agudas de la enfermedad, la acción del tripanosoma sobre el sistema nervioso se pronuncia con una meningio-encefalitis, las más de las veces terminal con la muerte. Varias autopsias de casos de esta naturaleza han demostrado las localizaciones del protozoario en la substancia nerviosa y han establecido, de un modo definitivo, la patogenia exacta de los procesos inflamatorios en las infecciones recientes. Lo mismo con relación a las formas crónicas.



Forma cardíaca de la enfermedad. Miocarditis intersticial.

de la tripanosomiasis, en las que el sistema nervioso central es un foco frecuente de procesos patológicos que se hacen patentes en profundas alteraciones funcionales. Con relación a éstos, en todos los aspectos de su extrema complejidad, poseemos actualmente un excedido número de observaciones, listas estadísticas del punto de vista clínico y muchas ilustradas por las pesquisas histopatológicas y parasitarias post mortem. La motilidad, la inteligencia, el habla, etc., sufren así, hondas alteraciones que constituyen fenómenos diferentes de las formas clínicas con predominio de un síndrome nervioso. Que esos representan, del punto de vista evolutivo, los procesos patológicos del sistema nervioso en las formas crónicas? ¿Acaso residuos histopatológicos de aquellas reacciones inflamatorias de la fase aguda? ¿O es que representan localizaciones post riores del parásito, sin los síntomas perturbadores que manifiestan en inflamaciones de las meninges y de la substancia nerviosa? Esta última hipótesis, sin exclusión de la primera, es la que en mayor número de casos se verifica, según distintos casos clínicos que observamos y aún de acuerdo con el raciocinio cuya exposición sería demasiado larga. La tripanosomiasis, en sus determinaciones nerviosas presenta una evolución patológica similar a la que observa en la sífilis. En el lútemo sabemos que los grandes síndromes nerviosos, que indican igualmen te localización del *treponema pallidum* en la substancia nerviosa por lo general son fenómenos tardíos, iniciados en épocas remotas de la infección primitiva. Es el caso de la parálisis ge-

neral, cuya etiopatogenia han ilustrado los trabajos de Nonne. En este síndrome tardío de la lútemo, vamos a hallar al *treponema localizante*, en época remota, en la substancia nerviosa, cuando en el curso de los años consecutivos ningún sistema indicaba alteraciones del lado del centro nervioso. Es comparable al de la sífilis el proceso de la tripanosomiasis americana, y si en la parálisis general la pesquisa del *trepanoma* ha puesto en evidencia muchas veces



Forma nerviosa de tripanosomiasis. Parasitos en el cerebro.

la razón etiológica del síndrome. Lo mismo ha sucedido con relación a la tripanosomiasis, siendo que en este caso es menor la dificultad en las pesquisas, en vista de las mayores dimensiones del parásito y su fácil colorabilidad de contraste. En varias autopsias de las formas crónicas de la enfermedad, con pronunciados síntomas apraxicos, observamos focos parasitarios y procesos inflamatorios en el encefalo, lo cual significa haber eliminado cualquier objeción respecto de la reconocida etiopatogenia de las alteraciones funcionales observadas. Es cierto que, en las formas nerviosas antiguas, cuyo fallecimiento se haya producido en virtud de la evolución de procesos patológicos de otros órganos, no siempre abundan focos parasitarios en los centros nerviosos. Lo cual dificulta, no pocas veces, su observación; los procesos histopatológicos, sin embargo, idénticos a los observados simultáneamente con la presencia de parásitos, son constantes y demuestran ser el tripanosoma el factor etiológico indiscutible.

Insistimos en fundamentar prolijamente la existencia de alteraciones ocasionadas por el ataque del protozoario al sistema nervioso central en vista de la objeción de algunos investigadores que opinan de modo distinto ese aspecto clínico de la enfermedad. De este modo es que MAC-CARRISSON, en recientes trabajos sobre la etiología del berio endémico y cretinismo, refiere la existencia de alteraciones de la motilidad en cretinos y creta, por eso, una modalidad nerviosa para aquel síndrome de hipotiroidismo. No queremos contestar las interpretaciones de MAC-CARRISSON sobre los fenómenos nerviosos observados en los cretinos; objeto de sus investigaciones, ni de



Forma nerviosa.

nos del rigor de sus observaciones. Sin embargo, lo que no podemos comprender, ni admitir, es la identificación de aquel cretinismo nervioso con los casos de diplejia, idiotismo, afasia, etc., de los cuales constituyen la forma nerviosa de la tripanosomiasis brasileña. Como argumento inicial, y de por sí, de-

simo, debemos hacer resaltar que muchas de nuestras observaciones, tanto de diplejias, como de otras afecciones orgánicas del sistema nervioso, no fueron realizadas en individuos con síntomas atendidos de cretinismo. Los nuestros son enfermos que presentando muchas veces hipertrofia de la tiroides, o conservando otras la glándula con el aspecto exterior normal, nada revelan que autorice a admitir en ellos una insuficiencia funcional profunda de aquel órgano. En algunos casos, la glándula tiroidea aparente lesionada, no se muestra insuficiente hasta el punto de constituir el síndrome de hipotiroidismo, que constituirá el cretinismo; y, aunque diplejicos sin siquiera leves señales de hipofunción tiroidea, pueden ser reconocidos. Lo que observamos en su otros enfermos causa de inapreciables divergencias, es la existencia de alteraciones motrices ligadas a procesos histopatológicos de los centros nerviosos. ¿Serán éstas a procesos determinados por el mismo factor etiológico del cretinismo? En primer lugar, aquí no existe cretinismo; además se hemos verificado en estos enfermos la infección por un parásito que se localiza en los centros nerviosos, ocasionando allí procesos inflamatorios fácilmente comprobables, ¿por qué buscar, en la infección de hipótesis patogénicas la interpretación que llamamos evidente en todas las necropsias? Esto para las anomalías de la motilidad, especialmente para los casos de diplejia cerebral que predominan



Forma X. Diplejia cerebral - Ataxia.

en las formas nerviosas de la enfermedad. Sobre el idiotismo pudimos presentar argumentos semejantes. Los hechos de idiotismo completo que hemos catalogado, se presentan, en su mayoría, empujados más de la localización del parásito en los centros nerviosos, y de alteraciones anatómicas por el protozoario. No encontramos en estos enfermos, las más de las veces, signos de cretinismo, y la función glandular si siquiera se muestra en apreciable insuficiencia. Este *idiotismo* es puramente orgánico, bien distinto del que, acompañando los signos profundos de hipotiroidismo o más bien, de atiroidismo, mereció de ROBINVILLE la denominación de cretinismo *mixto* edematoso. Simuláncamente con las alteraciones de la inteligencia, hay en nuestros enfermos, otras del lado de la motilidad, de la sensibilidad, etc. Nuestros cretinos son, generalmente, también diplejicos y esa coexistencia de fenómenos motores, sensitivos, mentales, etc., constituye el mejor argumento en favor de la naturaleza orgánica del idiotismo. Es cierto que en enfermos de tripanosomiasis observamos grados diversos de deficiencia mental ligada a la hipofunción de la tiroides; en esto, sin embargo, existen otros signos que denuncian el hipotiroidismo y las alteraciones de la inteligencia que no alcanzan la intensidad que en esta enfermedad presenta, las más de las veces, el creti-

nismo orgánico. Además de ésto, en los simples débiles mentales o retardados de la inteligencia por hipotiroidismo, la ausencia de anomalías motoras constituye el elemento preciso de diagnóstico diferencial, haciendo fácilmente reconocible la naturaleza de la deficiencia mental.

El eminente profesor Kraus, a quien estimamos como de los más notables investigadores modernos, emite también una opinión dudosa respecto a la existencia de formas nerviosas de la tripanosomiasis.

Los fundamentos de la indecisión de nuestro ilustre amigo, coinciden en sus rasgos generales con los presentados en los trabajos de Mac-Carathson: existencia de alteraciones nerviosas en el cretinismo, doadas no sólo la inteligencia, sino también la motilidad y la sensibilidad y otras funciones ligadas con el mecanismo nervioso, pueden aparecer comprometidas. Esa es la verificación aproximada de los trabajos de Scholz sobre el cretinismo, y que no tenemos que discutir. Examinemos ahora nuestro caso: localizándose en los centros nerviosos, el tripanosoma Cruzii, provoca en ellos, en las formas agudas de la enfermedad, reacciones inflamatorias que se expresan clínicamente con signos de meningitis, o más bien, de meningo-encefalitis aguda. Las necrosis de tales enfermos han demostrado ampliamente focos parasitarios en la sustancia nerviosa y procesos histopatológicos por ellos ocasionados. Se han realizado comprobaciones idénticas en las formas crónicas: en los centros nerviosos en que proliferman las alteraciones motoras, las necrosis revelan focos de parásitos y procesos patológicos por ellos ocasionados, en armonía con los signos de la semeiología.

Aún así, haciendo caso omiso de la evidencia, ¿podremos suponer poco bastadas las relaciones de causa y efecto expresadas como existentes entre la acción del tripanosoma y las alteraciones nerviosas que caracterizan la respectiva forma clínica? A pesar de nuestras observaciones, respecto del parásito en los centros nerviosos y de los procesos inflamatorios por él determinados, ¿podrá subsistir la duda respecto de la etiopatogenia de las grandes síndromes nerviosas que hemos indicado en la enfermedad? Si así fuese, no nos damos cuenta del criterio exacto para interpretar los hechos en patología ni sabríamos donde hallar la lógica científica. Debemos así llamar la atención sobre que ni siquiera los aspectos discutidos constituyen anomalías patológicas, inapreciables por la ausencia de fenómenos similares. No; en la sílva vamos a hallar hechos comparables en un gran síndrome resultante de la acción del tripanosoma sobre los centros nerviosos. Otras enfermedades infecciosas, de evolución aguda, pueden también provocar reacciones inflamatorias en el sistema nervioso central, resultando de ello lesiones anatómicas que se expresan en alteraciones de la motilidad, sensibilidad e inteligencia. Hasta podremos apreciar, en la mayoría de los casos, aquellos procesos morbidos del sistema nervioso, agudos o crónicos que se pueden atribuir a la acción patogénica de microorganismos, bacteria o protozoario. ¿Cómo dudar de esa propia etiopatogenia del tripanosoma Cruzii? ¿Cómo dudar, cuando precisamente este protozoario presenta la característica histológica esencial de realizar parte de su ciclo vital en la intimidad de los tejidos?

Conviene limitar los hechos y fijar bien el concepto clínico y patológico que poseamos relativamente a las formas nerviosas de la tripanosomiasis americana. Describiendo, en la enfermedad, alteraciones nerviosas, de ningún modo incurrimos en el error de considerar, como tales, simples aspectos clínicos del cretinismo. No podría ser así cuando verificamos, ausentes en nuestras observaciones, los síntomas de aquel síndrome de hipotiroidismo. Reconocemos, como formas nerviosas, aquellos enfermos con perturbaciones de la motilidad, inteligencia, habla, etc., que expresan procesos patológicos en los centros nerviosos, con los cuales la etiopatogenia se pataliza en distintas necrosis que justifican por completo nuestras conclusiones.

A la historia clínica de tripanosomiasis se ligan estados distróficos que representan consecuencias más o menos notadas de los procesos patológicos de aquella enfermedad. Localizándose en órganos de función morfológica bien demostrada, y actuando sobre sistemas orgánicos marcanos en la fase del desenvolvimiento, no es extraño que figuren en el cuadro clínico de esa enfermedad, distrofias bien patentes, de forma variable con la naturaleza de los procesos que les dan origen.

En unidades del aparato endocrínico referimos la ocurrencia de alteraciones anatómicas, ora ligadas a la presencia de parásitos, ora a la acción de sus toxinas. Además de los síndromes glandulares inmediatos, de ello resultante, existen otras tardías, que manifiestan, de algún modo, residuos histopatológicos o funcionales de los procesos admitidos.

Es bajo el aspecto de grandes distrofias que se presentan, las más de las veces tales síndromes; y así sucede debido a la influencia predominante del aparato endocrínico sobre el equilibrio trófico y el desenvolvimiento orgánico. De aquellos síndromes es más importante y el mejor caracterizado es el infantilismo, digno de una breve referencia.

Muy frecuente, en las zonas contagiadas, este infantilismo, que así constituye una verdadera endemia, presenta formas clínicas variables, en distintos grados. Lo observamos, en la mayoría de los casos, en individuos con otros síntomas de la tripanosomiasis. ¿Cómo clasificarlo del punto de vista etiopatológico? ¿Será una distrofia puramente tiroidea o será pluriglandular? También en el análisis de los procesos patológicos encontramos elementos que autorizan a incluir el infantilismo entre los síndromes tardíos de la enfermedad? El aspecto evolutivo de la infección y las localizaciones principales del protozoario, fundamentan, desde luego, la ocurrencia de condiciones distróficas, entre ellas al infantilismo. Iniciada en los primeros tiempos de vida extra-uterina, la infección afecta los sistemas orgánicos en la fase de su organización, naturalmente perturbándolos, tanto más cuanto que entre los órganos contagiados algunos ejercen una función preponderante en los procesos generales de morfogenesis.

En la concepción etiopatológica del infantilismo figuran procesos no siempre de acción tan intensa como la de la tripanosomiasis. La sílva adquirida o hereditaria, es una causa indiscutible de aquel síndrome, y según la mejor doctrina, en el infantilismo latente las alteraciones endocrínicas constituyen una función predominante. Del mismo modo, la sílva adquirida en los primeros tiempos de existencia y persistiendo durante muchos años lleva a un estado de infantilismo cuya morfología es comparable a la del infantilismo hipotiroidiano. También la tuberculosis, como asimismo otras infecciones de marcha crónica, actuando en la fase del desenvolvimiento, pueden figurar en la etiopatogenia de aquel síndrome. Si es así, hay sobrados motivos para admitir el infantilismo como una frecuente ocurrencia en la tripanosomiasis, la que, en su faz crónica, cuando el parásito se localiza definitivamente en los tejidos, actúa sobre el metabolismo orgánico, de modo permanente, sin reacciones perturbadoras durante un tiempo indeterminado; y esa condición aliada a las localizaciones del protozoario en las glándulas de secreción interna, en los centros nerviosos, conocida la iniciación de la enfermedad en los primeros tiempos de vida, no puede motivar ninguna sorpresa, si no que constituye un hecho de evidente lógica, que el infantilismo figure entre las consecuencias de la tripanosomiasis. No argumentamos con hipótesis: la observación clínica viene a confirmar este nuestro punto de vista, cuando demuestra el carácter endémico del infantilismo en las zonas de triatomas y cuando se observan simultáneamente con el síndrome morfológico, otros síntomas de la enfermedad.

¿Deberá fijarse ese infantilismo exclusivamente a la deficiencia de la glándula tiroidea? Cumple hacer notar que otros órganos que juegan un rol avien-

guado en la evolución morfológica, entre ellos los testículos, ovarios y cápsulas suprarenales, aparecen atacados en la enfermedad, a veces profundamente.

En este caso, ¿no es preferible suponer el síndrome como resultante de la acción convergente de distintos procesos, todos capaces de perturbar la evolución normal del organismo? Será, pues, un infantilismo pluri-glandular; además, esta interpretación aparece como la más perfectamente de acuerdo con los hechos clínicos, en los que se observan tipos morfológicos que escapan a la clasificación de verdadero infantilismo tiroideo, con lo cual el síndrome deberá figurar entre las consecuencias de la tripanosomiasis, como resultado de lesiones del aparato endocrínico, aún mismo a quienes no admiten que actúe la glándula tiroidea en los procesos patológicos de la enfermedad.

Con relación a la etiología del bocio endémico en regiones del Brasil, flageladas por la tripanosomiasis, las opiniones están infectadas de parte de algunas pesquistas. ¿La hipertrofia de la glándula tiroidea, en las zonas atacadas por la triatomas, es una consecuencia de la infección o representa una simple condición simultánea que se puede atribuir a algún otro factor etio-patológico? Es una cuestión discutible, pero ello no podrá absolutamente destruir si siquiera modificar el concepto clínico formulado respecto de la tripanosomiasis americana. Insistimos en cuanto a este punto: la etiología del bocio endémico, en las zonas del triatomas, podrá ser discutida, no admitiéndose nuestra opinión, según la divergencia de doctrinas, más la historia clínica de la tripanosomiasis y el concepto que hemos expresado sobre sus distintas modalidades sintomáticas, ello no admite la menor duda, porque ha sido demostrado con los mejores elementos de prueba experimental, de observación clínica y verificación anatómica.

Vamos a referir los principales argumentos que nos llevan a constituir, del bocio endémico en el Brasil y en regiones de la tripanosomiasis, una consecuencia de la infección. Del punto de vista patológico el argumento primordial, que tiene casi el valor experimental, es dado por el mixecloma de los casos agudos. Este mixecloma denuncia el ataque del protozoario a la glándula y no constituye un síndrome de excepción; al contrario, es un hecho constante, acaso atenuado en algunos enfermos, pero siempre de posible observación, todo lo cual la confirma, mayormente del punto de vista de la interpretación patológica que tratamos de probar. El mixecloma es un equivalente patológico de lesión anatómica o de alteración funcional de la tiroidea sin contar que aquella lesión ha sido demostrada en autopsias, como asimismo la localización del parásito que puede provocarla. Por lo tanto, será difícil comprender los fenómenos fisiológicos en los casos agudos sin admitir la acción específica del parásito sobre la glándula tiroidea; y si así es, si en su faz inicial la infección ataca, de un modo más o menos intenso, el parénquima glandular, no nos pueden sorprender las consecuentes alteraciones que se traducen en elevados y distintos procesos dependientes, observados en el bocio crónico. Cumple así llamar la atención para el hecho de que la tripanosomiasis constituía una enfermedad de larga duración, actuando de un modo permanente sobre el organismo, provocando en los sistemas orgánicos procesos reaccionarios y degenerantes variables, según la naturaleza de los tejidos atacados, ni se diferencian esencialmente de los de la tiroidea; las reacciones que se producen en otros órganos en el hígado se observan estrictamente intensas en la faz aguda; cuando la infección se cronifica y llegamos, después de pasados algunos años, a reconocer el estado anatómico de aquel órgano, observamos en él la excreción intersticial, que traduce precisamente la reacción prolongada contra una causa irritante permanente. El mismo raciocinio es aplicable a

las miocarditis crónicas, consecuencia de fenómenos inflamatorios agudos en la fase inicial de la enfermedad y de una acción prolongada del protozoario sobre el músculo cardíaco. Los procesos sobre el sistema nervioso central son también comparables a los ya referidos. Igualmente, es un valioso argumento resultante de la presencia de síndromes tripanosómicos en la gran mayoría de los enfermos de tripanosomiasis.

En ellos, al par que síndromes nerviosos, cardíacos, de patogénesis más que evidente, encontramos, por re-



FIGURA N. 10

Parásitos de la glándula tiroidea

glie general, síntomas que denuncian alteraciones de la glándula tiroidea.

La hipertiroidia del óvulo es observada en la casi totalidad de los enfermos, sin embargo no pocas veces se puede observar el aumento de volumen, a veces insuperable, y en los casos en que la hipertiroidia aparente no existe, podría sospecharse todavía la existencia de alteraciones del parénquima sin suficiente exteriorización. Ello no importa asegurar que la hipertiroidia o las lesiones de la tiroide constituyen elementos constantes en la enfermedad; referimos tan solo la gran frecuencia de la afección del órgano sin excluir la posibilidad de casos clínicos en los cuales la tiroide haya escapado a procesos patológicos.

En las condiciones epidemiológicas y geográficas del bocio endémico y de la tripanosomiasis en el Brasil encontramos nuevos fundamentos a nuestra concepción. En las regiones en donde hemos estudiado la tripanosomiasis, siempre se observa al bocio, constante, en las personas que viven en casas contagiadas por el triatoma transmisor. Hasta hoy no se nos hay excepción a esta regla, pero a más significativo el hecho de que no presentan hipertiroidia de la tiroide ni otros síntomas de la enfermedad, los que viven en casas libres de la infección por el insecto. Tenemos de ello abundantes pruebas. Debemos manifestar que en nuestras investigaciones todas las condiciones de la vida, entre los habitantes de casas contagiadas por el hematofago y los de casas de él exentas, eran absolutamente idénticas: a misma alimentación, la misma agua, los mismos hábitos generales de la existencia. Tan solo un factor faltaba en las praxias de los niños y adultos que presentaban hipertiroidia: la tiroide y otros síndromes de la enfermedad: el triatoma megistos. ¿Se podrá admitir la hereditariadad como factor exclusivo del bocio endémico? No, porque en las personas recién llegadas desde zonas endémicas del bocio, aún mismo en los europeos, hemos observado hipertiroidia de la glándula tiroide, cuando habitan residencias del triatoma.

Idénticas observaciones hemos hecho en niños hijos de padres que no tenían bocio.

De gran valor son los hechos que concierne a la distribución de la enfermedad en la montaña y las viviendas. Hemos realizado estudios, en zonas conglajadas, que demuestran que el bocio relativamente raro en los centros poblados, en donde las casas, mejor construídas, no ofrecen abrigo al insecto; también, en semejantes condiciones de habitabilidad, ocurren son los síntomas de la tripanosomiasis, mientras que en la campaña, donde las viviendas humanas conti-

tuyen niños abundantes del triatoma, el bocio es muy frecuente, tantos cuantos son los síntomas clínicos de la enfermedad.

En los casos, hasta hoy obtenidos sobre la distribución geográfica del *barbero* y del bocio endémico, encontramos nuevos elementos que hablan en favor de las relaciones de causas y efectos, objeto de nuestra disertación. El bocio endémico en el Brasil no constituye una anomalía subordinada a aspectos topográficos especiales a las condiciones necesarias de altitud. Se observa en regiones montañosas, en los valles de los grandes ríos, en pequeñas alturas y hasta en las proximidades de las costas marítimas.

Es digno de nota, en este caso particular, la extrema difusión del bocio, cuya endemia no presenta focos limitados, pero es observada en vastas extensiones territoriales más o menos intensas en las distintas zonas. Con la distribución de la tripanosomiasis y más especialmente del triatoma, se observa idéntico hecho. Se encuentra el mayor número de hematofagos en las regiones del interior del país, dominando sobre todo en las zonas rurales; nunca se observa la enfermedad en determinados focos, limitados a pequeñas regiones; se reparte, al contrario, en las zonas contagiadas, por todas partes, y alcanza las más de las veces, vastas extensiones geográficas.

En las regiones del interior, en donde hemos observado la existencia del bocio endémico, jamás dejamos de encontrar al transmisor y comprobar, en los habitantes, síntomas de infección. Así ha sucedido en el Estado de Minas Geraes, donde han sido más prolongadas nuestras observaciones. Por otro lado, en los datos obtenidos en las exámenes científicos del Instituto "Obevaldo Cruz", en todas las regiones, se observa la existencia simultánea de la endemia de bocio y de la triatoma megistos. Las observaciones de ASTUJO NUNES y de PENNA en Goyaz, Bahía y Piahy y las de LUZZ y MACHADO en Minas y Bahía así la atestiguan.

¿Debemos identificar al do Europa el bocio endémico en algunas zonas del Brasil, sobre todo el observado en las regiones próximas a las costas marítimas? Es posible que sí. En cuanto al bocio endémico que consideramos una consecuencia de la infección por el tripanosoma, entre este y el europeo, no hay que desconocer diferencias apreciables, sobre todo del punto de vista de sus consecuencias fisiopatológicas. Indudablemente, existen aspectos similares,



FIGURA N. 11

Triatoma megistos

Transmisor específico de la tripanosomiasis americana

mayormente en las condiciones anatómicas e histo-patológicas, lo cual es fácil comprender por cuanto el mismo órgano no podría resistir por procesos esencialmente distintos a diversas causas irritantes. En los aspectos fisiopatológicos, empero, entre el bocio europeo y el endémico en las regiones de nuestro país, características diferenciales existen con absoluta evidencia. Así, pues, aquellas etapas de atrofia congénita que se expresan en la idiota mix-

demata de BOURNEVILLE, condición patológica en que se observa ausencia de toda vida de relación, en que la inteligencia permanece inercial sin ninguna evolución y la infiltración mucosa del tejido subcutáneo llega al grado máximo, ese estado que manifiesta profunda insuficiencia, mejor dicho, ausencia de función de la tiroide, observada en las regiones biogeográficas de Europa, jamás ha sido observado entre nosotros en las vastas zonas del bocio endémico.



FIGURA N. 12

Casa infestada por el insecto transmisor

La idiota, indudablemente, es muy frecuente en las regiones contagiadas por la tripanosomiasis, pero dicha idiota es de naturaleza orgánica, del tipo más nervioso central. Los idiotas en dicho caso son, por lo general, también diploicos o presentan monolocios, denunciando la afección de los centros nerviosos. No existe relación alguna entre esa idiota y la determinada por la deficiencia funcional profunda de la tiroide, la idiota mixodemata, cuya patogenia es completamente distinta de la que actúa en la idiota orgánica, motivo por el cual, cuando afirmamos, basados en crecido número de observaciones clínicas, la gran frecuencia de la idiota orgánica y la ausencia de idiota mixodemata, hablamos de síndromes distintos y no creemos en contralocación.

El cretinismo constituye, según manifestamos los mejores observadores, hipotiroidismo hereditario y puede traducir un estado de insuficiencia tiroidea adquirida. Entre nosotros, en las zonas del bocio endémico y tripanosomiasis, no es observado con las características descritas por los observadores europeos. Muy pocos tipos verdaderos de cretinismo aparecen en nuestros trabajos, a no ser que sea licito dar aquella denominación a simples retardadas de inteligencia y desarrollo físico, a estados cretinoides que se pueden atribuir no sólo a la hipofunción de la tiroide, sino a la convergencia de varios factores, y así por delante podríamos hallar, además de estos, otros elementos que defieren al bocio de las regiones de triatoma de aquel que constituye anemia en distintos puntos de Europa. Esa diversidad de aspectos clínicos, no hay que dudarlo, lo no identidad de factores etiopatológicos.

Al terminar queremos insistir en la concepción clínica adquirida sobre la tripanosomiasis americana, especialmente en el modo como encaramos las relaciones entre la enfermedad y el bocio endémico. La tripanosomiasis, transmitida por el triatoma megistos y separamos años, es una enfermedad autónoma, de evolución ora aguda, ora crónica, caracterizada por sintomatología bien determinada y bien fundamentada en lesiones histopatológicas.

Las lesiones de la glándula tiroide son denunciadas de modo casi constante en las formas agudas por el mixodema y, en las formas crónicas, la hipertiroidia de aquella glándula constituye un hecho de observación también muy frecuente.

¿El bocio endémico en las zonas infeccionadas por la tripanosomiasis, es una condición simultánea o un elemento de la enfermedad, según nuestro concepto? Sea lo que fuere, la historia clínica de esta entidad no depende de las relaciones discutidas, las que consideramos un problema adjunto al capítulo de la tripanosomiasis.

Cualesquiera que puedan ser los puntos de vista relativos a la etiopatología del bocio endémico, permanecen irremovible, fundamentada en demostraciones indestructibles, la concepción clínica y parasitaria de la enfermedad.



NEW ORLEANS  
MEDICAL AND SURGICAL  
JOURNAL

---

INDEX TO VOLUME SEVENTY-TWO

---

JULY, 1919

TO

JUNE, 1920

---

NEW ORLEANS,  
L. GRAHAM CO., LTD., 430-432 COMMON STREET





---

**CLINICAL AND ANATOMO-PATHOLOGICAL ASPECTS OF  
AMERICAN TRYPANOSOMIASIS.\***

By CARLOS CHAGAS, Osvaldo Cruz Institute, Rio de Janeiro, Brazil.

Translated for the NEW ORLEANS MEDICAL AND SURGICAL JOURNAL  
by LODILLA AMBROSE, Ph. M., New Orleans.

[125]

PART I

At the beginning of this lecture I take pleasure in acknowledging my special indebtedness to Doctor Araoz Alfaro, the well known Argentine pediatricist, for to him I owe the opportunity of presenting to this meeting one of the subjects of major importance in South American pathology. Further, we students of Osvaldo Cruz hold in grateful remembrance this Argentine master. He has known how to make current in the scientific world of his native land a just appreciation of the scientific work of that eminent Brazilian, Osvaldo Cruz, and of his school of investigators.

---

\* Chagas, Carlos. Aspectos clínicos y anátomo patológicos de la tripanosomiasis americana. Prensa médica argentina, Buenos Aires, 1916, iii, 125-127, 137-138, 153-158. [Pages of the original article are given in square brackets.]

CHAGAS—*Aspects of American Trypanosomiasis.* 631

We will not indulge in unnecessary repetitions, but will turn to the discussion of essential aspects of American trypanosomiasis. Since the publication of the first facts, we have gained new and exact information which assists us to better reasoning regarding previous interpretations and to description of the disease as a definitive etio-pathogenic concept. Working in regions of high endemic index, that is, in those most infected in our country by the transmitting agent, we possess today an immense fund of clinical and experimental data which constitute an abundant documentation for our studies. We can, thus, present for your judgment numerous examples of all the aspects of the disease, of all the manifestations verified in it,—examples collected during a long clinical observation and in laboratory studies which constitute a guarantee for our conclusions.

It is with sincere pleasure that we consult the works of Kraus, Rosenbusch and other Argentine investigators of this subject. We commend their safe methods and capacity for technic and observation. With their aid we hope for the ultimate truth in matters which may have escaped solution in our own studies. Without doubt we shall succeed in clearing up some points still obscure in this interesting chapter of human pathology. And even if there may exist between their interpretations and ours differences of small import, these will still be precious in continuing the work in hand, orienting our researches in better direction, indicating the selection necessary between the appearance and the reality in the ascertained facts.

We trust still more,—in this as in other subjects of medical experimentation,—in the results of your labor. We shall have solidarity in our guiding objective, truth, and we shall know how to applaud with enthusiasm your conquests.

Considering the natural limitation of time, we are obliged to restrict ourselves in the expository part of this lecture to the minimum compatible with the synthetic and clear idea of the facts. We shall study to confront the subject in its general outlines, but [126] with sufficient detail not to obscure the essential clinical conception of the disease. We intend now with all earnestness to delimit exactly this trypanosomiasis, defining its undeniable qualities, formulating and establishing by observations and decisive experiments that general physiognomy which individualizes it in the nosologic picture. And if in the history of this disease there

exist doubtful aspects, indecisive interpretations resulting from varying theories, we shall take up these and other allied problems and discuss them separately in the light of arguments which seem to us of value. However, such aspects do not nullify the exact conception of the trypanosomiasis, whose multifarious symptomatology is based on numerous anatomical confirmations, which explain well the etio-pathogenic processes in this entity and give it undeniable clinical autonomy. No matter about the remaining doubtful points: the trypanosomiasis ought to be defined in those constant etio-pathogenic and symptomatic aspects which are fundamental to it, and make of it a human disease with one of the best determined clinical histories.

Under this criterion we proceed to report on the disease.

Taking into consideration the parasitic and etio-pathogenic conditions of this trypanosomiasis, we can admit in it two distinct developmental phases related chiefly to the localizations of the parasite. In the first phase, that of recent infection, the trypanosome is found in the circulating blood; in the second, that of chronic infection more or less remote, the parasites disappear from the periphery and remain in activity in the interior of the tissues, or better said, in the interior of the anatomic elements, even of those most differentiated.

The clinical facts of the first group constitute the acute form of the disease; those of the second, the chronic form. In the first case the protozoan (protozoario) is found in the plasma under the aspect of flagellates, and its verification is easily realized by the direct examination of the peripheral blood. In the definitive chronic forms, on the contrary, the examinations of the blood as also the inoculations in sensitive animals, nearly always fail to reveal the parasite, verifiable then only at autopsies.

In the acute forms there is a sufficiently exact relation which exists between the number of the flagellates and the intensity of the morbid elements. The clinical cases which present the greater number of parasites are always more grave, and owing to the constancy of this fact it is possible to foresee the lethal end, when the trypanosomes are numerous in the blood examined. In the patients with few parasites, on the contrary, there can with certainty be prophesied the progressive attenuation of the symptoms and the subsequent chronic evolution of the disease. In general, the flagellates remain in the circulation and increase in number there

as long as the acute signs of the disease persist. When these have become attenuated, the parasites also diminish up to the point of disappearing completely from direct examination. According to our observation in the great majority of clinical cases we can find flagellates in the blood only during a period of less than thirty days; and in many patients after eight or ten days the most protracted examinations of fresh blood are negative.

The presence of the protozoan in the circulating blood is, therefore, transitory, observed only in the initial phase of the infection—a fact, this which constitutes in the parasitic diagnosis of the disease a difficulty not a few times unconquerable.

When the acute phase of the trypanosomiasis has once passed, and the signs which characterized it have become attenuated, then the flagellates disappear from the periphery and remain in the tissues. There the protozoan presents itself under the aspect of non-flagellate Leishmaniform corpuscles (*corpúsculos*) in the interior of the anatomic elements.

This is a biologic adaption of the protozoan which conditions its long persistence in the organisms attacked by it. Sheltered in the innermost parts (*intimidad*) of the tissues, protected in this manner from the injurious influence created in the blood-medium by reactionary procedures, the trypanosome does not undergo natural destruction, and the disease is not capable of spontaneous recovery. In the infected individuals the parasite survives indefinitely, exerting a pathogenic action more or less attenuated up to the point of the extermination of the life. The infections are prolonged through an entire existence: patients whose onset of morbidity is referred to the first months of extra-uterine life, live up to an adult age; and, when death has taken place as a consequence of this same disease or of some other intercurrent factor, the parasite appears in its habitual localizations.

It is in the tissues that this trypanosome is multiplied; in this one the binary division in the blood (true for other species of the same genus) is not observed.

The parasites of the tissues undergo a continuous development, and, transformed from Leishmaniform corpuscles into typical trypanosomes, they return to the blood. This process, the progressive increase of the flagellates in the circulation, is more intense in the acute infections. In the chronic forms, undoubtedly, this cycle takes more time; yet, according to the results of distinct investi-

gations, here also it happens that there are demonstrated in the tissues along side of the non-flagellate parasite, transition-forms and others with the typical morphology of trypanosomes. If this is so, if the forms form the innermost part (intimidad) of the anatomic elements come to the blood flagellate, how shall we explain the fact of the absence of the parasites from the circulation in the chronic forms of the disease? How shall we explain this fact, when the autopsies of an increased number of chronic patients—in whom all the investigations during life have been ineffectual for demonstrating the protozoan in the blood—have revealed it in abundance in the tissues? This aspect of the chronic disease is comprehensible, that is, admitting in it a relative immunity of the blood established since the acute phase of the infection. The result of this immunity is the appearance of antibodies which make impossible or at least difficult the life of the trypanosome in the blood; because of this the parasites which come from the tissues to the circulation are very promptly destroyed by the elements of the organic defense, or else return to the initial localization and there are able to continue their vital cycle. Likewise in the acute infections the disappearance of the flagellates from the blood will be due to this biologic reason: by the reactionary procedures in the infected organism there is established a condition injurious for the protozoan in the blood-medium, in which, as we have seen, its continuance is transitory, limited naturally by the progressive increase of the immunity referred to.

Of the localizations of the *Trypanosoma Cruzi* in the tissues and of the histo-pathologic processes caused by this trypanosome, those of most pathogenic import deserve here detailed reports.

Some organs and systems of organs constitute localizations of choice, and among these, because of their high rank in the vital functions we should mention the cardiac muscle, the central nervous system, and the various glands of internal secretion. In the myocardium the trypanosome penetrates into the very fibre, where it multiplies forming great agglomerations of parasites distributed all through the muscular tissue of the organ. This localization is perhaps constant; at least we have always found it in all the autopsies of acute cases and in a great number of chronic cases; further, in the experiments on laboratory animals, after the incipient phases of the infection, the cardiac muscle is found to be infected with parasites (parasitado).

In this exceptional parasitic aspect of the disease, characterized by the attack of the germ on the anatomic element which constitutes in the organ the essential substratum of function, we are going to encounter a great quantity of indications serviceable for clearing up cardiac physio-pathology. Having recognized the exact nature of the functional alteration, having studied the semeiotics of the cardiac phenomenon, we shall be able from now on to refer its pathogenesis to constant anatomic conditions easily verifiable in autopsies. And in this manner will be determined the immediate reaction between the morbid phenomenon and its cause, which in its possible generalization, will throw great light on many obscure problems of the pathologic physiology of the heart.

As a consequence of the action of the protozoan, there are verified more than a few times in the myocardium histo-pathologic processes of great intensity. The cardiac fibre is destroyed, many times becoming reduced to a membrane within which persist the Leishmaniform corpuscles; or in other cases the membrane may be ruptured lodging the parasites in the interstitial tissue. In this case are observed intense inflammatory processes diffused through the whole thickness of the myocardium.

In some of our autopsies the alterations have been found in the degrees of greater intensity betraying themselves not only by the disintegration of the cardiac cells, but chiefly by the lesions of the connective tissues. And not infrequently these processes are demonstrated in such intensity that the general structure of the cardiac muscle is completely modified.

In the acute cases with lethal termination, we have also observed the constancy of the pericarditis; this in a varying degree constitutes an almost constant pathologic fact of trypanosomiasis, and results from the polyorrhomenitis, which is one of the anatomic characteristics of the disease. Not a few times there exists in the cavity of the pericardium a more or less abundant accumulation of liquid (derrame), lemon-yellow, with the reactions of true exudate.

The central nervous system in acute and chronic forms of trypanosomiasis is also the frequent site of parasitic localizations and of well defined histo-pathologic processes.

As shown by repeated findings, the cell of neuroglia is the only anatomic element affected initially. While still flagellate the protozoan penetrates it, and is multiplied in the interior of the plasma under the aspect of Leishmaniform corpuscles. In this manner

the cell is destroyed, and the parasites remain free, constituting isolated agglomerations in the nervous substance.

Sometimes the infiltration of leukocytes is begun when the protozoa are found still in the plasma of the cells of neuroglia, which in this case is observed between the spherical elements; but not infrequently the infiltration is effected only after the parasites have been set at liberty and the cells obstructed which served them as the initial focus. In the foci thus constituted, if they are recent, parasites are still found, but those soon disappear, and there remain only the infiltrated anatomic elements which constitute scattered foci, points for the onset of processes of cerebral sclerosis and subsequent definitive degenerations.

In all the regions of the neuraxis, in the gray substance as well as in the white substance, we have found parasitic foci and inflammatory processes resulting from them.

There is no interdependence of the localizations of the protozoan and the vascular system, a fact this which is related to very valuable differential aspects between the syndromes of trypanosomiasis and other etio-pathogenic factors. In the nervous system the protozoan does not act initially on the vascular apparatus, as happens in [127] syphilis and some other parasitic diseases; it is in the nervous substance itself that it is localized in the beginning, and here take place histo-pathologic processes evidenced externally in functional disturbances of great intensity, as we shall see further on.

Among the units of the endocrine apparatus affected by the protozoan and showing histo-pathologic changes more or less pronounced, are the suprarenal capsules, the thyroid gland and the the genital organs.

In the capsules, not only of acute but also of chronic patients, the autopsies have demonstrated parasitic agglomerations of the usual aspect localized in the cortical zone. And as histo-pathologic processes of greater import we have met with foci of hemorrhage and with well defined inflammatory changes. It is worth while to note the considerable reduction suffered by the medullar zone, which in the majority of patients almost disappears.

In the thyroid gland in distinct autopsies of acute cases we have verified parasitic localizations in the vesicular tissue itself. The protozoan penetrates into a cell of the thyroid vesicles, and, as happens in other anatomic elements, becomes flagellated, is

CHAGAS—*Aspects of American Trypanosomiasis.* 637

multiplied by successive binary divisions, and thus constitutes agglomerations with sometimes a great number of Leishmaniform corpuscles. The cell primarily affected is destroyed, and with the numerical increase of the protozoan the entire vesicle will possibly disappear.

Notwithstanding its observation in various patients, this localization of the parasite does not represent a fact as constant as is that verified in the cardiac muscle and other organic systems. In other words, the investigation of Leishmaniform corpuscles in the thyroid does not present the same facility which we realize in other tissues. In this case the parasites are not very abundant, even in the patients who show numerous flagellates in the circulating blood. Can this be explained by the special conditions of the structure of the gland, which is constituted of numerous vesicles in which the protozoan is scattered? Or is the gland in view of its abundant vascularization a favorable focus for long persistence of the trypanosome? Be that as it may: either by the direct irritative action or by means of its toxins, the protozoan acts on the thyroid and determines in it changes which we will describe presently.

In the testicles of man has been observed the presence of the protozoan, and this localization is common in the small laboratory animals. We will make the same statement in regard to the ovaries, in which in some cases of acute infection terminated with death the parasites have been found. These principal localizations of the protozoan thus rapidly reported have a direct reaction in the clinical aspects which we are about to describe.

## PART II.

[137] Clinically the acute infections proclaim themselves by an aggregate (conjunto) of constant symptoms which renders diagnosis easy even before the parasitic verification.

Among the morbid elements of the onset of the disease, the fever is one of the most noteworthy for the constancy and intensity of the thermic reactions. Directly related to the presence of the flagellates in the circulation, the fever reveals a predominant action of the toxins elaborated in the blood. Whenever the microscopic examination demonstrates the existence of parasites in the periphery, the thermometer shows thermic reaction, and on the other hand the relation is constant between the intensity of that reaction



and the quantity of the parasites, and consequently the lethal prognosis is possible when the flagellates are numerous in the blood. In the infections with abundance of parasites the thermic reactions reach or exceed 40° C.; in the slight infections in which there is not infrequently difficulty in observing the protozoan the temperature rises little above normal, the patient remaining hardly subfebrile.

In the thermic picture of the grave cases there do not exist even simple remissions, and whenever the parasites are observed in the periphery, the fever appears in the patient. When the flagellates disappear, that is to say, when they pass to the exclusive localization in the tissues, the temperature will possibly continue high for a short period; but presently it returns to normal.

Febrile intermission will possibly be observed in the benign acute forms, but it is not in a constant manner nor does it present a special characteristic of the disease. Here, in contrast with that which occurs in malaria, there exists no relation between the biologic processes of the protozoan and the febrile reactions, this being the reason why we do not observe the alternations of exacerbations and of remissions peculiar to some blood parasitoses, even if we see perhaps the intermitting of greater or less phases of apyrexia.

The disappearance of the fever delimits in the clinical concept the acute phase of the disease. The chronic patients are apyretic, or at most transitory febrile accidents present themselves.

Among the symptoms the increase in the volume of the spleen possesses here value for the clinical diagnosis. The splenomegalia is as constant in this disease as it is in malaria, and in most cases the viscus presents itself as palpable below the costal border with more than its normal dulness. The same may be said with relation to the hepatomegalia, which is nearly always considerable in the acute forms. Further, the liver, although it does not constitute a focus for the [138] localization of the protozoan, is attacked by intense steatosis which transforms it into a great mass of fat comparable in aspect to that which yellow fever determines, and to that which other entities of more notable steatosing action determine. Without doubt the toxins predominate in the pathogeny of this process which in the local absence of the parasites would otherwise remain incomprehensible.

One of the most frequent, if not constant, symptoms in the acute forms of trypanosomiasis is myxedema.

CHAGAS—*Aspects of American Trypanosomiasis.* 639

When we have the anamnesis for the cases of this nature, we obtain the quite exact report of the time when—some days after the onset of the fever—the patients began to swell, were found tumefied, with face increased in size, with eyelids swollen, lips thickened, tongue bulky and soft, etc. This swelling, most accentuated in the beginning in the face, is rapidly generalized throughout in the clinical picture. When the fever has disappeared and the other acute elements have become attenuated and the flagellates have disappeared from the peripheral blood, the edema goes on diminishing up to a certain degree in which we note the features of the patient as scarcely swollen. This is the general rule verifiable in almost the totality of the acute forms which pass to the chronic condition at the end of twenty or thirty days; without doubt we ought to report the exceptional cases in which the greater intensity of the respective pathogenic processes determines a persistence of the accentuated myxedema during a greater or less, if not definitive, period of time.

No doubt can exist concerning the nature of this swelling: minute examination shows that it is a question of a hard edema with elastic consistency, and that it does not hold the impression of the finger which presses it, crepitating under compression in favorable regions. In a subsidiary manner the examination of the urine excludes the hypothesis that it may be a renal edema, all of which could be set aside on the evidence of the other symptoms. The histologic sections of the subcutaneous tissue by their specific staining also demonstrate the mucoid nature of the infiltration. It is undoubtedly a question of a myxedematous infiltration, and in the acute forms the said symptom is characteristic to such an extent that it authorizes immediate diagnosis of the disease even without further investigation. In the majority of the acute forms that we have observed, it has been possible to foresee the positive result of the examination of the blood solely from the myxedematous aspect of the feverish patients. And it is proper to state also, that in these patients previous to infection there was nothing that would possibly indicate myxedema. Our patients were infants of a few months of age, or at most in the first years of life, in condition of perfect health with absence of any morbid symptom whatsoever. The infiltration of myxedematosis began days after the infective process was revealed by the fever, and constituted according to all the indications a symptom of the disease. Along

side of the mucoid infiltration in such cases, existed other elements to characterize the myxedema: brittle hair, falling of the hair, dry skin, exfoliation of the epidermis, secretory endocrine disturbances, etc. Thus then the myxedema of acute form,—with this developmental aspect, appearing days after the primary symptoms of the infection and progressing in exact parallelism with the other morbid elements,—constitutes an aspect very peculiar to this disease (perhaps belonging exclusively to it, never observed in any other pathologic entity of man with the characteristics here reported). Certainly some infections can determine a thyroid insufficiency, and so place the patient in a condition very close to that which we are discussing; but in them the process is slow, of delayed evolution, and the syndrome does not attain the degree of intensity observed in trypanosomiasis. It might be said that in this it is a question of acute myxedema, comparable in its course to the consequences of total thyroidectomies.

How shall we interpret this syndrome of the disease? The myxedema is a pathologic equivalent of functional disturbance of the thyroid gland, and its presence in trypanosomiasis indicates without doubt a specific action of the parasite or of its toxins on that organ, inducing insufficiency.

Continuing, shall we be able to determine the exact mechanism of this action? The facts obtained do not yet enable us to do this, which, however, does not cause remote difficulty in our reasoning, nor diminish the reality of our conclusions. The reasoning is oriented by the observation of irrefutable facts, the conclusions are based on principles of pathologic physiology quite above differences of opinion. We have confirmed the localization of the protozoan in the gland, where it is found in the vesicular parenchyma, destroying it under the aspect of Leishmaniform corpuscles. Is it the direct irritative process of parasitic localization which determines the hypothyroidism? Or is the cause of the process the toxin originating in the parasite? We have as a correlated fact the intense steatosis of the liver, an organ in which notwithstanding we do not verify parasite localizations. This hypothesis agrees better with the difficulty which at times is encountered in verifying protozoa in the thyroid.

The mechanism of the process does not concern us essentially: the *Trypanosoma Cruzi* acts on the thyroid gland, either by direct action or by toxins, causing its functional deficiency.

CHAGAS—*Aspects of American Trypanosomiasis.* 641

We will not give a minute description of the histo-pathologic processes studied in the thyroid. We will limit ourselves to demonstrating them in our lantern slides.

As initial histo-pathologic changes we have observed in different glands from acute cases the following facts, which will be demonstrated in lantern slides and microscopic preparations:—proliferation of the cells of the follicle from whose borders are detached epithelial prolongations, which in the beginning communicate extensively with the lumen of the original follicle and later lose this connection constituting new follicles in which are established the fact of colloids. The structure of some follicles in determinate regions is altered. The epithelium is invaginated like a glove finger, and thus become constituted some prolongations in form of tubes which present salients in the lumen of the follicle, the general aspect being that of a tubular gland. The cells have characters which distinguish them from the normal glandular parenchyma. They are more densely congregated, the nucleus is stained crimson in an exceptionally intense manner owing to the greater abundance of chromatin content, the cells are to be seen as recently formed anatomic elements. Cells with such characteristics go on accumulating in the lumen of the follicle, so that the colloid disappears and very soon it is impossible to recognize in the said cellular accumulations the normal aspects of the glandular parenchyma. They are cells with strongly chromatic nuclei grouped in nodules which form salients in the connective trabeculæ. These histologic conditions betray the initial foci, well known, constituted of nodose stroma (*estroma nudoso*), characterized principally by the appearance and subsequent development of an adenoma in the gland. These are in outline the histo-pathologic facts. From the clinical point of view the evidence is absolute: the myxedema of the acute forms does not constitute an isolated phenomenon; on the contrary, it figures in all the clinical cases, and is positively an integral part of the symptomatology in this first phase of the disease. In the present state of the knowledge of the physio-pathology shall we be able to explain the syndrome without admitting the specific action of the parasite on the thyroid gland? This hypothyroidism of the acute forms indicates in a decisive manner the participation of the thyroid in the pathogenic processes of the trypanosomiasis. If this is not so, how are the facts to be interpreted? It is possible to argue in the

following manner: in the zone where trypanosomiasis abounds miopragia hereditaria exists, and this in the event of the infection would be merely aggravated—hence the appearance of the myxedema. Contrary to this reasoning we would account for the absence of the myxedema, that is to say, for the aggravation of the supposed glandular miopragia by other diseases which exist in the region, malaria, ankylostomiasis, exanthematic fevers, pneumonia, etc. Is trypanosomiasis alone capable of causing the appearance of that latent hypothyroidism?

### PART III.

[153] In this case the disease has a specific action on the gland, and—in good logic, withdrawing the arbitrary hypothesis, remaining in the exclusive dominion of the facts—we believe it more reasonable to admit the hypothyroidism as the exclusive function of trypanosomiasis. This is the estimate reached from the morbid cases.

In the acute forms, therefore, the myxedema figures as a frequent if not constant syndrome. The most natural deduction from this fact of the clinical order is, that there is interference with the thyroid because of the functional deficiency in the morbid picture. And here is what observation teaches us, but this does not imply confusing nor much less identifying the acute trypanosomiasis with myxedema and endemic goitre. We observe the myxedema in almost the totality of the acute clinical cases, and we declare it in the symptomatology, but in addition to this other symptoms figure to characterize the disease and to differentiate it with absolute clearness from any other nosologic entity whatsoever.

Does myxedema exist, or not, in the acute forms? Certainly it does. Then how omit expressing the fact in the study of these patients? The acute forms can be recognized clinically from other symptoms, and even by those who—from the doctrinaire point of view—may deny specific action of the trypanosome on the thyroid and would make of the myxedema in the acute forms a simultaneous condition, also by those who consider the myxedematous infiltration of our patients due to another etio-pathogenic factor. Even so, there exist other elements to individualize the disease in its first developmental phase. So that then, reporting the myxedema in the acute forms, we place ourselves exclusively in

CHAGAS—*Aspects of American Trypanosomiasis.* 643

the clinical point of view without prejudicing the theoretical conceptions relative to the etiology of endemic goitre.

As exceptional symptoms, we ought also to report in the semeiotics of the acute forms inflammatory reactions in the eyes. Conjunctivitis may be observed; but keratitis is more characteristic, reproducing the symptoms observed in the experimental infections. From this with the presence of secondary pan-ophthalmias, may result the loss of the eyeball, as we have had the opportunity to observe.

Very frequently in the acute forms there is photophobia, not rarely persistent, causing great suffering to the patient. What is the reason for the ocular changes? Up to the present time we do not possess studies that explain them, which is our reason for proceeding with investigations of the material mentioned.

[154] As the testicle is attacked by the parasite, orchitis is frequent in the acute forms in man, and not a few times persists, even when the other elements of the infection have become attenuated. Will sterility possibly result from this? We do not possess data for considering as frequent this consequence of the parasitic action in the testicles; on the contrary, from the observations made it seems that the genital functions of the man do not in most cases suffer notable change, undoubtedly because the histopathologic processes of the testicles are limited to the initial acute inflammatory reaction without subsequent degenerations of great importance.

The facts of isolated observation show cutaneous processes, sometimes burning, in the acute infections. In one of our patients it was a question of many obscure intercallations with erythematous vesicles scattered over the entire superficies of the skin. Another case presented gangrenous plaques which became detached leaving the subjacent tissues exposed. In regard to these cutaneous manifestations as related to the pathogeny we are unable to advance any hypothesis.

Having thus characterized in a general way from the symptomatic and parasitic point of view the acute form of the trypanosomiasis, we are going to proceed in an identical manner to the analysis of the chronic forms.

The morbid elements which are typical in the acute phase of the disease have been attenuated or modified, the thermic reaction has disappeared, and flagellates are no longer observed in the circu-

lating blood—but for all this the pathogenic action of the trypanosome will not have ceased. The spontaneous recovery—the evolution being limited to the cases that escape death in the acute period—is not realized, for which reason all those infected pass to the condition of chronic patients. Further, distinct observations indicate, that the trypanosomiasis may present itself under the aspect of chronic infection without the great, excessive symptoms of the acute phases. This happens most of the times in adults recently arrived in the infected regions. In these people, the first phase of the disease will be revealed by transitory thermic elevations, by a subfebrile state which many times escapes clinical detection, or no acute element is observed, and little by little go on presenting themselves the symptoms which announce the chronic infections.

In the clinical manifestation of the chronic disease are better evidenced and defined great symptoms, which betray anatomic lesions and parasitic localization in the various organic systems. Of these symptoms some predominate in such manner in the general symptomatology of the trypanosomiasis that they give it a special aspect and establish well the differentiation of distinct clinical forms. This has been the criterion which we had when we were systematizing the disease in the first publications. At the present time, instructed by more extended observation and by the minute analysis of an increased number of cases, we interpret in another manner some variants of the infection; or, at least we systematize it on another basis. But we cannot now treat of this topic which will be discussed in a forthcoming publication.

At this moment we prefer to hold in view our principal objective, to report the most important chronic symptoms from the clinical standpoint and from that of general pathology.

Related to the profound alterations of the myocardium due to the localizations of the protozoan, the cardiac syndrome constitutes in this disease one of the most notable symptomatic characteristics and one of the most noteworthy physio-pathologic curiosities. The anomalies of the heart present extreme complexity. Without making minute analysis of the same but only synthetic reports, it is worth while to call attention to the facts that the semeiotic characteristics are always on the side of the cardiac muscle; that in the great majority of the clinical cases there is nothing to lead to suspicion of the lesions in the endocardium

CHAGAS—*Aspects of American Trypanosomiasis.* 645

or in the valves of the heart. The cardiopathies of this disease are essentially muscular; in it the affected functions have as substratum the cells of the myocardium,—altered by the localizations of the protozoan, or diverted from their physiologic mechanism by the reactions of the interstitial tissue which serves to support them. This is one of the aspects of major interest from the point of view of the cardiopathy: we find the immediate cause of the functional disturbance in striking anatomic processes, and we can thus make inferences from the concrete case, and also advance inductions for other similar cases of doubtful pathogeny. In this manner cardiac physio-pathology will be able to find in the abundant collection of notions furnished by the semeiotics of trypanosomiasis, the illumination of problems still under discussion.

The functions of the cardiac muscle, which are attacked with greater frequency and in preponderating manner, are those of excitability and those of conductivity. For this reason, the anomalies of rhythm, which are related to those functions, are most frequent. In the syndrome of all the clinical cases, the extrasystoles and the premature systoles of auricular or ventricular origin constitute constant phenomena, and present themselves with variants of most diverse modalities (*modalidades*) in accordance with the respective anatomic process. This arrhythmia is so frequent that we make of it one of the best clinical symptoms for the recognition of the disease.

The arrhythmia of the conductivity also is noticeable in trypanosomiasis both for its frequency and its peculiar aspects. In it we observe all the degrees of functional alteration—from the incipient phases expressed in the delay with which the contractile stimulus goes from its origin to the ventricular muscle, up to the complete block with definitive independence between the rhythm of the auricle and that of the ventricle. Between these two extremes there are all the intermediate aspects dependent on the pathogenic conditions of the cardiac syndrome at a given moment.

The attention is arrested by the frequency of the alterations of conductivity in this trypanosomiasis. In this case the symptom does not depend on the age, and it is observed even in children in the first years of existence.

With relation to this fact, which undoubtedly constitutes an exception in cardiac physio-pathology, we possess many observations in which the block—complete heart-block—has been noted in



children of less than ten years of age. Nor do we know any other etio-pathogenic factor which may occasion the symptom with the frequency and the variants of condition verified in this case. This is another pathogenic aspect of the disease which is of very great interest to general pathology.

Characterizing the cardiac syndrome, there figure also anomalies of rhythm in the musculature of the auricle and ventricle, which reveal variable histo-pathologic processes. Thus the perpetual arrhythmia betraying auricular fibrillation, the tachysystole of the auricle, the paroxysmal tachycardia,—these constitute aspects relatively frequent in the syndrome which characterizes the cardiac forms of the disease. We should not be surprised at so many anomalies in the functions of the myocardium. From the anatomic point of view, the profound alterations of structure in that muscle which are caused by the action of the protozoan are more than sufficient for their establishment. It would be a wonder if this were not so, in view of the notions now acquired in various autopsies with reference to the histo-pathologic processes observed in an increased number of patients dead from trypanosomiasis. At present we can consider this chapter of the disease definitively illuminated, the data being furnished by the physical semeiotics during numerous clinical observations in many cases of cardiac form.

In the high mortality which this trypanosomiasis causes, the decline of the myocardium is a preponderating factor. Death is most often the result of the exhaustion [155] of the heart, sometimes in progressive asystole more or less retarded, at other times in rapid cases of acute asystole. Still more curious undoubtedly in the clinical history of this trypanosomiasis, is the frequency of sudden death in the cardiac forms of the disease.

In the infected zone, there are but few families that have not lost some one. They die even young, in full activity, in apparently good health. Of this fact we possess abundant observations; patients who die suddenly in our services in the hospitals without our being able to foresee in the physical symptoms so swift a catastrophe. What is the immediate reason of the sudden death in these cases? Acute dilation of the right ventricle by exhaustion of the tonicity of the cardiac fibre, or detention in diastole of the organ by the loss of that function? Syncope of reflex nature connected with the conditions of the myocardium? Or will death be

CHAGAS—*Aspects of American Trypanosomiasis.* 647

the direct result of the ventricular fibrillation in some patients with profound disorders of rhythm? These facts will be discussed at a more opportune time, since it is impossible to analyze them here in detail.

Now we will take up the nervous alterations of trypanosomiasis.

In the acute forms of the disease, the action of the trypanosome on the nervous system is manifested by a meningo-encephalitis, which nearly always ends in death. Various autopsies of cases of this nature have demonstrated the localizations of the protozoan in the nervous substance, and have established in a definite manner the exact pathogeny of the inflammatory processes in the recent infections. The same is true of the chronic forms of trypanosomiasis, in which the central nervous system is a frequent focus of pathologic processes which make themselves evident in profound functional changes. With respect to these last in all the aspects of their extreme complexity, we possess at present an increased number of observations, all studied from the clinical point of view, and fully illustrated by histo-pathologic and parasitic examinations *post mortem*. The motility, the intelligence, the speech, etc., suffer also profound alterations which constitute different physiognomies of the clinical forms with predominance of a nervous syndrome. From the developmental point of view, what do the pathologic processes of the nervous system represent in the chronic forms? Possibly histo-pathologic residua of those inflammatory reactions of the acute phase? Or do they represent subsequent localizations of the parasite without the disturbing symptoms which make evident inflammations of the meninges and of the nervous substance? This last hypothesis, without excluding the first, is that which is verified in the larger number of cases, according to distinct clinical cases which we observe and in accord with reasoning whose exposition would be too lengthy. Trypanosomiasis in its nervous manifestations presents a pathogenic evolution similar to that observed in syphilis. In luetism we know that the great nervous syndromes, which likewise indicate localization of the *Treponema pallidum* in the nervous substance, are in general late phenomena initiated in an epoch remote from the primary infection. It is the case of general paralysis, whose etio-pathogeny the works of Noguchi have illustrated. In this late syndrome of lues, we are going to find the treponema localized, at a remote period, in the nervous substance, although in the course of the

successive years no symptom was indicating alterations on the side of the nervous centre. The process of American trypanosomiasis is comparable to that of syphilis, and if in general paralysis the search for the treponema has placed in evidence many times the etiological reason for the syndrome, the same has happened with relation to trypanosomiasis. In this case there is less difficulty in the searches in view of the larger dimensions of the parasite and the ease with which contrast staining can be applied to it. In various autopsies of the chronic forms of the disease, with pronounced nervous syndromes, we observe parasitic foci and inflammatory processes in the brain, which signifies that we have eliminated any objection whatsoever regarding the recognized etiology of the functional changes observed. It is certain that—in the nervous forms of long standing in which death may have been caused by virtue of the evolution of pathogenic processes of other organs—parasitic foci are not always abundant in the nervous centres, which fact not infrequently renders difficult their observation; the histo-pathologic processes identical notwithstanding with those observed simultaneously with the presence of parasites are constant, and demonstrate the *Trypanosoma Cruzi* as the indisputable etiologic factor.

In view of the objections of some investigators who estimate in a different manner the clinical aspect of the disease, we insist on establishing at length the existence of changes caused by the attack of the protozoan on the central nervous system. For instance, MacCarrison, in recent works on the etiology of endemic goitre and cretinism, reports the existence in cretins of alterations of motility, and creates on this account a nervous modality for this syndrome of hypothyroidism. We do not wish to contest the interpretations of MacCarrison concerning the nervous phenomena observed in the cretins, the object of his investigations, nor do we doubt the rigor of his observations. However, that which we cannot understand nor admit, is the identification of that nervous cretinism with the cases of diplegia, idiocy, aphasia, etc., from which we constitute the nervous form of the Brazilian trypanosomiasis. As initial argument, and for that matter the decisive one, we should make evident this fact, that many of our observations of diplegias as well as of other organic affections of the nervous system, were not realized in individulas with attenuated symptoms of cretinism. Ours are patients who,—presenting many

CHAGAS—*Aspects of American Trypanosomiasis.* 649

times hypertrophy of the thyroid, or others conserving the gland with its normal external aspect,—reveal nothing which authorizes the admission in them of a profound functional insufficiency of that organ. In some cases the thyroid gland, with apparent lesions, does not show itself insufficient to the point of constituting the syndrome of hypothyroidism, which will constitute cretinism; and many diplegics without even slight signs of thyroid hypofunction, can be recognized. That which we observe in our patients is the existence of motor alterations combined with histopathologic processes of the nervous centres. Will these processes be determined by the same etiologic factor as cretinism? In the first place, cretinism does not exist here; further, if we have verified in these patients the infection of a parasite which localizes itself in the nervous centres, causing there inflammatory processes easily verifiable, why seek in the indecisiveness of pathogenic hypotheses the interpretation which we find patent in all the autopsies? This is true for the anomalies of motility, especially for the cases of cerebral diplegia which predominate in the nervous forms of the disease. Concerning idiocy we shall be able to present similar arguments. The facts of complete idiocy which we have studied, represent in the majority of cases consequences of the (a) localization of the parasite in the nervous centers, and of the (b) anatomic alterations produced by them. In these patients we do not usually find signs of cretinism, and the glandular function does not present in any wise appreciable insufficiency. This idiocy is purely organic, quite distinct from that which, accompanying the profound signs of hypothyroidism, or rather of athyroidism, deserved from Bourneville the designation of myxedematous cretinism. Simultaneously with the alterations of the intelligence, there are in our patients others on the side of the motility, of the sensation, etc. Our cretins are generally also diplegics, and this co-existence of phenomena, involving motion, sensation, mentality, etc., constitutes the best argument in favor of the organic nature of the idiocy. It is certain that in patients of trypanosomiasis we observe different degrees of mental deficiency with the hypofunction of the thyroid; in this case, however, there exist other signs which proclaim the hypothyroidism and the alterations of the intelligence, which do not reach the intensity which the organic cretinism [156] presents most frequently in this disease. Besides all this, in the cases of simple mental weakness or of intelligence

retarded by hypothyroidism, the absence of the motor anomalies constitutes the precious element of differential diagnosis, making easily recognizable the nature of the mental deficiency.

The eminent Professor Kraus, whom we esteem as one of the most notable modern investigators, also gives a doubtful opinion respecting the existence of nervous forms of trypanosomiasis. The foundations of the indecision of our illustrious friend coincide in their general outlines with those presented in the works of MacCarrison: existence of nervous alterations in cretinism, where not only the intelligence, but also the motility and the sensation and other functions connected with the nervous mechanism, may appear compromised. This is the approximate verification of the works of Scholz on cretinism, which we do not undertake to discuss. Let us examine then our case: localizing itself in the nervous centres, the *Trypanosoma Cruzi* provokes in them in the acute forms of the disease inflammatory reactions which are expressed clinically by signs of meningitis, or rather of acute meningoencephalitis. The autopsies of such patients have amply demonstrated parasitic foci in the nervous substance and also the histopathologic processes caused by them. Identical confirmations have been realized in the chronic forms: in the nervous centres in which the motor alterations predominate, the autopsies reveal foci of parasites and pathologic processes caused by them quite in harmony with the semeiotic signs.

Still, granted a case lacking this evidence, can we suppose that these relations of cause and effect expressed as existing between the action of the trypanosome and the nervous alterations which characterize the respective clinical form, are without basis? In view of our observations regarding the parasite in the nervous centres and the inflammatory processes determined by it, will doubt be possible concerning the etio-pathogeny of the great nervous syndromes which we have indicated in the disease? If this were so, we do not answer for the exact criterion for interpreting the facts in pathology, nor do we know where to find scientific logic. However, we ought to call attention to the fact, that none whatsoever of the aspects under discussion constitute pathogenic anomalies rendered unacceptable by the absence of similar phenomena in other diseases. No; in syphilis we are going to find comparable facts in a great syndrome resulting from the action of the treponema on the nervous centres. Other infectious diseases of acute

CHAGAS—*Aspects of American Trypanosomiasis.* 651

evolution can also provoke the inflammatory reactions in the central nervous system with resulting anatomic lesions which express themselves in changes of motility, sensation and intelligence. Besides we shall be able to detect in the majority of cases those morbid processes of the nervous system, acute or chronic, which can be attributed to the pathogenic action of micro-organisms, bacterial or protozoan. How doubt this pathogenic property of *Trypanosoma Cruzi*? How doubt, when this protozoan presents exactly 'the biologic characteristic essential for realizing part of its vital cycle in the interior (intimidad) of the tissues?

It is fitting that we should delimit the facts and fix well the clinical and pathogenic concept which we possess relative to the nervous forms of American trypanosomiasis. When describing in the disease nervous alterations, in no manner do we involve ourselves in the error of considering such alterations as simple clinical aspects of cretinism. It could not be so even if we did verify the symptoms of that syndrome of hypothyroidism absent in our observations. We recognize as nervous forms those patients with disturbances of motility, intelligence, speech, etc., which imply pathogenic processes in the nervous centres, and the etio-pathogeny of these processes is made evident in distinct autopsies which justify our conclusions completely.

With the clinical history of trypanosomiasis are connected dystrophic states which represent more or less remote consequences of the pathogenic processes of the disease. As the parasite localizes itself in organs of well defined morphogenic function, and acts on organic systems important in the phase of development, it is not strange that there should figure in the clinical picture of this disease very evident dystrophies varying in form according to the nature of the processes which give origin to them.

In units of the endocrine apparatus we report the occurrence of anatomic alterations connected sometimes with the presence of parasites, sometimes with the action of their toxins. In addition to the immediate glandular symptoms resulting from these facts, other late ones exist which show in some manner histo-pathologic or functional residua of the admitted processes.

It is under the aspect of great dystrophies that such symptoms usually present themselves; and this happens owing to the predominant influence of the endocrine apparatus over the trophic equilibrium and the organic development. Of those symptoms, the one

most important and best characterized is that of infantilism which merits a brief report.

Very frequently in the infected zones, this infantilism, which there constitutes a true endemic, presents variable clinical forms in distinct degrees. We observe it in the majority of cases in individuals with other symptoms of trypanosomiasis. How is it to be classified from the etio-pathogenic point of view? Will it be a purely thyroid dystrophy, or will it be pluriglandular? Do we encounter also in the analysis of the pathogenic processes elements which warrant us in placing infantilism in the late symptoms of the disease? The developmental aspect of the infection and the principal localizations of the protozoan establish at once the occasion of dystrophic conditions, among which is infantilism. Initiated in the earliest times of extra-uterine life, the infection produces the organic symptoms in the phase of the life's organization, naturally disturbing it, and that all the more as some among the organs infected exert a preponderant function in the general processes of morphogenesis.

In the etio-pathogenic operation of infantilism there figure processes which are not always of such intense action as that of trypanosomiasis. Syphilis, acquired or hereditary, is an indisputable cause of that syndrome, and according to the best theory, the endocrine alterations constitute a predominant casual factor in luetic infantilism. In the same manner, malaria acquired in the earliest period of existence and persisting through many years leads to a state of infantilism, whose morphology is comparable to that of hypothyroid infantilism. Tuberculosis likewise, as well as other infections of chronic course, acting in the phase of development, may figure in the etio-pathogeny of that syndrome. If this is so, there are abundant reasons for admitting infantilism as a frequent accident in trypanosomiasis, which in its chronic phase—when the parasite is definitely localized in the tissues—acts on the organic metabolism in permanent manner without disturbing reactions during an indeterminate period; and as this condition is allied with the localizations of the protozoan in the glands of internal secretion and in the nervous centres, as the onset of the disease in the first period of life is known, it can cause no surprise, it rather constitutes a fact of evident logic, that infantilism figures among the consequences of trypanosomiasis. We are not arguing from a hypothesis: clinical observation comes to confirm this, our

CHAGAS—*Aspects of American Trypanosomiasis.* 653

point of view, since it demonstrates the endemic character of infantilism in the zones of triatomas, and since simultaneously with the morphologic syndrome there are observed other symptoms of the disease.

Shall this infantilism be attributed exclusively to the deficiency of the thyroid gland? It is fitting to record to the fact that other organs which play a verified rôle in the morphologic evolution—among these the testicles, and sometimes profoundly.

In this case, is it not preferable to suppose the syndrome to be the resultant of the convergent action of distinct processes, all capable of disturbing the normal evolution of the organism? It will be, then, a pluriglandular infantilism; further, this interpretation seems the most perfectly in accord with the clinical facts in which are observed morphologic types which escape the classification of true thyroid infantilism. Hence the syndrome should figure among the consequences of trypanosomiasis as resulting from the lesions of the endocrine apparatus, even in the mind of those who do not admit that the thyroid gland acts in the pathogenic processes of the disease.

With relation to the etiology of endemic goitre in the regions of Brazil scourged by trypanosomiasis, some investigators take an attitude of doubt. The hypertrophy of the thyroid gland in the zones attacked by the triatoma—is a consequence of the infection, or does it represent a simple simultaneous condition which may be attributed to some other etio-pathogenic factor? It is a debatable question, but that will absolutely not be able to destroy nor to modify in any manner the clinical concept formulated respecting American trypanosomiasis. We insist on this point: the etiology of endemic goitre in the zones of the triatoma can be debated, our opinion according to divergent theories not being admitted, but the clinical history of trypanosomiasis and the concept which we have expressed concerning its distinct symptomatic modalities, that does not admit of the least doubt, because it has been demonstrated by the best elements of experimental proof, of clinical observation, and of anatomic verification.

We are going to report the chief arguments which lead us to constitute of the endemic goitre in Brazil and in the regions of the trypanosomiasis, a consequence of the infection. From the pathogenic point of view the primary argument, which has almost experimental value, is given by the myxedema of the acute cases.



This myxedema announces the attack of the protozoan on the gland and does not constitute an exceptional symptom: on the contrary, it is a constant fact, perhaps attenuated in some patients, but always possible of observation, all of which confirms the pathogenic interpretation which we are undertaking to prove. The myxedema is a pathologic equivalent of the anatomic lesion or of the functional alteration of the thyroid without taking account of the fact that lesion has been demonstrated in autopsies as well as the localization of the parasite which can provoke the lesion. For the same reason, it will be difficult to understand the physio-pathologic phenomena in the acute cases without admitting the specific action of the parasite on the thyroid gland; and if this is so, if in its initial phase the infection attacks in a more or less intense manner the glandular parenchyma, we cannot be surprised by the resulting alterations which betray themselves in sclerosis and distinct degenerative processes, as observed in chronic goitre. It is fitting, therefore, to call attention to the fact that trypanosomiasis constitutes a disease of long duration, acting on the organism in a permanent manner, provoking in the organic systems reactionary processes and variable degenerations, according to the nature of the tissues attacked, nor are the reactions which are produced in other organs differentiated essentially from those of the thyroid. In the liver in the acute phase is observed intense steatosis; when the infection becomes chronic, and after the lapse of some years we arrive at the recognition of the anatomic state of that organ, we observe in it interstitial sclerosis, which betrays precisely the prolonged reaction against a permanent irritating cause. [157] The same reasoning is applicable to the chronic myocarditis, the consequence of acute inflammatory phenomena in the initial phase of the disease, and of a prolonged action of the protozoan on the cardiac muscle. The processes in the central nervous system are also comparable to those already reported. Thus it is a valuable argument which results from the thyroid symptoms in a great majority of the patients of trypanosomiasis. In them on a par with nervous and cardiac symptoms of pathogeny more than evident, we find as a general rule symptoms which announce alterations of the thyroid gland.

The hypertrophy of the organ is observed in almost the totality of the patients, although not infrequently the increase in volume is small, sometimes inappreciable; and in the cases in which the

CHAGAS—*Aspects of American Trypanosomiasis.* 655

apparent hypertrophy does not exist, it would still be possible to suspect the existence of alterations of the parenchyma without sufficient exteriorization. All that does not imply that we affirm that the hypertrophy or the lesions of the thyroid are constant elements in the disease; we simply report the great frequency of the affection of the organ without excluding the possibility of clinical cases in which the thyroid may have escaped pathogenic processes.

In the epidemiologic and geographic conditions of endemic goitre and of trypanosomiasis in Brazil, we find new foundations for our conviction. In the regions where we have studied trypanosomiasis, goitre is always observed, constant in persons who live in houses infected by the transmitting triatoma. Up to the present time, there is no exception to this rule; but this fact is still more significant, that those who live in houses free from the infection by the insect do not present hypertrophy of the thyroid nor other symptoms of the disease. Of this we have abundant proofs. We ought to state, that in our investigations all the conditions of life among the inhabitants of houses infected by the hematophage and the inhabitants of houses free from it, were absolutely identical—the same alimentation, the same water, the same general habits of existence. There was only one distinguishing factor in the rooms of the children and adults who presented hypertrophy of the thyroid and other symptoms of the disease—the *Triatoma megistus*. Will it be possible to admit heredity as the exclusive factor in endemic goitre? No, since in persons recently arrived from zones free from goitre, and that even in Europeans, we have observed hypertrophy of the thyroid gland, when they live in habitats of the triatoma. We have identical observations in children, sons of fathers who did not have goitre.

Of great value are the facts which concern the distribution of the disease in the country and in the cities. We have made studies in infected zones, which show that the goitre is relatively rare in populated centres where the better constructed houses do not offer shelter to the insect; also in such conditions of housing, the symptoms of trypanosomiasis are scarce, while in the country where the human dwellings furnish abundant nests for the triatoma, the goitre is very frequent, as are also the clinical symptoms of the disease.

In the points obtained up to the present time concerning the

geographical distribution of the *barbero*\* and the endemic goitre, we find new elements which speak in favor of the relations of cause and effect, the object of our discussion. The endemic goitre in Brazil does not constitute an anomaly caused by topographic aspects peculiar to the conditions dependent on altitude. It is observed in mountainous regions, in the valleys of great rivers, at slight altitudes, and even in proximity to ocean coasts.

In this particular case, the extreme diffusion of the goitre is worth noting, for its endemicity does not present limited foci, but is observed in vast territories, being more or less intense in distinct zones. With the distribution of the trypanosomiasis and more especially of the triatoma, the same fact is observed. The greatest number of hematophages is found in the regions of the interior of the country, dominating above all in the rural zones: the disease is never observed in determinate foci limited to small regions: on the contrary, in the infected zones it is scattered over vast geographic territories.

In the regions of the interior, where we have observed the existence of endemic goitre, we never fail to find the transmitter, and to confirm in the inhabitants symptoms of infection. It has happened thus in the State of Minas Geraes,‡ where our observations have been most prolonged. On the other hand, in the data obtained in the scientific excursions of the Osvaldo Cruz Institute, is observed the simultaneous existence of the endemic of goitre and of the *Triatoma megistus*. The observations of Arturo Neiva and of Penna in Goyaz, Bahía and Pianhy, and those of Lutz and Machado in Minas and Bahía also attest this.

Ought we to identify with that of Europe the goitre endemic in some zones of Brazil, especially that observed in the regions near to the ocean coasts? Possibly, yes. As for the endemic goitre, which we consider a consequence of the infection by the trypanosome, between this and the European goitre appreciable differences are not to be disregarded, especially from the point of view of their physio-pathological consequences. Undoubtedly similar aspects exist, more largely in the anatomic and histopathologic conditions, which is easily understood, since the same organ would not be able to resist diverse irritating causes by processes essentially distinct. In the physio-pathologic aspects, how-

\* In Portuguese, *barbero* (barber), the native name for the infecting bug which bites the face.

‡ All of the states mentioned in this paragraph are in Eastern Brazil.

CHAGAS—*Aspects of American Trypanosomiasis.* 657

ever, there exist with absolute evidence differential characteristics as between the European goitre and that endemic in the regions of our country. Thus then, those states of congenital athyroidism which express themselves in the myxedematous idiocy of Bourneville, a pathologic condition in which is observed life-long absence of analogy, in which the intelligence remains initial without any development, and the mucoid infiltration of the subcutaneous tissue reaches the maximum degree, this state which manifests profound insufficiency, or rather absence, of function of the thyroid, and is observed in the goitrogenous (bociogénicas) regions of Europe, never has been observed among us in the vast zones of endemic goitre.

Idiocy is undoubtedly very frequent in the regions infected by trypanosomiasis, but the said idiocy is of organic nature, determined by the localizations of the trypanosome in the central nervous system. The idiots in the said case are, in general, also diplegics, or present monoplegias, announcing the affection of the nervous centres. There is no relation between this idiocy and that determined by the profound functional deficiency of the thyroid, the myxedematous idiocy, whose pathogeny is completely distinct from that which acts in the organic idiocy; for this reason, when we affirm—basing the affirmation on an increased number of clinical observations—the great frequency of the organic idiocy and the rareness of the myxedematous idiocy, we speak of distinct syndromes, and, we believe, not in contradiction to each other.

According to the exhibits of the best observers, cretinism constitutes hereditary hypothyroidism, or may betray a state of acquired thyroid insufficiency. Among us in the zones of endemic goitre and trypanosomiasis, it is not observed with the characteristics described by the European observers. Very few true types of cretinism appear in our works, unless it be permitted to give that designation to simple retardations of intelligence and of physical development, to cretinoid states which can be attributed not only to the hypofunction of the thyroid, but also to the convergence of various factors, and so on: in addition to these we would be able to find other elements which differentiate the goitre in the regions of triatoma from that which constitutes endemia in distinct points of Europe. There is no doubt that this diversity of aspects indicates the lack of identity in the etio-pathogenic factors.

In coming to a close, we wish to insist on the clinical conception acquired regarding American trypanosomiasis, especially in the manner of conceiving the relations between the disease and the endemic goitre. The trypanosomiasis transmitted by the *Triatoma megistus* and related species, is an autonomous disease, of evolution sometimes acute and sometimes chronic, characterized by a symptomatology well determined and well established in histo-pathologic lesions.

The lesions of the thyroid gland are announced in almost constant manner by the myxedema in the acute forms, and in the chronic forms the hypertrophy of that gland constitutes a fact of observations also very frequent.

[158] Is the endemic goitre in the zones infected by trypanosomiasis, a simultaneous condition or an element of the disease according to our concept? Be that as it may, the clinical history of this entity does not depend on the relations discussed, which we consider a problem annexed to the chapter of the trypanosomiasis. Whatever may be the points of view relative to the etio-pathology of the endemic goitre, the clinical and parasitic conception of the disease based on indestructible demonstrations remains unchangeable.

#### NOTE BY TRANSLATOR.

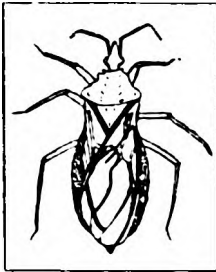
The illustrations of the original article showed the following:—*Trypanosoma Cruzi* in the peripheral blood; acute case of the disease [a young child]; acute case of the disease [emaciated child]; cardiac syndrome of trypanosomiasis, arrhythmia, extrasystoles; parasite in the interior of the cardiac fibre; cardiac form of the disease, interstitial myocarditis [microscopic section]; nervous form of trypanosomiasis, parasites in the cerebrum; nervous form [emaciated negro child]; cerebral diplegia, anthesis [negro boy]; *Triatoma megistus*, specific transmitter of American trypanosomiasis [reproduced herewith from a pen-and-ink tracing of the original half-tone, no notation given as to scale of picture]; house infected by the transmitting insect [a sort of thatched hut with partly clothed natives in front of it, looked as if it might be infected with almost anything].

Laveran (*Trypanosomes et trypanosomiasés*, 2e éd., Paris, 1912) records the work of Chagas. Speaking of the necessity of knowledge of trypanosomiasis among European physicians, he says in his preface, "Les médecins européens sont donc exposés à trouver,

CHAGAS—*Aspects of American Trypanosomiasis.* 659

parmi leurs malades, des sujets atteints de trypanosomiase africaine; il peut leur arriver aussi d'être consultés pour les malades atteints de la trypanosomiase américaine." (In view of the rapidly increasing commercial relations between the United States and South America, the possibility of the introduction of cases of American trypanosomiasis into this country is even greater). For the transmitting agent, Laveran uses the name *Conorhinus megistus* Burmeister, and for the parasite, *Schizotrypanum Cruzi* Chagas 1909. He devotes an entire chapter (pp. 796-812) to American trypanosomiasis. The first announcement of the disease was made in *Arch. f. Schiffs-u. Trop. Hyg.*, xiii, February, 1909, with full details from 1909 on in Mem. do Inst. Osv. Cruz in articles by Chagas and by Vianna. The provisional name of the parasite was *Trypanosoma Cruzi*, subsequently changed to *Schizotrypanum Cruzi*, but as the result of later studies the earlier name was finally adopted, and is used throughout the article here translated. European experiments with the parasite are noted. Laveran summarizes the evolution and symptoms in man and sensitive animals from a memoir by Chagas. The studies on the pathologic anatomy by Vianna were still in progress when Laveran published his second edition (1912), as were also studies of the life-cycle of the parasite; and for this reason Laveran reserves judgment on various interpretations made by the Brazilians.

Under the heading of treatment, Laveran says, "Nous n'avons trouvé, dans les mémoires publiés jusqu'ici, aucun renseignement sur le traitement de la maladie humaine dont le pronostic est très grave." Manson (6th ed., 1917, p. 192) says, "We know no specific remedy. Arsenicals and antimony have failed in experimental animals. Treatment, therefore, must be on general lines."



*Triatoma megistus*, specific transmitter of American trypanosomiasis.

Chagas in the present article refers to the insect transmitter as *Triatoma megistus*. Castellani and Chambers (2d ed., 1912) call it *Lamus megistus* Burmeister (synonym *Conorhinus megistus* Burmeister) in the entomological section of their Manual of Tropical Medicine, and do not describe *Triatoma* of any species. But in the medical part of the work (p. 986) they state, More recently Chagas has shown . . . . . that *Triatoma geniculata* (synonym *Conor-*

*dinus geniculatus*) of the family Reduviidae is one of the carriers of the same trypanosome. He also believes that *Triatoma infestans* and *T. sordida* may be carriers."

An editorial, "Brazilian Trypanosomiasis—Chagas' Disease," in the *Journal of the American Medical Association*, February 17, 1917, uses the older names, *Schizotrypanum Cruzi* for the parasite, and *Conorhinus megistus* for the insect. The latest article by Chagas cited was one published in 1911.

Manson (6th ed., p. 188), naming the bug *Lamus megistus*, comments in parentheses, "at first erroneously supposed to belong to the genus *Conorhinus*," and devotes to it a colored plate "after Chagas," which shows its striking red and black markings. In its general form it closely resembles the engraving in black and white given by Castellani and Chalmers, and also the tracing from Chagas' article here reproduced.

---







**Ano 1916**

**Tomo VIII**

**Com 40 estampas**

**MEMORIAS**  
DO  
**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

**Rio de Janeiro - Manguinhos**



# Tripanosomiase americana

## FORMA AGUDA DA MOLESTIA

pele

**DR. CARLOS CHAGAS**

(Chefe de Serviço)

(Com as estampas 6, 7, 8, 9 e 10).

Possuimos, para fundamentar a sintomatologia das infeções agudas pelo *Trypanosoma Cruzi*, observações clinicas onde encontramos, além dos sinais constantes característicos desta fase inicial da molestia, outros de exceção, verificados em raros doentes. De algumas autopsias resultaram, por outro lado, noções exatas relativas aos processos anatomo-patolojicos essenciaes das fórmas agudas e ás localizações parasitarias nos sistemas organicos, o que faculta reconhecer, com segurança, o mecanismo patojenico dos sintomas e estabelecer relações immediatas entre a alteração funcional e seu *substratum* anatomico.

A grande maioria de infeções agudas tem sido verificada em crianças, ás mais das vezes no primeiro ano de existencia. Alguns doentes encontramos com idade maior, até 8 anos, e, possuimos, finalmente, uma observação unica da fórma aguda em adulto. Falámos, anteriormente, das razões que

justificam esse aspeto epidemiolojico da tripanosomiase, cuja infeção inicial tem lugar, quasi sempre, nos primeiros tempos de vida extra-uterina. Nos domicilios infestados pela *Triatoma megista* as crianças, desde o nacer, ficam sujeitas á molestia e dela difficilmente podem escapar, dada a abundancia de hematofagos transmissores e o alto coeficiente de infeção nelas verificado. Adquirida assim, a tripanosomiase, quasi sempre nos primeiros mezes de vida, permanece o organismo sob a ação parasitaria durante longos anos; agora, porém, atravessada a fase inicial, o protozoario torna-se um histo-parasito quasi exclusivo, não sendo mais verificavel, senão excecionalmente, no sangue circulante. Os adultos, deste modo, nas zonas onde a molestia é endemica, constituem infeções cronicas vindas das primeiras idades e neles, por isso mesmo, não podemos observar os tumultuosos sinais das fórmas agudas.

Será sempre assim ou poderemos admi

tir a ocorrência de reinfeções sucessivas, relacionadas com o alto índice endêmico e principalmente com a condição domiciliar da tripanosomíase? A verdade dessa hipótese indicaria a cura espontânea e também ausência de imunidade na molestia. Ora, em primeiro lugar, temos verificado a continuidade dos sintomas desde a fase aguda inicial até períodos tardios em que a doença se caracteriza por síndromes crônicas difinitivas; cura espontânea, ao contrário, nunca foi apreciada entre numerosos doentes, observados durante alguns anos. Depois, a imunidade, pelo menos imunidade sanguínea relativa, vem demonstrada no desaparecimento rápido de flajelados do sangue circulante nas formas agudas. Além disso, em autopsias de indivíduos, cujo início de morbidez pode ser referido, com muita segurança, aos primeiros tempos de vida, verificamos parasitos na intimidade dos tecidos, o que evidencia a longa permanência da infecção. Uma de nossas autopsias, sobretudo, é desse ponto muito elucidativa: um caso de diplegia cerebral, datando de 23 anos, faleceu vitimado por queimadura extensa de 2º grau. Nesta doente os fenômenos paralíticos, que foram consecutivos a sintomas agudos e a ataques convulsivos, datavam dos 2 anos de idade. A autopsia, ao lado de processos histo-patológicos crônicos dos centros nervosos, nestes e nos músculos revelou a existência de tripanosomos. Sem dúvida a infecção inicial teve lugar aqui aos 2 anos, quando ocorreram sinais agudos da molestia, permanecendo o protozoário, abrigado nos tecidos, por mais de 23 anos. E como esta, tudo nos indica, será a maioria das infecções crônicas.

Os adultos, de zonas indenes, recém-chegados nas regiões contaminadas, poderiam sofrer ataque agudo da molestia e apresentar sintomatologia comparável à das crianças. Deverá ser assim; as observações, porém, nesse sentido, têm sido deficientes, principalmente devido à dificuldade de surpreender à as fases iniciais da infecção, quando seria demonstrável a presença do parasito. No adulto as infecções recentes não se apresentam

com a sintomatologia alarmante observada nas crianças; traduzem-se, às mais das vezes, em reações térmicas, de pequena elevação, quasi sempre irregulares, com outros sinais também pouco intensos, o que leva o doente a interpretar de modo favorável a própria condição morbida, deste modo prejudicando seu esclarecimento.

E mesmo acreditamos que a fase aguda possa ocorrer despercebida nos adultos, ou não determinando sintomas subjetivos e objetivos apreciáveis, vindo revelar-se depois pelas alterações tardias mais graves; ou apenas ocasionando leves sensações de mau estar, reações térmicas atenuadas atribuíveis a causas banais, furtando-se assim, na maioria dos casos, à observação clínica. Aliás possuímos exemplos desse aspeto, principalmente em sírios, chegados havia mezes, nas zonas de nossos trabalhos. Entre eles observamos formas crônicas da tripanosomíase, expressando-se em alterações do ritmo cardíaco e em outros sinais. Duma anamnese rigorosa colhemos apenas referências a leves perturbações da saúde, experimentadas nos primeiros tempos de permanência nas zonas infestadas pela triatoma.

Uma outra observação de adulto com a forma aguda da molestia, esta com a verificação de flajelados no sangue periférico, também demonstra a menor intensidade dos elementos nestes casos. Realmente, as reações térmicas não foram tão elevadas quanto nas crianças e a febre teve aqui caráter francamente intermitente, com períodos longos de apirexia. Também os parasitos foram sempre verificados em número muito diminuto, só uma oportunidade tendo havido de observar tripanosomo, um único, na periferia, o que foi confirmado pela inoculação de sangue em cobaias. A febre, neste doente, sempre com intermitências e de reações pouco elevadas, perdurou por alguns mezes; os parasitos, porém, não foram mais encontrados no sangue circulante.

Julgamos, das considerações emitidas e dos fatos observados, que os adultos são mais resistentes ao tripanosomo, daí resultando, às mais das vezes, a ausência neles

de sinais reveladores da fase inicial da infecção. Verifica-se de novo aqui, como em outros processos da tripanosomíase, feição similar á da sífilis, cuja infecção, sem duvida, poderá passar despercebida, só vindo a revelar-se posteriormente, ás vezes em epoca tardia, pelas lesões já realizadas. E também nesta molestia, mesmo quando verificámos o sífiloma primitivo, as reacções da primeira fase podem ser silenciosas, de intensidade minima, escapando muitas vezes á apreciação do doente.

Assim, ou não apresenta a tripanosomíase fase aguda em individuos adultos, ou os sinais da infecção aí se mostram de tal modo atenuados que escapam ao diagnostico etiologico; e mesmo em crianças, especialmente naquelas com alguns anos de idade, a sintomatologia do periodo agudo mostra-se ás vezes de tal modo benigna que pode furtar-se á atenção da familia e passar inobservada do medico. Desse aspeto benigno temos alguns exemplos, nos quais foi possível experimentar a dificuldade do diagnostico, pela raridade de flajelados no sangue. Dai, talvez, a proporção diminuta das fórmas agudas, relativamente ao elevado indice endemico, em que predominam fórmas crônicas.

#### Sintomatologia.

Baseado na diversidade de prognostico, distinguimos dois grupos de fatos nas fórmas agudas da tripanosomíase: num deles figuram os casos benignos, que ás mais das vezes escapam á morte, passando a infecção ao estado crônico; no outro ficam incluídos os doentes com sinais de processos inflamatórios dos centros nervosos, sendo nestes de grande frequência a terminação letal. Assim, subdividimos a forma aguda em *benigna* e *grave* ou *meningo-encefalica*. Na sintomatologia vamos encontrar elementos comuns, pelo que faremos descrição conjunta.

Podemos admitir, no quadro sintomático, sinais constantes e sinais de exceção. Dos primeiros observados na quasi totalidade dos doentes, constituiremos fundamento do diagnostico clínico; quanto aos outros, raro

verificados, representam occurências patojénicas adicionais, que modificam a feição habitual dos casos agudos da tripanosomíase.

De pouca valia, ou de nenhuma, são aqui os sinais colhidos na anamnese do proprio doente. Ás mais das vezes lidámos com crianças de baixa idade, que ainda não falam, e quando maiores, de alguns anos, aos sinais subjetivos acusados falta qualquer precisão, nenhum valor merecendo, de indecisos e quasi sempre inconsequentes.

Os proenitores referem, para todos os doentes, fatos similares como denunciadores da molestia. A criança tornou-se febril, abatida ou agitada, faltou-lhe o apetite, ficou impertinente, nervosa, sempre chorando. A febre persistiu intensa, com temperaturas mais ou menos elevadas, durante alguns dias, quando notaram *inchação*, a principio mais acentuada na face, depois propagada a todo corpo. Este ultimo sinal figura de modo quasi constante na anamnese e constitui, por ser mais impressionante, a razão principal que leva o doente ao medico. De regra, referem a *inchação* como iniciada dias depois de começados os outros sinais: ás mais das vezes 10 ou 15 dias posteriores ao inicio da elevação térmica é que a criança se mostra infiltrada. A isso, mais ou menos, ficam reduzidos os dados do interrogatorio. É bem pouco, como se vê, só havendo aí de característico a *inchação*, pela sua constancia e precocidade.

#### Exame físico.

A *facies* de um caso agudo da tripanosomíase é, quasi sempre, característica: feição vultuosa, tumida; infiltração subcutanea em todo o rosto, mostrando-se as palpebras empapuçadas, os olhos semi-cerrados, os labios espessados e a lingua, algumas vezes, grossa e pastosa. Pela compressão das bochechas notámos, de regra, um crepitar especial que denuncia a natureza mucoide da infiltração. E também oprimindo os tecidos na testa, nas fontes, etc., reconhecemos a natureza dura e elastica do edema, que não guarda a impressão do dedo. Não se limita

á face a infiltração observada; é ela, ao contrário, verificada em todo o corpo, formando paniculos em algumas rejões, evidenciando-se sobretudo nos membros inferiores. Ai, na rejão pretibial, poderá ser facilmente diferenciada do edema renal, pela sua natureza elastica.

Trata-se de infiltração mixedematosa, o que é bem evidenciado pela natureza fisica do edema e o que é confirmado pelo exame da urina, negativo relativamente á presença de albumina. Aliás, outros sinais simultaneos, de patojenia similar, valem ainda para demonstrar a natureza mucioide da infiltração subcutanea. Assim é que observámos na grande maioria dos casos, para o lado da pele, descamação epidermica, mais ou menos intensa, mostrando-se a cutis seca, rugosa, sujeita a processos inflamatórios e a infeções parasitarias. Os cabelos sofrem queda abundante, mostrando-se ao mesmo tempo secos e quebradiços. Esta perda de cabelos, na fase aguda da tripanosomiase, é, ás vezes, consideravel, rarefazendo, de modo apreciavel, os pelos no couro cabeludo dos pequenos doentes.

As pesquisas semioticas para o lado das víceras revelam: baço aumentado de volume, de modo constante, sendo quasi sempre apalpavel sob o rebordo costal. Esta esplenomegalia, desse modo acentuada, leva muitas vezes á suspeita de infeção paludica, tornando-se necessario o exame do sangue para a diagnose diferencial.

O fígado mostra-se tambem aumentado de volume na totalidade dos casos agudos. O aumento dessa vícera é não raro consideravel, excedendo a macizez hepatica de varios centimetros o rebordo costal direito, sobre a linha mamilar. E tambem, com frequencia a pressão do orgam provoca dôr, especialmente em rejões do lóbo esquerdo.

Nas pleiades ganglionares perifericas, acessiveis á observação, verifica-se engurjamento ganglionar não raro consideravel. Deste modo no pescoço, nas axilas, nas rejões inguinais, e crurais, os ganglios linfaticos se mostram abundantes ou volumosos. No pescoço, ao lado de ganglios volumosos, outros existem miliares, quasi sempre em

grande numero. Os ganglios, especialmente os mais volumosos, são ás vezes dolorosos.

Esta hipertrofia ganglionar, não obstante constituir anomalia frequentissima na infancia, atribuivel a fatores varios, assume aqui proporções excepcionaes e serve como sinal da tripanosomiase aguda. Aliás, as necropsias dessa fórma da molestia têm demonstrado o ataque generalizado ao sistema limfatico, verificando-se nos cadaveres o engurjamento dos ganglios nas pleiades perifericas e em todas as centrais, como no mesenterio e no mediastino.

A *glandula tireoide* nem sempre exteriorisa, por aumento de volume, sua participação no quadro morbido. Em muitos casos clinicos não verificamos aumento daquela glandula, o que de nenhum modo exclue processos patojenicos nela ocorrentes e que se traduzem pela infiltração mixedematosa. Em outros doentes, ao contrario, *maximè* quando o inicio da infeção é relativamente remoto, a tireoide mostra-se de volume acentuadamente aumentado. Não raro, mesmo sem hipertrofia apreciavel, a apalpação da glandula provoca dôr, o que denuncia processos conjestivos nela ocorridos.

As pesquisas para o lado do aparelho circulatorio demonstram, desde as fases iniciais da molestia, consideravel queda da tensão arterial. O pulso é frequente, pequeno, filiforme nos casos mais graves, nenhuma relação existindo, ás mais das vezes, entre o numero de batimentos arteriais e a reação termica. Esta hipotensão indica o ataque precoce do protozoario ao miocardio; percutindo, porém, a area de macizez cardiaca, não encontramos, de regra, neste periodo, apreciavel aumento de volume do orgam. Em alguns casos, não frequentes, observam-se sinais de pericardite. Esta pode ser acompanhada de derrame na serosa, em quantidade apreciavel pelas pesquisas fisicas; mais vezes, porém, o liquido do pericardio é muito diminuto, só verificavel pela necropsia.

O aparelho dijestivo mostra írequentes alterações nesta fase inicial da molestia. A diarréa é muitas vezes observada, quasi

sempre abundante, exigindo medicação sintomática afim de evitar maiores consequências de sua ação expoliativa. Em alguns casos a intolerância gástrica, revelando-se em vômitos alimentares, é observada desde o início; os vômitos, porém mostram-se constantes, incoercíveis, especialmente nas formas clínicas em que é atingido o sistema nervoso central.

O aparelho respiratório não constitui sede de processos patojenicos dignos de nota, sendo observados, ás vezes, bronquites secundarias, como sóe acontecer em infeções agudas mais ou menos prolongadas. Quanto á função respiratoria, esta se ressentido do ataque ao musculo cardiaco, havendo, nos casos graves, dispnéa acentuada, continua ou intermitente e cuja intensidade depende das condições de maior ou de menor decadencia do miocardio.

Vejamos, agora, quais as modalidades da febre na tripanosomiase aguda.

De modo constante todos os doentes, em cujo sangue periferico verificamos, pelo exame a fresco, presença de flajelados, mostram reação febril mais ou menos acentuada. Deste modo os casos agudos da molestia são sempre febricitantes, variando com a intensidade da infeção os aspectos da reação termica. Nos casos mais graves as temperaturas mostram-se elevadas, atinjindo 40° desde os primeiros dias, e, a reação termica é continua, não havendo aí periodo de apirexia. Mais benigna a infeção, observaremos fases de apirexia, ás vezes prolongada, apresentando-se a febre, não raro, de caracter intermitente irregular. É frequente, nessa condição, haver quedas acentuadas de temperatura pela manhã e elevações termicas vespertinas. E também alguns doentes desse grupo, sempre com flajelados no sangue circulante, costumam permanecer apireticos durante dias sucessivos, voltando depois a febre. Nos casos de média intensidade, os doentes apresentam reação termica continua; as temperaturas, porém, nunca se mostram demasiado elevadas, permanecendo a curva termica, ás mais das vezes, entre

37° e 38,5°, com pequenas remissões pela manhã.

Resulta evidente, do que ai referimos, não haver uniformidade e nem características nos aspectos da curva termica na tripanosomiase aguda. As reações termicas, quasi sempre continuas, podem ás vezes apresentar intermitencias; estas, porém, são irregulares e variaveis, não oferecendo aspectos comparaveis nos diversos doentes. De constante só podemos reconhecer a relação entre o numero de flajelados no sangue e a elevação de temperatura: as temperaturas mais altas verificam-se nos doentes com infeções mais intensas. E também, de regra, maior gravidade é a dos casos clinicos em que a curva termica atinge grau mais elevado.

Corforme dissemos anteriormente, as reações termicas permanecem enquanto são verificados parasitos na periferia; casos de infeção leve, porém, estudámos em que os flajelados não foram vistos no sangue, apesar de prolongar-se durante 2 ou 3 mezes a condição sub-febril, com temperaturas entre 37° e 38°. Em tais doentes, ás mais das vezes, a inoculação de sangue em cobaias reproduz o protozoario.

A incidencia, nada rara, de procesos patojenicos nos centros nervosos expressa-se pelos sinais habituais da *meningo-encefalite*. Entretanto, nos casos até agora estudados, não temos verificado em seu conjunto, sinão parcialmente, os elementos da síndrome meninjitica, o que atribuímos á brevidade evolutiva do processo. De fato, uma vez evidenciados os sinais de flegmasia dos centros nervosos, é bem curto o prazo de sobrevida, morrendo os doentes, ás mais das vezes, em nossa observação, 2 ou 3 dias depois de reconhecido o ataque ao sistema nervoso.

Na síndrome meningo-encefalica predominam aqui as convulsões, quasi sempre generalizadas, em crises frequentes ou espaçadas, mais raramente convulsões parciais. Em doentes, cuja molestia parece evolver sem localizações nos centros nervosos surjem, num dado momento, convulsões generalizadas, lembrando crises de epilepsia e denunciando

processos flegmáticos das meninges e do cérebro. Aparecem nestes casos, algumas vezes, os vômitos característicos, sem esforços, nauseosos, faceis, continuos ou espaçados.

A criança, ás mais das vezes, ajita a extremidade cefalica de modo continuo, para um e outro lado, deste modo denunciando talvez a cefaléa, sintoma objetivo que, como muitos outros, não pode ser reconhecido com segurança devido á baixa idade dos doentes. Além disso, o sofrimento é traduzido, quasi sempre, em pequenos gritos estridentes e num fraco gemido constante, expressivos de processos para o lado das meninges e do cérebro.

Contraturas e tamem paralisias nem sempre chegam a ocorrer nos casos de evolução rapida, quando os doentes morrem pouco depois que aparecem as primeiras convulsões. Nos casos mais prolongados, as contraturas se revelam pelos sinais habituais localizados em diversos grupos musculares. E tamem paralisias, nos últimos estádios da molestia, foram verificadas.

Para o lado dos olhos as contraturas se manifestam em movimentos anormais dos globos oculares e, não raro, em estrabismo. Strabismo acentuado, verificamos uma vez, na doente que faz objeto da observação 23, cuja afeção meningo-encefalica prolongou-se durante alguns dias, facultando por isso mesmo o aparecimento deste e de outros elementos da síndrome. Mais apreciavel era, neste caso, a contratura dos musculos da nuca, bem revelada pelos meios habituais de pesquisa. Nos membros inferiores a contratura era denunciada pelo sinal de Kernig, unico doente em que este sinal foi bem verificado. Si bem que um tanto deficientes em sua expressão sintomatica, pela ausencia de alguns elementos e pela difficil apreciação de outros, a síndrome de meningo-encefalite é reconhecivel pelos dados semioticos, na tripanosomiase aguda. Mais decisivos, porém, têm sido os resultados das necropsias, evidenciando processos inflamatórios intensos nas meninges e na substancia nervosa e fundamentando a patogenia dos fenomenos observados, em localizações para-

sitarias muitas vezes verificadas.

Consideramos sinais de exceção, na sintomatologia dos casos agudos, aqueles observados em alguns ou em raros doentes e seguramente referíveis á ação do *Trypanosoma Cruzi*. Figuram nesse grupo de sinais:

Para o lado do aparelho ocular temos verificado, em alguns doentes, queratite aguda, uni ou bilateral. Alguns dias decorridos após o inicio da febre, os doentes apresentam inflamação dos olhos, grande fotofobia, caracterizando-se finalmente a queratite. Aliás nas fórmias crônicas, denunciadoras desses processos oculares dos casos agudos, encontram-se frequentemente cicatrizes esbranquiçadas na cornea. Nas zonas de tripanosomiase endêmica são em elevado numero os individuos com manchas brancas na cornea, o que indica, em qualquer fase da molestia, a ocorrência de processos inflamatórios oculares.

Consequencia desse ataque aos olhos, não são raros os casos, ainda no periodo agudo, de panoftalmias secundarias, com supuração e perda total do globo ocular. Vimos uma criança em que esse fato ocorreu e tivemos oportunidade de observar 2 ou 3 casos crônicos de tripanosomiase, em que a perda de um dos olhos não poderia ser referida senão áquele processo.

Processos cutaneos muito característicos figuram na sintomatologia das infeções agudas. Tivemos oportunidade de constatar, em 3 observações, placas de necrose da pele consecutivamente á formação de vesicula e ao processo inflamatório intenso dos tecidos circumvizinhos. A necrose atinja pequenas rejiões de fórma mais ou menos circular, mostrando-se aí a pele negra, evidentemente gangrenada. Os tecidos necrosados destacaram-se depois, dando como resultante pequenas ulceras redondas.

Nos doentes, em que esse processo foi observado, a necrose limitava-se a 2 ou 3 rejiões do revestimento cutaneo; fomos, porém, informados de que, num dos casos, novas placas de necrose vieram a aparecer em zonas diversas.

Este processo cutaneo é bastante caracte-



ristico e *sui generis*, seguramente interpretavel como resultante da açã do tripanosoma.

Outra modalidade de síndrome cutanea verificada em um caso de infeçã aguda e num outro de infeçã relativamente recente, apresentava-se sob o aspeto de pequenas manchas negras, circulares ou irregulares, difundidas em todas as regiões do corpo, mais confluentes no rosto, nos membros e no tronco. Entre as manchas existiam pequenas vesiculas cheias de serosidade, apresentando-se o conjunto do processo como um *eritema exsudativo generalizado, intercalado de manchas negras esparsas*. Nos dois doentes, em que verificámos este aspeto de afeçã cutanea, nenhum fator etiológico foi descoberto que a fundamentasse; além disso, no caso agudo, em que o processo cutaneo era mais intenso, foi ele se atenuando á medida que os outros elementos da infeçã decrescia, com eles desaparecendo afinal.

O testículo constitue sêde de localizaçã do protozoario, nas fórmas agudas e crônicas da tripanosomiase; por isso mesmo, no quadro sintomático das infeções agudas figura algumas vezes a orquite, mais ou menos intensa, acompanhada quasi sempre de epididimite. Numa observaçã que fizemos de fórma aguda em adulto, houve, ás primeiras fases da molestia, a occorrença de orcho-epididimite, a qual perdurou por mais de dois mezes, de intensidade media. Em crianças nunca foi oportuna observaçã identica, sendo de acreditar que o processo inflamatório dos testiculos, pelo menos em grã de exteriorizaçã apreciavel, constitua sinal raro na molestia, só verificavel em individuos adultos.

Outro sinal que nos foi revelado por infeçã aguda em adulto, é o que se expressa em acentuada disfajia, para os alimentos solidos e tambem para os liquidos. A injeçã de substancias solidas exige, para se completar, o auxilio de agua, referindo os doentes que o alimento fica retido no esofago, trazendo sensações penosissimas. Mesmo a injeçã de substancias liquidas, e, da propria agua, pode apresentar dificuldade, não

raro invenciveis, necessitando o artificio de deglutições cuidadosas e de pequenas parcelas do liquido.

Este sinal, de patojenia ainda mal esclarecida, relaciona-se talvez com a condiçã de disfajia conhecida pelo nome de *mal de engasgo*, endemia extensa em regiões do interior do Brazil e, segundo nossas observações, verificada principalmente naquelas zonas, onde é encontrada a tripanosomiase. Será o mal de engasgo um elemento mais da tripanosomiase brasileira e essa disfajia das fórmas agudas traduzirá a fase inicial da síndrome? Observámos, no correr de nossos estudos em Lassance, numero bem elevado de doentes com *mal de engasgo*, havendo, em todos eles, outros sinais simultaneos da tripanosomiase. Apesar disso, tornam-se precisas novas pesquisas que autorizem, de modo irrecusavel, incluir o mal de engasgo na sintomatolojia multiforme da infeçã pelo *Trypanosoma Cruzi*.

Possuimos, de pesquisas realizadas pelo Dr. LEOCADIO CHAVES, alguns dados interessantes e definitivos sobre o mal de engasgo. Em doentes que apresentavam a síndrome muito acentuada, o Dr. L. CHAVES verificou, pela radiografia, a existencia de consideravel ectasia do esofago, situada logo acima do cardia. Poude ainda constatar a occorrença de fenomenos spasmodicos do cardia, ficando deste modo explicada a disfajia respetiva, no caso que foi objeto de pesquisas. Devemos salientar que os doentes referem a diversas alturas do esofago o ponto em que as substancias ingeridas ficam retidas, parecendo que o spasmio não se verifica sempre no cardia, podendo ocorrer acima dele, em qualquer regiã. Quanto á patojenia exata do fenomeno, não podemos adiantar, por enquanto, interpretaçã digna de fé.

Entre os aspetos de exceçã, com que se apresenta a tripanosomiase aguda devemos referir ainda a caquexia dos casos de infeçã aguda prolongada. Verificada a infiltraçã mixedematosa das fases iniciais, si os tripanosomas permanecem no sangue circulante e si os elementos agudos não sofrem

atenuação apreciável, a criança vai experimentando decadência nutritiva progressiva, chegando às vezes, a emagrecimento considerável, que contrasta com a inchação e com o estado tumido anterior. Nesse aspecto a tripanosomiase aguda é confundível com o luetismo hereditário e com outras condições patológicas conducentes á *atropsia*. E, dada a precedência da infiltração mixedematosa, com a permanência, nesta fase, de alguns sinais de hipo-tireoidismo, poderíamos comparar este estado da infecção com o *mixedema magro*, consecutivo ao *mixedema gordo* anterior. Exemplifica esta evolução das fórmulas agudas, a doente da observação 23ª fotografia nº 9, de uma infecção prolongada, onde o estado atropsico atual é dos mais acentuados sem a interferência de qualquer outro fator além da tripanosomiase.

Referida, em seus traços essenciaes, a sintomatologia das fórmulas agudas da tripanosomiase brasileira, poderemos, em capitulos que vão seguir, estudar as modalidades crônicas multiformes da doença.

Façamos, ainda aqui, exposição resumida das principaes lesões anatomicas verificadas em diversas autopsias de casos agudos, deixando o complemento necessario deste assunto para trabalhos posteriores.

#### **Alterações anatomo—patológicas encontradas em autopsias da forma aguda da tripanosomiase americana. Localizações parasitarias.**

##### **Lezões macroscópicas :**

*Tecido celular sub-cutaneo*: A infiltração mixedematosa denuncia-se em todas as autopsias dos casos agudos pela verificação de substancia mucóide, generalizada a todas as rejiões. No tecido sub-cutaneo observa-se substancia gelatinosa. Nos casos em que a infiltração do tecido celular sub-cutaneo é mais acentuada, a pele incisada deixa escapar grande quantidade de liquido; lembra isso o que se observa nas necropsias dos casos de grandes edemas renaes.

*Pleiades ganglionares perifericas*: Mais ou menos conjestionadas, as pleiades ganglio-

naes perifericas mostram os ganglios aumentados de volume. No pescoço observam-se, ao lado de ganglios volumosos, outros pequenos, miliares, dispostos em cordões ou esparsos em todas as rejiões.

*Glandula tireoide*: A tireoide, nas autopsias até agora praticadas, mostrou-se sempre aumentada de volume e conjestionada. O aumento de volume é uniforme, atinjindo igualmente os lobos lateraes e o istmo do orgão. A's vezes, quando nenhuma alteração da glandula se exterioriza em vida, a necropsia demonstra hipertrofia dos lobos lateraes, cujo aumento é acentuado principalmente para a face posterior da traquéa.

*Musculos do esqueleto*: Ao exame grosseiro, nada revelam de anormal.

*Cavidade toracica*: Ganglios do mediastino hipertrofiados e conjestionados. A cavidade pleural mostra, de modo inconstante, pequena quantidade de liquido amarelo-citrino. Pulmões inteiramente livres, nada oferecendo de anormal ao exame macroscopico. A cavidade do pericardio contem constantemente liquido, que é amarelo-citrino, nunca hemorrágico, revelando-se ás reações especiaes como exsudato. A quantidade desse liquido é quasi sempre pequena, atinjindo apenas algumas gramas; em alguns doentes, porém, a quantidade de liquido era mais consideravel, achando-se a serosa distendida. Mostra o coração aumento de volume pouco consideravel, sendo de consistencia mole, achatando-se sobre a superficie. Gordura sub-epicardial bem conservada, traduzindo-se por grandes depositos de gordura nos sulcos perifericos. Musculatura dos ventriculos flacida, de coloração avermelhada. Ao exame grosseiro não se póde afirmar a existencia da degeneração gordurosa; aquela que se apresenta sob a forma de pequenas manchas amarelas (*aspetto de pele de tigre*) existentes na musculatura, não foi encontrada. Endocardio liso em toda a extensão.

Valvulas pulmonar e aortica livres, sem depositos nem espesamentos. Tunica interna liza, brilhante, sem manchas. Valvulas mitral e tricuspidem bem moveis.

Apresenta o coração, assim, sinais de intensa miocardite. Pericardite foi vista em alguns casos.

**Cavidade abdominal:** Contem, de modo constante, alguns cm. c. de liquido amarello-citrino; em certos casos, a quantidade de liquido é mais consideravel.

Baço aumentado de volume, conjestionado.

Figado aumentado de volume, palido, amarello *côr de camurça*, de consistencia bastante diminuida, observando-se ao corte, o aspeto classico do figado com dejeneração gordurosa. A esteatose, bastante intensa, atinje todo o tecido hepatico. O aspeto da viscera aqui lembra muito aquele constatado na febre amarela.

Rins: conjestionados, sem lesão macroscopica apreciavel.

Capsulas supra-renais: em algumas autopsias foram verificadas com grande conjestão, parecendo ainda haver grande redução da zona medular.

Pancreas: sem lesão apreciavel.

Numerosos ganglios do mesenterio aumentados de volume e conjestionados.

Intestino: conjestão da mucosa intestinal, e ás vezes descamação epitelial mais ou menos acentuada.

Nada de apreciavel para o lado do aparelho genital, nos cadaveres do sexo feminino. Nos do sexo masculino foi observado, em ambas as vajinaes, derramamento seroso, não havendo lesões macroscopicas apreciaveis dos testiculos.

**Cavidade craneana (casos de meningo-encefalite):** adherencia da dura-mater á caixa ossea — intensa conjestão das meninges internas — paquimeninjitte serosa bem acentuada — pontuado hemorragico da massa cerebral. Conjestão meningo-encefalica bem evidente e espessamento apreciavel da aracnoide e da pia mater.

Medula: conjestão das meninges e, em alguns casos, da substancia medular.

Nervos perifericos: ausencia de lesões macroscopicas nos cordões nervosos perifericos.

#### Exame microscopico:

O estudo feito em cortes histolojicos, dos diferentes órgãos colhidos nas autopsias dos casos agudos, mostrou em muitos deles,

a presença do *Trypanosoma Cruzi* com a morfologia de corpusculos leishmaniformes reunidos em grandes aglomerados.

No miocardio, a abundancia desses aglomerados é particularmente notavel; em quasi todos os campos microscopicos dos cortes de coração, são encontradas fibras parasitadas.

No sistema nervoso central foram vistos focos parasitarios e outros de infiltração leucocitaria tanto no cerebro, como no cerebelo, nos nucleos centraes, na protuberancia, nos pedunculos, e bem assim no bulbo e na medula.

Musculos do esqueleto de diferentes rejões mostraram abundancia de parasitas.

Tambem aglomerados de parasitas foram vistos na fibra muscular lisa, em diversos órgãos. Em uma autopsia de criança, o utero mostrou focos parasitarios nas fibras lisas.

Tireoide: focos parasitarios situados no epitelio vesicular e focos de infiltração leucocitaria esparsos.

Testiculos: localizações parasitarias ás vezes abundantes.

Ovarios: focos parasitarios nos foliculos.

Capsulas supra-renais: localizações parasitarias na substancia cortical.

São estas as principais localizações do parasita até agora verificadas.

É possivel que outros órgãos, nos quais temos observado processos histo-patolojicos intensos, constituam séde do parasita apenas durante curto periodo, rareando mais tarde as fórmas parasitarias de modo a se tornar dificil sua constatação. E, realmente, é de surpreender que no figado e no baço, por exemplo, órgãos intensamente lesados, os parasitas não tenham sido verificados, parecendo que aí, na patojenia dessas alterações, tenham importancia preponderante, toxinas do tripanosoma

#### Observações clinicas de casos agudos da tripanosomiose brasileira

##### OBSERVAÇÃO 1.

Berenice, 2 anos de idade, residente em Santa Rita, distante 3 leguas de Lassance, em casa infestada pela *Triatoma megista*.

Foi o primeiro caso verificado da tripanosomiase humana. Veiu á consulta em abril de 1909, apresentando reação termica elevada e mostrando-se infiltrada. Referem os proenitores que a febre teve inicio ha 8 dias. Desde 2 dias que a doente começou a *inchar* de modo sensível, o que despertou a atenção da familia.

*Exame:* Facies *bouffi*, com as palpebras tumefatas, infiltração sub-cutanea no rosto. Gânglios engurjitados em diversas pleiades perifericas. Baço e figado crecidos. Sensação de crepitar pela opressão das bochechas. Temperatura axilar 39°4. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periferico. Numero regular, de flajelados. Ausencia de albumina na urina.

*Evolução:* A doente retirou-se para o domicilio. Observada 8 dias depois, mostrava ainda parasitas no sangue e permanecia infiltrada. Informações posteriores referiram a evolução benigna dos elementos agudos, passando a molestia ao estado cronico.

## OBSERVAÇÃO 2.

ALBERTA, 4 mezes e 9 dias de idade, parda, residente a 2 quilometros de Lassance, em caféa onde abundam triatomas, na sua grande maioria, infetadas.

Proenitores com bocio e apresentando tambem sinais cardiacos da tripanosomiase. Um unico irmão, SEBASTIÃO, com a fórmula nervosa da molestia, tendo falecido um mez depois da doente desta observação, revelando os estudos histo-patolojicos, parasitas nos tecidos. Antes da molestia atual, era a criança sadia, nunca havendo sofrido qualquer alteração patolojica.

Febre ha 15 dias. Desde 6 dias os paes notam que a doente começou a *inchar*, pelo que foi ela trazida á consulta.

*Exame:* Aspetto tumido generalizado, apresentando a creança infiltração por todo corpo, mais acentuada na face. Palpebras empapuçadas e semi-cerradas. Labios espessos. Lingua grossa e pastosa. A compressão das bochechas deixa apreciar um crepitar característico de infiltração mucoide. A pressão do dedo, em qualquer rejião infiltrada, não deixa sinal, deste modo revelando a natureza dura,

*mixedematosa*, da infiltração sub-cutanea. Queda abundante dos cabelos. Baço crecido, excedendo um pouco o rebordo costal esquerdo. Figado aumentado de volume, excedendo tambem o rebordo costal direito, na linha mamilar, de 4 centímetros. Temperatura axilar, no momento do exame, 38°4.

*Trypanosoma Cruzi* no sangue periferico. Tripanosomas em grande numero na circulação.

*Evolução:* Esta doente foi acompanhada, com observações diarias, durante 4 dias. A temperatura pela manhã foi sempre de 38° ou 38° e tanto, permanecendo continuamente esta reação termica. O numero de tripanosomas na periferia foi sempre em aumento progressivo, até o dia da morte. A 7-VI-910, quatro dias depois do nosso exame, a criança faleceu. Segundo referencia dos proenitores, a morte foi precedida, na noite anterior, de *convulsões* repetidas e de vomitos.

Desta doente praticámos a autopsia, sendo a primeira da molestia.

Segue-se o protocolo da necropsia resumido:

*Sub-ictericia das conjuntivas e de algumas zonas da pele, infiltração sub-cutanea generalizada (mixedematosa). Liquido citrino, abundante, na cavidade peritoneal. Figado muito aumentado, excedendo de 4 centímetros o rebordo costal na linha mamilar. Dejeção gordurosa em massa do figado, apresentando-se o órgão com a coloração amarela característica e revelando-se a gordura pela reação corante. Comparavel o figado, na intensidade da dejeção, ao da febre amarela: vesicula biliar cheia de bile. Baço muito aumentado, excedendo o rebordo costal, de coloração vermelho-escuro. Gânglios mesentericos numerosos e aumentados de volume, alguns de modo bem apreciavel. Grande derramamento no pericardio, liquido de cor citrina identica á do derramamento peritoneal. Pericardio conjestionado. Coração sensivelmente aumentado de volume. Glandula tireoide aumentada de volume e muito conjestionada.*

*Timus de graudes dimensões, prolongando-se para baixo até o 2º terço do esterno.*

*Mucosa do estomago e do intestiuo conjestionada. Ganglios engurjitados no mediastino, nas axilas e no pescoço, alguns deles bem volumosos. Meninjes cerebrais conjestionadas—leptomeningite serosa intensa.—Cortex cerebral muito conjestionada, apresentando aos cortes, em algumas zonas, pontilhado hemorráxico.*

O estudo histolojico do material desta doente foi o ponto de partida de todas as verificações posteriores relativas ás localizações do protozoario nos tecidos.

O coração mostrou-se, ao exame, com notavel quantidade de parasitas. O mesmo aconteceu com os musculos de todas as rejiões—No cerebro foram verificadas localizações parasitarias, em diversas zonas da substancia nervosa.

### OBSERVAÇÃO 3.

Menino GERALDO, com 2 mezes e meio de idade, residente em Lassance. no povoado, em caúia infestada pela triatoma.

Notou a projenitora que a febre teve inicio quando a criança contava apenas 9 dias de idade. Depois disso as reações termicas têm sido de pequena intensidade. Projenitora com hipertrofia da glandula tireoide, não referindo antecedentes de *luetismo*.

*Exame:* Infiltração sub-cutanea pequena, melhor apreciavel em algumas rejiões, especialmente na face. Baço e figado crecidos. Na pele, uma erupção generalizada, de aspecto curioso, constituída de pequenas vesiculas com serosidade e, entre elas, regularmente espaçadas, manchas escuras, formadas de tecido resistente, que faz pequena saliencia.

Não ha sinaes de heredo-luetismo. Temperatura, no momento do exame 37°6.

*Trypanosoma Cruzi* no sangue periferico. Pequeno numero de flajelados.

*Evolução:* acompanhamos este doente durante 15 a 20 dias. Conservou-se ele sempre sub-febril, nunca elevando-se a temperatura além de 37°6, havendo dias de apirexia. A afeção cutanea não variou de aspecto durante o tempo de nossa observação e os tripanosomas do sangue periferico aí foram observados em numero muito diminuto. Perdemos

o doente de observação e não sabemos como evoluiu posteriormente a molestia.

### OBSERVAÇÃO 4.

MARIA, de 13 mezes de idade, residente em Jaboticabas, 3 leguas distante de Lassance. Ausencia de molestia febril anterior. Projenitores relativamente sadios, apresentando ambos hipertrofia pequena da glandula tireoide. Residencia infestada pela *Triatoma megista*—Quando veiu á consulta, fazia 5 dias que adoecera.

*Exame:* Aspeto de infiltração atenuada, apreciavel sobretudo na face. Edema duro dos membros inferiores, não deixando a impressão do dedo que oprime.

Baço crecido, apalpavel sob o rebordo costal. Figado com aumento de volume apreciavel. Ganglios engurjitados em diversas pleiades perifericas, sobretudo no pescoço e nas axilas—A tireoide parece mostrar pequeno aumento de volume, o que não podemos afirmar com segurança. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periferico.

*Evolução:* seguimos esta doente desde o dia 14—V—910 até 22—V—910. A temperatura apresentou a seguinte curva:

Dia 14	m. 40°	t. 39° 8
« 15	m. 39° 3	t. 37° 8
« 16	m. 37° 6	t. 39°
« 17	m. 38°	t. 39°
« 18	m. 38° 6	t. 38° 7
« 19	m. 37°	t. 37° 2
« 20	m. 37°	t. 37°
« 21	m. 37°	t. 37°
« 22	m. 37°	t. 37°

O numero de parasitas foi diminuindo da circulação periferica, até observação final á 22, quando difficilmente era observado um flagelado pelo exame a fresco. Os outros sinaes morbidos foram tambem se atenuando, retirando-se a doentinha do hospital apiretica e com a infiltração muito diminuida. Dois anos depois tivemos ensejo de rever esta doente. Notamos a tireoide sensivelmente aumentada de volume, o baço ainda crecido e tambem o figado. Não encontramos, nessa epoca, alterações do ritmo cardiaco. Trata-se, nesta observação, de uma fórmula

aguda, com reações térmicas pouco elevadas e ausência de ataque ao sistema nervoso central.

#### OBSERVAÇÃO 5.

Estampa 6 fot. n. 1.

Menina JERSINA, de 1 ano e 6 meses de idade, residente próximo de Lassence, em Santa Rita. Casa infestada pela *Triatoma megista*. Projenitores com hipertrofia da tireoide e com alterações do ritmo cardíaco. Nunca adoeceu até a presente molestia. Ha um mez começou a ter febre elevada, apresentando também fenomenos inflamatórios para o lado dos olhos. Desde 15 dias, segundo referem os pais, a doente mostra-se *inchada*, contrastando este estado com a magreza anterior. A inchação tem-se agravado progressivamente e a temperatura mantém-se sempre elevada.

*Exame*: Infiltração generalizada das mais acentuadas que temos observado.

Facies *bouffi*, com palpebras empapuçadas, lábios grossos, fenda intra-labial semi-aberta, lingua grossa e pastosa. Edema duro, não conservando a impressão do dedo e crepitando pela compressão de algumas regiões, especialmente das bochechas. Trata-se de mixedema generalizado, mais acentuado na face, porém bem apreciável em todas as regiões. Parece haver aumento de volume da glandula tireoide. Numerosos ganglios em sua maioria miliares, no pescoço, ganglios volumosos nas axilas e nas regiões inguinocrurais. Hepato-megalia consideravel, medindo o fígado 11 centímetros sobre a linha mamilar direita e excedendo de 6 centímetros o rebordo costal—Baço também crecido, palpavel sob o rebordo costal esquerdo. Ausencia de fenomenos para o lado do sistema nervoso—Diarrea não sanguinolenta, desde o inicio da molestia, tendo sido negativo o exame das fezes, relativamente a parasitas intestinais.

Temperatura no momento do exame 40°. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periferico. Numero regular de tripanosomas, sendo observados flajelados, um ou 2 em todos os

campos do microscopio, pela pesquisa a fresco.

*Evolução*: Não foi possível acompanhar de perto a marcha da molestia, visto ter se retirado a doente para domicilio. Dez dias depois do primeiro exame, voltou a criança ao consultorio, conservando integrais os sintomas referidos, inclusive o mixedema generalizado. Ao exame do sangue verificámos ainda flajelados na periferia, em numero menor do que nas pesquisas anteriores. Informações posteriores noticiaram a melhora da doente, isto é, a passagem da molestia ao estado cronico.

Esta doente foi novamente observada 3 anos mais tarde (Estampa 6 fot. Nº 2). Nessa epoca estava apiretica e não mostrava parasitas no sangue periferico. O mixedema no grau de intensidade anterior, havia desaparecido, restando apenas leve infiltração da face. A tireoide mostrava-se aumentada de volume, sem hipertrofia consideravel. O baço ainda estava crecido e assim o fígado.

Especialmente notámos um desenvolvimento fisico retardado e uma condição organica geral inferior. Não havia ainda alterações apreciáveis do ritmo cardíaco.

Nesta observação trata-se ainda duma forma aguda comum, de evolução benigna. Ha de mais notavel, aí, a intensidade do mixedema, bem revelada na fotografia, e sua atenuação posterior, ausente qualquer intervenção opoterapica. Devemos também salientar o retardamento do desenvolvimento fisico. Nenhum sinal observamos, nessa fase da molestia, para o lado do sistema nervoso.

#### OBSERVAÇÃO 6.

Estampa 6 fot. n. 3.

Menina RITA, de 3 meses de idade, residente próximo de Lassance, em café de triatomas muito infestadas. Projenitores com bocio, e apresentando alterações do ritmo cardíaco. Seis irmãos, todos de aspeto doentio, de desenvolvimento retardado, sendo possível em alguns apreciar aumento de volume evidente da tireoide.

Inicio da reação termica ha 10 dias. Gritos estridentes, com agitação apreciável,

notando-se sobretudo movimentos repetidos da extrinsecidade cefálica.

Infiltração mixedematosa muito acentuada na face e em outras rejões. Edema duro (mixedema) não deixando a impressão do dedo. Fígado e baço muito crecidos. Queratite de um dos olhos. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periférico. Parasitas em grande numero, havendo campos do microscopio, ao exame a fresco, em que eram notados 3 e 4 flajeados.

*Evolução:* não tivemos nova oportunidade de observar esta doente, que faleceu 3 dias depois da primeira consulta, em domicilio, não tendo sido possível colher informações de valor, relativas ás condições em que se deu o obito.

Pela abundancia de parasitas na periferia já podíamos ajuizar mal do prognostico deste caso agudo. Havia tambem aí, indicando talvez fenomenos para o lado das meninges, a grande agitação e gritos estridentes que chamaram nossa atenção.

Como fato de importancia, devemos ainda salientar a queratite, pela primeira vez verificada neste caso agudo da tripanosomiase.

#### OBSERVAÇÃO 7

HERCULANO, de 1 ano e 8 mezes de idade, branco—residente em Santa Rita, proximo de Lassance. Pais com hipertrofia apenas apreciavel da glandula tireoide

Saude anterior referida como boa. Grande elevação termica desde 16 dias.

Aspetto infiltrado bem apreciavel. Mixedema generalizado, não deixando a impressão do dedo e crepitando em algumas rejões. Numerosos ganglios no pescoço, nas axilas e nas rejões inguino-cruaes. Tireoide com aumento de volume evidente. Baço muito crecido, excedendo o rebordo costal e fazendo suspeitar do impaludismo. Fígado com aumento tambem muito consideravel, excedendo de 4 centimetros o rebordo costal sobre a linha mamilar direita. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periférico. Parasitas em numero regular na circulação. Exame negativo

relativamente ao impaludismo. Ausencia de albuminuria.

*Evolução:* não vimos mais o doente, sabendo posteriormente que os sinais da infeção aguda desapareceram. Foi esse um caso de infeção benigna, sem qualquer sinal para o lado do sistema nervoso central.

#### OBSERVAÇÃO 8.

DEOLINDO—3 mezes de idade, preto, residente a 2 quilometros de Lassance, em café de triatomas na grande maioria infetadas. Mãe com bocio e fórma cardíaca da tripanosomiase. Tem 3 irmãos, todos com hipertrofia da glandula tireoide, apresentando um deles, adulto, alterações do ritmo.

Doente desde 8 dias, com elevação termica consideravel.

*Exame:* infiltração mixedematosa generalizada, acusando a mãe o fato, que se traduz na *inchação* do doente. O edema é duro, não deixa a impressão do dedo, crepita á pressão das bochechas, tudo indicando a natureza mucoide da infiltração sub-cutanea. Ganglios miliares numerosos no pescoço, nas axilas e nas rejões inguino-cruaes. Notavel hepatomegalia. Baço tambem crecido, apalpavel sob o rebordo costal. Temperatura, no momento do exame, 38°. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periférico. Parasitas em grande numero no sangue circulante, sendo mesmo este um dos casos agudos com infeção mais intensa.

*Evolução:* A temperatura esteve sempre elevada, durante toda a molestia, que evoluiu em 14 dias. Vimos o doente apenas duas vezes: na primeira consulta e na vespera da morte.—No ultimo exame, isto é, 24 horas antes do obito, notámos rijidez apreciavel dos musculos da nuca, grande agitação e vomitos continuos. A pesquisa do sinal de Kering foi negativa. O numero de parasitas era então muito elevado, maior do que na primeira pesquisa. O doente, segundo referem os pais, apresentou convulsões repetidas na noite que precedeu a morte.

Autopsia:

*Lesões macroscopicas mais importantes:* derramamento citrino abundante na cavidade peritoneal. Ganglios volumosos e numerosos

no mesenterio. Fígado intensamente gorduroso, com esteatose total, atinjindo toda a massa do órgão — Baço crecido e muito congestionado, de coloração vermelho escura. Capsulas supra-renais muito friáveis. Rins sem lesões macroscópicas apreciáveis. Mucosa intestinal congestionada.

*Cavidade torácica: grande derramamento citrino no pericárdio.*

*Gânglios volumosos no mediastino. Pulmões sem lesão apreciável; ausência de derramamento na pleura.*

*Tireoide com sensível aumento de volume e evidente congestão.*

*Cavidade craniana: meninges congestionadas intensamente e aderentes. Paquimenínjite serosa muito intensa. Cortex cerebral congestionada e com pontilhado hemorrágico esparsos.*

*Pericardite. Miocardite intensa.*

#### OBSERVAÇÃO 9.

Menino RAYMUNDO, com um ano e meio de idade, residente em Santa Rita, a 6 leguas de Lassance, em café de triatomas. Progenitores com a forma cardíaca da tripanosomíase. Febril há um mez. Saúde perfeita até o presente ataque morbido.

*Exame:* Infiltração mixedematosa notável, dando á distancia a segurança do diagnóstico. Gânglios engurgitados nas principais pleiades periféricas. Fígado consideravelmente crecido. Baço apalpável sob o rebordo costal, lembrando a esplenomegalia palustre. Temperatura axilar 38°5. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periférico. Parasitas em numero regular, facilmente verificáveis.

*Evolução:* não continuamos a observação, visto retirar-se o doente para lugar distante. Não soubemos da evolução posterior.

#### OBSERVAÇÃO 10.

JOSÉ, de Santa Rita, próximo á Lassance, residente em café de triatomas.

Infiltração generalizada apreciável. Gânglios cervicais e axilares volumosos.

Fígado e baço crecidos. Aumento de volume pequeno da glandula tireoide. Tempe-

ratura axilar, no momento do exame, 38°. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periférico. Parasitas raros.

*Evolução:* Quando observámos este doente, pela primeira vez, a febre datava dum mez e o estado geral era relativamente benigno, nenhum elemento existindo de gravidade. Posteriormente tivemos ainda 4 ou 5 oportunidades de observar o caso, verificando assim a permanencia de flajelados em circulação durante 3 mezes, sempre em numero muito diminuto, tornando-se necessarios demorados exames a fresco para encontra-los. De acordo com essa intensidade minima da infeção, a sintomatologia foi sempre atenuada, conservando-se o doente, ás vezes, subfebril, com temperaturas de 37°5 á 38°, outras vezes, apresentando-se apiretico. Decorridos 3 mezes os parasitas desapareceram da periferia e tambem não foi mais observada elevação termica. Vimos ainda o doente algumas vezes, sempre apiretico, não mais sendo vistos flajelados no sangue. A glandula tireoide, mezes depois, mostrava pequeno aumento de volume.

#### OBSERVAÇÃO 11.

Estampá 0 fot. n. 15.

MARINHA SOARES DE ALMEIDA, 18 mezes de idade, parda, residente proximo de Lassance, em café de triatomas. Pai, mãe e 3 irmãs vivos, aparentemente sadios. Nascimento a termo, tendó a criança, até a presente data, desenvolvimento normal. Bem constituida e de apeto robusto.

Há 8 dias adoeceu, apresentando diarréa, forte timpanismo abdominal e saliencia do ventre. Apareceu então a febre e uma erupção urticariforme no tronco e nos membros.

*Exame:* Temperatura axilar 37° 5. A tireoide não mostra aumento apreciável de volume. Facies *bouffi*, mostrando edema duro, apreciável tambem nos membros. Baço e fígado muito crecidos. Hipertrofia ganglionar generalizada. Alguns elementos urticariformes, em via de regressão, no torax, no abdome e nas extremidades. *Trypanosoma Cruzi* no



sangue periferico. Tripanosomas em pequeno numero.

Exame de urina negativo relativamente á albumina e a outros elementos que indicassem lesão renal.

*Evolução:* Foi tratado em domicilio, tendo recebido medicação apenas sintomatica. No fim de 8 dias voltou á consulta apiretica, sendo o estado geral bastante melhor. No sangue periferico havia ainda raros tripanosomas e o mixedema persistia, mais ou menos no mesmo gráu. Informações posteriores referem a cura dos fenomenos agudos.

#### OBSERVAÇÃO 12.

Estampa 6 fot. n. 5.

CARLOTA, de 5 mezes de idade, branca, residente em Muquem, 5 leguas de Lassance, em café de triatomas.

Nacida a termo, gozou sempre bõa saude e é de aspeto robusto. Mãe portadora de bocio e com sinais de hipotireoidismo. Adoeceu ha 20 dias, com febre de carater remittente acompanhada de vomitos e de diarréa. Continuando a febre, a criança começou a aumentar de volume, tornando-se *extraordinariamente gorda*, na expressão das pessoas de sua familia. Simultanea com a febre manifestou-se em uma das coxas uma placa arredondada, de cór violacea e endurecida (Estampa 6 fotografia n. 5) atribuida pela familia á picada da triatoma.

*Exame;* Abatida e febril—temperatura 38°. Edema generalizado, muito consistente, não se deixando deprimir pela pressão digital. A tireoide não mostrava aumento de volume apreciavel á vista. Baço e figado muito aumentados. Para o lado da pele, além do mixedema, era observado um leve eritema serpiginoso, mais acentuado no tronco e nos membros, dando aspeto marmoreo ás superficies dessas rejões. Na coxa esquerda, proximo do joelho, persistia a placa acima referida e que era constituída por um endurecimento da pele e tecido celular sub-adjacente, com mortificação superficial dos mesmos tecidos, medindo cerca de 2 cm. de diametro, cercada de uma orla esbranquiçada. Ausencia de albumina nas urinas. *Trypanosoma*

*Cruzi* no sangue periferico. Tripanosomas em numero bem regular. Em cortes do tecido sub-cutaneo, de fragmentos obtidos por biopsia, verificou-se a presença da *nucina*, confirmando-se deste modo a natureza mixedematosa do entumescimento.

*Evolução:* permaneceu apenas 2 dias sob assistencia hospitalar. O mixedema persistia. A temperatura manteve-se entre 37°6 e 38°5.

Mais tarde vieram informações, que referiram o falecimento da criança, consideravelmente *inchada*, alguns dias depois de sua retirada do hospital.

Ha nesta observação, de mais notavel, a placa do tecido mortificado, observada na coxa, acompanhada de outros fenomenos cutaneos traduzidos num eritema serpiginoso. O mixedema era tambem aqui dos mais acentuados e bem caracterizado em sua natureza exata. Não sabendo da evolução completa do caso, ignoramos se houve ataque aos centros nervosos, determinando o obito, ou se este se verificou independente da afeção daqueles centros.

#### OBSERVAÇÃO 13.

Estampa 6 fot. n. 4.

SOLEDADE, de 5 mezes e meio de idade, parda, residente proximo de Lassance, em café de triatomas. Nascimento a termo—Desenvolvimento fisico normal. Inteligencia viva.

É a primeira vez que adoece. Ha um mez mostra-se febril, sendo os acessos ora de reação termica elevada, ora mais atenuados. Periodos transitorios de apirexia. Edema generalizado, não muito acentuado (mixedema), elastico, não deixando a impressão do dedo. Figado aumentado e doloroso á pressão. Baço crecido. Tireoide um pouco aumentada, sendo difficil de ser apreciada pela abundancia da infiltração. Ganglios cervicaes, axillares e inguinaes engurjitados. Temperatura 38° 5. Ausencia de albumina nas urinas. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periferico. Numero regular de parasitas.

*Evolução:* esta doente foi examinada pela primeira vez a 16 de Setembro de 1912.

A 24 de Novembro voltou ao consultório, apresentando-se menos infiltrada, com a temperatura de 38° 2. Apresentou-se prostrada e sonolenta. O numero de tripanosomas era menor do que no primeiro exame. Deixou novamente o hospital. Foi vista novamente a 18 de Dezembro:—Infiltração diminuida. Fígado e baço mais aumentados do que anteriormente. Apatia. Pouca vivacidade. Temperatura 38°. Tripanosomas no sangue periférico. Reação termica pouco elevada. A 20 XII-1912 temperatura 37° 3. A 2 de Fevereiro de 1913 voltando a criança ao consultório, observamos: Bem disposta, com atenuação de todos os elementos morbidos. Fígado e baço ainda aumentados. Ausencia de tripanosomas do sangue periférico. A 20 de Março de 1913 notámos: desenvolvimento retardado, não consegue ainda sentar-se, o que deveria fazer pela idade. Emagrecida. Completamente desinfiltrada. Fígado aumentado. Baço apalpavel sob o rebordo costal. Queda de pelos. Ausencia de tripanosomas no sangue periférico.

Ha que salientar, nessa observação, a longa permanencia da reação termica, e o caracter intermitente irregular. Tambem o flajelados permaneceram na circulação por tempo demasiado longo, relativamente á regra geral nas fórmias agudas. A infiltração foi sofrendo atenuação progressiva, até desaparecer, tornando-se emagrecida a criança, o que póde ser interpretado como a fase magra do mixedema. E' de interesse referir o retardamento evidente do desenvolvimento fisico, exibindo-se depois de alguns mezes da infecção.

#### OBSERVAÇÃO 14.

Estampa 10 fot. n. 17.

FLORENCIO —9 mezes de idade, pardo — residente nas Telhas a 6 quilometros de Lassance. Ha 15 ou 20 dias que se mostra febril. Reação termica diaria, diminuindo pela manhã e mais elevada á tarde e á noite. Nos ultimos 4 dias a familia notou que a criança *inchava*, pelo que trouxeram-na á consulta. Diarréa forte no principio, agora diminuida. Bem desenvolvido e bem proporcionado para a idade que tem.

*Exame*; infiltração generalizada. Tempe-

ratura 39°8, 150 pulsações por minuto. Fígado aumentado, excedendo de 2 dedos o rebordo costal, na linha mamilar. Borda do fígado dura e fina. Baço aumentado, apalpavel sob o rebordo costal esquerdo. Ganglios das pleiades perifericas aumentados Mixedema não muito acentuado. Ulceração profunda, de fundo sanioso na dobra do joelho direito, de bordas arredondadas e talhadas a pique. Pustula com necrose na dobra do cotovelo esquerdo. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periférico.

*Evolução*: este doente, que não permaneceu no hospital, veio a falecer 8 a 10 dias depois do primeiro exame, informando a familia, que as manifestações cutaneas aumentaram consideravelmente, aparecendo zonas de necrose em outras rejções do corpo.

Ha que salientar, ai, o processo cutaneo, de natureza necrotica, e a gravidade do caso mesmo na ausencia de sinais nervosos.

#### OBSERVAÇÃO 15.

LAURINDA FERREIRA —11 mezes de idade —branca — residente proximo de Lassance. Pai e mãe vivos, em boas condições de saude, não apresentando bocio. Um unico irmão falecido na primeira infancia. Nascimento a termo —desenvolvimento regular até a presente data. Dentição, marcha e articulação das palavras já iniciadas. Domicilio infestado pela *Triatoma megista*, em zona não paludosa. Ha 15 dias adoeceu de febre, acompanhada esta de diarréa e vomitos. Os dois ultimos sinais cessaram no fim de alguns dias, continuando a febre com exacerbações vesperais. Dias depois da febre iniciada verificou-se infiltração geral, informando os projenitores que a doente *engordara* de repente.

*Exame*: infiltração generalizada, de caracter mixedematoso, apreciavel sobretudo na face e nos membros. Acentuada palidez do tegumento. Temperatura 37°6. Prostração geral, com momentos de agitação. Hipertrofia ganglionar sensível no pescoço, nas axilas e rejções inguino-crurais. Baço e fígado crecidos e um pouco dolorosos á pressão. Ausen-

cia de albuminuria. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periferico.

**Evolução:** O estado da doente agravou-se nos dias seguintes, persistindo a febre e o mixedema, aquela com exacerbações vesperais mínimas de 38°5. A agitação acentuou-se, impedindo o sono. O apetite desapareceu e vieram vomitos rebeldes. Catarro bronquico, com dificuldade de respiração.

Marcha da temperatura.

Dia	Manhã	Meio dia	Tarde
5	—	37,6°	37,4
• 6	37,2	39,4	38,8
• 7	37,4	38,8	38,4
• 8	37,2	38,4	38,4
• 9	36,8	37,2	alta

No 5° dia de permanência hospitalar a criança retirou-se ainda febril e com todos os elementos morbidos no mesmo grau de intensidade. Faleceu poucos dias depois, ignorando-se como teve lugar o obito.

#### OBSERVAÇÃO 16.

Estampa 7 fol. n. 6.

**MANOEL SOARES DE MACEDO** — branco, 11 mezes de idade, residente em Santa Rita, a 5 leguas de Lassance, em café de triatomas. Projenitores adoentados e apresentando hipertrofia da glandula tireoide. Tem 4 irmãos vivos e 4 outros faleceram, todos nas primeiras idades. Nascimento a termo. Dentição, palavra e marcha já iniciadas.

Ha 10 dias apareceu a febre, de marcha remittente. Simultaneamente foi observada pequena papula avermelhada em uma das palpebras, com entumescimento edematoso da mesma e do rebordo orbitario correspondente. Poucos dias depois manifestou aumento de volume da glandula tireoide, notado pela familia e começou a *engrossar* no rosto, nos membros superiores e inferiores.

**Exame:** Temperatura 38° 6. Palidez, prostração, de quando em vez crises de agitação, grande impertinencia. Infiltração mixedematosa no rosto e nos membros. Tireoide visivelmente aumentada. Baço e fígado crecidos, sendo o primeiro apalpavel sob o rebordo

costal, que é excedido de 3 dedos. Ganglios engurjitados nas pleiades perifericas. Nenhuma perturbação dijestiva ou nervosa. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periferico.

**Evolução:** No dia seguinte ao do primeiro exame o mixedema era mais acentuado e a temperatura que, pela manhã, era de 37°, acendeu á tarde a 38°. Ausentou-se no 3° dia para o domicilio — vindo a restabelecer-se do estado agudo.

#### OBSERVAÇÃO 17.

**EVA DO NASCIMENTO**, côr branca, 4 anos de idade, residente em Santa Maria, a 3 leguas de Lassance. Projenitores de saúde regular, ambos com hipertrofia pequena da tireoide e sinais da tripanosomíase. Tem 3 irmãos vivos e perdeu 6 outros, dos quais 2 natimortos, 3 falecidos na primeira infancia de febre prolongada e 1 na idade de 8 anos com paralisia aparecida depois duma molestia febril prolongada. Dos irmãos vivos, um é infantil e apresenta a tireoide aumentada de volume e tambem o baço crecido.

Nacida a termo, tendo desenvolvimento regular até a presente data. Não acusa molestia anterior a não ser sarampão ha 2 anos Adoeceu ha 6 dias com febre de marcha remittente e exacerbações vesperaes, acompanhada de prostração e anorexia.

**Exame:** temperatura 38° 5. Fígado crecido e doloroso á pressão. Baço apalpavel sob o rebordo costal. Infiltração mixedematosa, accentuada nas palpebras, nas bochechas e nos labios, mais atenuada nos membros e no tronco. Glandula tireoide aumentada de volume. Hipertrofia ganglionar discreta. Nenhuma perturbação nervosa aparente. Estado geral relativamente bom. *Trypanosom. Cruzi* em pequeno numero, no sangue periferico. Ausencia de albumina na urina.

**Evolução:** no dia seguinte, a temperatura, pela manhã, era de 37° 8, retirando-se a doente para domicilio. Quatro mezes mais tarde, quando era considerada pela familia como restabelecida da infeção aguda, foi a criança de novo observada, sendo encontrados tripanosomas raros no sangue periferico

e leve reação termica. Nessa epoca apresentava ainda infiltração mixedematosa, mostrando-se a tireoide aumentada de volume. O fígado e o baço estavam crecidos e a pele mostrava-se aspera e seca, com leve hiperqueratose ictiosiforme nas pernas. Mais tarde, 2 mezes depois, verificámos ausencia dos sinais agudos e de tripanosomas no sangue, não sendo depois vista a doente.

Ha que salientar, nessa observação, a longa permanencia de tripanosomas na circulação, em pequeno numero, com evolução benigna dos elementos patojenicos.

#### OBSERVAÇÃO 18.

Estampa 7 fot. 7.

MARIA FERREIRA DA SILVA, branca 15 mezes de idade, residente nas marjens do Rio das Velhas, a 4 quilometros de Lassance. Mãe portadora de pequeno bocio e com sinais de hipotireoidismo. Pai com pequena hipertrofia da tireoide e com sinais cardíacos da molestia. Quatro irmãos, dos quais 2 falecidos. Nenhum antecedente de sífilis, nem de impaludismo. Desenvolvimento normal. Habita café infestada pela *Triatoma megista*. De 7 dias para cá tem apresentado febre continua, informando a projenitora que nos ultimos dias engordara rapidamente.

*Exame:* Temperatura 38°2. Olhar amoretido—Abatimento ou agitação, alternadamente. Palidez dos tegumentos. Infiltração mixedematosa, bastante acentuada, contrastando com o aspeto anterior da doente. A infiltração apresenta-se mais sensível nos membros e na face, onde se notaram as palpebras empapuçadas, com estreitamento das fendas palpebrais e turjencia das bochechas, assim como espessamento da mucosa labial. No dorso dos pés, a infiltração forma verdadeiro coxim de consistencia firme, não deixando depressão o dedo que comprime. Baço e fígado muito crecidos. Hipertrofia ganglionar generalizada, tireoide apenas sensível á apalpação. O exame do sangue periferico revela a presença do *Trypanosoma Cruzi*. Ausencia de albumina pela analise das urinas.

*Evolução:* no dia seguinte ausentou-se para domicilio, sem alteração no estado geral, com a temperatura de 37°4, pela manhã. Dois dias depois foi trazida novamente á consulta, verificando-se a persistencia dos mesmos sintomas, sendo então de 38° a elevação termica.

Faleceu 10 dias depois, não tendo voltado á consulta e ficando, por isso, desconhecidas as condições em que se deu o obito. Ignoramos tambem se houve occurencia de sintomas nervosos.

#### OBSERVAÇÃO 19.

Estampa 10 fot. n. 14.

ANNA DE MATTOS, 3 anos de idade, parda, residente em Lassance, em café de barbeiros.

Nacida a termo, parto normal, desenvolvimento bom. Dentição regular. Febre ha 17 dias. Desde 5 dias começou a *unchar*, sendo trazida por isso á consulta.

*Exame:* Infiltração generalizada, especialmente da face e das palpebras. Crepitação das bochechas. Baço aumentado e doloroso á pressão. Fígado pouco aumentado. Ventre proeminente e timpanico. Tireoide com aumento apenas apreciavel. Ganglios das pleiades perifericas aumentados. Grande prostração, negando-se aos movimentos. Temperatura 38°8 ás 3 horas da tarde, momento do exame. A' noite a temperatura deceu a 36°8. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periferico. Raros parasitas. Pesquisa de hematozoario da malaria negativa. Ausencia de albumina nas urinas.

*Evolução;*

Dia 27—VII—1913 ( dia seguinte ao primeiro exame) numero de tripanosomas aumentado. A infiltração e outros elementos permanecem inalterados.

Dia 28—VII—1913 Temperatura 37°2. Pulso 100 pulsações por minuto. Infiltração aumentada.

Dia 2—VIII—1913 Estado mais ou menos o mesmo.

Esta doente foi vista um mez depois, completamente desinfiltrada e sem tripanosomas no sangue periferico. O baço e o fígado

permanecjam aumentados. Ausencia então de reação febril.

**OBSERVAÇÃO 20.**

Estampa 7 fot. 8.

MANOEL, 19 mezs de idade, residente em Beltrão, proximo de Lassance, em café infestada pela triatoma. Nascimento a termo, parto natural. Ha 3 mezes veiu á consulta por uma otite supurada. Ha 2 semanas *começou a inchar* e por isso voltou ao consultorio.

*Exame:* Infiltração dura generalizada, mais acentuada na face, com estreitamento das fendas palpebraes. Ganglios das pleiades perifericas muito aumentados. Fígado e baço sensivelmente crecidos. Tireoide sem aumento apreciavel á vista. Ausencia de perturbações dijestivas. Temperatura 37°4. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periferico. Raros parasitas

*Evolução:* no dia seguinte ao exame:

Dia 16	Temperatura m.	36,8	tarde	37,8
< 17	<	< 37,6	<	37,4
< 18	<	< 37	<	37
< 19	<	< 37		

Estado geral sem modificação apreciavel. Infiltração permanente.

Dia 22—Infiltração diminuida. Estado geral melhor. Temperatura 37°.

Ausencia de tripanosomas no sangue periferico. Restabelecimento do estado agudo.

**OBSERVAÇÃO 21.**

MANOEL SOARES, 11 mezes de idade, febril desde 15 dias.

*Exame:* Infiltração mixedematosa. Ganglios enrugitados nas pleiades perifericas. Baço e fígado muito aumentados. Temperatura 37°8. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periferico; raros flajelados.

*Evolução* posterior desconhecida.

**OBSERVAÇÃO 22.**

Estampa 8 fot. n 11

PAULO, 7 mezes de idade—pardo, natural de Cordesburgo, residente ha 2 mezes em Lassance. Avó portadora de bocio volumoso e cretinoide. Mãe falecida. Pai apresentando bocio e sinais cardiacos da tripa-

nosomiase. Nascimento a termo. Ha 2 mezes foi trazido ao consultorio, sofrendo de diarréa cronica, muito enfraquecido, com emagrecimento consideravel e apresentando hipertrofia ganglionar generalizada. Era então bem evidente o aspeto atreptico. Deste estado melhorou o doente com o tratamento mercurial. Ha 10 dias apresentou-se febril, com diarréa e grande agitação. Agravando-se este estado, trouxeram o doente á Lassance, onde ficou em tratamento desde 12 de Fevereiro de 1914.

*Exame:* Temperatura 37°5. Grande prostração. *Infiltração geral, fazendo notavel contraste com a magreza anterior de heredo-sifilítico.* A infiltração, de natureza francamente mixedematosa, era mais acentuada na face, sobretudo nas palpebras e nos labios, sendo tambem sensível nos membros e no tronco. Nas bochechas percebia-se um crepitar mucicoide. Diarréa intensa. Baço e fígado muito aumentados. Ventre timpanico. Hipertrofia ganglionar generalizada. Tireoide de apreciação difficil, devido á infiltração. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periferico em grande numero.

*Evolução:* A medicação sintomatica poud e atenuar a diarréa. Persistiam a prostração e a febre, cuja marcha se fez com remissões irregulares, vindo o doente a falecer á 19 do mesmo mez, isto é, 7 dias após a primeira consulta.

Neste periodo o doente apresentou crises intensas de dispnéa com sinaes evidentes de colapso cardiaco, parecendo ter sido csse a causa da morte. Ausencia de convulsões. *Marcha da temperatura:*

	Manhã	Meio dia	Tarde
Dia 12	37,5	38,0	38,0
< 13	37,5	38,4	38,0
< 14	38,0	37,3	37,0
< 15	37,8	37,4	37,6
< 16	37,4	37,0	39,2
< 18	37,4	37,8	37,8
< 19	37,4	37,7	

O obito teve lugar á tarde do dia 19.

O numero de parasitas no sangue periferico foi sempre em aumento progressivo, atinjindo a infeção grande intensidade.

Dados geraes da autopsia: *Infiltração mucóide do tecido sub-cutaneo.*

*Aumento apreciavel de volume da glandula tireoide, que estava congestionada e cujos lobos prolangavam-se posteriormente, formando anel quasi completo em tornd da traqueá e do esofago. Coração com sinaes de miocardite intensa.*

*Derramamento de liquido citrino, em abundancia, no pericardio. Ausencia de lesões apreciaveis a olho nú, nos foliotos do pericardio. Pulmões sem alterações macroscopicas. Fígado com intensa esteatose, verdadeiro figado camurça, tão dejenorado quanto se apresenta o figado na febre amarela. Capsulas supra-renaes e rins, sem alterações macroscopicas apreciaveis. Baço volumoso e congestionado. Ganglios mesentericos aumentados de volume, o mesmo acontecendo aos ganglios de todas as outras pleiades. Cavidade peritoneal com derramamento citrino abundante. Ausencia de lesões macroscopicas no sistema nervoso central.*

O exame histo- patológico deste caso revelou grande quantidade de parasitas no miocardio, onde eram dos mais intensos os processos inflamatórios. Foram verificadas ainda localizações parasitarias na *glandula tireoide*, nos musculos estriados e nos testiculos.

Este caso apresenta, como fato de maior relevancia, a quantidade excepcional de parasitas no sangue periferico e o aumento progressivo dos flajelados até o desfecho da molestia. Ha ainda que referir a morte rapida, sem alterações apreciaveis do sistema nervoso, sendo atribuivel aqui a gravidade extrema da infeção aos processos de miocardite aguda, de excepcional intensidade. Devemos tambem salientar o contraste entre o aspeto atrepsico anterior, devido á sífilis hereditaria, e a infiltração consecutiva ao processo infetuoso, desta resultando o aspeto inchado com que se apresentou o doente á consulta.

#### OBSERVAÇÃO 23.

Estampa 7 fot. n. 9.

PHILOMENA, cor parda, 20 mezes de idade, residente em Larangeiras, proximo de Lassance. A mãe é papuda e cretinoide. O

pai tem a glandula tireoide aumentada de volume. De 10 irmãos vivos, 2 são portadores de bocio. Faleceram 4 irmãos nos primeiros tempos de existencia. A mãe teve um aborto. Não ha antecedentes de sífilis na familia. Nascimento a termo. Dentição e marcha iniciadas antes de um ano de idade. A fala teve inicio mais tardio, articulando algumas palavras na ocasião em que adoeceu. Residencia em café de triatomas. Ha 3 mezes, manifestaram-se febre e diarréa que ainda persistem. A diarréa teve, durante algum tempo, carater sanguinolento. Poucos dias após o inicio desses sinais, a doente *começou a inchar*, mantendo-se essa inchação durante um mez, findo o qual foi gradualmente diminuindo até desaparecer de *modo completo.*

*Exame:* profundamente emagrecida, de olhar encovado, ossos descobertos, massas musculares atrofiadas. Verdadeiro estado atrepsico lembrando a *caquexia luetica*. Pele frouxa, esfoliação da epiderme. Ausencia atual de infiltração mixedematosa. Rijidez accentuada dos musculos da nuca e dos membros inferiores. Signal de Kernig apreciavel. *Tireoide sensivelmente aumentada.*

Ganglios das pleiades perifericas hipertrofiados. Baço e figado crecidos.

Escala na rejião sacra. Vulvite. Varias lesões de impetigo no couro cabeludo e na face. Queda de cabelos accentuada. Jazia em decubito dorsal forçado, não podendo manter-se sentada. Gemidos fracos e continuados, com movimentos da cabeça. Ausencia de movimentos voluntarios nos membros inferiores. Emissão involuntaria de fezes e de urina. O exame do sangue revelou a presença do *Tripanosoma Cruzi*; numero regular de flajelados.

*Evolução:* Posteriormente apareceram convulsões cronicas, de curta duração, em acessos repetidos. Os sintomas indicados persistiram, agravando-se progressivamente, exetuando a diarréa que cedeu á medicação sintomatica. Faleceu a doente 5 dias após o primeiro exame.

Curva termica:

Dias	Manhã	Tarde
5	38,2	38,0
7	36,2	38,0
8	38,0	38,0
9	38,0	36,3
10	36,0	36,0
11	36,0	obito

**Autopsia:** Resumo das principais verificações macroscópicas:

*O cadaver, notavelmente emagrecido, apresentava escara na região sacra. Ausência completa de pâncreas adiposo sub-cutâneo. Abdomem: ausência de derramamento no peritônio. Fígado com intensa degeneração gordurosa. Baço crecido e congestionado. Ganglios mesentericos abundantes e muito hipertrofiados. Mucosa intestinal congestionada e descamada em grande extensão.*

*Tórax: pequeno derramamento citrino na cavidade do pericárdio. Placas esparsas de pericardite. Coração aumentado de volume, friável, com depósito de gordura nos sulcos e nas bordas e apresentando sinais de miocardiite. Ganglios do mediastino hipertrofiados. Ausência de lesões macroscópicas apreciáveis para o lado das pleuras e dos pulmões.*

*Tireoide: congestionada e com aumento de volume apreciável.*

*Cavidade craneana- Dura-mater aderente à caixa óssea. Meninges internas com hiperemia e aderentes à cortex cerebral. Sinais intensos de paquimeningite serosa. Massa cerebral congestionada, com pontilhado hemorrágico esparso.*

Ao exame microscópico foram verificadas localizações do tripanosoma nos músculos estriados, no miocárdio, nos ovários, no útero e no sistema nervoso central. O cérebro desta doente, assim como a medula, apresentava processos inflamatórios agudos com infiltrações leucocitárias esparsas e grande abundância de parasitas, em aglomerações distribuídas por todas as regiões. (Veja fig. n. 2 estampa n. 4).

Trata-se, nesta doente, duma infecção aguda de marcha lenta, permanecendo os flajelados na circulação durante 3 meses e meio, com simultaneidade de reações tóxicas e outros elementos agudos. O sistema nervoso central foi gravemente atingido, reve-

lando-se em convulsões e outros sinais os processos inflamatórios daquele sistema, verificados na autopsia e em estudos histopatológicos.

É de interesse salientar a presença de infiltração mixedematosa intensa na fase inicial da moléstia, cedendo depois o mixedema e permanecendo sinais de hipotireoidismo. A doente, nas fases últimas, poderia ser considerada um caso de mixedema magro, caracterizado pela queda de pelos, descamação da epiderme, etc. O aspecto desta doente, quando a examinamos pela primeira vez, fazia lembrar o luetismo hereditário e foi a nossa impressão inicial, destruídas pelas verificações posteriores. Nem encontramos sinal algum de luetismo, sendo negativas todas as pesquisas relativas à infecção pelo treponema de Schaudinn. Salientamos este aspecto de caquexia tripanosômica, comparável à caquexia luetica, para ainda uma vez reconhecer os pontos similares de patogenia das duas moléstias.

#### OBSERVAÇÃO 24.

Estampa 8 fot. n. 9.

**AUGUSTA**, 7 meses de idade, residente em Santa Rita, próximo de Lassance, em café de triatomas. Apresenta reação tórmica, ora mais, ora menos elevada, há 25 dias. Decorridos 15 dias depois de começar a febre, a criança mostrou-se *inchada*, o que impressionou fundamentalmente as pessoas da família, sendo por isso trazida à consulta.

**Exame:** Temperatura axilar 38° 4. Fígado muito crecido e doloroso à pressão. Baço também aumentado, excedendo de dois dedos o rebordo costal.

Infiltração mixedematosa generalizada muito evidente, dando a sensação de crepitar nas bochechas. Leve tumefação da tireoide. Ausência de sinais para o lado do sistema nervoso central. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periférico. Número regular de parasitas. Ausência de albumina, pelo exame das urinas.

**Evolução:** Esta doente só foi examinada uma vez, sendo desconhecida a evolução posterior da moléstia.

## OBSERVAÇÃO 25.

Estampa 8 fot. n. 10.

**CALIXTO**, 6 meses de idade, residente em Ataleiro, distante 10 leguas de Lassance, em cafiá de triatomas. Doente ha 22 dias, tendo, inicialmente, apresentado febre e grande diarréa. Desde 4 dias vai *inchando* de modo apreciavel, segundo informa a familia.

*Exame*: Infiltração mixedematosa leve. Baço e fígado muito aumentados.

Tireoide com tumefação apreciavel. Ganglios engurjitados em todas as pleiadas perifericas. Fenomenos iniciaes de queratite num dos olhos. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periferico. Abundancia de flajelados. Ausencia de albumina nas urinas. Temperatura 38° 6.

*Evolução*: Esta doente refirou-se para domicilio, não tendo sido observada posteriormente ao prjmeiro e unico exame.

## OBSERVAÇÃO 26.

Estampa 9 fot. n. 12.

**ROMÃO**, de 11 mezes de idade, residente proximo de Lassance. Doente desde um mez, com reação termica continua. Diarréa desde a fase inicial e permanente no momento atual. Refere a projenitora que o doente começou a *inchar*, desde 20 dias, apresentando ao mesmo tempo forte inflamação de ambos os olhos.

*Exame*: Infiltração mixedematosa generalizada. Queratite com conjuntivite dupla, havendo grande supuração ocular. Fígado e baço muito crecidos, excedendo o baço de 2 a 3 centímetros, o rebordo costal. Queda abundante de pelos no couro cabeludo. Infecções secundarias de algumas zonas da pele. O sangue periferico mostra raros tripanosomas (*Trypanosoma Cruzi*).

*Evolução*: este doente faleceu no dia seguinte ao de nosso primeiro exame, não tendo sido praticada a autopsia.

## OBSERVAÇÃO 27.

Estampa 9 fot. n. 13.

**PETROLINA**, 4 mezes de idade, residente á marjem do Rio São Gonçalo, a 2 qui-

lometros de Lassance. Ausencia de antecedentes morbidos pessoases que mereçam referencia. Ausencia de qualquer molestia febril anterior. Pai com pequena hipertrofia da tireoide. Mãe sadia, com pequeno aumento de volume da tireoide.

*Anamnese*: doente desde 6 dias, com elevação termica continua e leve diarréa. Grande irritabilidade nervosa.

*Exame*, Baço e fígado muito crecidos — Temperatura 39°. Ausencia de infiltrição apreciavel. Ausencia atual de sinais nervosos. *Trypanosoma Cruzi* no sangue periferico, em numero regular.

*Evolução*: esta doente permaneceu no hospital durante 20 dias, evoluindo a molestia de modo benigno, com reações termicas de pequena intensidade, nunca excedendo a temperatura 38° 5. No fim de 10 dias de hospitalização, era apreciavel pequena infiltração mixedematosa, sobretudo acentuada no rosto.

Esta infiltração permaneceu até o final da fase aguda. Os parasitas, relativamente abundantes nos primeiros dias, foram em diminuição progressiva e desapareceram do sangue circulante, ao exame a fresco, 2 ou 3 dias depois que a doente se tornara apiretica. A marcha da temperatura, neste caso, foi bastante irregular. Havia, de regra, remissões termicas acentuadas pela manhã, quando a criança se tornava apiretica, elevando-se de novo a temperatura nas ultimas horas do dia. Durante 2 ou 3 dias, mesmo com a presença de flajelados na circulação, a doente esteve apiretica, voltando depois a reação termica, sempre atenuada.

Este caso passou á condição cronica, após completo desaparecimento da febre. Dois mezes mais tarde, a inoculação de sangue, 5 c. c. em cobaia, determinou nesta o aparecimento de tripanosomas. Nesta epoca, os exames de sangue a fresco, mesmo demorados, foram negativos.

## OBSERVAÇÃO 28.

Menina **GERALDINA**, 22 mezes de idade, residente em Lassance, em cafiá *não infestada pela triatoma*.

*Anamnese*: a criança, dias antes de apa-



recer febril, passou uma noite em Santa Maria, dornoitando numa cafúa, onde havia grande quantidade de triatomas, na sua totalidade infetadas. Febre ha 8 dias. Segundo refere a projenitora, quando apareceu a febre, a criança apresentou tambem os olhos vermelhos, inflamados. Antecedentes lueticos ausentes.

*Exame*: 2 de Janeiro de 1915. Temperatura axilar 39°2. Não ha infiltração apreciavel. Baço muito crecido, doloroso á apalpação. Fígado tambem aumentado. Ganglios numerosos e volumosos nas rejiões sub-maxilar, axilar e inguino-cruaes. Conjuntivite accentuada do olho esquerdo, com corrimento de liquido não purulento. Eritema em torno da orbita esquerda. Palpebras do olho esquerdo sempre cerradas. *Trypanosoma Cruzi* raros no sangue periferico.

Dia 4 de Janeiro de 1915. Temperatura axilar 38°6. Os tripanosomas aumentaram apreciavelmente no sangue circulante. Não ha ainda mixedema evidente.

Dia 5 de Janeir de 1915. Temperatura axilar 39°2. Agravação dos fenomenos oculares. Conjuntivite tambem do olho direito, eom eritema das palpebras.

Ausencia ainda de mixedema.

Dia 6 de Janeiro de 1915. Temperatura axilar 39°8. Nota-se, com toda evidencia, a infiltração sub-cutanea, sobretudo nitida na face e nos membros inferiores. Esta infiltração é dura e elastica, não guardando a im-

pressão do dedo. A inchação da criança de hontem para hoie, foi bastante notavel para ser assinalada até pelas pessôas leigas que lidam com a doente. Os tripanosomas aumentaram, de modo apreciavel, no sangue periferico.

Dia 7 de Janeiro. A doente faleceu, não tendo havido referencias aproveitaveis sobre sinais morbidos das ultimas 24 horas. Não foi praticada a autopsia devido á opposição da familia.

#### OBSERVAÇÃO 29.

Estampa 10 foi n. 16.

Menino SILVESTRE, 15 mezes de idade, residente proximo de Lassance, em cafúa de triatomas. Doente desde 15 dias, com elevações termicas irregulares. Ausencia de antecedentes morbidos, tendo sido, até a presente molestia, bastante sadio.

*Exame*: Temperatura axilar 38°6. Baço muito crecido, apalpavel sob o rebordo costal. Fígado aumentado de volume, excedendo de 4 centimetros o rebordo costal sobre a linha mamilar direita. Ganglios limfaticos entumecidos no pescoço, nas axilas, nas rejiões inguino-cruais. Mixedema generalizado bem apreciavel e caraterizando-se como tal. Tripanosomas (*Trypanosoma Cruzi*) raros no sangue periferico.

*Evolução*: Esta criança não foi vista posteriormente e nem dela houve informação.

— 60 —

**Explicação das estampas**  
Estampas de 6 a 10—Fotografias de | casos agudos da tripanozomíase brasileira,  
conforme as observações clínicas.

---



Fot. n. 1.



Fot. n. 3.



Fot. n. 2.



Fot. n. 5.



Fot. n. 4.

Fot. n. 1.—Caso agudo de trypanosomiasis. Mixedema acentuado.  
Fot. n. 2.—O mesmo caso, 3 annos depois da infeção aguda—Mixedema muito atenuado.  
Fot. n. 3.—Caso agudo. Mixedema acentuado. Keratite.  
Fot. n. 4.—Caso agudo—Placa de necrose na coxa esquerda.  
Fot. n. 5.—Caso agudo. Infiltração mixedematosa acentuada.



Fot. n. 6.



Fot. n. 7.



Fot. n. 8.



Fot. n. 9.

Fot. n. 6.—Caso agudo—Infiltração acentuada.

Fot. n. 7.—Caso agudo Infiltração.

Fot. n. 8.—Caso agudo Leve infiltração mixoedematosa.

Fot. n. 9. Cachexia trypanozomica extrema Meningo-encefalite.



Fot. n. 9-A.



Fot. n. 10



Fot. n. 11.

Fot. n. 9-A.—Caso agudo—Infiltração mixedematosa.  
Fot. n. 10.—Caso agudo—Infiltração mixedematosa.  
Fot. n. 11.—Caso agudo—Infiltração mixedematosa.

MEMORIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ  
TOMO VIII - 1916

ESTAMPA 9



Fot. n. 13.



Fot. n. 12.

Fot. n. 12 - Caso agudo Keratite e conjuntivite Infiltração generalizada.  
Fot. n. 13. Caso agudo benigno.



Fot. n. 14.



Fot. n. 15.



Fot. n. 17.



Fot. n. 16.

Fot. n. 14. Caso agudo benigno.  
Fot. n. 15.—Caso agudo benigno.  
Fot. n. 16.—Caso agudo benigno.  
Fot. n. 17. Caso agudo benigno—Leve infiltração mixeдемatosa.





# American Trypanosomiasis

## THE ACUTE FORM

by

**DR. CARLOS CHAGAS**

(With plates 6, 7, 8, 9 & 10)

---

Rio de Janeiro — Manguinhos  
1920



**AMERICAN TRYPANOSOMIASIS****THE ACUTE FORM**

---

To form a foundation for the symptomatology of the acute infections caused by the *Trypanosoma cruzi* we pass on clinical observations in which we find the constant characteristic signs of this initial phase of the disease and other exceptional ones found only in rare cases. On the other hand, from several autopsies we have derived exact ideas as to the essential pathologic processes of the acute form and also the localization of the parasite in the tissues. This facilitates the certain recognition of the pathologic mechanism of the symptoms and the establishment of immediate relations between the functional alteration and its anatomic substratum.

The great majority of the acute cases have been found in children, especially during their first year. Some patients were older, up to 8 years, and we have one single observation of the acute form in an adult. In previous papers we have explained the reasons that justify this epidemiologic aspect of trypanosomiasis, the initial infection of which nearly always takes place in the early period of extra-uterine life. In the houses infested by the *Triatoma megista*, the children are from birth subject to the disease, from which they can scarcely escape on account of the abundance of the hematophagous transmitting agent and the high coefficient of their infection. The trypanosomiasis having thus been acquired, almost always in the first months of life, the organism remains under the action of the parasite for many years, but after the initial phase the protozoon becomes almost exclusively a histoparasite, only exceptionally being found in the circulating blood. In this way, in the zones where the disease is endemic the adults constitute cases of chronic infection, dating from their earliest

## 4

years, and therefore no longer show the tumultuous symptoms of the acute forms.

Is this always so, or may we admit the occurrence of successive reinfections, considering the high endemic index and principally the domiciliary conditions of the trypanosomiasis? The truth of this latter hypothesis would indicate spontaneous cure and also absence of immunity in the disease. Now, in the first place we have found the continuity of the symptoms from the initial acute phase up to the late stages in which the disease is characterized by definitely chronic syndromes; spontaneous cure, on the contrary, has never been seen among the numerous cases we have observed during some years. Furthermore, immunity, at least relative blood immunity, is demonstrated by the rapid disappearance of the flagellate from the circulating blood in the acute cases. Moreover, in autopsies of individuals whose disease with certainty dated from infancy we have found parasites in the tissues, thus proving a long duration of the infection. One of our autopsies is especially elucidating on this point; a patient suffering for twenty-three years from a cerebral diplegia died from an extensive burn of the second degree. The autopsy revealed in addition to chronic pathologic processes in the nervous centers, trypanosomes in these centers and in the muscles. The initial infection dated with certainty from the age of two years, when the acute symptoms of the disease occurred; the protozoon therefore persisted in the tissues for more than twenty-three years, and all things indicate that such is also the case with most of the chronic infections.

One might observe that adults recently arrived in the contaminated regions from healthy zones might suffer an acute attack of the disease, and present a symptomatology comparable to that of the children. So it should be, but in this regard our observations are deficient, principally owing, to the difficulty of catching here the initial phases of the infection, which is the only moment for observing the presence of the parasite. In the adult the recent infection does not show the

## 5

alarming symptomatology observed in children, but is usually expressed by thermic reactions of slight elevation, nearly always irregular, with other symptoms also of little intensity, and this leads the patient to interpret his own disease favorably, thus prejudicing its elucidation.

We even believe that the acute phase may occur in adults without being perceived, either by not determining appreciable subjective and objective symptoms and revealing itself later on by more severe late changes, or by causing only a slight sensation of indisposition with slight febrile reaction attributable to trivial causes, the majority of the cases thus escaping clinical observation. Moreover, we possess examples of this phase, principally in Syrians who had arrived some months previously within the zone where we were working. We observed among them chronic forms of the trypanosomiasis manifested by alterations of the cardiac rhythm and by other signs. The rigorous anamnesis furnished only references to slight indisposition experienced during the first periods of their stay in the zones infested by the triatomes.

Another adult case of the acute form of the disease, this time with flagellates in the peripheral blood, also shows the lower grade of intensity of the symptoms in these cases. In this case the febrile reactions were not as elevated as those in children, and the fever had an intermittent character with long periods of apyrexia. The parasites also were always found in very small numbers, and we had only one opportunity of observing the trypanosome in the peripheral blood and this was confirmed by inoculation of blood into guinea-pigs. In this patient fever persisted for some months, always of an intermittent character and with only slight rises, but the parasites were never again observed in the circulating blood.

From the above considerations and from the facts observed we conclude that the adults are more resistant to the trypanosome, with the result that they usually show no signs of the initial phase of the infection. Here again, as in other phases of trypanosomiasis, we find analogy with syphilis, the infection

## 6

with which may undoubtedly take place unobserved and reveal itself later on, sometimes at a late period, by the lesions already caused. In this disease also, even when we discover the primitive syphiloma, the reactions of the first phase may be silent and of very slight intensity, and they frequently pass unnoticed by the patient.

In the same way the trypanosomiasis either does not present an acute phase in adults, or the signs of the infection are so attenuated that they escape etiologic diagnosis. And even in children, especially in those of some years of age, the symptomatology of the acute period is sometimes so benign that it may escape the attention of the family and not be observed by the physician. Of this benign form we have some examples in which we experienced difficulty of diagnosis on account of the rarity of flagellates in the blood. This perhaps explains the small proportion of the acute form relatively to the high endemic index in which the chronic forms predominate.

## SYMPTOMATOLOGY

Based on the difference in prognosis we distinguish two groups of facts in the acute forms of trypanomiasis: in one we include the benign cases which usually escape death and in which the infection passes to the chronic condition; in the other we include the cases with signs of inflammatory processes of the nervous centers, these being most frequently of fatal issue. We thus subdivide the acute form into the *benign form* and the *severe* or *cerebro-meningeal form*. The symptomatology shows various features common to both groups of which we shall give a joint description.

In the symptom-complex we may admit some symptoms which are constant and others that occur only exceptionally. The former which are observed in nearly all cases, serve as a basis for the clinical diagnosis; the others, which are rarely found, represent additional pathologic accidents which modify the usual picture of the acute cases of trypanosomiasis.

The evidence obtained in the anamnesis from the patient himself are here of little or no value. We have mostly to do with very young children who do not yet speak, and, when they are a little older, say, some years of age, the subjective symptoms complained of lack precision, and are of no value on account of their vagueness and irrelevance.

The parents of the patients all tell the same story of the history of the illness. The child became febrile, depressed or restless, without appetite, impertinent, nervous and always crying. The fever persisted with more or less elevated temperature for some days, and then they noted *swelling (inchaçãc)*, in the beginning more pronounced in the face and later extending all over the body. This latter sign is almost constant in the anamnesis, and as it is very striking is their principal reason for bringing the patient to the physician. As a rule they say that the swelling started some days after the beginning of the other symptoms; usually the swelling is observed ten to fifteen days after the beginning of the rise in temperature. That is more or less what the data elicited by interrogation amount to. It is very little, as we see, and the only characteristic thing is the swelling on account of its constancy and early development.

#### PHYSICAL EXAMINATION.

The *facies* of an acute case of trypanosomiasis is nearly always characteristic: bulky, tumid countenance; subcutaneous infiltration all over the face; eyelids half-closed; lips thickened; tongue sometimes thick and pasty. On pinching the cheeks, as a rule we note a special kind of crepitation, indicating the mucoid nature of the infiltration. On pressing the tissues of the forehead and temples we note the hard and elastic nature of the edema which does not retain the impression of the finger. But the infiltration observed is not limited to the face: on the contrary, it is found all over the body, forming pads in some regions and being especially evident in the lower extremities.

## 8

Here, in the pretibial region, it may be easily differentiated from renal edema by its elastic nature.

Here we have to do with a myxedematous infiltration, as is well shown by the physical nature of the edema and confirmed by the negative result of the examination of the urine for the presence of albumin. Moreover, there are still other symptoms of similar origin, which indicate the mucoid nature of the subcutaneous infiltration. For instance, in the great majority of cases we observe more or less intense epidermic desquamation, the skin being dry, rough, subject to inflammatory processes and to parasitic infection. The hair falls out in large quantity and is dry and brittle. That falling out of the hair, in the acute phase of the trypanosomiasis is sometimes considerable, the heads of the little patients becoming quite bald.

The physical examination of the viscera shows the spleen always enlarged, being nearly always palpable under the costal border. This splenomegaly, which is so pronounced, frequently raises the suspicion of malarial infection and necessitates the examination of the blood for the differential diagnosis.

The liver too is enlarged in all the acute cases. This enlargement is frequently considerable, the hepatic dullness exceeding the right costal border in the mamillary line for several centimetres. Frequently pressure on the organ causes pain, especially over the left lobe.

In the superficial lymph nodes, as far as they can be observed, we frequently note considerable enlargement; in the neck, in the axillae and in the inguinal and crural regions the lymph nodes are numerous or large. In the neck beside the larger nodes, there are other small ones, nearly always in large number. These nodes, and especially the larger ones, are sometimes painful.

This enlargement of the nodes, in spite of being very frequent in childhood from various causes, here assumes exceptional proportions and serves as a sign of the acute trypanosomiasis. Moreover, autopsies on this form of the disease



have demonstrated the generalized attack on the lymphatic system the cadaver showing enlargement of the nodes both superficial and deep, as in the mesentery and the mediastinum.

The *thyroid gland* does not always show its participation in the symptom-complex by enlargement. In many clinical cases we do not find enlargement of the gland, but this does not in the least exclude the occurrence here of pathologic processes which give rise to the myxedematous infiltration. In other cases, on the contrary, especially when infection dates from a relatively remote period, the thyroid gland shows a pronounced enlargement. Not rarely, even without appreciable hypertrophy, the palpation of the gland is painful, which indicates the occurrence here of congestive processes.

The examination of the circulatory apparatus shows considerable fall of the arterial tension from the early stages of the disease. The pulse is rapid, weak and filiform in the more severe cases, but usually no relation exists between the rate of the pulse and the thermic reaction. This hypotension indicates the early invasion of the myocardium by the protozoon; but the percussion of the area of cardiac dullness in this period as a rule does not show appreciable enlargement of the organ. In rare cases we observe signs of pericarditis, which may be accompanied by effusion into its cavity in a quantity appreciable by physical examination; more frequently, however, the quantity of the fluid of the pericardium is very small and only to be found at autopsy.

The digestive apparatus is frequently disturbed in the initial phase of the disease. Diarrhea frequently occurs and is usually severe, requiring symptomatic medication in order to avoid more severe consequences of its depleting effects. In some cases the gastric intolerance, revealing itself by vomiting of food, is observed from the beginning, the vomiting is constant and obstinate, incoercible, especially in the clinical forms in which the central nervous system is affected.

The respiratory apparatus does not show pathologic processes worthy of mention: sometimes we observe a secondary

## 10

bronchitis as is customary in more or less prolonged acute infections. The respiratory function shows the effect of the attack on the cardiac muscle, and in severe cases there occurs pronounced dyspnea, continuous or intermittent, the intensity of which depends on the condition of the myocardium.

We now pass to the study of the types of fever in the acute trypanosomiasis.

All patients in whose peripheral blood we find flagellates by fresh examination show more or less pronounced febrile reaction. Therefore the acute cases of the disease are always febrile, the thermic reaction varying with the intensity of the infection. In the more severe cases the temperature is high, reaching 40° from the outset, and the fever is continuous without periods of apyrexia. When the infection is more benign we observe phases of apyrexia sometimes prolonged and the fever frequently shows an irregular, intermittent character. In these conditions a pronounced fall of temperature in the morning and fever at night are frequent. Some patients of this group who always have flagellates in the circulating blood remain afebrile for several successive days, and the fever returns later. In cases of moderate severity the patient shows continuous fever, but the temperature never is very high, the temperature curve usually persisting between 37° and 38.5° with slight remission in the morning.

From the above it is evident that there is no uniformity nor characteristic feature in the temperature curve in acute trypanosomiasis. The thermic reactions, which are nearly always continuous, may sometimes present intermissions, but these are irregular and variable so that the curves in the different cases cannot be compared. The only constancy we may find is the relation between the number of flagellates in the blood and the height of the temperature, the highest temperature being found in the patients with the most intense infection. And, as a rule, the clinical cases in which the temperature curve reaches the highest degree are also the most severe.

## 11

As we said above, the febrile reaction persists as long as parasites are to be found in the peripheral blood; we observed, however, cases of slight infection in which no flagellates were seen in the blood in spite of a sub-febrile condition persisting for two or three months with the temperature between 37° and 38°. In most of these cases the inoculation of blood into guinea-pigs reproduces the protozoon.

The very frequent occurrence of pathologic processes in the nervous centers is expressed by the common signs of *meningo-encephalitis*. Yet, in the cases studied up to the present we have found some, but not all, of the manifestations of the meningitic syndrome, and this we attribute to the short duration of the process. The fact is that when the signs of inflammation of the nervous centers are evident, the remaining period of life is very short, and according to our observations the patients usually die two or three days after the recognition of the attack on the nervous system.

In this cerebromeningeal syndrome nearly always the generalized convulsions are predominant, occurring in more or less frequent crises, and partial convulsions are rarer. In patients whose disease apparently develops without localizations in the nervous centers, generalized convulsions appear at a given moment, simulating epileptic crises and indicating an inflammatory process of the meninges and of the brain. In these cases we sometimes observe the characteristic vomiting, effortless, nauseous, easy, continuous or interrupted.

The child usually shakes the head continuously from one side to the other, perhaps indicating a headache, but this objective symptom cannot be recognized with certainty on account of the youth of the patients. In addition, the suffering is nearly always expressed by little strident cries and by a feeble constant groaning, which indicate processes in the meninges and in the brain.

Contractures or paralysis do not always occur in cases of rapid evolution, when the patients die soon after the appearance of the first convulsions. In the more protracted

## 12

cases, the contractures are shown by the common signs located in several muscular groups, and paralysis has also been observed in the disease.

In the eyes the contractures manifest themselves by unusual movements of the eye-balls and, not rarely, by strabismus. Once we observed pronounced strabismus in the patient of observation 23, whose cerebromeningeal affection lasted for some days, thus facilitating the occurrence of this and of other symptoms. In this case, the contracture of the muscles of the neck was the one most easily recognized by the usual methods of examination. In the lower extremities the contracture was indicated by Kernig's sign, and this is the only patient in whom this sign has been found. Though a little deficient in its clinical expression on account of the absence of some symptoms and of the difficulty of recognition of others, the syndrome of meningo-encephalitis may be verified in acute trypanosomiasis by physical examination. More decisive, however have been the results of the autopsies, which have shown intense inflammatory processes in the meninges and in the nerve tissue and have proved the pathogenesis of the phenomena observed by frequently verified parasitic localizations.

In the symptomatology of the acute cases, there are observed exceptional symptoms in some rare cases certainly attributable to the action of the *Trypanosoma cruzi*. In this group of symptoms we include the following:

In some patients we have found acute uni- or bilateral keratitis. Some days after the beginning of fever there occurs an inflammation of the eyes, severe photophobia, and finally keratitis. Moreover, in the chronic forms we frequently find whitish scars in the cornea, indicating those ocular processes of the acute phases. In the zones of endemic trypanosomiasis the individuals with white spots in the cornea are numerous, which indicates that in one or other phase of the disease there have occurred inflammatory ocular processes.

## 13

As a consequence of this attack on the eyes, cases still in the acute period showing secondary panophthalmia with suppuration and total loss of the eyeball are not rare. We observed such a case in a child, and had the opportunity of observing two or three chronic cases of trypanosomiasis in which the loss of one of the eyes could not be attributed to other causes.

Very characteristic cutaneous processes figure in the symptomatology of the acute infections. We have had the opportunity to note three cases with patches of necrosis of the skin following vesicle formation and intense inflammation of the surrounding tissues. The necrosis involved small regions of more or less circular form, the black skin here showing evident gangrene. The necrotic tissues subsequently sloughed off, giving rise to small round ulcers.

In these patients the necrosis was limited to two or three regions of the cutaneous surface: we were, however, told that in one of the cases other patches of necrosis appeared in several parts.

This cutaneous process is rather characteristic and *sui generis*, and may with certainty be interpreted as resulting from the action of the trypanosome.

Another type of cutaneous lesion, seen in one acute case and in another of relatively recent infection, showed itself as small black spots, circular or irregular, scattered all over the body, but more confluent on the face, on the extremities and on the trunk. Between the spots there were small vesicles full of serum, so that the picture was one of *general exudative erythema*, interspersed with scattered black macules.

In the two patients with this form of cutaneous lesion there was no etiologic factor to explain its origin; moreover, in the acute case in which the cutaneous lesion was more severe, it decreased in proportion with the decrease of the other symptoms of the infection, and finally disappeared.

The protozoon localizes in the testicle in both acute and chronic forms of trypanosomiasis; therefore, more or less inten-

se orchitis, nearly always accompanied by epididymitis, sometimes figures in the clinical picture of the acute infections. In one adult case of the acute form, at the beginning of the disease there occurred a rather intense epididymo-orchitis which lasted for more than two months. In children it was never observed, and therefore we believe that the inflammatory process of the testicles, at least in recognizable form, is rare in the disease, and only found in adults.

Another symptom manifested by acute infection in an adult is that of pronounced dysphagia for solid food and also for liquids. For the ingestion of solid food water is necessary and the patients say that the food is retained in the esophagus and causes great pain. Even the ingestion of fluids and of water itself may be difficult and sometimes impossible, making it necessary to carefully swallow small quantities of fluid.

This symptom, the cause of which is still insufficiently elucidated, is perhaps related to the condition of dysphagia, known as *mal de engasgo*, endemic in large zones of the interior of Brazil, and, according to our observations, principally found in the same zones as trypanosomiasis. Is the *mal de engasgo* (disease of suffocation) perhaps another symptom of Brazilian trypanosomiasis and is this dysphagia of the acute forms the initial phase of the syndrome? In the course of our studies at Lassance, we observed a rather large number of cases of *mal de engasgo*, all with other signs of trypanosomiasis. Further investigations, however, are necessary before including with certainty the *mal de engasgo* in the manifold symptomatology of the infection caused by *Trypanosoma cruzi*.

The investigations made by Dr. LEOCADIO CHAVES show some interesting and definite data on the *mal de engasgo*. In patients who showed the symptom in pronounced form, Dr. L. CHAVES, by means of radiograph, showed a considerable dilatation of the esophagus just above the cardia. He also showed spasmodic phenomena of the cardia, thus explaining the dysphagia in the case under examination. We must,

## 15

however, confess that the patients refer the point of retention of the ingested substance to different heights of the esophagus, and so it seems that the spasm is not always in the cardia, but may occur at any higher place. As to the exact pathology of the phenomenon we cannot as yet give a trustworthy interpretation.

Among the exceptional appearances of acute trypanosomiasis we must still mention the cachexia in cases of protracted acute infection. In the case of myxedematous infiltration of the initial phases, if the trypanosomes persist in the circulating blood, and if the acute symptoms are not appreciably abated, the child begins to show progressive lowering of nutrition, sometimes going on to considerable emaciation and contrasting with the former swollen, edematous condition. In this respect, the acute trypanosomiasis may be confounded with hereditary syphilis and with other pathologic conditions leading to athrepsia. Knowing of the preceding myxedematous infiltration and with the relics, in this phase, of some signs of hypo-thyroidism, we might compare this state of infection with the *thin myxedema* following the *fat myxedema*. An example of this evolution of the acute forms is the observation 23, photograph No. 9, a case of protracted infection in which the actual athreptic state is very pronounced without the influence of any factor other than trypanosomiasis.

After a general description of the acute forms of the Brazilian trypanosomiasis, we shall, in following chapters, study the manifold chronic forms of the disease.

We shall now give a brief résumé of the principal anatomic lesions found in several autopsies on acute cases, reserving the necessary elaboration of this subject for future publications.

#### PATHOLOGIC CHANGES FOUND IN AUTOPSIES OF THE ACUTE FORM OF AMERICAN TRYPANOSOMIASIS. PARASITIC LOCALIZATIONS.

*Subcutaneous cellular tissue.* — In all the autopsies of the acute cases the myxedematous infiltration is indicated by the

finding of a mucoid substance generalized in all parts. In the subcutaneous tissue a gelatinous substance is found. In cases in which the infiltration of the subcutaneous cellular tissue is more pronounced a large quantity of fluid escapes from the skin on incision; this recalls what is seen in autopsies of cases of extensive renal edema.

*Peripheral lymph nodes.*—The peripheral lymph plexuses are more or less congested and show enlargement of the nodes. In the neck, aside from the large nodes there are other smaller, miliary ones, disposed in cords or isolated.

*Thyroid gland.* — In the autopsies so far performed the thyroid gland has been always enlarged and congested. The enlargement is uniform involving equally the lateral lobes and the isthmus of the organ. Sometimes, when during life no change of the gland has been evident, the autopsy shows hypertrophy of the lateral lobes, the increase of which is chiefly marked at the posterior part of the trachea.

*Skeletal muscles.*—These show nothing abnormal on gross examination.

*Thoracic cavity.* — The lymph nodes of the mediastinum are enlarged and congested. The pleural cavity shows a small quantity of lemon yellow fluid, but this is not constant. The lungs are entirely free, showing nothing abnormal on macroscopic examination. The pericardial cavity constantly contains a lemon-yellow fluid, never hemorrhagic, which shows the reactions of exudate. The quantity of this liquid is nearly always small, amounting only to a few cubic centimeters; in some patients, however, the quantity of the liquid is greater and the membrane is distended. The heart is slightly enlarged and of soft consistence. The sub-epicardial fat is well preserved and is seen as large deposits of fat in the peripheral grooves. The musculature of the ventricles is flaccid and red. The gross examination does not show the existence of fatty degeneration; that form that presents itself as small yellow spots (tiger-skin aspect), present in the musculature has not been observed. The endocardium is smooth throughout.



Pulmonary and aortic valves are free, without thrombi or thickening. The intima of the vessels is smooth, glistening and without change. Mitral and tricuspid valves are pliable.

The heart, as is seen, presents signs of intense myocarditis. In some cases pericarditis was observed.

*Abdominal cavity.* — Constantly contains some cubic centimeters of yellow fluid; in certain cases, the quantity of liquid is more considerable.

The spleen is enlarged and congested.

The liver is enlarged, pale, color of chamois, of considerably diminished consistence, showing on section the classical appearance of the liver with fatty degeneration. Fairly intense fatty change involves the entire hepatic tissue. The appearance of the organ recalls very strongly that observed in yellow fever.

Kidneys: congested, without appreciable macroscopic lesion.

Suprarenal glands: in some autopsies they showed marked congestion, with apparently a great reduction of the medulla.

Pancreas: without appreciable lesion.

Numerous mesenteric nodes enlarged and congested.

Intestine: congestion of the intestinal mucosa, and sometimes more or less pronounced epithelial desquamation.

The generative organs of the females show nothing appreciable. In the males, serous effusion was observed in both the testicular tunics, without appreciable macroscopic lesion of the testicles.

*Cranial cavity.*—(Cerebromeningeal cases): adhesion of the dura mater to the cranium, intense congestion of the meninges, well-marked serous lepto-meningitis, hemorrhagic points in the brain tissue. Very evident cerebro-meningeal congestion and appreciable thickening of the arachnoid and of the pia mater.

*Spinal cord.* — Congestion of the meninges, and in some cases of the cord itself.

*Peripheral nerves.* — Absence of macroscopic lesions in the peripheral nerves.

## MICROSCOPIC EXAMINATION.

The study of histologic sections of the different organs obtained at autopsy of the acute cases showed in many of them the presence of the *Trypanosoma cruzi* with the morphology of leishmaniform bodies, grouped in large agglomerations.

The abundance of these agglomerations is particularly notable in the myocardium; parasitized fibres are found in nearly every microscopic field of sections of the heart.

In the central nervous system there have been seen parasitic foci and others of leucocytic infiltration in the brain, cerebellum, central nuclei, protuberance, peduncles, and also in the bulb and in the spinal cord.

Skeletal muscles of several regions have shown abundance of parasites.

Agglomerations of parasites have also been seen in the smooth muscle fiber in various organs. In an autopsy of a child the uterus showed parasitic foci in the smooth fibers.

*Thyroid gland*: Parasitic foci situated in the vesicular epithelium and scattered foci of leucocytic infiltration.

*Testicles*: Sometimes abundant parasitic localizations.

*Ovaries*: Parasitic foci in the follicles.

*Suprarenal*: Parasitic localizations in the cortical substance.

These are the principal localizations of the parasite thus far verified.

It may be that other organs in which we have observed intense pathologic processes are a seat of the parasite only for a short period, the parasitic forms becoming later on rarer and so more difficult to discover. Really it is surprising, for instance, that the parasite has not been found in the liver and in the spleen, which are intensely affected organs. Here it seems that toxins of the trypanosome take a predominant part in the pathogenesis of these changes.

CLINICAL OBSERVATIONS OF ACUTE CASES OF BRAZILIAN TRYPANOSOMIASIS

*Observation 1.*

B. 2 years of age, living in Santa Rita, three leagues from Lassance, in a house infested by the *Triatoma megista*.

This was the first verified case of human trypanosomiasis. In April, 1909, at the time of the first consultation, the child showed high fever and was swollen. The parents said that fever had begun eight days previously, and that the child showed appreciable swelling during the last two days, which attracted the attention of the family.

*Examination:* Countenance swollen, eyelids tumefied, subcutaneous infiltration of the face. Lymph nodes enlarged in several peripheral chains. Spleen and liver enlarged. Sensation of crepitation on pressure of the cheeks. Axillary temperature 39°4. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Moderate number of flagellates. Absence of albumin in the urine.

*Course:* The patient went home. Eight days later the child still showed parasites in the blood and remained swollen. Later information was received of the benign course of the acute symptoms, the disease passing to the chronic state.

*Observation 2.*

A., 4 months and 9 days of age, mulatto, living two kilometers from Lassance in a hut where triatomas abound. most of them infected.

The parents suffer from goitre and present also cardiac symptoms of trypanosomiasis. The only brother, S., with the nervous form of the disease, died one month after the death of this patient, and pathologic examination revealed parasites in the tissues. Before the present disease, the child was healthy, never having suffered from any pathologic change.

Fever for fifteen days. Six days ago the parents noted that the child began to swell, for which she was brought for consultation.

*Examination*: Generalized tumid appearance. The child presents infiltration all over the body, more pronounced in the face. Eyelids swollen and half-closed. Lips thick. Tongue coarse and pasty. Compression of the cheeks produces a characteristic crepitation of mucoïd infiltration. Pressure of the finger leaves no mark in any infiltrated region, which indicates the hard *myxedematous* nature of the subcutaneous infiltration. Abundant falling of hair. Spleen enlarged, slightly exceeding the left costal border. Liver enlarged, exceeding also the right costal border in the mamillary line by four centimeters. Axillary temperature at the time of examination, 38°4.

*Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Large number of trypanosomes in the circulation.

*Course*: We accompanied this patient daily for four days. In the morning the temperature was always 38° or a little more, this febrile reaction persisting continuously. The number of trypanosomes in the periphery progressively increased until death. On 7-VI-1910, four days after our examination, the child died. According to information from the parents, death was preceded during the last night by repeated *convulsions* and vomiting.

On this patient we made our first autopsy of the disease. The abbreviated autopsy protocol follows:

Slight jaundice of the conjunctivae and of some parts of the skin, generalized subcutaneous infiltration (*myxedematous*). Abundant yellowish fluid in the peritoneal cavity. Liver much enlarged, exceeding the costal border in the mamillary line by four centimeters. Extensive fatty degeneration of the liver, the organ showing the characteristic yellow color and giving the staining reaction of fat. In intensity of degeneration the liver is comparable to that of yellow fever; gallbladder full of bile. Spleen much enlarged, exceeding the costal border and

## 21

of dark red color. Mesenteric nodes numerous and enlarged, some of them very appreciably. Large effusion into the pericardium, yellowish liquid identical to that of the peritoneal effusion. Pericardium congested. Heart considerably enlarged. Thyroid gland enlarged and much congested.

Thymus of large dimensions, prolonged below to the middle third of the sternum. Mucosa of the stomach and of the intestine congested. Nodes engorged in the mediastinum, in the axillae and in the neck, some of them being very voluminous. Cerebral meninges congested. Intense serous leptomenigitis. Cerebral cortex much congested, presenting in some zones hemorrhagic points on section.

The histologic study of the material from this patient was the point of departure of all the future findings of the localization of the protozoon in the tissues.

The heart showed remarkable quantity of parasites on examination, the same being observed in the muscles of all regions. Parasitic localizations were observed in several zones of the nerve tissue of the brain.

*Observation 3*

Boy, G., 9 ½ months of age, living in Lassance in a hut infested by the *Triatoma*.

The mother noted that fever began when the child was only 9 days of age. Later the fever was not very high. Mother with hypertrophy of the thyroid gland, without evidence of preceding syphilis.

*Examination*: Slight subcutaneous infiltration, better appreciable in some regions, especially in the face. Spleen and liver enlarged. The skin shows a generalized eruption of curious aspect, made up of small vesicles with serum, between which, at regular spaces, are dark maculae of resistant tissue which is a little elevated.

No signs of hereditary syphilis. At the time of examination, temperature 37°6.

## 22

*Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Small number of flagellates.

*Course*: We accompanied this case for fifteen to twenty days. The patient remained subfebrile, the temperature never exceeding 37°6, with days of apyrexia. The appearance of the skin did not vary during the time of our observation and the trypanosomes of the peripheral blood were in very small number. The patient disappeared from observation and we do not know the later course of the disease.

*Observation 4.*

Maria, 13 months of age, living at Jaboticabas, 3 leagues from Lassance. No former febrile disease. Parents relatively healthy, both of them with slight hypertrophy of the thyroid gland. House infested by the *Triatoma megista*. The patient came for consultation five days after the beginning of the disease.

*Examination*: Appearance of slight infiltration, principally appreciable in the face. Hard edema of the lower extremities, not retaining the impression of the finger.

Spleen enlarged, palpable under the costal border. Liver appreciably enlarged. Lymph nodes enlarged in several peripheral groups, principally in the neck and in the axillae. The thyroid gland seems to show slight enlargement, but of this we are not certain. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood.

*Course*: We accompanied this case from the 14-V-1910 to the 22-V-1910. Temperature showed the following curve:

Day 14	morning	40°4	night	39°8.
» 15	»	39°3	»	37°8.
» 16	»	37°6	»	39°
» 17	»	38°	»	39°.
» 18	»	38°6	»	38°7.
» 19	»	37°	»	37°2.
» 20	»	37°	»	37°.
» 21	»	37°	»	37°.
» 22	»	37°	»	37°.

## 23

The number of parasites decreased in the peripheral circulation until final observation of the 22nd, when it was difficult to observe a flagellate by fresh examination. The other symptoms of disease also decreased, the little patient leaving the hospital afebrile and with much decreased infiltration. Two years later we again met with this patient. We noted appreciable enlargement of the thyroid, and the spleen and liver were also still enlarged. This time, we did not find alterations of the heart rhythm. In this case we have to do with an acute form, with slight febrile reactions and without involvement of the central nervous system.

*Observation 5*

## Plate 6. Photo 1

Girl, J., 1 ½ years of age, living in Santa Rita, near Lassaance. House infested by the *Triatoma megista*. Parents with hypertrophy of the thyroid and with alterations of the heart rhythm. The patient never had been ill before. A month ago the child began to show much fever, presenting also inflammatory phenomena of the eyes. According to the parents, the patient has shown swelling for fifteen days, contrasting with the former thin state. The swelling shows progressive increase and temperature is always high.

*Examination:* Very pronounced generalized infiltration. Countenance puffy, with swollen eyelids, lips thick, mouth half-open, tongue thick and pasty. Hard edema not retaining the impression of the finger and crepitating on compression of some regions, especially of the cheeks. Here we have to do with generalized myxedema, more pronounced in the face, but well appreciable in all parts. Thyroid seems enlarged. Numerous lymph nodes, mostly miliary, in the neck, and voluminous nodes in the axillae and in the inguinocrural regions. Considerable hepatomegaly; the liver measuring eleven centimeters in the right mamillary line and exceeding the costal border six centimeters. Spleen also enlarged, palpable under the left

costal border. Absence of phenomena in the nervous system. Diarrhea not sanguinolent, from the beginning of the disease, the examination of the faeces for intestinal parasites resulting negatively.

At the moment of examination temperature 40°. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Moderate number of trypanosomes, the fresh examination showing one or two flagellates in every microscopic field.

*Course*: We could not closely follow the course of the disease, as the patient went home. Ten days after the first examination the child returned for consultation, with the same symptoms as before, including the generalized myxedema. The examination of the blood still shows flagellates but in smaller number than at the time of the former examinations. Later information gave the patient as improving, that is, the disease had passed to the chronic state.

This patient was again examined three years later (Plate 6. Photo 2). At this time the patient was afebrile and did not show parasites in the peripheral blood. The myxedema formerly intense, had disappeared, leaving only slight infiltration of the face. Thyroid enlarged, but without marked hypertrophy. Spleen and liver still enlarged.

We especially noted a retarded physical development and a general lower organic condition. There were not yet appreciable alterations of the heart rhythm.

In this case we have to do with a common acute form of benign course. The most remarkable fact here is the intensity of the myxedema, well shown in the photograph and its later attenuation without opotherapeutic intervention. The retardation of the physical development is also remarkable. In this phase of the disease, we did not observe any sign of involvement of the nervous system.

#### *Observation 6.*

Plate 6. Photo 3.

Girl, R., 3 months of age, living near Lassance in a hut with heavily infected triatomes. Parents with goitre and



## 25

alterations of the heart rhythm. Six brothers, all of sickly appearance and with retarded development, some of them with evident enlargement of the thyroid.

Beginning of fever ten days ago. Strident cries, with appreciable agitation, repeated movements of the head being noticed.

Very pronounced myxedematous infiltration in the face and other regions. Hard edema (myxedema), not retaining the impression of the finger. Liver and spleen much enlarged. Keratitis in one of the eyes. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Parasites in large number, some microscopic fields showing in fresh examination three and four flagellates.

*Course*: We did not examine this patient again, as she died at home three days after the first consultation, nor could we get trustworthy information as to the way in which she died.

From the abundance of parasites in the peripheral circulation we were able to give a bad prognosis of this acute case. Here the great agitation and the strident cries, perhaps indicating phenomena in the meninges, also attracted our attention.

As an important fact we must emphasize the keratitis found for the first time in this acute case of trypanosomiasis.

*Observation 7.*

Boy, H., 1 year and 8 months of age, white, living in Santa Rita near Lassance. Parents with hardly appreciable hypertrophy of the thyroid.

Formerly of good health, according to the history. High fever for sixteen days.

Well marked infiltrated appearance. Generalized myxedema, not retaining the impression of the finger and crepitating in some regions. Numerous lymph nodes in the neck, in the axillae and in the inguocrural regions. Evident enlargement of the thyroid. Spleen much enlarged, exceeding the costal border and raising suspicion of malaria. Also very considerable

## 26

enlargement of the liver. which exceeds the costal border four centimeters in the right mamillary line.

*Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Moderate number of parasites in the circulation. Examination for malaria negative. Absence of albuminuria. ,

*Course*: We did not see the patient again. but were informed, later on, that the signs of the acute infection had disappeared. It was a case of benign infection, without any sign of involvement of the central nervous system.

*Observation 8.*

Deolindo, 3 months of age, black, living 2 kilometers from Lassance in a hut with triatomes. for the large part infected. Mother with goitre and with the cardiac form of trypanosomiasis. Three brothers, all with hypertrophy of the thyroid gland, one of them, adult, presenting alterations of rhythm.

Ill eight days, with considerable fever.

*Examination*: Generalized myxedematous infiltration, the mother calling attention to the swelling of the patient. The edema is hard. does not retain the impression of the finger, crepitates on pressure of the cheeks, all indicating the mucoid nature of the subcutaneous infiltration. Numerous miliary nodes in the neck, in the axillae and in the inguinocrural regions. Notable hepatomegaly. Spleen also enlarged, palpable under the costal border. At the time of examination, temperature 38°. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Large number of parasites in the circulating blood, this being one of the acute cases with more intense infection.

*Course*: Temperature always high during the whole course of the disease, which lasted for fourteen days. We saw the patient only twice: at the first consultation and on the day before death. At the latter examination, that is 23 hours before death, we noted appreciable rigidity of the muscles of the neck, great agitation and continuous vomiting. Kernig's sign

## 27

negative. This time the number of parasites was larger than at the first examination, being indeed very large. According to the parents, the patient suffered repeated convulsions the night before death.

Autopsy:

The more important macroscopic lesions: abundant yellowish effusion in the peritoneal cavity. Voluminous and numerous glands in the mesentery. Liver intensely fatty, with total fatty change involving the whole mass of the organ. — Spleen enlarged and very congested, dark red. Suprarenals very friable. Kidneys without appreciable macroscopic lesions. Intestinal mucosa congested.

Thoracic cavity: abundant yellowish effusion into the pericardium.

Voluminous lymph nodes in the mediastinum. Lungs without appreciable lesion; absence of effusion in the pleura.

Thyroid gland sensibly enlarged and evidently congested.

Cranial cavity: Meninges intensely congested and adherent.

Very intense serous leptomeningitis. Cerebral cortex congested and with scattered hemorrhagic points.

Pericarditis. Intense myocarditis.

*Observation 9.*

Boy, R. 1 ½ years of age, living in Santa Rita six leagues from Lassance in a hut with triatomes. Parents with the cardiac form of trypanosomiasis. Febrile for a month. Perfect health until the present attack.

*Examination:* Remarkable myxedematous infiltration, permitting a certain diagnosis from a distance. Enlarged nodes in the principal peripheral group: liver considerably enlarged. Spleen palpable under the costal border, suggesting malarial splenomegaly. Axillary temperature 35°5. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. moderate number of parasites, easily found.

## 28

*Course:* We could not continue the observation, as the patient went to a distant place. We know nothing of its later course.

*Observation 10.*

José, of Santa Rita, near Lassance, living in a hut with triatomas.

Appreciable generalized infiltration. Cervical and axillary nodes voluminous.

Liver and spleen enlarged. Thyroid slightly enlarged. At the moment of examination axillary temperature 38°. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Rare parasites.

*Course:* When we examined this patient for the first time, the fever had existed one month, and the general condition was relatively benign, with no serious symptoms. Later we examined the patient four or five times, noting the permanence of flagellates in the circulation for three months, always in small number and requiring protracted fresh examination to detect them. In accordance with this minimum intensity of the infection, the symptoms were always slight, the patient sometimes remaining subfebrile with temperature of 37.5 to 38°, and at other times being afebrile. After three months the parasites disappeared from the blood, and fever was no longer observed. We still saw the patient several times, but he was always afebrile, without flagellates to be found in the blood. Some months later the thyroid gland showed slight enlargement.

*Observation 11.*

## Plate 10. Photo 15

Marinha Soares de Almeida, 18 months of age, mulatto, living near Lassance in a hut with triatomas. Father, mother and three living brothers, apparently healthy. Birth at term, the child developing normally up to the present. Well built and with robust appearance. Eight days ago she fell ill, presenting diarrhea, severe abdominal tympanism and prominent belly.

## 29

Fever appeared, and also an urticariform eruption on the trunk and extremities.

*Examination.* Axillary temperature 37°5. The thyroid does not show appreciable enlargement. Countenance swollen, showing hard edema, also appreciable in the extremities. Spleen and liver much enlarged. Generalized glandular enlargement. Some regressing urticariform lesions on the thorax, abdomen and extremities. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Small number of trypanosomes.

Urine examination negative for albumin or other features indicating renal lesion.

*Course:* The patient was attended at home, receiving only symptomatic medication. After eight days the child returned for consultation afebrile, the general condition being satisfactorily better. There were still rare trypanosomes in the peripheral blood and the myxedema continued more or less in the same degree. Later information told of the disappearance of the acute phenomena.

*Observation 12.*

## Plate 6. Photo 5.

Carlota, 5 months of age, white, living at Muquem, five leagues from Lassance in a hut with triatomes.

Born at term, was always healthy and is of a robust appearance. Mother with goitre and with signs of hypothyroidism. Became ill twenty days ago with fever of remittent character, accompanied by vomiting and diarrhea. Fever continuing, the child began to enlarge, becoming *extraordinarily fat*, according to the expression of members of the family. Simultaneously with the fever, in one of the thighs a rounded patch appeared, violet blue and firm (Plate 6. Photo 5) attributed by the family to the bite of a triatome.

*Examination:* In poor condition and febrile — temperature 38°. Generalized, very firm edema, not retaining the impression of the finger. The thyroid did not show appreciable enlargement. Spleen and liver much enlarged. Beside the myxedema, there existed a slight serpiginous erythema of the skin, more

pronounced on the trunk and extremities, giving the surface of these parts a marbled appearance. On the right thigh, near the knee, the patch above referred to persists and is made up of an indurated mass of skin and subjacent cellular tissue, with superficial necrosis of these tissues, measuring about twenty cm. in diameter, and surrounded by a whitish border. Absence of albumin in the urine. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Rather large number of trypanosomes. In sections of subcutaneous tissue obtained by biopsy, we verified the presence of *mucin*, which confirmed the myxedematous nature of the swelling.

*Course*: The patient remained for only two days in the hospital. The myxedema persisted. The temperature remained between 37°5 and 38°5.

Later on we were informed of the death of the child, who died considerably swollen some days after leaving the hospital.

The most remarkable point of this observation is the necrotic patch of tissue seen on the thigh, accompanied by other cutaneous phenomena in the form of a serpiginous erythema. The myxedema was here also very pronounced and its exact nature well characterized. Not knowing the complete course of the case, we cannot say whether there occurred an attack on the nervous centers causing death, or whether death took place independently of the involvement of these centers.

#### *Observation 13.*

Soledade, 5 ½ months of age, mulatto, living near Lassance in a hut with triatomas. Birth at term. Normal physical development. Very intelligent.

It is the first time the child has been ill. A month ago she was febrile, the attacks of fever being sometimes severe and at other times slight. Transitory periods of apyrexia. Generalized elastic, not very pronounced, edema (myxedema), not retaining the impression of the finger. Liver enlarged and painful on pressure. Spleen enlarged. Thyroid a little enlarged

## 31

and difficult to detect on account of the abundant infiltration. Cervical, axillary and inguinal glands enlarged. Temperature 38°5. Absence of albumin in urine. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Moderate number of parasites.

*Course*: This patient was for the first time examined on 16-VII-1912. On the 24th of November the child came back for consultation showing less infiltration, with temperature of 38°2. She was depressed and somnolent. Number of trypanosomes less than at the first examination. Again left the hospital. Was seen again on the 18th of December: — Lessened infiltration. Liver and spleen more enlarged than formerly. Apathy. Not very vivacious. Temperature 38°. Trypanosomes in the peripheral blood. Fever slightly elevated. On 20-XII-1912 temperature 37°3. On 2-II-1913, when the child came back for consultation, we noted: In good condition, with diminution of all the symptoms. Liver and spleen still enlarged. Without trypanosomes in the peripheral blood. On 20-III-13 we noted: Retarded development, not yet able to sit up, in spite of her age. Emaciated. Infiltration completely disappeared. Liver enlarged. Spleen palpable under the costal border. Falling of hair. No trypanosomes in the peripheral blood.

Worth noting in this observation is the long persistence of the fever of irregularly intermittent character. The flagellates also persisted in the circulation for an unusual time, compared with what generally happens in the acute cases. The infiltration progressively decreased until it disappeared and the child became emaciated, which may be interpreted as the thin phase of the myxedema. It is interesting to note the evident retardation of physical development, appearing some months after the beginning of the infection.

*Observation 14.*

Plate 10. Photo 17.

Florencio, 9 months of age, mulatto, living at Telhas, six kilometers from Lassance. Has been febrile for the last fifteen

## 32

to twenty days. Daily fever lower in the morning, and higher at night. Since four days ago the family has noted that the child was swelling, the reason for bringing the child for consultation. Severe diarrhea in the beginning, now less. Well developed and proportioned for his age.

*Examination*: Generalized infiltration. Temperature 39°8. Hundred and fifty pulsations to the minute. Liver enlarged, exceeding the costal border in the mamillary line by two fingers. Margin of liver hard and thin. Spleen enlarged, palpable under the left costal border. Lymph nodes of the peripheral groups enlarged. Myxedema not very pronounced. Deep ulceration, with bleeding base and rounded and vertically cut borders at the fold of the right knee. Pustule with necrosis at the fold of the left elbow. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood.

*Course*: This patient, who did not stay at the hospital, died some eight or ten days after the first examination, the family giving the history that the cutaneous manifestations had considerably increased, zones of necrosis appearing in other regions of the body.

Remarkable in this observation is the cutaneous process, of a necrotic nature, and the severity of the case even in the absence of nervous symptoms.

*Observation 15.*

Laurinda Ferreira, 11 months of age, living near Lassance. Father and mother alive in good condition of health, *presenting goitre*. The only brother died in early childhood. Birth at term; regular development until the present. Dentition, walking and speech already commenced. House infested by



## 33

the *Triatoma megista*, in a non-malarial zone. Fifteen days ago fever appeared, accompanied by diarrhea and vomiting. The two latter symptoms disappeared after some days, the fever continuing with exacerbations at night. Some days after the beginning of fever general infiltration was noted, the parents saying that the patient became fat all at once.

*Examination:* Generalized infiltration, of myxedematous character, principally appreciable in the face and extremities. Pronounced pallor of the skin. Temperature 37°6. General prostration, with moments of agitation. Appreciable glandular enlargement in the neck, in the axillae and in the inguino-crural regions. Spleen and liver enlarged and a little painful on pressure. Absence of albuminuria. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood.

*Course:* The condition of the patient became worse in the next days, fever and myxedema continuing with minimal exacerbation to 38°5 at night. Agitation more pronounced, preventing sleep. Appetite disappeared and rebellious vomiting appeared. Bronchial catarrh with difficulty of respiration.

.Temperature

Day	Morning	Noon	Night
5	—	37,6	37,4
6	37,2	39,4	38,8
7	37,4	38,8	38,4
8	37,2	38,4	38,4
9	36,8	37,2	left

On the fifth day the child left the hospital, still febrile and with all the symptoms in the same degree of intensity. She died some days later but we do not know how death took place.

*Observation 16.*

## Plate 7. Photo 6.

Manoel Soares de Macedo, white, 11 months of age, living at Santa Rita, five leagues from Lassance in a hut with triatomes. Parents ailing and presenting hypertrophy of the thyroid gland. Four brothers alive and four brothers dead, all having died during infancy. Birth at term. Dentition, speech and walking already commenced.

Fever appeared some ten days ago, being of remittent character. Simultaneously was noted a small reddish papule on one of the eyelids, with edematous swelling of the eyelid and corresponding margin of the orbit. After some days the thyroid enlarged, noted by the family, and he commenced to get large in the face and upper and lower extremities.

*Examination*: Temperature 38°5. Pallor, prostration, occasional crises of agitation, very cross. Myxedematous infiltration in face and extremities. Thyroid visibly enlarged. Spleen and liver enlarged, the spleen being palpable under the costal border, which it exceeds by three fingers. Lymph nodes enlarged in the peripheral groups. No digestive or nervous disturbance. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood.

*Course*: The day after the first examination the myxedema was more pronounced and the temperature, being 37° in the morning, was 38° at night. On the third day the patient went home, the acute condition later disappearing.

*Observation 17.*

Eva do Nascimento, white, 4 years of age, living at Santa Maria, three leagues from Lassance. Parents rather healthy, both of them with slight hypertrophy of the thyroid gland and signs of trypanosomiasis. Three brothers alive, six brothers dead, two of whom were still-born, three died in early infancy from prolonged fever and one died at the age of 8 years with paralysis which appeared after a prolonged febrile disease. Of

## 35

the living brothers, one is infantile and presents enlargement of the thyroid and spleen.

Birth at term, ordinary development to the present. Has not been ill before, with the exception of measles two years ago. Six days ago the child came down with remittent fever with evening exacerbations, accompanied by prostration and anorexia.

*Examination:* Temperature 38°5. Liver enlarged and painful on pressure. Spleen palpable under the costal border. Myxedematous infiltration marked in the eyelids, cheeks and lips, and less extensive in the extremities and trunk. Thyroid gland enlarged. Slight glandular enlargement. No apparent nervous disturbance. General condition relatively good. Small number of *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Urine without albumin.

*Course:* Next day the temperature was 37°8 in the morning and the child went home. Four months later, when the family considered the child recovered from the acute infection, we examined the patient again, noting rare trypanosomes in the peripheral blood and slight fever. The child still showed myxedematous infiltration and enlargement of the thyroid. Liver and spleen enlarged. skin rough and dry, with slight hyperkeratosis on the legs. Some two months later we noted the absence of the acute symptoms and no trypanosomes in the blood, but we did not see the patient again.

In this observation is to be noted the long persistence of trypanosomes in small number in the circulation with benign course of the disease.

*Observation 18.*

## Plate 7. Photo 7.

Maria Ferreira da Silva, white, 15 months of age, living on the margins of the river Rio das Velhas, four kilometers from Lassance. Mother shows small goitre and signs of hypothyroidism. Father shows small hypertrophy of the thyroid

## 36

and cardiac signs of the disease. Four brothers, two of whom died. No history of syphilis or malaria. Normal development. Lives in a hut infested by *Triatoma megista*. For the last seven days the child has shown continuous fever and the mother declares that during the last few days the child has rapidly fattened.

*Examination*: Temperature 38°2. Looks torpid. Alternate depression and agitation. Pallor of the skin. Rather pronounced myxedematous infiltration, contrasting with the former appearance of the patient. The infiltration is more marked in the extremities and in the face, where we note swollen eyelids, with narrowing of the palpebral fissure, swelling of the cheeks, and thickening of the lips. On the sole of the feet the infiltration forms a true cushion of firm consistence, not retaining the impression of the finger. Spleen and liver much enlarged. Generalized glandular enlargement; the thyroid only perceptible to palpation. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. No albumin in the urine.

*Course*: Next day the patient came back showing persistence of the same symptoms, the fever being 38°.

Died after ten days without having returned for consultation. Therefore we do not know the conditions under which death took place, nor whether nervous symptoms occurred.

*Observation 14.*

Plate 10. Photo 14.

Anna de Mattos, 3 years of age, mulatto, living at Lassance in a hut infested by triatomas.

Born at term, normal birth, good development. Normal dentition. Fever for seventeen days. Five days ago the patient began to swell, for which the child sought advice.

*Examination*: Generalized infiltration, especially of the face and of the eyelids. Crepitation of the cheeks. Spleen enlarged and painful on pressure. Liver slightly enlarged.

Belly prominent and tympanic. Thyroid only slightly enlarged. Enlargement of nodes of the peripheral groups. Profound prostration and the patient is unwilling to move. Temperature at the moment of examination, 3.p.m., 38°8. At night the temperature 36°8. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Rare parasites. No hematozoa of malaria. No albumin in the urine.

*Course*: 26-VII-1913 (day after the first examination) number of trypanosomes increased, infiltration and other elements unaltered. 28-VII-1913. Temperature 37°2 Pulse hundred beats per minute. Infiltration increased.

2-VIII-1913. Conditions more or less the same.

One month later the child was entirely free from infiltration, and without trypanosomes in the peripheral blood. The spleen and the liver remained enlarged. Absence of fever.

#### Observation 20.

Plate 7. Photo 8.

Manoel, 19 months of age, living at Beltrão, near Lassance, in a hut infested by triatomas. Birth at term, and normal. Some three months ago the patient came for consultation on account of a suppurative otitis. Some two weeks ago the child began to *swell* and therefore came back to consultation.

*Examination*: Generalized hard infiltration, more pronounced in the face, with narrowing of the palpebral fissure. Lymph nodes of the peripheral groups much enlarged. Liver and spleen appreciably enlarged, Thyroid gland apparently not enlarged. No digestive disturbances. Temperature 37°4. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Rare parasites.

*Course*: Next day after examination.

Day	Temperature	
	Morning	Night
16	36°8	37°8
17	37°6	37°4
18	37°	37°
19	37°	

## 38

General state without appreciable modification. Infiltration persists.

22. Infiltration lessened. General condition better. Temperature 37°.

No trypanosomes in the peripheral blood. Recovering from the acute state.

*Observation 21.*

Manoel Soares, 11 months of age, febrile for fifteen days.

*Examination:* myxedematous infiltration. Enlarged peripheral lymph nodes. Spleen and liver much enlarged. Temperature 37°8. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Rare flagellates.

Further course unknown.

*Observation 22.*

## Plate 8. Photo 11.

Paulo, 7 months of age, mulatto, a native of Cordesburgo, residing at Lassance for two months. Grandmother shows voluminous goitre and is cretinoid. Mother dead. Father presents goitre and cardiac signs of trypanosomiasis. Born at term. Two months ago the patient was brought for consultation, suffering from chronic diarrhea, very much weakened, with considerable emaciation, and presenting generalized glandular hypertrophy. At that time the atreptic aspect was very evident. From this condition the patient recovered by mercurial treatment. Ten days ago fever appeared, with diarrhea and profound agitation. On account of the aggravation of these conditions the child was brought to Lassance, where it remained under treatment from the 12th of February 1914.

*Examination:* Temperature 37°5. Profound prostration. *General infiltration, notably contrasting with the former thinness, caused by hereditary syphilis.* The clearly myxedematous infiltration was more pronounced in the face, principally in the eyelids and lips, being also appreciable in the extremities and trunk. Mucoid crepitation was observed in the cheeks. Intense diarrhea. Spleen and liver much

## 39

enlarged. Belly tympanitic. Generalized glandular enlargement. Thyroid gland difficult to appreciate on account of the infiltration. *Trypanosoma cruzi* in large numbers in the peripheral blood.

*Course:* Symptomatic medication succeeded in diminishing the diarrhea. Persistence of prostration and fever, with irregular remissions, the patient dying on the 19th of the same month, that is to say, seven days after the first consultation.

During this period the patient showed intense crises of dyspnea, with evident signs of cardiac collapse, which seems to have been the cause of death. No convulsions.

*Temperature:*

Day	Morning	Noon	Night
12	37,5	38,0	38,0
13	37,5	38,4	38,0
14	38,0	37,3	37,0
15	37,8	37,4	37,6
16	37,4	37,0	39,2
18	37,4	37,8	37,8
19	37,4	37,7	

Death came in the afternoon of the 19th of February.

The number of parasites in the peripheral blood progressively increased, the infection reaching a great intensity.

General data of the autopsy protocol: Mucoïd infiltration of the subcutaneous tissue.

Appreciable enlargement of the thyroid gland, which was congested and the lobes of which were prolonged posteriorly forming a nearly complete ring about the trachea and the esophagus. Heart with signs of intense myocarditis.

Abundant effusion of yellowish fluid in the pericardium. The naked eye does not detect lesions in the layers of the pericardium. Lungs without macroscopic alterations. Liver with intense steatosis, true chamois liver, not less degene-

rated than the liver in yellow fever. Suprarenals and kidneys without appreciable macroscopic changes. Spleen voluminous and congested. Mesenteric nodes enlarged, the same being true of the nodes of all the other groups. Peritoneal cavity with abundant yellowish effusion. No macroscopic lesions in the central nervous system.

The histopathologic examination of this case revealed large numbers of parasites in the myocardium, where the inflammatory processes were very intense. We also found parasitic localizations in the *thyroid gland*, striated muscles and testicles.

The most important point in this case is the exceptional number of parasites in the peripheral blood, and the progressive increase of the flagellates up to the time of death. Worth mentioning also is the rapid death without recognizable changes in the nervous system, the extreme severity of the infection here being attributable to the exceptionally intense acute myocarditis. We must also point out the contrast between the earlier atreptic condition, due to hereditary syphilis, and the later infiltration, due to the infectious process, from which resulted the swollen appearance with which the patient came for consultation.

*Observation 23.*

Plate 7. Photo 9.

Philomena, mulatto, 20 months of age, living at Laranjeiras, near Lassance. The mother is goitrous and cretinoid. The father shows enlargement of the thyroid gland. Of the ten living children in the family two show goitre: four brothers died in early infancy. The mother had one abortion. No history of syphilis in the family. Birth at term. Dentition and walking began when the child was not yet one year of age. Speech began later, the child articulating some words when it became ill. Lives in a hut infested by triatomes.



Some three months ago fever and diarrhea appeared and still continue. The diarrhea for some time showed a sanguinolent character. Some few days after the beginning of the symptoms, the patient began to *swell*, this swelling continuing for one month, subsequently decreasing gradually until complete disappearance.

*Examination:* Profound emaciation, hollow eyes, bones exposed, muscles atrophied. True atreptic condition, recalling *sypilitic cachexia*. Skin flaccid, exfoliation of the epidermis. At present no myxedematous infiltration. Pronounced rigidity of the neck and lower extremities. Kernig's sign present. The *thyroid* appreciably enlarged.

Peripheral lymph nodes enlarged. Spleen and liver enlarged.

Scar in the sacral region. Vulvitis. Various lesions of impetigo on the scalp. The child lies in forced dorsal decubitus, not able to sit up. Weak and continuous groaning with movements of the head. No voluntary movements of the lower extremities. Involuntary evacuation of feces and urine. The blood examination reveals the presence of the *Trypanosoma cruzi*; moderate number of flagellates.

*Course:* Clonic convulsions of short duration appeared subsequently in repeated attacks. The symptoms indicated persisted with progressive aggravation, with the exception of the diarrhea, which yielded to symptomatic medication. The patient died five days after the first examination.

Thermic curve: Days	Morning	Night
5	38,2	38,0
7	36,2	38,0
8	38,0	38,0
9	38,0	36,3
10	36,0	36,0
11	36,0	death

*Autopsy:* Résumé of the principal macroscopic findings:

The cadaver, remarkably emaciated, presents a scar in the sacral region. Complete absence of subcutaneous adipose

tissue. Abdomen: no effusion into the peritoneum. Liver with intense fatty degeneration. Spleen enlarged and congested. Mesenteric nodes abundant and much enlarged. Intestinal mucosa congested and showing desquamation to a large extent.

Thorax: slight yellowish effusion in the cavity of the pericardium. Scattered patches of pericarditis. Heart increased in volume, friable, with fatty deposits in the grooves and at the borders, and presenting signs of myocarditis. Meninges hyperemic and adherent to the cerebral cortex. Mediastinal glands enlarged. No appreciable macroscopic lesions in the pleura or lungs.

Thyroid gland: congested and appreciably enlarged.

Cranial cavity: Dura mater adherent to the cranium. Meninges hyperemic and adherent to the cerebral cortex. Intense serous leptomenigitis. Cerebrum congested with scattered hemorrhagic points.

The microscopic examination revealed the localization of the trypanosome in the striated muscles, myocardium, ovaries, uterus and central nervous system. The brain and spinal cord presented acute inflammatory processes with diffuse leucocytic infiltration and a great abundance of parasites distributed in agglomerations in all parts (See fig. 2, plate No. 4).

This patient is a case of acute infection of slow evolution, the flagellates persisting in the circulation for three months and a half, with simultaneous fever and other acute symptoms. The central nervous system, was severely affected, as expressed by convulsions and other signs of inflammatory processes found in the autopsy and in histologic examinations.

It is interesting to note the presence of intense myxedematous infiltration in the initial phase of the disease, the myxedema subsequently disappearing and signs of hypothyroidism persisting. In the latter phases, the patient might be considered as a case of thin myxedema, characterized by the falling of hair, desquamation of the epidermis, etc. The aspect of the patient at the first examination suggested hereditary syphilis, but this initial impression was destroyed

## 43

by later findings. Nor did we find any sign of syphilis, all the examinations as to infection by Schaudinn's treponema resulting negatively. We call attention to this aspect of trypanosomal cachexia, comparable with that of syphilitic cachexia, in order to recognize once more the similar points of pathology of the two diseases.

*Observation 24.*

Plate 8. Photo 9.

Augusta, 7 months of age, living at Santa Rita near Lassance in a hut infested by triatomes. Has shown fever, sometimes high, at other times less high, for twenty-five days. Some fifteen days after the beginning of fever, the child appeared *swollen*. This profoundly impressed the members of the family who therefore brought the patient for consultation.

*Examination:* Axillary temperature 38°4. Liver much enlarged and painful on pressure. Spleen also enlarged exceeding the costal border by two fingers.

Very evident generalized myxedematous infiltration, giving the sensation of crepitation in the cheeks. Slight tumefaction of the thyroid gland. No signs attributable to the central nervous system. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Moderate number of parasites. No albumin in the urine.

*Course:* This patient was only examined once, the future course of the disease being unknown.

*Observation 25.*

Plate 8. Photo 10.

Calixto, 6 months of age, living at Ataleiro, ten leagues from Lassance in a hut infested by triatomes. Ill for twenty-two days, at first presenting fever and severe diarrhea. Since four days ago the child is appreciably swelling according to the history given by the family.

*Examination*: Slight myxedematous infiltration. Spleen and liver much enlarged.

*Thyroid gland* appreciably swollen. All of the peripheral lymph nodes enlarged. Initial phenomena of keratitis in one of the eyes. *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood. Abundance of flagellates. No albumin in the urine. Temperature 38°6.

*Course*: This patient went home, not having been examined after the first and only consultation.

*Observation 26.*

Plate 9. Photo 12.

Romão, 11 months of age, living near Lassace. Ill for one month, with continuous fever. Diarrhea from the beginning and still persisting at the present time. The mother says that the patient began to *swell* twenty days ago, presenting simultaneous severe inflammation of both eyes.

*Examination*: Generalized myxedematous infiltration. Keratitis with double conjunctivitis and severe ocular suppuration. Liver and spleen exceeding the costal border two to three centimeters. Abundant falling of hair of the scalp. Secondary infections of some parts of the skin. The peripheral blood shows rare trypanosomes (*Trypanosoma cruzi*).

*Course*: This patient died the day after the first examination. Autopsy was not performed.

*Observation 27.*

Plate 9. Photo 13.

Petrolina, 4 months of age, living on the shores of the river Rio São Gonçalo, two kilometers from Lassance. No personal history of disease worth mentioning. No former febrile disease. The father with slight hypertrophy of the thyroid gland. The mother healthy with slight enlargement of the thyroid.

*Anamnesis.* Ill for six days, with continuous fever and slight diarrhea. Profound nervous irritability.

*Examination:* Spleen and liver much enlarged. —Temperature 39°. No appreciable infiltration. At present no nervous symptoms. Moderate number of *Trypanosome cruzi* in the peripheral blood.

*Course:* This patient stayed at the hospital for twenty days, the disease showing a benign course with slight fever, the temperature never exceeding 38°5. After ten days, we noted a slight myxedematous infiltration, principally marked in the face.

This infiltration persisted until the end of the acute phase. The parasites, relatively abundant in the first days, decreased progressively in number, and, in the fresh examination made two or three days after the patient became afebrile had disappeared from the circulating blood. Temperature in this case was rather irregular. As a rule, marked remissions occurred in the morning, when the child became afebrile, but at night the temperature became higher. For two or three days, even with flagellates in the circulation, the patient was afebrile, and fever, though slight, subsequently returned.

This case passed to the chronic condition after complete disappearance of fever. Two months later, the inoculation of five cubic centimeters of blood into a guinea-pig provoked the appearance of trypanosomiasis in this animal. At that time the fresh examinations of the blood, even though protracted, were negative.

#### *Observation 28.*

Girl, Geraldine, 22 months of age, living at Lassance, in a hut *not infested by the triatome.*

*Anamnesis:* Some days before the appearance of fever, the child passed a night at Santa Maria sleeping in a hut where there was a large number of infected triatomes. Has had fever for eight days. According to the history given by the mother, the child also had inflammation of the eyes when the fever appeared. No syphilitic antecedents.

*Examination*: 2-1-1915. Axillary temperature 39°2. No appreciable infiltration. Spleen much enlarged, painful on palpation. Liver also enlarged. Numerous and voluminous nodes in the submaxillary, axillary and inguinocrural regions. Pronounced conjunctivitis of the left eye, with discharge of non-purulent fluid. Erythema about the left orbit. Eyelids of the left eye always closed. Rare *Trypanosoma cruzi* in the peripheral blood.

4-1-1915. Axillary temperature 38°6. The trypanosomes considerable increased in number in the circulating blood. Myxedema still not evident.

5-1-1915. Axillary temperature 39°2. Aggravation of the ocular phenomena, conjunctivitis also of the right eye with erythema of the eyelids.

Still no myxedema.

6-1-1915. Axillary temperature 39°8. The subcutaneous infiltration is evident, principally visible in the face and lower extremities. This infiltration is hard and elastic, not retaining the impression of the finger. The swelling of the child since yesterday was even noted by laymen who had to do with the patient. The number of trypanosomes in the peripheral blood appreciably increased.

7-1-1915. The patient died, and there was no information of value as to the symptoms of the last twenty-four hours. The family did not allow the autopsy.

#### *Observation 29.*

Plate 10. Photo 16.

Boy Silvestre. 15 months of age, living near Lassance in a hut infested by triatomas. Ill for fifteen days, with irregular fever. No history of disease, the child having been well and healthy up to the present.

*Examination*: Axillary temperature 38°6. Spleen much enlarged and palpable under the costal border in the right

## 47

mamillary line by four centimeters. Swollen lymph nodes in the neck, axillae and inguino-crural regions. Easily appreciable and characteristic generalized myxedema. Rare trypanosomes (*Trypanosoma cruzi*) in the peripheral blood.

*Course:* This child was not examined again, nor did we get later information about this case.

Explanation of the plates:

Plates 6-10. Photographs of acute cases of Brazilian trypanosomiasis, according to the clinical observations.

Editor's note: See plates on pages 331-335.







**Ano 1916**

**Tomo VIII**

**Com 40 estampas**

**MEMORIAS**  
DO  
**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

**Rio de Janeiro - Mangueiras**



# Processos patojenicos da tripanozomiasse americana.

pele

**DR. CARLOS CHAGAS**

(Chefe de Serviço)

(Com as estampas 4 e 5)

*Sinonimia da molestia:* **Tripanozomiasse brasileira**

**Tireoidite parasitaria (MIGUEL PEREIRA)**

**Coreotripanose (ADOLPHO LUTZ)**

**Molestia de Chagas (MIGUEL COUTO)**

**Molestia de Carlos Chagas (AUSTREGESILLO)**

**Molestia de Cruz e Chagas (CLEMENTINO FRAGA)**

*Nome popular:* **molestia do barbeiro**

Ao iniciar o estudo das formas clinicas em que sistematizamos a tripanozomiasse americana, julgamos vantajoso, num conceito etio-patojenico dos grandes sintomas, definir exatamente a doenca. Será oportuno, deste modo, fundamentar o aspeto multiforme daquela tripanozomiasse e tambem salientar a importancia excepcional de seu estudo, no ponto de vista da patologia geral e especialmente da fisiologia patologica.

Aqui, aproveitando os elementos de prova colhidos em demoradas pesquisas, vamos procurar delimitar a tripanozomiasse, estabelecendo seus fundamentos patojenicos irrefutaveis. Os pontos indecisos ou aqueles julgados duvidosos na historia da doenca serão apreciados á luz de argumentos que nos pareçam: de valia e sobre eles emitiremos juizo de convicção bem baseada.

Desejamos, especialmente, nesse capitulo, eliminar do criterio clinico toda confusão, acaso trazida pela deficiencia de publicações anteriores. Nestas, embora realizadas após noções exatas sobre a expressão clinica geral da tripanozomiasse, é possível tenham faltado a algumas interpretações elementos demonstrativos convincentes. Agora não; o acervo de fatos adquiridos autoriza considerar definitivas as principais conclusões, a que vamos chegar, ficando assim nitidamente individualizada a molestia, no conjunto de síndromes que a observação e o estudo experimental evidenciaram

Estabelecidas as noções que agora pairam acima das controversias, caracterizada, deste modo, a tripanozomiasse em sua etiopatogenia verdadeira e em todas as modalidades de seu quadro sintomatico, os pontos duvidosos, aqui discutidos, não podem mais

importar em dificuldades á concepção clinica da doença.

As primeiras publicações clinicas sobre a tripanozomíase foram realizadas quando adquirimos da molestia noções precisas que a podiam individualizar. Em demorados trabalhos posteriores procurámos completar os conhecimentos ali adquiridos, melhor fundamentando nossas conclusões, ou modificando-as quando necessario. Foi na mesma zona onde verificámos a existencia da doença e onde realizámos os primeiros trabalhos clinicos e experimentais, que proseguimos nossos estudos. Tivemos, desta feita, a colaboração de colegas esforçados, clinicos e experimentadores, que se incumbiram de esclarecer capitulos especiais, devendo, cada um deles, em publicações distintas, apresentar os resultados adquiridos. Os drs. EURICO VILLELA, LEOCADIO CHAVES, ASTROGILDO MACHADO e CARLOS TORRES trabalharam com empenho neste assunto e dele vão tratar com autoridade.

Perdemos inopinadamente a valiosissima colaboração de GASPAR VIANNA, o pesquisador incomparavel, cuja descoberta das localizações do parasito nos tecidos foi altamente elucidativa da patogenia dessa tripanozomíase. Aqui deixamos sentida homenagem á memoria daquele companheiro, cuja breve existencia vale como exemplo de trabalho e de integridade moral, cuja obra científica representa um patrimonio inestimavel para nosso Paiz.

Em permanente assistência hospitalar e em demorada e abundante observação de doentes ambulatorios, colhemos dados clinicos e experimentais que constituem a mais farta documentação destes estudos. De todos os aspectos da doença, de todas as modalidades clinicas nela verificadas, possuímos hoje exemplos numerosos, o que, nestes trabalhos, constitue solida garantia das conclusões.

Terminadas, que o sejam, as considerações prévias deste capitulo, entraremos no estudo das fórmulas clinicas agora admitidas na doença. Devemos, mais uma vez, salientar que a divisão da tripanozomíase em formas clinicas distintas expressa exclusivamente uma

exigencia didática. Não existem, entre as diversas modalidades sintomaticas com que se apresenta a infeção, diferenças essenciais; nem essas seriam compreensíveis numa molestia geral, inicialmente septicemica, senão septicemica no correr de toda sua evolução, cujo parasito localiza-se, posteriormente, sempre nos mesmos tecidos e sistemas organicos dele preferidos. De serem comuns a todos os doentes os mesmos processos patogenicos, resulta uniformidade de syndromes observadas na molestia; como, porém, sobre determinados organs e aparelhos organicos, muitas vezes naqueles de função essencial ao equilibrio vital, a ação do parasito é mais intensa, ha predominancia, na condição geral do enfermo, de determinados sintomas. Daí a possibilidade de distinguir na molestia fisionomias clinicas diversas, que usamos, em nosografia, sistematizar como formas autonomas. Quando, descrevendo essa doença, falamos em fórmula cardiaca, fórmula nervosa, fórmula pluriglandular, etc., indicamos apenas o predomínio de alterações funcionais nos respectivos sistemas, sendo inconteste que nenhuma de tais fórmulas nitidamente se separa das outras, pelo exclusivismo de alguma síndrome. É assim que na fórmula nervosa vamos encontrar, além dos sinais maiores que a caracterizam, outros indicando lesões do miocardio; e nas fórmulas cardiacas mais acentuadas, pequenas alterações funcionais denunciam, muitas vezes, a ação atenuada do parasito sobre o sistema nervoso. Vemos, deste modo, que algumas syndromes são constantes, reproduzindo-se em todos os casos da doença, estabelecendo, entre as diversas fisionomias clinicas, reconhecível uniformidade. Nem haverá exceções para invalidar essa doutrina? É certo que a pesquisa semiótica terá muita oportunidade de verificar no doente a ausencia de sinais denunciadores da participação atual, no quadro morbido, de aparelhos e sistemas habitualmente afetados. Numerosos doentes, em que predominam alterações funcionais do miocardio nada apresentam para o lado do sistema nervoso; e também podemos encontrar doentes das fórmulas cardiaca ou nervosa, agora em

## 7

menor numero, com ausencia aparente de sinais indicando anomalias do sistema glandular. A reciproca, porém, não se verifica, isto é, nos doente da forma nervosa ou naqueles da forma pluriglandular, a pesquisa minuciosa revela sempre alterações cardiacas, o que salva a verdade de nossa tese e demonstra a inexistencia de autonomia nas formas nervosas e pluriglandulares, por ex.; nas quais existem syndromes que caracterizam a forma cardiaca. Só essa seria autonoma, raramente: poderemos, porém, nos doentes com alterações predominantes, ou aparentemente exclusivas, do mucuslo cardiaco, afirmar a integridade do sistema nervoso e do pluriglandular? Na ausencia de necropsias não poderiam furtar-se aos processos da semiotica fisica essas menores alterações de sistemas organicos funcionalmente tão complexos quanto os dois exemplificados? Poder-se-á argumentar de outro modo, afirmando apenas que na molestia syndromes existem constantes e outros que não o são; mas, mesmo assim, a autonomia das formas clinicas desapareceria pela constancia de algumas syndromes. Concluindo nosso raciocinio; Aspectos clinicos diversos, trazidos pela maior intensidade de processo patojenicos em determinados organs ou sistemas organicos, é o que existe na tripanozomiose; e destes aspectos, por conveniencia de exposição, fazemos formas clinicas distintas. Nestas é sempre verificado um conjunto de sintomas comuns, ocasionados pela constancia de algumas syndromes que devemos considerar fundamentais.

Dos processos patojenicos na tripanozomiose alguns correspondem á localizações verificadas do parasito na intimidade de sistemas organicos; outros são atribueis á ação de toxinas, cuja existencia bem se evidencia em alterações organicas e funcionais que permaneceriam, de outro modo, inexplicaveis.

Vamos, primeiro, interpretar os sintomas das formas agudas da molestia. Estas formas se caracterizam pela presença, facilmente verificavel, de flajelados no sangue circulante, e apresentam, na sintomatologia,

elementos morbidos agudos, reveladores da molestia na sua fase inicial. São casos de infecção sempre recente; nem de outro modo seria possivel verificar o parasito na periferia, onde sua presença é transitoria, conforme observações demoradas que possuímos.

Temos acompanhado, com pesquisas parasitarias constantes, a evolução de varios casos agudos; neles temos verificado relação bastante exata entre o numero de flajelados no sangue e a intensidade dos elementos morbidos.

Sempre mais graves são os casos clinicos que apresentam maior numero de parasitos; e da constancia deste fato resulta possivel a previsão do desenlace letal, quando numerosos os tripanozomos no sangue examinado. Naqueles doentes com parasitos raros, ao contrario, pode-se seguramente prever a atenuação progressiva dos elementos morbidos e a evolução cronica posterior da doenca.

Os flajelados, as mais das vezes, permanecem no sangue circulante enquanto perduram os sinais agudos da molestia, sendo ainda verdadeira a reciproca desta regra. Verificamos ainda, acompanhando com pesquisas microscopicas diarias grande numero de casos agudos, que os parasitos vão em aumento progressivo, atinjindo certo maximo; diminuem depois, do mesmo modo, até desaparecimento completo ao exame direto. E pouco frequente, porém verificavel, é o fato de ausencias periodicas do protozoario da periferia, durante alguns dias, com reaparecimento posterior.

De nossa observação resulta que, na grande maioria dos casos clinicos, só podemos verificar flajelados no sangue, pela pesquisa direta, durante periodo de tempo menor de 30 dias; e em alguns doentes, no fim de 8 ou 10 dias, os mais demorados exames frescos são negativos. A permanencia mais longa, até 90 dias, só a verificamos em 2 fatos de infecção pequena, havendo neles, enquanto foram observados parasitos ao microscopio reação termica mais ou menos permanente.

Uma vez desaparecidos os flajelados do sangue periferico, ou melhor, quando as pes

quizes microscópicas diretas já não conseguem mais verificá-lo, o diagnóstico parasitário da moléstia é possível, durante prazo indeterminado de tempo, pela inoculação de alguns centímetros cúbicos de sangue em animais sensíveis; isso porque, embora em número muito diminuto, os flagelados ainda se encontram no sangue circulante. Deste fato possuímos diversos exemplos, nos quais, no correr de 6 a 8 meses que se seguiram à fase aguda da moléstia, conseguimos transmitir o parasito a cobaias, por inoculação de 5 ou 10 cc<sup>3</sup> de sangue. Mais tarde, especialmente nos casos de infecção inicial remota, repetidas tentativas de transmissão da moléstia a animais de laboratório são, às mais das vezes, negativas; e isso se verifica mesmo naqueles enfermos cuja necropsia vem revelar o parasito em relativa abundância na intimidade dos tecidos.

Conseguimos, é certo, em raras formas crônicas, resultados positivos de algumas inoculações. Tais casos, de ocorrência pouco frequente, indicam talvez períodos transitórios de presença do flagelado no sangue. E esse fato está muito de acordo com a verificação do Dr. MARGARINOS TORRES, nosso estudioso colaborador, que tem conseguido algumas vezes infectar larvas de triatoma, criadas no laboratório, alimentando-as em doentes crônicos. Nas observações do nosso colega os resultados positivos constituem minoria; isso, porém, não invalida a conclusão que estabelece como origem habitual da infecção do hematofago os doentes crônicos: não invalida porque o inseto vem desde os estádios larvários iniciais fazendo refeições repetidas nos casos crônicos de tripanozomíase e daí resulta oportunidade de injerir, com o sangue, formas parasitárias.

Em pesquisas recentes tem sido verificada grande frequência da infecção dos gatos, nos domicílios onde existem triatomas. Já uma vez, no início de nossos estudos, assinalamos o fato, tendo então observado tripanozomas num único gato, em domicílio onde havia uma criança com a forma aguda da moléstia. Atualmente a observação foi repetida em habitações de doentes crônicos,

sem parasitos na periferia, tendo sido encontrados diversos gatos com flagelados no sangue. É assim muito provável, senão quasi certo, que o gato constitua, também, origem frequente de infecção das triatomas.

De especial interesse patojênico é saber do momento em que o parasito vai localizar-se na intimidade dos tecidos. Essa localização será contemporânea da presença de flagelados no sangue circulante? Certo que sim; nem de outro modo poderíamos compreender o aumento numérico do tripanozomo, quando está demonstrada a ausência de divisão binária dele no sangue. Os corpusculos leishmaniformes dos tecidos, descobertos por VIANNA, evoluem para a formação de flagelados, o que se denuncia, aliás, na presença de formas de transição e de organismos já munidos de flagelo entre os parasitos aflagelados dos órgãos; e, por outro lado, é ainda possível encontrar nos tecidos aglomerações parasitárias constituídas de tripanozomos completamente desenvolvidos.

Si assim é, si as formas localizadas na intimidade dos elementos anatómicos veem para o sangue circulante sob o aspecto de tripanozomos típicos, como explicar essa ausência, nas formas crônicas da moléstia, de parasitos no sangue periférico? Como explicar esse fato, quando as autopsias têm revelado, em bom número de doentes daquela natureza, abundância de organismos nos teridos? Compreensível si nos apresenta esse aspecto das infecções crônicas admitindo nelas imunidade sanguínea relativa; desta resulta o aparecimento de anticorpos que impossibilitam, ou pelo menos dificultam, a vida do tripanozomo no sangue, sendo os parasitos que aí chegam rápido destruídos pelos elementos de defesa orgânica; ou então regressam eles à intimidade dos tecidos.

Nem se furtará, talvez, a essa razão o desaparecimento dos flagelados do sangue circulante, nas infecções agudas. Nestas, consequência dos processos reacionários do organismo infectado, depressa se estabelece a condição nociva à vida do parasito no sangue; e, então, como continjencia biológica favorável à perpetuação específica, o parasito

vai localizar-se nos tecidos e aí permanece em atividade, multiplicando-se e ajindo no sentido patojenico, por tempo indefinido.

Desde as primeiras fases da infecção, o parasito pode ser verificado na intimidade dos sistemas organicos. Autopsias de alguns casos graves, quando em grande numero os parasitos no sangue periferico, têm revelado os corpusculos leishmaniformes, abundantes, em diversos organs; e, aliás, a experimentação em animais confirma amplamente esse fato da patojenia humana, demonstrando em cobaias, logo ao surgir das primeiras fórmulas flajeladas na periferia, parasitos nos tecidos. Sendo assim, na patojenia das fórmulas agudas devemos encontrar processos attribuiveis a localizações parasitarias nos organs; tais processos, porém, aí figuram ao lado de outros, mais tumultuosos, que expressam a ação do protozoario no sangue circulante e que caracterizam a fase por excelencia septicemica da infecção.

Entre os elementos morbidos das fórmulas agudas a febre é dos mais notaveis, pela sua constancia e pela intensidade das reações termicas. Diretamente relacionado com a presença de flajelados no sangue circulante, esse elemento denuncia a ação predominante, neste periodo septicemico da tripanozomiose, de toxinas elaboradas no sangue. Sempre que a observação microscopica revela parasitos na periferia, o termometro denuncia reação termica; e, por outro lado, é constante a relação entre a intensidade da febre e o numero de flajelados observados. Nas infecções com abundancia de parasitos as reações termicas são sempre consideraveis, atinjindo ou excedendo mesmo 40°; nas infecções pequenas, em que encontramos ás vezes dificuldade na verificação parasitaria, a temperatura não vai muito alto, conservando-se o doente apenas sub-febril. Isso é assim nas fases iniciais da molestia; nos casos agudos de extrema gravidade, nos periodos precursores da morte, aquela relação poderá desaparecer, conforme temos verificado. É continua a reação termica nas fórmulas graves e não apresenta, ás mais das vezes, nem simples remissões; e, enquanto observamos

parasitos no sangue, o doente permanece febril. Quando os flajelados desaparecem da periferia, a temperatura poderá manter-se ainda elevada durante pequeno prazo, mas depressa volta ao normal; ou então, quando acontece o fato referido, de aparecimentos e desaparecimentos sucessivos do parasito no sangue, a temperatura obedece á mesma periodicidade.

A intermitencia febril pôde ser verificada nas fórmulas agudas mais benignas; não o é, porém, de modo frequente e nem apresenta característica especial da molestia; é apenas determinada por fases, mais ou menos prolongadas, de apirexia. Não existe aqui, como na malária, qualquer relação exata entre os momentos de reação termica e os processos biologicos do protozoario; este, sempre, presente na circulação, multiplica-se de modo continuo e não mostra, por isso mesmo, em sua ação patojenica, aquelas alternativas de exacerbações e de remissões características de algumas parasitoses sanguineas.

Passada a fase aguda da molestia, embora permaneçam mais ou menos atenuados alguns dos elementos morbidos, a febre desaparece. Os doentes chronicos, que não apresentam flajelados na periferia, são apireticos; e esse fato, ligado ao grande numero de necropsias que têm demonstrado, em taes casos, o parasito nos tecidos, indica ser a febre, nesta molestia, resultante da condição septicemica. Aliás, em outras infecções chronicas, de germes localizados, parece certo que os incidentes febris resultam da invasão do sangue pelo agente etiologico; em taes casos, os periodos de reação termica representam momentos transitorios de septicemia.

E tambem na tripanozomiose, que se torna, depois da fase aguda, infecção de parasitos localizados, é possível observar doentes chronicos com accidentes febris de pequena duração; essa ocorrência, porém, é bastante rara e depende, sem duvida, da condição patojenica referida.

Um dos sinais mais frequentes, senão constante, nas fórmulas agudas da doença, é o *mixedema*. De regra, na anamnese dos casos dessa natureza, colhemos a

referencia bem precisa de que o doente, alguns dias depois do inicio da febre, começou a *inchar*, tornando-se tumido, de rosto cheio, de palpebras tumecentes, de labios espessados, lingua grossa, pastosa, etc. Esta *inchação*, de principio mais accentuada na face, depressa se generalisa a todo o corpo e se denuncia, no quadro clinico, como condição predominante. A's mais das vezes, temos verificado iniciar-se a inchação de 10 a 15 dias após os primeiros sinais da molestia e temos ainda observado seu aumento progressivo, no correr da fase aguda. Desaparecida a febre e os outros elementos agudos, desaparecidos tambem os flajelados do sangue periferico, a inchação vai se atenuando, até certo gráu, em que apenas notamos tumidas as feições do enfermo. E' essa a regra geral, verificavel nos casos agudos, mais frequentes, que passam á condição cronica no fim de 20 ou 30 dias; devemos, porém, referir a occorrença de exceções, nas quais a maior intensidade do processo patojenico respetivo determina permanencia de mixedema accentuado por tempo mais ou menos demorado, senão definitivo.

Nenhuma duvida pode existir sobre a natureza dessa *inchação*: o exame minucioso revela tratar-se de edema duro, de consistencia elastica, não deixando a impressão do dedo que oprime, crepitando pela compressão das rejões favoraveis. O exame da urina vem tambem, subsidiariamente, excluir a hipotese de edema renal, o que seria dispensavel pela evidencia dos outros sinais

Trata-se, assim, de infiltração mixedematosa; e esse sinal é aqui de tal modo caracteristico que autoriza desde logo, antes mesmo da pesquisa parasitaria, o diagnostico da molestia. Na maioria das fórmas agudas, observadas em nossos estudos, podiamos prever o resultado positivo do exame do sangue, pelo simples aspeto mixedematoso dos febricitantes. O mixedema, de fato, constitue sinal tão saliente que torna possivel o diagnostico clinico á distancia, pelo aspeto exterior do doente. E' de importancia referir a absoluta ausencia de infiltração mixedematosa, antes dos sinais agudos da tripanozomiasis, nas observações que possuimos: ausencia de in-

filtração mixedematosa ou de qualquer outra com ela confundivel. Trata-se, na grande maioria de nossos casos clinicos, de crianças anteriormente hijidas, sem o menor sinal de morbidez, nas quaes essa infiltração representa, sem a menor duvida, sinal constitutivo da molestia. Conforme é referido nas observações clinicas, que apresentamos adiante, encontrámos ás mais das vezes, ao lado dessa infiltração sub-cutanea, outros elementos que caracterizam o mixedema: pelos quebradiços, queda de cabelos, pele seca, exfoliação da epiderme, perturbações para o lado das secreções cutaneas, etc. Não ha aí esse outro sinal, constante nos mixedematosos, a temperatura baixa, porque o fator etiologico do mixedema atua simultaneamente sobre a termojenese, determinando elevação de temperatura.

O mixedema das fórmas agudas, com esse aspeto de intensidade, aparecendo dias após o inicio dos primeiros elementos da infeção e evoluendo rapidamente até atingir gráu elevado, constitue sinal peculiar dessa molestia; e, que nos conste, em nenhuma ou tra entidade morbida é dado observar a síndrome com as características especiais aqui referidas. Certo outras infeções podem determinar insuficiencia tireoidiana e levar o doente á condição proxima da que discutimos; ai, porém, o processo é sempre lento, demorado na sua evolução e a síndrome não atinge o gráo de intensidade observado na tripanozomiasis. Nesta dir-se-ia mixedema agudo, comparavel, em sua evolução e, ás vezes, em sua intensidade, a esse consequente ás tireoidetomias totais. Como interpretar esta síndrome peculiar da doença? O mixedema é equivalente patolojico de perturbação funcional da glandula tireoide e sua presença frequente na tripanozomiasis indica, por certo, ação especifica do parasito ou de suas toxinas sobre aquele organ, levando-o á deficiencia. Si quizermos, indo além, determinar o mecanismo daquella ação, temos que parar no terreno da hipotese, porque mais não nos facultam os fatos adquiridos. Verificámos a localização do parasito na glandula, onde é ele encontrado no parenquima



vesicular com o aspeto leishmaniforme observado em outros tecidos (Est. 5, fig. 2). Será, então, um processo irritativo direto, de localização parasitaria, esse que determina o hipotireoidismo? E nesse caso qual a patogenia exata do fenomeno? Cumpre salientar que, mesmo nos casos agudos com relativa abundancia de parasitos no sangue periferico, na glandula tireoide os corpusculos leishmaniformes são observados em pequeno numero, sendo nescessario, ás vezes, examinar diversos córtes da glandula para verificá-los; quando nada, aqui são eles incomparavelmente menos frequentes do que no coração, nos musculos estriados em geral, e em outros sistemas, sedes prediletas do protozoario. Será causa do processo a toxina, acaso proveniente do parasito? Temos, como fato similar, a intensa esteatose do figado, dejenorado no mais alto gráu, transformado quasi em grande massa de gordura, e, onde, apesar disso, nunca nos foi dado verificar localizações parasitarias. E, sem admitirmos a interferencia de substancias toxicas, não poderíamos compreender essa esteatose hepatica, comparavel áquela observada nos processos patojenicos que atuam mais intensamente sobre o figado. É certo que, dadas as condições especiais de estrutura da tireoide, constituída de numerosas vesiculas, a verificação do parasito poderia ser difficil; e ainda poder-se-á conceber localizações parasitarias transitorias na glandula que, sendo um organo fortemente vascularizado, não constituiria séde favoravel para nela permanecer, demoradamente, o protozoario. Seja como for, ou por ação direta, ou por suas toxinas, o tripanozomo atua sobre a tireoide, levando-a á deficiencia funcional; em qualquer das hipoteses, porém, o mecanismo intimo do processo é para nós obscuro, não tendo sido, até agora, esclarecido por estudos histo-patolojicos convincentes.

Temos verificado, nos estudos anatomicos realizados, hiperplasia evidente das vesiculas tireoidianas, com hiperplasia simultanea do tecido conjuntivo intersticial; e temos ainda, em algumas autopsias, podido notar retenção notavel do coloide no interio

das vesiculas, o que parece indicar aproveitamento deficiente deste ou talvez a impossibilidade anatomica de sua passagem para a corrente circulatoria. Será essa ultima a razão dominante dos sinais de deficiencia funcional da glandula? Podemos, neste momento de nossos trabalhos, afirmar, de modo decisivo, que o parasito se localiza no parenquima da glandula tireoide; localiza-se neste, como em outros organs afetados, sob o aspeto de corpusculos leishmaniformes.

No ponto de vista clinico é muito maior a evidencia dos fatos: O mixedema das formas agudas não constitue fenomeno isolado; ao contrario, figura em todos os casos clinicos e positivamente é parte integrante da sintomatolojia nesta primeira fase da molestia. E poderemos, no estado atual dos conhecimentos de fiso-patolojia geral, compreender a síndrome nestes casos, sem admitir ação especifica do parasito sobre a glandula tireoide? Este hipotireoidismo das fórmas agudas, de grande constancia, indica, de modo decisivo, a participação da glandula tireoide nos processos patojenicos da tripanozomíase; sinão, como interpretar os fatos? Poder-se-á apresentar o argumento seguinte: existe, na zona onde grassa a tripanozomíase, certa condição de mioprajia tireoidiana hereditaria; esta, na ocorrência da molestia, seria apenas agravada, e daí resultaria evidenciar-se o mixedema. Contra esse raciocinio, puramente teorico, devemos alegar a ausencia de agravação daquela mioprajia glandular por outras molestias que grassam na zona: malaría, ancilostomose, pneumonia, febres exantematicas, etc.. Só a tripanozomíase é capaz de despertar aquele hipotireoidismo latente? Nesse caso a tripanozomíase tem sobre a glandula a ação específica que admitimos e então, em boa lojica, dispensando a hipotese arbitraria e ficando no dominio exclusivo dos fatos, nos parece mais razoavel compreender o hipotireoidismo como função exclusiva da tripanozomíase. É a isso que nos força a apreciação razoavel dos casos moribidos.

Nas fórmas agudas da tripanozomíase figura, portanto, como síndrome frequente,

senão constante, o mixedema. A ilação natural desse fato de ordem clínica é que ha interferencia da glandula tireoide, pela deficiencia funcional, no quadro morbido. Eis o que nos ensina a observação clinica: Isso, porém, não importa em confusão da tripanozomiose, em sua modalidade aguda, com os sintomas característicos do mixedema e do bocio endemico. Observámos o mixedema na quasi totalidade dos casos clinicos agudos da molestia e o referimos na sintomatolojia; além dessa síndrome, porém, outras ai figuram para caracterizar a molestia e para diferenciala, com absoluta nitidez, de qualquer outra entidade nosologica. Mesmo para aqueles que, colocados no ponto de vista de doutrinas, possam recusar a ação especifica do tripanozomo sobre a glandula tireoide e queiram fazer do mixedema, nas formas agudas, uma condição simultanea, mesmo para os que considerem a infiltração mixedematosa de nossos doentes consequencia duma mioprajia glandular apenas agravada; mesmo assim, outros elementos existem para individualizar a tripanozomiose em sua primeira fase evolutiva.

De modo que, referindo o mixedema nas formas agudas, nós nos colocamos no ponto de vista clinico exclusivo, sem prejudicar de concepções teoricas relativas á etiolojia do bocio endemico. Estivessemos em erro, quando concluimos sobre a etiolojia do bocio, e ainda assim teriamos de referir, na descrição dos casos clinicos agudos, o mixedema como sinal dos mais predominantes.

Porque a atenuação do mixedema quando desaparecem os elementos agudos da infeção? É possível, para interpretar este fato de observação quasi constante, admitir varias hipóteses: reação do proprio tecido glandular, compensando, pelo desenvolvimento de novas vesículas, a deficiencia funcional do orgam; ou então os processos inflamatórios agudos, ligados principalmente á fenomenos para o lado da circulação da tireoide, constituiriam a razão capital da retenção do coloide, e, atenuados aqueles processos, o coloide teria livre curso, indo assim exercer seu papel no metabolismo organico. E, si quizessemos ir

além no terreno de conjecturas, poderíamos ainda referir a possibilidade de processos compensadores, atribuíveis a outros aparelhos do sistema endocrínico; devemos, porém, confessar, analisando esses fatos clinicos, que a interpretação depende de novos e mais minuciosos estudos relativos á histo-patolojia da tireoide.

A esteatose, mais ou menos intensa, localizada em diversos organs, constitue processo dos mais acentuados nas formas agudas da tripanozomiose. No figado, principalmente, esse processo assume proporções de maior intensidade, comparavel á que se observa nas molestias por exselencia esteatosantes; e, como paralelo bastante exato, podemos adoptar o figado na febre amarela, cuja degeneração gordurosa em nada excede a que temos verificado em casos agudos da tripanozomiose. É um verdadeiro figado camurça, no qual todo o tecido se apresenta atinjido pela mais intensa esteatose. Apesar disso, dessa degeneração consideravel do orgam, nele, em casos humanos pelo menos, nunca verificámos as localizações parasitarias encontradas em outros tecidos; e, dada a ausencia de parasitos, a intensidade do processo degenerativo só pode ser explicada pela ação de toxinas, que ai tenhã m atuada de modo excepcionalmente energico.

Na expressão clinica da molestia os sinais reveladores dessa esteatose hepatica, que se deveriam salientar, veem confundidos na sintomatolojia geral das formas agudas, não sendo possível, muitas vezes, especificalos nitidamente.

Entre as localizações do *Trypanozoma cruzi* nos organs e sistemas, figura, como daquelas de maior importancia patojenica, a verificada na fibra cardiaca.

Penetrando na celula do miocardio, o protozoario ai se multiplica, e constitue deste modo as grandes aglomerações parasitarias difundidas por todo o musculo cardiaco. Na patojenia da molestia é este um dos processos de maior relevancia: dele resultam modalidades clinicas bem determinadas, nas quais predomina a síndrome cardiaca. É esta uma das localizações constantes do flajelado;

pelo menos, sempre a verificámos em todas as autopsias de casos agudos e em grande numero de formas crónicas. (Est. 4, fig. 1). E, por outro lado, na experimentação em animais, desde as fases mais recentes da infecção, o musculo cardiaco se apresenta parasitado. Assim sendo, é bem de compreender a presença de sinais para o lado do miocardio, em todos, ou na grande maioria dos casos da molestia, não importa a forma clinica em que os tenhamos classificado.

Nesse aspecto excepcional da tripanozomiose, caracterizado pelo ataque do protozoario ao proprio elemento anatomico que no organo constitue o *substratum* essencial da função, vamos encontrar vasto cabedal de indicações aproveitaveis para o esclarecimento da physio-patologia cardiaca. Reconhecida a natureza exata da alteração de função, estudada a semiotica do fenomeno cardiaco, poderemos, desde logo, referir sua patojenia á condições anatomicas constantes, facilmente verificaveis nas necropsias desta molestia; e, deste modo, poderemos estabelecer a relação immediata entre o fenomeno morbido e sua causa, o que virá trazer grande luz, na generalização possivel, a muitos problemas obscuros da physioojia patolójica do coração. Acresce ainda a alta hierarquia biologica do parasito, com a relativa facilidade da tecnica applicavel a seu estudo, para melhor fundamentar a relevancia desse capitulo da molestia, onde o interesse da ciencia abstracta só se mede pelo alcance pratico das noções que aí podem ser adquiridas. Nas necropsias de formas agudas da tripanozomiose o dr. GASPARE VIANNA verificou a destruição da celula cardiaca, que fica muitas vezes reduzida á membrana, em cujo interior permanecem retidos os parasitos; ou então a membrana da fibra pode romper-se, escapando os corpusculos leishmaniformes para o tecido intersticial. Neste são observados processos inflammatorios intensos, difundidos por toda a espessura do miocardio. Em algumas de nossas necropsias a miocardite tem sido verificada nos graus de maior intensidade e traduz-se não só por alterações da celula cardiaca, mas principalmente por pro-

cessos para o lado do tecido conjuntivo, com hiperjenese das celulas fixas, infiltração de celulas redondas, etc.: As modificações do tecido intersticial se apresentam, ás vezes, tão intensas nesta miocardite que a estrutura geral do musculo fica inteiramente modificada. Temos ainda, na maioria dos casos agudos de terminação letal, observado pericardite, mais ou menos acentuada, algumas vezes com derrame abundante na cavidade serosa. Esta pericardite, em grau variavel, constitue tam' em processo patolójico quasi constante da tripanozomiose, e faz parte da poliurrominite que é umas das características anatomicas da molestia. O liquido do pericardio, ás mais das vezes amarelo citrino, apresenta-se, ás reações, como verdadeiro exsudato.

Na sintomatolójia das formas agudas, essas alterações do musculo cardiaco se expressam em fenomenos intensos e sempre progressivos de insuficiencia do organo. A tensão arterial é sempre muito baixa, o numero de pulsações elevado e não obedece, nos casos graves, a qualquer relação com a curva termica. Não raro, o obito se verifica em condições que fazem lembrar o colapso cardiaco: o doente, neste aspecto, parece morrer pela fraqueza do musculo, devido ás alterações anatomicas nele ocasionadas pelo parasito. E será essa, na maioria dos casos letaes, a razão immediata da morte?

Pouco provavel acreditamos essa ultima hipotese: as formas agudas da molestia representam septicemias de alta virulencia, com processos patojenicos diversos, localizados em sistemas e organs distintos, muitos deles de função essencial á vida; e, deste modo, quando verificamos, simultaneas com as alterações cardiacas, aquela dejeneração profunda do fígado e processos inflammatorios intensos para o lado das meninges e do sistema nervoso central; quando as autopsias demonstram grandes alterações de diversas glandulas de secreção interna, como sejam as capsulas suprarenaes, e a tireoide, etc.; quando assim é, seria difficil determinar, com segurança, a causa immediata da morte. Mais lojico, nesse caso, é admitir, na maioria das vezes, a con-

correncia de varios processos patojenicos, conducentes ao aniquilamento de funções imprescindíveis á vida. E si existe, como deve existir, na razão immediata do obito um processo dominante, nem sempre este poderá ser reconhecido no conjunto de graves alterações funcionaes que constituem o quadro clinico final.

Como expressão clinica da miocardite, nas fórmãs agudas, observamos o enfraquecimento progressivo e rapido do miocardio, não raro conduzindo ao colapso cardíaco; faltam aí, porém, aquelas perturbações notaveis do ritmo que caraterizam as fórmãs crônicas da molestia. Nestas, como veremos, os fenomenos de aritmia cardíaca dominam muitas vezes a sintomatolojia. Entretanto, para o lado da fibra cardíaca, o processo histopatolojico, nas fórmãs agudas e crônicas, é identico, sendo tambem identicas as condições parasitarias. O que varia, nos dois casos, é a reação inflamatória do tecido intersticial, que nas fórmãs recentes da molestia se apresenta aguda, constituída de infiltração de celulas redondas e grande hiperjenese das celulas fixas; ao passo que, nos doentes crônicos, predomina uma esclerose difusa do miocardio, que carateriza a miocardite crônica.

Aí a razão da ausencia de extrasistoles e de outras alterações do ritmo nos casos agudos da tripanozomiase? Ou melhor será, de acordo com dados valiosos, compreender a ausencia de aritmias nas fórmãs agudas como consequencia da alteração profunda do musculo, com esgotamento de algumas das funções essenciaes da celula, daí resultando o unico sinal semiotico possível, a taquicardia progressiva, com a queda notavel da tensão arterial? Isso bem se harmoniza com fatos repetidos de observação clinica, nos quais as alterações do ritmo, antes muitas vezes verificadas, desaparecem nas fórmãs crônicas quando ocorrem incidentes de assistolia, seja esta transitoria ou terminal.

Vamos acompanhando doentes com profundas alterações do ritmo, durante anos; muitos deles apresentam fases de hipo ou de assistolia periodicas e, na ocorrencia destas, os fenomenos de aritmia desaparecem, pas-

sando a dominar a cena sinaes expressivos do enfraquecimento profundo do miocardio, em eminencia de esgotamento terminal: taquicardia, tensão arterial baixa, pulso miseravel, etc., constituem então os sinaes dominantes para o lado do aparelho circulatorio. Aliás, não é exclusivo da tripanozomiase essa variante de aspeto da síndrome cardíaca, nas crises de assistolia: em casos de aritmias attribuiveis a processos etiopatojenicos diversos a mesma alteração da síndrome se verifica. Quando, pelo crecido numero de sistoles cardíacas, não importa a razão que as determine, aumenta de modo consideravel a velocidade da corrente circulatoria, as extrasistoles, antes frequentes, se mostram raras ou desaparecem.

Ha, no caso da síndrome cardíaca na tripanozomiase, outro ponto que acentuar: as fórmãs agudas são, na maioria das vezes, verificadas em crianças; ora, na infancia as aritmias em geral, e especialmente as extrasistoles ou sistoles prematuras constituem sinal bastante raro nas alterações do miocardio. Essa dependencia entre a idade do individuo e as variantes da alteração do ritmo, talvez existente em outros processos, não pode ser admitida aqui e não pode ser admitida porque, em primeiro lugar, temos observado na infancia, em crianças de 6 e 8 anos de idade, todas as alterações do ritmo, inclusive sistoles prematuras e extrasistoles e até pulso lento permanente; além disso, já referimos que nos adultos, com extrasistoles abundantes, estas desaparecem nos momentos de agravação maior da síndrome cardíaca, quando a força de reserva do orgão vae prestes a se esgotar.

Sendo assim, julgamos que a diversidade de expressão semiotica da síndrome cardíaca, nas fórmãs agudas e nas crônicas, é função exclusiva da diferença nos processos anatomicos dos dois casos. Esta conclusão, aliás, é corroborada pela frequencia, nos doentes crônicos adultos, de alterações do ritmo, com raridade do sinal nas fórmãs crônicas em crianças.

As ultimas constituiriam, no ponto de vista do processo histopatolojico do miocar-

dio, fases de passagem entre as fôrmas agudas e as crônicas definitivas.

Nos adultos os processos anatomicos do musculo cardiaco, estabelecidos em esclerose intersticial mais ou menos progressiva, oferecem *substratum* propicio ás alterações do ritmo; ao passo que, nas fôrmas agudas e nas crônicas recentes, a reação inflamatória aguda ou, no 2º caso, essa reação atenuada, se espessa antes pelos sinais de enfraquecimento do organo.

Nem significa esse raciocinio que nas fases de hipo ou de asistolia dos doentes crônicos o miocardio, onde permanecem os parasitos, apresente processos inflamatórios agudos. Os doentes crônicos da fôrma cardiaca que temos autopsiado, todos apresentam esclerose difusa do miocardio, processo inflamatório crônico que bem se distingue dos observados nos casos agudos; pelo que devemos atribuir o desaparecimento aÍ das extrasistoles e de outras alterações do ritmo á mesma causa do fenomeno em miocardites de outra natureza. E' ainda o esgotamento do musculo cardiaco, de cujas celulas tenham desaparecido, talvez, algumas das funções essenciaes, causa dessa variante na expressão semiótica da síndrome cardiaca; aqui, porém, o processo histo-patológico é de natureza crônica e a intensidade de reações muito menor do que a verificada nos casos agudos.

O sistema nervoso central, nas fôrmas agudas da tripanozomíase, é muitas vezes séde de processos patojenicos de grande intensidade. Nas meninges e na substancia nervosa central, encefalica ou medular, verificam-se então reações inflamatórias agudas, das quaes resulta uma síndrome nervosa, predominante no quadro sintomatico. Os casos agudos dessa natureza apresentam gravidade excepcional, morrendo quasi sempre os doentes; pelo que, dada a constancia aÍ do prognostico letal, julgámos acertado distinguir, nas fôrmas agudas da molestia, dois grupos de fatos clínicos: num deles incluímos os doentes com manifestações meningo-encefalicas, o outro compreende os casos agudos nos quaes o sistema nervoso escapou á ação do parasito.

A síndrome nervosa é aqui constituída principalmente, como veremos estudando as fôrmas agudas, pelos elementos de menínjite aguda cerebral ou, talvez melhor, meningo-encefalite. Os sinais de processos inflamatórios meninjeanos, ora se apresentam em sua totalidade, ora são observados parcialmente; e tambem os fenomenos expressivos de reação do cortex cerebral mostram-se muito variaveis nos diversos casos clínicos. Algumas necropsias têm trazido o esclarecimento patojenico da síndrome nervosa nas fôrmas agudas da tripanozomíase: Resulta esta síndrome, de um lado, das localizações parasitarias na propria substancia nervosa; quanto á reação inflamatória das meninges, onde não temos conseguido verificar o protozoario, devemos considerá-la determinada pela ação de toxinas.

E' de importancia acentuar que os processos inflamatórios das meninges e da substancia nervosa são independentes.

A encefalite não se constitue aqui, como de regra nas flegmasias meningo-encefalicas, por continuidade do processo meninjeano ao encefalo. Meninges e substancia nervosa reagem á parte, de modo independente, provavelmente á irritações de natureza diversas. E de fato, na substancia nervosa a flegmasia resulta de localizações bem determinadas do parasito; nas meninges, porém, as pesquisas até agora realizadas têm sido negativas quanto á verificação de fôcos parasitarios. Em algumas fôrmas agudas, nas quaes a síndrome nervosa mostra-se bem acentuada, os parasitos têm sido observados em abundancia na substancia nervosa, havendo, naqueles casos, facilidade relativa em verificar fôcos do protozoario; nas fôrmas agudas, porém, em que a síndrome nervosa é apenas apreciavel, os fôcos parasitarios no sistema nervoso central mostram-se raros, exigindo, ás vezes, demorada pesquisa sua verificação. E, finalmente, possuímos autopsias de casos agudos, em que não nos foi dado encontrar o parasito na substancia nervosa; nestes casos, aliás, não havíamos surpreendido, em vida, perturbações de grande monta para o lado do sistema nervoso. Assim, de acordo com

as observações até agora realizadas, parece razoável admitir que a substancia nervosa não constitue, de modo constante, ou pelo menos, com a constancia do miocardio, séde de multiplicação do tripanozomo; ou então o ataque ao sistema nervoso poderá ser de tal modo atenuado, a quantidade de parasitos, aí localizados, de tal modo pequena, que não figure na expressão clinica síndrome nervosa apreciavel e que não seja possível verificar a existencia do germe patojenico. De regra, como dissemos, terminam pela morte os casos agudos em que o sistema nervoso é fortemente atinjido; nas fórmias agudas, porém, em que a síndrome nervosa se mostra atenuada, verifica-se a passagem do doente ao estado crônico, modificando-se a síndrome nervosa e dela resultando alterações mais ou menos definitivas, que serão estudadas oportunamente.

Devemos concluir, em ultima analize, pela existencia de casos agudos da tripanozomiose com absoluta integridade do sistema nervoso central, integridade funcional e anatomica? E da ausencia de síndrome nervosa podemos afirmar não haver localizações do protozoario no respectivo sistema organico? Na maioria de nossas observações da fórmula aguda, nenhuma anomalia de função, pelo menos apreciavel ás pesquisas da semiótica, verifica-se para o lado do sistema nervoso; pelo que, podemos estabelecer a inconstancia da síndrome nervosa nas fórmias agudas da molestia, apenas admitida e verificada sua grande frequência. Os casos dessa natureza, com ausencia de perturbações nervosas, são justamente os de infeções mais benignas e que sempre evoluem para o estado crônico. Deles possuímos exemplos em grande numero, que todos contrastam, no ponto de vista da gravidade, com as fórmias agudas apresentando fenomenos meningo-encefalicos.

Agora, si isso indica não ser o sistema nervosa central séde de multiplicação do protozoario, não o podemos afirmar. De fato não será ilojico admitir que raros focos parasitarios, esparcos na substancia nervosa, em rejiões de baixa hierarquia funcional,

passem silenciosos, não ocasionando sinal clinico de valia. Além de que, a reação inflamatória provocada por aqueles focos poderá ser, desde o inicio, de natureza crônica, de marcha lenta, só vindo a determinar alterações funcionais posteriormente, em fases tardias da molestia.

Em todas as rejiões do sistema nervoso central, na substancia cinzenta quanto na substancia branca, temos verificado focos parasitarios e processos inflamatórios agudos deles consequentes. Nenhuma dependencia entre as localizações do protozoario e o sistema vascular; e deste fato, como veremos, resultam caracteres diferenciaes muito valiosos para a diagnose entre as alterações nervosas da tripanozomiose e as de outros fatores etiolojicos.

A celula da nevrogliã, segundo multiplas verificações, constitue a séde inicial do protozoario; nela, provavelmente ainda flajelado, penetra o parasito e multiplica-se, sob a fórmula de corpusculos arredondados, no interior do plasma (Est. nº 4, figs. 3 e 4). Deste modo, pela multiplicação do parasito, a celula é destruida, ficando livres os corpusculos leishmaniformes. Estes, por divisões binarias sucessivas, continuam a crescer em numero, constituindo aglomerações de muitas unidades (Est. nº 4, fig. 2), isoladas na substancia nervosa. A infiltração leucocitaria inicia-se, muitas vezes, quando os parasitos ainda se encontram no plasma da celula de nevrogliã, e, neste caso, a celula parasitada é observada entre os elementos redondos que constituem o foco de infiltração; não raro, porém, só depois de libertados os parasitos, de destruida a celula de nevrogliã, verifica-se a infiltração de leucocitos.

Nos focos leucocitarios assim constituídos, quando recentes, encontram-se ainda parasitos; estes, porém, vão desaparecer, restando em seu lugar os elementos anatomicos da infiltração. É curioso referir que, até agora, mesmo em casos agudos, cujo sistema nervoso mostrava-se abundantemente parasitado, não temos conseguido observar o protozoario no interior das celulas nervosas. A celula da nevrogliã é sempre o elemento

anatomico preferido pelo flajelado. E explicará esse fato a situação de tal célula no tecido conjuntivo intersticial, mais proxima, por isso, dos vasos sanguíneos? Escapando da corrente circulatória, os tripanosomas, pela tendencia biologica neles dominante, abrigam-se ao primeiro elemento anatomico, a célula de neuroglia, que lhes oferece condições propicias de vida.

Na medula, tanto quanto em todas as regiões do encefalo, temos verificado localizações do protozoario, na substancia branca periferica e na cinzenta central. O processo histo-patolójico inicial é aqui o mesmo; a célula de neuroglia constitue o elemento parasitado em primeiro lugar, organizando-se os focos de infiltração leucocitaria de modo identico ao observado no encefalo. Apesar disso, das localizações parasitarias na medula, não temos conseguido caracterizar uma síndrome medular distinta, na expressão clinica das formas agudas; e, aliás, é razoavel que assim seja, porquanto a mais elevada hierarquia funcional do encefalo determina predominancia, no quadro clinico, dos sintomas que expressam as profundas alterações inflamatórias nele verificadas.

As meninges, encefálicas e medulares, em que não temos conseguido verificar localizações do protozoario, nem por isso escapam á ação de processos patojenicos. Em diversas autopsias temos observado reação inflamatória intensa na aracnoide e na pia-mater, e uma leptomeningite serosa, ás vezes muito acentuada, constitue fato constante nas formas agudas com manifestações nervosas.

O sistema muscular estriado é séde de localizações prediletas do tripanosoma. Em animaes de laboratorio GASPAR VIANNA evidenciou este fato, e estabeleceu ser a fibra muscular um dos elementos anatomicos preferidos pelo flajelado, quando na condição de histo-parasito. No homem, os musculos estriados constituem sistema organico dos mais parasitados; neles, em todas as autopsias, não importa a forma clinica da molestia, temos verificado o protozoario, sempre em relativa abundancia. Ai, nas grandes massas que representam os musculos da vida de re-

lação, o protozoario encontra abrigo dos mais propicios, podendo permanecer durante longos anos, sempre localizado no interior da fibra estriada.

Temos praticado autopsias de doentes, cuja infeção inicial datava seguramente de 20 ou mais anos anteriores, encontrando musculos estriados, de diversas regiões, com grande numero de protozoarios leishmaniformes. E podemos mesmo estabelecer como constante está séde de localização do flajelado; como constante e como daquelas em que mais abundam os parasitos, ai muitas vezes verificados, mesmo quando negativas as pesquisas em outros sistemas, inclusive o miocardio. E, entretanto, dessa localização do protozoario nada resulta de importancia como anomalia funcional: nenhum sinal morbido é verificado para o lado dos musculos, nem mesmo qualquer grau de atrofia que poderia resultar da destruição de fibras parasitadas. A razão desse fato estará, talvez na immensa quantidade de elementos anatomicos identicos, de modo que a função do orgão não é atinjida pelo desaparecimento daquelas fibras em que se localizou o parasito; ou ainda, da própria natureza desse sistema organico resulta fraqueza de reações morbidas, passando estas mais ou menos silenciosas, inapreciaveis no conjunto de outros sinais de maior relevancia. Seja como for, uma síndrome muscular não se evidencia na tripanosomiase, apesar de serem os musculos estriados constantemente parasitados.

Entre os sinais clinicos das formas agudas figuram, com alguma frequência, reações inflamatórias para o lado dos olhos. As conjuntivites podem ser observadas; mais característica, porém, reproduzindo sinal verificado nas infeções experimentais, é a queratite, uni ou bilateral. Desta, pela ocorrência de panofthalmias secundarias, pode resultar a perda do globo ocular, conforme tivemos oportunidade de observar. Muito frequente na sintomatolójia dos casos agudos é também a fotofobia, não raro persistente e trazendo grande sofrimento ao doente. Qual o fundamento destas alterações oculares? Não possuímos, até agora, estudos minuciosos que

esclareçam os fatos aqui referidos; e nem mesmo as localizações do parasito no globo ocular, muito prováveis, foram verificadas. Desse assunto daremos, mais oportunamente, as noções que forem adquiridas.

Outra localização bem verificada do protozoario é a que tem lugar nos órgãos genitais, do homem e da mulher. Nos testiculos temos encontrado focos parasitarios em abundancia variavel, tanto nas fórmãs agudas quanto nas crônicas da molestia. Do mesmo modo nos ovarios, em casos agudos, já tivemos oportunidade de verificar a existencia de corpusculos leishmaniformes. Aliás tambem nos animais de laboratorio essas localizações nos órgãos genitais são constantes, não sendo raros os casos em que é notavel a quantidade de parasitos nos testiculos de cobaias, coelhos, etc..

No homem, consequencia do ataque do testiculo pelo parasito, é observada, orquite na fórmãs agudas. Essa orquite constitue fato morbido ás vezes de grandes duração, persistindo depois de atenuados os outros elementos agudos da molestia.

Expressando reações inflamatórias dos ovarios, nas fórmãs agudas, nada possuímos em nossas observações clínicas; convem, porém, acentuar que no sexo feminino, só em crianças de baixa idade, antes da puberdade, temos verificado infecções agudas. Pelo que, não poderiam ser de grande monta, ou pelo menos, não se poderiam exhibir com evidencia, as alterações funcionais dos órgãos genitais.

Como fato de observação rara podemos aqui registrar processos cutaneos nas infecções agudas. Em um de nossos doentes tratava-se de maculas escuras, de aspeto bastante orijinal, intercaladas de pequenas vesículas eritematosas, cheias de serosidade. Em outro fato havia na pele placas gangrenosas, que se destacaram deixando á descoberto os tecidos sub-adjacentes. O doente desta observação ultima faleceu, não tendo sido possivel praticar a autopsia.

Destas determinações cutaneas do parasito, respeito á patogenia, nada podemos adiantar: só constatámos os fatos, sem que

pudéssemos chegar a resultados em pesquisas executadas com o fim de os esclarecer.

Referimos, como ai ficam, em traços gerais, os processos patojenicos nas fórmãs agudas da tripanosomiase; vamos proceder de modo identico na analize das fórmãs crônicas.

Atenuados ou modificados os elementos morbidos que caraterizam as infecções agudas pelo tripanosoma, desaparecida a reação termica e não mais verificaveis flajelados no sangue circulante, nem por isso terá cessado a ação dos processos patojenicos. A cura espontanea, limitando-se a evolução morbida, dos casos que escapam á morte, ao periodo agudo, não se verifica; pelo que todos os infetados sobreviventes pasam á condição de doentes crônicos. Além disso, a tripanosomiase segundo observações bem demonstrativas, que possuímos, pode apresentar-se, desde o inicio, com o aspeto de infecção crônica, sem os grandes sintomas tumultuosos das fases agudas. Isso acontece, ás mais das vezes, nos adultos, recémchegados em zonas contaminadas. Neles a primeira fase da molestia poderá ser revelada apenas por elevações termicas transitorias, por estado subfebril que muitas vezes escapa á apreciação clinica; ou mesmo nenhum elemento agudo é observado, vindo, aos poucos, aparecendo os sinais que denunciam as infecções crônicas.

Na expressão clinica da tripanosomiase crônica melhor se evidenciam e se definem as grandes síndromes, que traduzem lesões anatomicas e localizações parasitarias nos diversos sistemas organicos. daquelas síndromes algumas predominam de tal modo na sintomatologia geral da molestia que lhe dão fisionomia especial e bem fundamentam a distinção de fórmãs clínicas diversas. Foi esse o criterio que nos aproveitou, quando, nas primeiras publicações, sistematizamos a doença crônica nas seguintes fórmãs: pseudo-mixedematosa, cardiaca, nervosa, supra-renal, formas crônicas com incidentes agudos e manifestações paratripanosomicas. Devemos hoje, pelos ensinamentos duma observação mais demorada e



pela análise minuciosa de grande numero de casos, interpretar de modo diverso as variantes da molestia, ou, pelo menos, sistematizá-la com outros fundamentos. É deste modo que conservaremos as fórmulas cardíaca, nervosa e suprarenal, definidas pela existência de síndromes clínicas bem salientes.

As fórmulas pseudo-mixedematosa e mixedematosa devem desaparecer. Na primeira ficavam incluídos aqueles doentes com sinais leves de hipotireoidismo e a segunda compreendia os enfermos em que a insuficiência glandular era mais acentuada. Representam os casos do primeiro grupo infeções relativamente recentes, nos quais os grandes processos patojénicos apenas se iniciaram, não tendo ainda ocasionado as alterações anatómicas profundas, determinantes de síndromes clínicas definitivas; de modo que, no ponto de vista evolutivo, podemos considerar os casos desta natureza como fórmulas de passagem, indeterminadas portanto em sua fisionomia clínica. Apenas atenuados, nas fórmulas agudas, os elementos que as caracterizam, passam os doentes para uma condição crônica em que faltam ainda as grandes síndromes dos casos antigos. Só predominam aí sinais leves de insuficiência tireoide. No ponto de vista de alterações funcionais, essa condição, porém, que representa a continuidade de elementos morbidos acentuados na fase aguda, vai aos poucos experimentando modificações sensíveis, de modo a quasi desaparecer, no fim de algum tempo. Por outro lado, algumas das síndromes notáveis na molestia, como a cardíaca e a nervosa, já esboçadas neste período das fórmulas crônicas, vae melhor se acentuando e acabam por dominar a feição clínica do doente. Assim, porque representam os pseudo-mixedematosos fórmulas clínicas de passagem, devidas a processos patojénicos ainda em evolução e, sobretudo, sendo aí transitória essa hipofunção glandular que nos servia para caracterizar o aspeto clínico, pensamos acertado abandonar a denominação anterior. Melhor definindo os casos dessa natureza deles faremos a *fórmula crônica indeterminada*, para

indicar a ausência de síndrome clínica predominante.

Defeituosa julgamos também a denominação de *mixedematosa* para uma fórmula clínica da molestia. Não têm, é certo, o valor decisivo das anteriores as objeções que devemos agora apresentar contra a existência dessa fórmula crônica: não têm o mesmo valor porque o mixedema, ás vezes bem acentuado em alguns raros doentes, constitue condição permanente, quando não seja modificado pela opoterapia específica. Apesar disso, a denominação é má, em primeiro lugar porque só define um elemento variável; e depois, a expressão mixedema tem em patolojia um valor bem determinado, traduzindo, ás mais das vezes, uma condição morbida total, em que a patojenia exclusiva se resume na atireoidia ou no hipotireoidismo. Ora, na tripanosomíase a insuficiência tireoideana é sómente um dos elementos da molestia e não constitue, por si só, a entidade nosológica. Agora, si ao em vez de mixedematosa denominarmos *fórmula hipotireoideana* o grupo de fatos clínicos com insuficiência acentuada da tireoide, teremos definido um elemento duravel e evitaremos o inconveniente de interpretações arbitrárias. Claro está que nos colocamos, admitindo essa fórmula clínica, no ponto de vista de nossa opinião pessoal relativa á afeção da tireoide na tripanosomíase. Seria inexistente esta fisionomia da doença para aqueles que, na insuficiência daquela glandula, possam ver elemento apenas simultaneo.

Não julgamos persistente, como grupo clínico distincto, a fórmula crônica com exacerbações agudas. Temos, no continuar de nossos trabalhos, verificado a incidencia de fenomenos agudos, especialmente de reacções termicas, em todas as fórmulas crônicas. Sendo assim, parece mais acertado interpretar os casos desse grupo sob o critério fundamental das grandes síndromes, apenas referindo a occorrença transitória de manifestações agudas. Estas, aliás, devem traduzir aqui, como em outras doenças crônicas, crises passageiras, em que o parasito, invadindo a corrente circulatória, leva o doente ao estado

septicêmico, sempre atenuado, comparavel ao da fase inicial da infecção.

Dos casos de infantilismo, de bocio antigo, de cretinismo e de outras condições morbidas mais ou menos indeterminadas, havíamos constituído um grupo clinico sob a denominação de fenomenos *meta-tripanosomicos*. Hoje preferimos excluir da sistematica qualquer assunto passível de objeção; e tudo quanto oferece campo a diverjencias de doutrinas ficará á parte, discutido como problemas anexos á historia clinica da molestia. Sob este aspeto passamos agora a considerar o bocio, o infantilismo, o cretinismo e outras condições morbidas consequentes de processos distroficicos determinados pelo tripanosoma.

Nas fórmias cronicas da doença, atenuadas ou modificadas em seu mecanismo essencial, vamos encontrar os mesmos processos patojenicos das fórmias agudas; pelo que, na sintomatolojia não poderemos verificar alterações funcionais inteiramente novas, senão modalidades daquelas que caracterizaram a primeira fase da infecção. As grandes sindromes das fórmias agudas aqui se continuam, agora fixadas em elementos definitivos, que caracterizam fisionomias clinicas bem definidas.

Vamos referir os processos patojenicos mais importantes na doença cronica: os sistemas organicos aqui afetados, ou seja pelas localizações do protozoario ou pela ação de toxinas, são os mesmos atinjidos nas fórmias agudas.

As alterações do miocardio constituem, tambem nas fórmias cronicas, processo histopatojenico dos mais predominantes. Nas necropsias de casos cronicos os parasitos são observados com muita frequencia no musculo cardíaco; aí, porém, o numero deles nem sempre é grande, o que ás vezes dificulta a verificação, autorizando considerar de pouco valor os resultados negativos. Acreditamos mesmo que as localizações no miocardio sejam constantes nos doentes cronicos, não importa a fisionomia clinica do caso, e pensamos deste modo em vista da predileção notavel do protozoario pelo musculo

cardíaco, no homem e nos animais. E o numero diminuto de parasitos constitue a razão unica de não ser ele, algumas vezes, verificado em cortes histolojicos. Nos doentes cronicos em que os sinais cardiacos predominam, neles, ás mais das vezes, o protozoario é observado em quantidade maior no miocardio e são ai tambem mais intensas as reações inflamatórias do orgão. Estas, aliás, são verificaveis ainda nas autopsias das fórmias cronicas em que a síndrome cardíaca se mostrava, em vida, das mais salientes.

Os parasitos ficam localizados, nas fibras cardiacas, em grandes aglomerações encerradas no interior do elemento anatomico e limitadas pela sua membrana; quando esta se rompe, o que frequentemente acontece, os protozoarios caem no tecido intersticial. Apreciaveis são alterações da celula cardíaca, ás vezes destruida em totalidade, dela restando apenas a membrana externa e não raro o nucleo ou nucleos, estes comprimidos pelos parasitos contra a face interna da capsula celular; mais notaveis, porém, se apresentam aqui os processos reacionaes no tecido intersticial, onde uma esclerose difusa é sempre verificavel, com hiperplasia ás vezes consideravel dos elementos conjuntivos.

Os processos histo-patolojicos são constantes e sempre mais intensos para o lado do miocardio; não raras, entretanto, são as reações do pericardio, onde temos verificado placas inflamatórias localizadas e, de outras vezes, uma pericardite difusa. Tambem frequente é a presença de liquido, com as reações de exsudato, em quantidade ás vezes grande, na cavidade da serosa. Este liquido, em nossas autopsias, tem apresentado a coloração amarelo-citrina, nunca hemorragico ou purulento.

O volume total do coração mostra-se sempre aumentado, ás vezes de modo consideravel, especialmente nos casos clinicos de síndrome cardíaca acentuada. Em casos de asistolia mais ou menos rapida temos verificado, algumas vezes, dilatação consideravel do ventriculo direito. Como fatos isolados devemos referir a verificação, na autopsia dum caso de morte subita, da ruptura do

ventriculo direito, cuja parede apresentava uma pequena fenda de 2 ou 3 centímetros de comprimento; e, em autopsias da forma cardiaca, algumas nas quaes a parede do ventriculo direito apresentava-se, em 2 ou 3 rejões, adelgaçada de tal modo que era possivel comparar a espessura do musculo á duma folha de papel. Estas ultimas verificações, realizadas antes que houvesse sido observada a rutura do ventriculo, deixavam, desde logo, admitir a possibilidade do ultimo fenomeno. Pela ação do parasito dá-se verdadeira clivaje do musculo, e, sendo assim, as rupturas do órgão talvez constituam incidente frequente na doença, o que não nos autoriza afirmar a ausencia de observações em maior numero.

Relacionadas com as profundas alterações do miocardio, nelas encontrando fundamento anatomico immediato, as anomalias do coração constituem uma das carateristicas mais notaveis das formas cronicas da tripanosomiase. A síndrome respetiva é á de grande complexidade e dela faremos analize minuciosa, quando estudarmos a forma cardiaca; devemos, porém, desde agora, salientar o exclusivismo de sinais semioticos expressando alteração do musculo, nada existindo que faça suspeitar, na grande maioria dos casos clinicos, lesões para o lado do endocardio ou das valvulas do coração. São cardiopatias essencialmente musculares as da molestia; nelas as funções atinjidas tem para substratum a celula do miocardio, alterada pela localização do protozoario ou desviada de seu mecanismo fisiologico pelas reações do tecido intersticial, que lhes serve de sustentaculo. Esse é um dos aspetos de maior interesse no ponto de vista da cardiopatologia: da perturbação funcional eucontrámos a causa immediata em processos anatomicos salientes, podendo assim concluir para o caso concreto e para outros similares, cuja etio-patologia constitua ainda objeto de duvida. E deste modo a fisiopatologia do coração poderá encontrar, na farta messe de noções fornecidas pela semiotia cardiaca na tripanosomiase, o esclarecimento de problemas ainda discutidos, principalmente daqueles relativos a anomalias do ritmo.

Frequentes as alterações do miocardio; constituem elas o fator preponderante da elevada letalidade que observamos na tripanosomiase. A morte é determinada, ás mais das vezes, pela falencia do miocardio, traduzindo-se o esgotamento do órgão ora em aistolia progressiva mais ou menos demorada, ora em crises rapidas de aistolia aguda, mortais em curto prazo: de qualquer modo, porém, ou seja aistolia cronica ou aguda, a condição terminal, a causa unica, ou, pelo menos, a causa inicial da síndrome circulatoria, é encontrada no proprio musculo cardiaco, nas lesões aí ocasionadas pelo protozoario.

De grande frequencia é tambem a morte subita nas formas cardiacas da molestia. Este fato constitue mesmo uma das notas mais curiosas na historia clinica dessa tripanosomiase, em cuja letalidade a cifra de mortes subitas é realmente de surpreender. Raras familias, nas zonas infestadas, deixam de referir a perda de algum ou de alguns de seus membros por esse modo. Morrem eles ás vezes ainda moços, em plena atividade, quando em estado de satisfatoria saúde aparente. Ouvimos, de pessoas dignas de fé, manifestada a surpresa pela occurencia frequente dessas mortes subitas, verificadas em individuos de media idade, em pleno trabalho; e em nossos serviços de hospital, possuimos observações de alguns enfermos que faleceram de modo quasi instantaneo. Estes, aliás, apresentavam síndrome cardiaca acentuada.

Qual a razão immediata da morte subita? Dilatação aguda do ventriculo direito, pelo esgotamento da tonicidade da fibra cardiaca, ou parada em diastole do órgão pela perda daquela função? Sincope de natureza reflexa, ligada ás condições do miocardio, ou rutura do musculo, conforme observação que possuímos? Esta ultima causa, uma unica vez verificada em nossos estudos, deve constituir processo de exceção; e nem acreditámos na hipotese de sincopes reflexas, cuja patojenia exata teria que permanecer discutivel. Mais provavel e mais de acordo com as condições anatomicas do musculo nos parece o esgotamento da tonicidade, determinando a parada subita do órgão. Com maiores minucias, em

tempo oportuno, discutiremos esse fenomeno patojenico; aqui devemos acentuar as relações bem definidas entre a intensidade de lesões histo-patolojicas do musculo cardiaco e a gravidade da síndrome clinica respectiva.

Vimos, nas fórmias agudas, expressar-se a ação do tripanosoma sobre o sistema nervoso pela ocorrência de reações inflamatórias intensas das meninges e da substância nervosa. Os casos clinicos em que tais reações se verificam constituem um grupo á parte, em vista da gravidade extrema do prognostico; e foi por isso que fizemos, nos primeiros estudos, uma modalidade clinica meningo-encefalica, para os casos em que predominam sinais reveladores de fenomenos inflamatórios das meninges e do encefalo.

Verificámos na substancia nervosa, em diversas autopsias, as localizações do protozoario; destas, indiscutivelmente, e de acordo com verificações histo-patolojicas exuberantes, constituem resultante os processos inflamatórios, cuja expressão em síndrome clinica tem sido muitas vezes observada. Em fórmias crônicas da tripanosomiase, o sistema nervoso é tambem á séde, com muita frequência, de processos histo-patolojicos que se evidenciam em profundas alterações funcionaes. Destas, em todos os aspetos de sua complexidade extrema, faremos oportunamente estudo minucioso. Veremos então atingidas as funções da motilidade, da inteliçencia, da linguaagem, etc., constituindo-se, deste modo, fisionomias diversas da fórmula clinica, em que predomina uma síndrome nervosa.

Que representam, no ponto de vista evolutivo, os processos patojenicos do sistema nervoso central, nas fórmias clinicas da doença? Sempre residuos histo-patolojicos daquelas reações inflamatórias intensas verificadas na fase aguda? Ou resultam de localizações posteriores do parasito, com processos reacionarios cronicos desde inicio, sem aqueles sinais tumultuosos que expressam inflamações das meninges e da substancia nervosa? De principio chegamos a interpretar as fórmias nervosas de acordo com a primeira hipótese; estudos mais demorados, porém, vieram demonstrar que os casos cabíveis

nesse julgamento devem constituir minoria. De fato, o prognostico das fórmias agudas, com manifestações meningo-encefalicas, é de extrema gravidade, sendo muito limitado o numero de doentes dessa condição, que conseguem escapar á morte. Quando assim é, vemos, por outro lado, serem de grande frequência os casos cronicos apresentando afeção do sistema nervoso, fato em desacordo com o anterior e que permaneceria obscuro si admitissemos fossem os processos inflamatórios cronicos do sistema nervoso sempre continuidade de fenomenos similares nas fórmias agudas.

Além de que, possuímos observações decisivas que demonstram o aparecimento tardio, em época muito posterior á fase aguda da infeção, de alterações para o lado do sistema nervoso. Doentes estudámos dessa natureza, ás mais das vezes crianças, cujas alterações da motilidade vieram surjindo de modo lento, agravando-se progressivamente, até se estabelecerem em diplegias definitivas.

Em alguns desses doentes, a fase aguda, da molestia havia ocorrido anos antes, quando a criança contava apenas mezes de existência extra-uterina; de outros o inicio da infeção fôra mais proximo, datando de um ou dois anos, e, não raro, de mezes. Em qualquer dos casos os enfermos atravessaram um periodo mais ou menos longo, com sinais diversos da molestia, sem manifestações que traduzissem processos histo-patolojicos do sistema nervoso; e nem houve, no periodo agudo, os sinais reveladores de processos inflamatórios meningo-encefalicos. Isso indica, á evidencia, que o tripanosoma pôde localizar-se nos centros nervosos em época tardia quando ausentes todos os sinais do periodo agudo; e, neste caso, o parasito, ajindo como causa irritativa permanente, determina a formação de escleroses cerebrais crônicas, clinicamente traduzidas em alterações da motilidade, da inteliçencia, etc.

Fica, deste modo, bem estabelecido que os processos inflamatórios do sistema nervoso ou representam a continuação daqueles verificados na fase aguda, o que deverá ser de ocorrência menos frequente, ou resultam

de localização posterior do protozoário, durante a fase crônica da molestia, quando talvez as condições de imunidade relativa constituem obstáculo às reações agudas do período inicial. E, aliás, nem é exclusiva da tripanosomiase essa condição patojênica da síndrome nervosa: verificamos-a também na sífilis, molestia cuja patojenia apresenta muitos aspectos similares aos da que estudamos. Na infecção luetica as grandes síndromes nervosas, expressivas igualmente de localizações do *Treponema pallidum* na substância nervosa, às mais das vezes são fenômenos tardios, iniciados em época remota da infecção primitiva. Como dos melhores exemplos desse fato temos a paralisia geral, consequência da sífilis, cuja etiopatojenia ficou bem determinada após os trabalhos exatos de NOGUCHI. Nesta síndrome tardia do luetismo vamos encontrar o treponema localizado na substância nervosa, em época remota, quando no correr de anos consecutivos nenhum sinal indicava alterações para o lado dos centros nervosos.

Só muito tarde o treponema vai afetar o tecido nervoso, e aí, a modo do que faz o tripanosoma, provoca aquelas reações histo-patológicas de marcha crônica, que constituem as características anatómicas da síndrome. E si nos casos de paralisia geral a verificação do treponema tem vindo muitas vezes evidenciar a razão etiológica do processo, o mesmo acontece em relação à tripanosomiase, sendo aqui de menor dificuldade a pesquisa do protozoário, dadas suas dimensões e fácil colorabilidade de contraste. Temos realmente, em diversas autopsias, conseguido fundamentar síndromes nervosas de casos crônicos, e temos verificado focos parasitários e processos inflamatórios dos centros nervosos; e, deste modo, definitivamente eliminamos qualquer objeção sobre a reconhecida etiologia das alterações funcionais do sistema nervoso na tripanosomiase.

É certo que nas formas nervosas antigas, cujo obito tenha ocorrido em virtude da evolução de processos patojênicos de outros órgãos, nem sempre os parasitos abundam nos centros nervosos, o que torna, não raro,

sua verificação impossível; os processos histo-patológicos, porém, são constantes e, si não conseguimos observar o tripanosoma no tecido nervoso, vamos encontrá-lo no sistema muscular, com maior frequência no miocárdio, ou em outros sistemas. De qualquer modo, embora ausente do sistema nervoso num dado momento da molestia, e presente em outras regiões orgânicas, o tripanosoma é o fator etiológico incontestável das alterações nervosas observadas.

Insistindo em melhor fundamentar a existência de alterações nervosas crônicas, exclusivamente ocasionadas pelo ataque do protozoário ao sistema nervoso central, atendemos á objeção de alguns pesquisadores que apreciam de modo diverso esse aspecto clínico da tripanosomiase. Assim é que, em recentes trabalhos sobre a etiologia do bócio endêmico, cretinismo, etc., MAC CARRISSON refere a existência de alterações da motilidade em cretinos e cêra, por isso, uma modalidade nervosa para essa síndrome de hipo-tireoidismo. Não duvidamos, nem o poderíamos fazer, do rigor de observação daquele pesquisador; e nem podemos contestar a interpretação de MAC CARRISSON aos fenômenos nervosos por ele verificados nos casos de cretinismo, que fazem assunto de suas pesquisas. Agora, o que não podemos compreender é a identificação daquele cretinismo nervoso aos casos de diplegia, idiotia, etc., dos quais fazemos a forma nervosa da tripanosomiase.

Como argumento inicial, e por si mesmo decisivo, devemos salientar que muitas de nossas observações, tanto de diplegias quanto de outras afeções orgânicas do sistema nervoso, não foram realizadas em indivíduos com sintomas, nem mesmo atenuados, de cretinismo. São doentes que, apresentando muitas vezes hipertrofia da glandula tireoide, não raro conservando a glandula com aspecto anatomico exterior normal, nada revelam que autorize neles admitir deficiência funcional profunda daquele órgão; e muito menos, a casos tais, poderia caber a classificação de cretinismo. Algumas vezes aparentemente, lesada, a glandula tireoide não se mostra

deficiente a ponto de constituir a síndrome de hipotireoidismo que seria o cretinismo; e, em muitos diplejicos, nem mesmo leves sinais de hipofunção daquela glandula podem ser reconhecidos. O que observamos nos casos clinicos é a existencia de alterações motoras ligadas a processos histo-patolojicos dos centros nervosos. Estes processos são determinados pelo mesmo fator etiolojico do cretinismo? Mas aqui não existe cretinismo em primeiro lugar; e depois, si nestes doentes temos verificado a infeção por um parasito que se localiza nos centros nervosos, ai ocasionando processos inflamatórios muitas vezes observados, porque ir procurar além, na indecisão de hipoteses patojenicas, interpretação da sintomatolojia? Não podemos compreender, nesse caso, nem mesmo incerteza de opiniões. Sobre a idiotia poderemos apresentar argumentos similares. Os casos de profunda idiotia que temos estudado, representam, em sua grande maioria, consequencia de localizações do parasito nos centros nervosos e de alterações anatomicas por ele ai ocasionadas. Não encontramos nestes doentes, ás mais das vezes, sinais de cretinismo e nem a função glandular se mostra em apreciavel deficiencia. Essa idiotia é puramente organica, bem distinta daquela que, acompanhando sinais profundos de hipotireoidismo, ou melhor, de atireoidia, mereceu de BOURNEVILLE a denominação de *idiotia mixedematosa*.

Ha, em nossas observações, simultaneas com as alterações da intelijencia que caracterizam a idiotia, outras para o lado da motilidade, da sensibilidade, etc. Nossos idiotas são, ás mais das vezes, tambem diplejicos; e essa coexistencia de fenomenos motores, sensitivos, mentaes; etc., constitue outro argumento em favor da natureza organica, devido a processos histo-patolojicos no sistema nervoso, da idiotia. Sem duvida em enfermos da tripanosomiase podemos encontrar gráus diversos de deficiencia mental ligada á hipofunção da tireoide; nestes, porém, outros sinais existem denunciando o hipotireoidismo e as alterações da intelijencia nunca atinjam a intensidade que apresenta, nesta moles-

tia, ás mais das vezes, a idiotia organica. Além de que, nos simples debeis mentaes, ou retardados da intelijencia por hipotireoidismo, a ausencia de anomalias motoras constitue, em nossa observação, elemento precioso de diagnose diferenciál, tornando bem reconhecivel a natureza da deficiencia mental.

O eminente professor KRAUSS, em recente publicação, emite opinião duvidosa sobre a existencia duma fórma nervosa da tripanosomiase do barbeiro. Os fundamentos da indecisão daquele ilustrado pesquisador coincidem, em seus traços geraes, com aqueles apresentados nos trabalhos de MAC-CARRISSON: existencia de alterações nervosas no cretinismo, onde não só a intelijencia, tambem a motilidade, a sensibilidade, e outras funções ligadas ao mecanismo nervoso podem ser comprometidas. E' essa a verificação aproximada dos estudos de SHOLZ sobre o cretinismo e não podemos contestal-a. Examinemos agora nosso caso: localizando-se nas meninges e nos centros nervosos o tripanosoma ai provoca, nas fórmas agudas da molestia, reações inflamatórias que se expressam clinicamente em sinais de meningite ou de meningo-encefalite aguda. As necropsias de taes doentes têm demonstrado, amplamente, os focos parasitarios na substancia nervosa e os processos histo-patolojicos por eles ai ocasionados.

Nas fórmas cronicas identicas verificações têm sido realizadas: nos centros nervosos, de casos clinicos em que predominavam sindromes nervosas, as necropsias mostram focos de parasitos e processos anatomicos ueles resultantes, em completa harmonia com os sintomas revelados pela semiotica. Poderemos, mesmo assim, julgar pouco fundamentadas as reiações de causa e efeito referidas como existentes entre o tripanosoma e as alterações nervosas que catarerizam a fórma clinica respectiva? Apesar de nossas verificações respeito ao parasito dos centros nervosos e aos processos inflamatórios por ele determinados, restará possivel a duvida sobre a etio-patojenia das grandes sindromes nervosas que assinalamos na molestia? Si assim fôr, não sabemos onde a evidencia e nem atinamos

com o critério exato para interpretação dos fatos em patologia.

Cumpra ainda acentuar que nem ao menos constituem os pontos discutidos anomalias patojénicas, inaceitáveis pela ausência de fenómenos similares. Não; na sífilis vamos encontrar aspectos perfeitamente comparáveis, em grandes síndromes nervosas resultantes da ação do treponema nos centros nervosos. Outras molestias infetuosas, de evolução aguda, podem também provocar reações inflamatórias para o lado do sistema nervoso central, daí resultando resíduos anatómicos que se expressam em alterações da motilidade, da sensibilidade, da inteligência, etc.. Podemos mesmo avaliar como maioria aqueles processos inflamatórios do sistema nervoso, agudos ou crónicos, atribuíveis á ação patojénica dum micro-organismo, bactéria ou protozoário. E porque duvidar dessa propriedade patojénica, tantas vezes verificada, do *Trypanosoma Cruzi*? Porque duvidar, quando justamente este protozoário apresenta a característica biológica essencial de completar seu ciclo evolutivo na intimidade dos tecidos, onde provoca reações intensas?

É de toda conveniência delimitar os fatos e bem determinar o conceito clínico e patojénico que possuímos sobre ás fórmulas nervosas da tripanosomíase. Descrevendo na molestia alterações nervosas, de nenhum modo incidimos no erro, de considerar como tais, simples feições clínicas do cretinismo; nem poderia acontecer assim, quando verificamos ausentes, de muitas observações, os sinais daquela síndrome de hipo-tireoidismo. Reconhecemos como fórmulas nervosas aqueles casos com perturbações evidentes da motilidade, da inteligência, da linguagem, etc., expressivas dos processos patojénicos nos centros nervosos. E destes a etiopatogenia vem esclarecida em diversas necropsias que justificam amplamente nossas conclusões.

Na sintomatologia geral da tripanosomíase figuram sinais que denunciam, á evidencia, processos patojénicos nas glandulas de secreção interna. Insuficiências endocrínicas acentuadas podem, deste modo, constituir a feição predominante de casos crónicos

da molestia, e nestes é possível, não raro, determinar o órgão mais especialmente atingido; ás mais das vezes, porém, o aparelho endocrínico foi simultaneamente afetado em diversas de suas unidades funcionais, daí resultando síndromes mixtas, cuja interpretação exata oferece real dificuldade. Acresce ainda, tornando mais complexos os fenómenos patológicos, a existência de correlações funcionais entre os órgãos de secreção interna. Resulta, de tais correlações, que processos patojénicos limitados á determinada glandula, constituem origem de alterações correlativas á distancia, em virtude dessa solidariedade de função entre os departamentos do aparelho endocrínico. Quando verificámos na sintomatologia sinais patognomónicos de processos numa glandula unica, bem determinada, ficamos desde logo esclarecidos sobre o substratum anatómico das anomalias predominantes; si, porém, encontramos no doente, como acontece ás mais das vezes, síndromes pluriglandulares, nesse caso permanecemos indecisos quanto ao órgão inicialmente atingido ou quanto áqueles em que evoluem atualmente processos patojénicos.

Em glandulas de secreção interna temos verificado localizações do tripanosoma, sob aspectos que lhe são habituais, na intimidade dos tecidos; e assim a razão anatómica de algumas síndromes glandulares têm sido demonstrada. daquelas localizações uma de grande interesse é a que tem lugar nas capsulas supra-renais. Nestes órgãos, em fórmulas agudas e crónicas da tripanosomíase, temos verificado a existência do parasito e, o que mais significa, temos encontrado lesões histológicas intensas. As alterações de maior monta, até agora observadas, têm constado de processos inflamatórios, agudos ou crónicos, conforme o estadio da molestia. Em doentes agudos verificámos focos de infiltração leucocitaria e outros de hemorragia, mais frequentes na zona cortical; e em fórmulas crónicas já tivemos oportunidade de verificar num caso de assistolia, focos hemorrágicos esparsos na zona cortical, esclerose difusa nesta região e também alguns focos aí de infiltração leucocitaria. Estas verificações serão

referidas, com melhores minúcias, em estudo especial.

Tanto no homem quanto nos animais de laboratório, os parasitos são encontrados nas capsulas supra-renais em aglomerações, ás vezes de grande numero de unidades, sob o aspecto de corpusculos leishmaniformes. Só os temos observado na zona cortical; e aliás a zona medular das capsulas tem sido encontrada, no homem e nos animais, com redução de volume consideravel.

Nas fórmãs agudas da molestia não distinguimos sinais, acaso existentes, que traduzam as lesões do parenquima supra-renal; e talvez assim seja porque aqueles sinais ficam obscurecidos pelos elementos predominantes duma sintomatoljia mais ou menos tumultuosa. Ao em vez disso, em fórmãs crônicas encontramos bem caracterizada uma síndrome supra-renal, de modo a autorizar sejam reunidos numa fórmula clinica, a supra-renal, os casos em que sinais daquela síndrome melhor se evidenciam. E nesse ponto temos sancionado nosso criterio pela opinião valiosa do professor MIGUEL PEREIRA, de quem nos veiu, para esse aspecto da tripanosomiase, a interpretação clinica inicial, posteriormente confirmada pelas verificações histo-patolojicas e pelas pesquisas do parasito nos órgãos supra-renais. Como justa homenagem e grande reconhecimento devemos aqui afirmar que não só devemos ao saber do professor MIGUEL PEREIRA a orientação de trabalhos clinicos; dele nos vieram também facilidades e compensações que avaliamos muito alto.

A síndrome supra-renal se expressa aqui em sinais de insuficiencia glandular; de hiper-função nada existe, que tenhamos verificado, em doentes dessa natureza.

Atribuiveis seguramente á lesões dos órgãos supra-renais consideramos a melano-dermia acentuada das mucosas e da pele, assim como uma coloração bronsçada especial de muitos doentes, expressiva de alteração do pigmento cutaneo. Em alguns casos tem sido possivel verificar essa astenia generalizada e especialmente muscular, a sonolencia exajerada, o emagrecimento rapid,

que podem também constituir, na molestia, expressão clinica de hipo-função das supra-renais; devemos, porém, acentuar a dificuldade, ás vezes encontrada, na interpretação dos ultimos sinais, que bem poderiam corresponder a processos patojenicos de outros aparelhos organicos. E essa dificuldade maior se apresenta quando sindicamos da astenia cardio-vascular, um dos elementos de maior relevo na síndrome de insuficiencia supra-renal. Nos doentes, objeto de nossos estudos, fórmãs crônicas com alterações que fazem admitir lesões das supra-renais, a cardio-astenia é sempre observada; poderemos, porém, incluí-la entre os elementos da síndrome supra-renal, quando sabemos ser ela constante em todas fórmãs crônicas da tripanosomiase e quando a temos reconhecido como devida ás alterações que o parasito determina no musculo cardiaco? Acreditamos mais na concurrencia dos dois fatores, constituindo a insuficiencia supra-renal uma condição agravante da astenia circulatoria determinada pela fraqueza do miocardio.

Seja como fór das dificuldades na interpretação de casos isolados, não podemos recusar a existencia duma feição clinica da molestia em que predomina a síndrome supra-renal; e assim é porque possuímos numero de observações que fundamentam e bem exemplificam a fórmula supra-renal da tripanosomiase. Deste aspecto da molestia será feito estudo minucioso pelo Dr. LEOCADIO CHAVES, que para o assunto voltou mais demorada atenção.

Os órgãos genitais, do homem e da mulher, especialmente os testiculos, ovarios, e utero, têm sido verificados como sede de localização do *Trypanosoma Cruzi*. Em fórmãs agudas tivemos observação de orquite, que perdurou algum tempo, depois de desaparecidos os outros elementos agudos e justamente nos testiculos temos encontrado, em necropsias, parasitos ás vezes abundantes. Nem por isso temos podido caracterizar sinais morbidos referiveis a alterações testiculares; e mesmo a orquite, observada num caso agudo, constitue fato isolado, que não autoriza incluir sinais testiculares na sintomatoljia, senão



consideral-os como de ocorrência possível.

Essa localização do parasito nos testiculos, verificada no homem e em animais de laboratorio, poderá ocasionar lesões condcentes á esterilidade ? Era de admitir que assim fosse, que a esterilização no homem pudesse resultar de processos histo-patologicos provocados pelo tripanosoma nos testiculos; até agora, porém, nossas observações parecem contrariar essa indução, e, si acaso a função geradora pode ser prejudicada na molestia, sel-o-á raramente. Isso pode indicar que as reações inflamatórias dos testiculos, ás mais das vezes, são bastante atenuadas; quando, ao contrario, houver no órgão maior intensidade de lesões, resultantes de abundancia do protozoario, nesse caso a esterilização poderá constituir consequencia da orquite, como sóe acontecer em outras molestias infetuosas.

Tambem a impotencia genital não figura com frequencia na sintomatologia, o que ainda demonstra a pouca intensidade ou a raridade de processos patojenicos nos testiculos.

Nos ovarios humanos só ume vez foi possível verificar a presença do parasito; e as reações inflamatórias, desse caso unico, eram de pequena monta. Em animais de laboratorio, os ovarios tem sido encontrados parasitados com maior frequencia e tambem mais accentuados se mostram os processos inflamatórios. Quanto aos dados fornecidos pela clinica, estes indicam a existencia de alterações ovarianas, muito frequentes, senão constantes, nos doentes que apresentam outros sinais da tripanosomíase. Estudos demorados das alterações genitais na mulher foram realizados por especialista de autoridade reconhecida, o dr. HERMENEGILDO VILLAÇA, a quem devemos noções interessantes sobre o assunto. Aquele ginecologista, após haver excluído de suas observações todas as causas de erro, afastando os casos clínicos em que outros fatores poderiam figurar na patogenia das alterações verificadas, conseguiu formular um conjunto de sinais que traduzem a síndrome ovariana dos doentes de tripanosomíase.

Ao contrario do que se passa em outros órgãos de secreção interna, nos quais predominam sinais de insuficiencia funcional, aqui, ás mais das vezes, as anomalias observadas traduzem hiper-função glandular. Entre os sinais mais salientes de hiper-ovarismo figuram a frequencia da puberdade precoce, o exajero de catamenios e a grande prolificidade nas mulheres infetadas. O inicio das menstruações aos 10 ou 12 anos é muitas vezes observado, constituindo ocorrência, talvez mais frequente, nas donzelas com sinais da molestia; e menstruações ainda mais precoces, aos 5 anos num caso e aos 6 anos em dois outros, tivemos ensejo de observar. Mais notavel é a abundancia de catamenios, em donzelas e em mulheres após uma ou multiplas concepções. As regras são em quantidade excessiva e muito prolongadas, perdurando não raro por 8 ou 15 dias; e tambem frequentemente é observada a ocorrência de 2 periodos menstruais no mez. Ao lado desse exajero existe a maior irregularidade nas menstruações relativamente á duração, etc.. Em casos nos quais essas anomalias eram mais notaveis, o dr. VILLAÇA poudé excluir, com muito rigor, a interferencia de processos inflamatórios dos órgãos genitais, capazes de as justificar. Sendo assim, na ausencia de lesões apreciaveis, seriam aquelas alterações de natureza puramente funcional?

Ainda expressivo de hiper-função dos ovarios é, talvez, o numero relativamente elevado de concepções. Sem duvida nos campos a fecundidade é sempre maior do que nos centros populosos, devido a fatores varios e discutíveis, entre eles figurando as condições de vida sadia; aqui, porém, existe uma inferioridade organica das mais accentuadas determinada pela infeção. E, apesar disso, temos observação extensa que nos demonstra a frequencia de concepções multiplas nas infetadas, mesmo naquelas cujo estado de saúde é dos mais precarios. A polinatalidade é deste modo a regra nas familias das zonas infestadas; infelizmente, porém, ai existe um fator endemico que faz da poliletalidade familiar uma condição

também frequente, mais frequente talvez do que a primeira e neutralizando o benefício social dela resultante. Essa fecundidade elevada das mulheres ligar-se-á à hiperfunção ovariana, que tem, por outro lado, como expressão irrecusável as alterações menstruais referidas? Não possuímos elementos para afirmação decisiva, pelo que apenas admitimos como possível a relação entre os dois fatos.

Das anomalias genitais, em mulheres com outros sinais da tripanosomíase, poderemos constituir síndrome ovariana de hiperfunção. Devemos, todavia, incluir esta síndrome na expressão clínica da tripanosomíase, isto é, possuímos elementos que nos autorizam encarar as perturbações ovarianas como determinadas pela ação patojênica do parasito?

É um ponto esse da patojenia que não se apresenta, a nosso conceito, com a mesma clareza de outros discutidos. Nos ovários as pesquisas do parasito têm proporcionado elementos de demonstração deficientes, o mesmo acontecendo quanto aos processos inflamatórios daqueles órgãos. Pelo que, não existem aqui, como acontece relativamente às anomalias nervosas e cardíacas, ligação imediata verificável entre a perturbação funcional e as lesões do órgão respetivo.

Mais aceitável nos parece interpretar os fenómenos ovarianos como devidos às correlações existentes entre os ovários e outras glândulas de secreção interna, especialmente a tireoide. Nos doentes em questão as alterações da tireoide foram sempre observadas: eram casos que apresentavam hipertrofia da glândula, com anomalias funcionais mais ou menos intensas, quasi sempre traduzidas em hipo-tireoidismo; e muitos dos doentes estudados, talvez a maioria, mostravam bóccios antigos, com degenerações profundas do órgão. Conhecidas as relações de antagonismo funcional entre tireoide e ovários, poderemos interpretar as alterações genitais de acordo com esta doutrina fisiológica? Resultariam simplesmente das perturbações tireoidianas, como anomalia fiso-patológica correlata, a síndrome ovariana discutida? Si assim for,

ficará ao arbitrio das opiniões relativas à etiologia do bóccio endêmico a interpretação dos fenómenos genitais dos doentes crônicos de tripanosomíase. Como, porém, sobre o assunto temos convicção bem estabelecida, incluímos a síndrome ovariana no quadro sintomático da molestia, deixando sua interpretação patojênica indecisa, até que estudos mais minuciosos possam esclarecê-la.

No útero, como tem acontecido em outros órgãos de fibras musculares lisas, o parasito foi observado em 2 autopsias, de casos agudos; nenhum sinal clínico, porém, conseguimos determinar como atribuível seguramente a essa localização e nem possuímos conhecimentos definitivos sobre os processos histo-patológicos ocasionados no órgão pela ação do parasito.

À história clínica da tripanosomíase ligam-se estados morbidos que representam consequências mais ou menos remotas dos processos patojênicos daquela molestia. Localizando-se o parasito em órgãos de função morfojênica bem demonstrada, e ajindo sobre sistemas orgânicos importantes na fase do desenvolvimento, não surpreende que a tripanosomíase, no seu quadro clínico, apresente síndromes distroficas acentuadas, de feição variável com a natureza dos processos que lhes constituem orijem.

Em unidades do aparelho endócrinico referimos a ocorrência de processos histo-patológicos, ora diretamente ligados à presença do parasito, ora à ação de suas toxinas. Além das síndromes glandulares imediatas, dali resultantes e já referidas, outras existem tardias que traduzem, de algum modo, resíduos anatómicos ou funcionais dos processos admitidos. É sob aspeto de grandes distrofias que se apresentam, ás mais das vezes, tais síndromes; e é assim devido à influencia predominante do sistema endócrinico sobre o equilibrio trófico e sobre o desenvolvimento orgânico.

Como distrofias glandulares, ligadas à tripanosomíase, consideramos o *infantilismo*, o *hipo-tireoidismo infantil adquirido* e outros estados, nem sempre facilmente classificáveis, que se traduzem numa inferioridade física e

numa deficiência mental apreciáveis. O infantilismo é, desse grupo, a condição melhor caracterizada. De grande frequência nas zonas infestadas, este infantilismo endêmico apresenta feições clínicas variáveis e graus também diversos, sendo observado, às mais das vezes, em indivíduos que revelam outros sinais da tripanosomíase.

Como classificá-lo, no ponto de vista etio-patojênico? Será uma distrofia puramente tireoidiana ou será pluriglandular? E encontramos, na análise dos processos patojênicos, elementos que autorizem incluir o infantilismo entre as síndromes tardias da moléstia?

O aspecto evolutivo da infecção e as localizações principais do protozoário fundamentam, desde logo, a ocorrência de condições distroficas, entre elas a do infantilismo. Iniciada, às mais das vezes, nos primeiros tempos de vida extra-uterina, a infecção afeta os sistemas na fase de sua organização e, permanente através todo o desenvolvimento, não poderá deixar de ocasionar alterações morfológicas de importância; tanto mais quanto dos órgãos principalmente atingidos alguns exercem função preponderante nos processos gerais de morfogenia: vimos alterações da glandula tireoide, das capsulas suprarenaes e verificámos também localizações do protozoário nos órgãos genitais.

De taes processos não devem resultar, dada sua longa permanência, perturbações intensas do desenvolvimento? Na etiopatogenia do infantilismo figuram processos infetuosos nem sempre de ação patojênica tão intensa quanto o é a da tripanosomíase. A sífilis, adquirida ou hereditaria, é uma causa irrecusavel daquela síndrome; e, pela melhor doutrina, no infantilismo luetico hereditario constituem razão predominante as alterações do aparelho endocrínico. Do mesmo modo o impaludismo, adquirido nos primeiros tempos de existencia e perdurando por largos anos, conduz a um estado de infantilismo cuja morfologia é de todo ponto comparavel á do infantilismo hipo-tireoidiano. E também a tuberculose infantil, quanto outras infecções de marcha crônica, atuando na fase do desen-

volvimento, podem figurar na etiologia daquela síndrome. Si assim é, sobram razões para admitir o infantilismo como ocorrência frequente na tripanosomíase, cujos processos patojênicos mostram intensidade pelo menos igual, senão maior, á das infecções referidas.

Além de que, a tripanosomíase, em sua fase crônica, quando o parasito definitivamente se localiza nos tecidos, atua sobre o metabolismo organico de modo permanente, sem reações tumultuosas, por tempo indefinido; e aliados estes aspectos patojênicos ás localizações do protozoário nas glandulas de secreção interna, nos centros nervosos, considerando ainda o inicio da moléstia, ás mais das vezes, nos primeiros mezes de vida, não pode surpreender, senão constituir fato de lojica irrecusavel, que alterações dístroficas figurem entre as consequências da tripanosomíase. Nem argumentamos por hipóteses: a observação clínica vem confirmar nosso ponto de vista, quando demonstra o caráter endêmico do infantilismo nas zonas de barbeiros, e quando verifica, simultaneamente com a síndrome morfológica, outros sinais da tripanosomíase.

Mais ainda: entre nossos doentes alguns existem que foram acompanhados desde a fase aguda da moléstia, ocorrida nos primeiros mezes da vida, durante alguns anos; pois bem, nestes, ao lado da evolução de outros sintomas, foi possível verificar alterações morfológicas que deles fizeram indivíduos *retardados*, no desenvolvimento físico e mental. A síndrome completa dependerá da maior intensidade do ataque infetuoso? Ou traduzem os casos de infantilismo total a ação do parasito na vida intra-uterina? Esse ponto ultimo se relaciona com a herança da moléstia, problema ainda em estudo e, até agora, sem solução decisiva. Temos, é certo, elementos que nos levam a admitir a transmissão hereditaria da tripanosomíase, o que aliás bem se acorda com a presença do protozoário nos órgãos geradores; da experimentação, porém, não tivemos ainda a necessaria prova definitiva. E dada a probabilidade da infecção intra-uterina, do embrião ou do feto, seria muito de aceitar, para os casos

mais acentuados de infantilismo, essa gênese hereditária.

Levada em conta a frequência e a intensidade das alterações tireoidianas, poder-se-ia querer ligar esse infantilismo exclusivamente á deficiência daquela glandula; cumpre porém, salientar que outros órgãos de papel verificado na evolução morfológica, entre eles principalmente os testículos, os ovários, as capsulas supra-renais, apresentam-se atinjidos, ás vezes profundamente. E sendo assim, não podemos compreender a síndrome senão como resultante da ação convergente de diversos processos, todos capazes de perturbar evolução normal do organismo. Será, pois, um infantilismo pluriglandular e, aliás, esta interpretação se nos apresenta como a unica perfeitamente harmonica com os fatos clinicos, nos quais verificámos tipos morfológicos, que se furtam á classificação de infantilismo tireoidiano puro. Pelo que, o infantilismo deverá figurar entre as consequências da tripanosomiase, como resultante de lesões do aparelho endocrínico, mesmo para aqueles que das alterações tireoidianas quiserem fazer um capitulo independente da molestia.

Condição distrofica representa tambem o hipo-tireoidismo infantil adquirido, de grande frequência nas regiões assoladas pela molestia. Neste grupo figuram crianças com sinais evidentes de deficiência funcional da tireoide. Apresentam tais doentes, ás mais das vezes, infiltração mixedematosa diminuta, generalizada ou limitada a dadas regiões, especialmente á face. Neles o desenvolvimento fisico é retardado, em desproporção com a idade, a intelligencia rudimentar, havendo em alguns absoluta parada da evolução mental; e, por outro lado, não raro encontrámos, limitadas a determinados sistemas, anomalias morfológicas que bem atestam processos distrofos. Esses retardados (*arriérés*) experimentam muitas vezes, com o tempo, melhoras apreciáveis; nunca, porém, atinjem condição organica normal, sempre permanecendo, quando nada, num estado de inferioridade fisica e mental durante toda a existencia. Embora comparáveis, sob certos aspectos, aos cretinos, a classificação de cretinos seria ina-

plicavel aos doentes desta natureza, que não apresentam os caracteres essenciais daquela síndrome. Ficam, considerado o grau de hipo-tireoidismo, muito aquém dos cretinos típicos, o que justamente constitue, pela generalidade do fato, a melhor caracteristica dessa condição na molestia.

Sobre a etiologia do bocio endemico nas regiões do Brazil assoladas pela tripanosomiase, pairam ainda indecisões no conceito de alguns pesquisadores. Constitue a hipertrofia endemica da glandula tireoide, nas zonas infestadas pela triatoma, uma consequencia da infeção? Ou representa o bocio endemico simples condição simultanea, atribuivel a outro fator etio-patojenico? É essa a questão discutivel e que absolutamente independe da concepção adquirida e formulada sobre a *fisíonomia clinica geral da tripanosomiase*. Insistimos nesse ponto: a etiologia do bocio endemico, nas zonas de barbeiro, poderá ser discutida e nossa opinião recusada, de acordo com a orientação de doutrinas; a expressão clinica da tripanosomiase, porém, o conceito que temos emitido sobre suas diversas modalidades sintomaticas, isso não oferece margem a duvidas, porque vem fundamentado nos melhores elementos de experimentação, de observação clinica e de verificação anatomica.

Vamos referir os principais argumentos que nos levam a constituir do bocio endemico, nas regiões onde grassa a tripanosomiase, uma consequencia da infeção:

No ponto de vista patojenico o argumento dominante, que, a nosso ver, tem quasi o valor duma demonstração experimental, é oferecido pelo mixedema dos casos agudos da molestia. Este mixedema, caracterizado não só pela infiltração mucoide do tecido sub-cutaneo, mas ainda pela queda de pelos, descamação epidérmica, etc., é demonstrativo do ataque do protozoario á glandula tireoide. Nem constitue ele, nas fórmag agudas, uma síndrome de exceção; é, ao contrario, um fenomeno constante, talvez muito atenuado em alguns casos, porém sempre verificavel, o que lhe dá valor maximo no ponto de vista da interpretação patojenica que

procuramos justificar. O mixedema é equivalente patológico de lesão anatômica ou de alteração funcional da tireoide; além de que, aquela lesão tem sido demonstrada em autopsias, assim como a localização do parasito que a pode determinar. Não podemos compreender razoavelmente os fenômenos fisiopatológicos dos casos agudos, senão admitindo ação específica da infecção sobre a glândula tireoide. E si assim é, si em sua fase aguda a infecção atinge, de modo mais ou menos intenso, o parênquima glandular, não nos devem surpreender as alterações consecutivas, que se traduzem em esclerose e processos degenerativos diversos, observados nos bócio crônicos. Cumpre ainda salientar que a tripanosomiase constitui uma infecção crônica de longa duração, atuando de modo permanente sobre o organismo, provocando dos sistemas orgânicos afetados processos reacionais e degenerativos diversos, conforme a natureza do tecido atingido. Nem diferem essencialmente das da tireoide as reações que se passam em outros órgãos: no fígado, na fase aguda da infecção, verifica-se esteatose intensa. Quando a molestia se cronifica e vamos, anos depois, conhecer as condições anatómicas daquele órgão, aí verificamos escleroses intersticiais que traduzem justamente reações demoradas contra uma causa irritante permanente. O mesmo raciocínio é aplicável às miocardites crônicas, resultantes de fenômenos agudos para o lado do miocárdio, ocorridos na primeira fase da infecção e duma ação permanente do protozoário sobre o músculo cardíaco. Também comparáveis às referidas são os processos histopatológicos do sistema nervoso.

Poder-se-ia alegar que o mixedema dos casos agudos apenas significa uma condição de mioprajia tireoidiana hereditária. Já respondemos a esta objeção, que atrás nos propuzemos. Depois, si exclusivamente a infecção pelo tripanozoma coubesse aquele papel, de revelar a mioprajia preexistente da glândula, então seríamos levados, por isso mesmo, a reconhecer uma ação específica do parasito sobre a tireoide. Argumento patojênico

também de incontestável valor é o fornecido pela presença simultânea de sinais tireoidianos na grande maioria dos doentes de tripanosomiase, não importa a forma clínica sob que se apresentam.

Ao lado de síndromes nervosas e cardíacas, podemos sempre verificar sinais, muito atenuados às vezes, outras bem evidentes, que denunciam alterações da glândula tireoide. A hipertrofia do órgão é observada na quasi totalidade dos doentes; não raro, porém, o aumento de volume é diminuto, tornando-se necessário pesquisá-lo pela apalpação ou determinando ao doente movimentos de deglutinação.

E nos casos em que hipertrofia aparente não existe, seriam ainda de suspeitar alterações leves do parênquima, sem exibição anatômica suficiente. Isso não importa em afirmar que a hipertrofia ou que lesões da tireoide constituam elemento constante na molestia; apenas referimos, diante de numerosos fatos de observação, a grande frequência da afeção do órgão, não excluindo a possibilidade de casos clínicos em que a tireoide tenha escapado a processos patojênicos. E aliás, em doentes adultos, numa relação porcentual mínima, temos verificado ausência de hipertrofia da tireoide, apesar de evidenciar-se a infecção por outros sinais.

Nas condições epidemiológicas e geográficas do bócio e da tripanosomiase encontramos outros fundamentos para nossa convicção: Nas regiões em que temos estudado a tripanosomiase, o bócio é sempre verificado, com a constância referida, nos indivíduos que habitam domicílios infestados pelo inseto transmissor.

Esta regra, em nossas pesquisas, não sofreu até agora uma única exceção. Mais significativo é o fato de não apresentarem hipertrofia da glândula tireoide, em zonas onde o bócio e a tripanosomiase grassam intensamente, aquelas pessoas que residem em casas bem tratadas, livres da infestação pela triatoma. Em Lassance, séde de nossos estudos, temos desse ponto exemplos de sobra: crianças e adultos da região, habitando cafúas onde abundam os barbeiros, todos

mostram a glandula hipertrofiada. E mesmo em recém-chegados, vindos de zonas indenes, foi-nos possível verificar aumento de volume da tireoide, quando habitavam domicílios invadidos pelo inseto. Ao contrario, grande numero de crianças que permaneceram em Lassance, 4,5 ou mais anos, sempre residindo em casas confortaveis, nas quaes não era encontrado o barbeiro, nunca mostraram a tireoide lesada; e o mesmo em relação a pessoas adultas, vindas de zonas livres da molestia.

Entretanto, a agua de serventia era uma unica, a dum pequeno rio em cujo vale existe grande numero de habitações rejionaes, todas infestadas e onde o bocio é constante. As condições geraes de vida, e especialmente de alimentação, eram identicas, nenhum outro fator existindo, senão o barbeiro, para explicar a occurencia do bocio em determinados domicílios, com sua exclusão de outros. Nem se poderá alegar ser necessaria longa permanência na zona, para que a hipertrofia glandular tenha lugar; não se poderá alegar isso porque as crianças de um e dois anos, dos domicílios com barbeiros, já mostram aumento apreciavel da tireoide e aquelas que escapam ao bocio, devido a condições favoraveis de habitabilidade, permaneceram na rejião até 4 ou mais anos. Não poderemos, tão pouco, admitir a herança como fator exclusivo do bocio endemico: em individuos recém-chegados, vindos de rejões não bocijenicas, e até mesmo em europeus, verifica-se, quando possível a infecção pela triatoma, o aparecimento do bocio; e o mesmo observamos em crianças, cujos projenitores não apresentam bocio.

De alta valia são os fatos que concernem a distribuição da molestia nos campos e nas cidades. Em zonas infestadas, de alto indice endemico, temos realizado observações que demonstram ser o bocio relativamente raro nos centros populosos, onde as casas, melhor construidas, não oferecem abrigo ao inseto; e tambem rara é ai a molestia, traduzida em outros sinais. Ao contrario nos campos, onde os domicílios humanos constituem ninhos abundantes de barbeiros, o

bocio é frequentissimo, tanto quanto as expressões clinicas da tripanosomiase. Como dos melhores exemplos desse fato temos, em Minas Geraes, entre outras, as cidades de Curvello, Diamantina, Sete Lagoas e Pirapora, situadas em zonas assoladas pela *Triatoma megista*. Estas cidades seriam grandes focos da molestia, si nelas as residencias humanas pudessem ser invadidas pelo hematofago; isso, porém, não acontece e, no perimetro urbano, só nos domicílios de construção primitiva vamos encontrar o inseto. Nas populações rurais, ao contrario, mesmo nas cafuas mais proximas das cidades, o barbeiro existe em abundancia. O mesmo se verifica, nos lugares citados, relativamente ao bocio e aos outros sinais da tripanosomiase, abundantes entre os habitantes das cafuas, na população rural sobretudo, e de pequena frequencia nas populações urbanas. Porque assim é? Nas cidades e nos campos a organização geologica é a mesma e identica a constituição química da agua. Tambem a natureza da alimentação, os habitos geraes de existencia não apresentam variantes entre as populações pobres dos campos e a das cidades. O que ai existe, como fator apreciavel, é a presença do inseto em abundancia nas habitações rurais, ao passo que das vilas e das cidades, de casas menos primitivas, vai ele desaparecendo. E quando observamos o que se passa em pequenas povoações do interior, nas quais muitas vezes a totalidade dos domicílios é constituída de cafuas, verificamos aspeto epidemiologico identico ao dos campos: são ai infestadas todas as habitações pelo barbeiro e apresentam os habitantes sinais da tripanosomiase com a presença simultanea de hipertrofia tireoidiana.

Nos dados, até agora adquiridos, sobre a distribuição geografica do barbeiro e do bocio endemico vamos encontrar novos elementos falando em favor das relações de causa e efeito que discutimos. O bocio endemico não constitue, no Brazil, uma anomalia subordinada a aspetos topograficos especiais, nem a condições necessarias de altitude. É ele verificado em rejões montanho-

sas quanto nos vales de grandes e pequenos rios, sendo ainda encontrado em pequenas altitudes, até mesmo proximo das costas do mar. Mais frequente, como intensa endemia, nas zonas do interior do Paiz, ai é o bocio observado mesmo em lugares baixos, independente da constituição do sólo, da natureza das aguas e de qualquer outro fator cuja influencia possa ser determinada. O que ha de mais saliente, nesse ponto, é a difusão extrema do bocio, cuja endemia não apresenta focos limitados, mas é observada em vastas extensões territoriais, mais ou menos intensa nas diversas rejões. Com a distribuição da tripanosomiase, e mais especialmente, da *Triatoma megista*, fatos identicos se verificam. O hematofago é encontrado, mais abundante, em rejões do interior do Paiz, dominando sobretudo nas populações rurais; e nenhuma dependencia existe tambem aqui entre condições de altitude, de topografia e a endemia da molestia.

Esta, quanto ao bocio, nunca é verificada em determinados focos, limitados a pequenas rejões; difunde-se, ao contrario, nas zonas infestadas, por toda a parte, e atinge, ás mais das vezes, vastas extensões geograficas. Nas rejões do interior onde temos verificado a existencia do bocio endemico, nunca deixamos de encontrar o hematofago, transmissor da tripanosomiase e de constatar, nos habitantes, sinais da infeção. Isso tem acontecido especialmente no Estado de Minas Geraes, onde mais demoradas têm sido nossas observações desse assunto. Por outro lado, nos dados até agora fornecidos pelas excursões scientificas do Instituto Oswaldo Cruz e por informações mais ou menos dignas de fé, em todas as rejões observa-se a existencia simultanea da endemia de bocio e da triatoma transmissora da tripanosomiase. Dizem assim as observações do dr ASTROGILDO MACHADO nos Estados de Goyaz, e Matto-Grosso, as dos drs. ARTHUR NEIVA e BELISARIO PENNA na Bahia, Piauhy e Goyaz, as dos drs. ADOLPHO LUTZ e ASTROGILDO MACHADO nos Estados de Minas e Bahia. Estes ultimos pesquisadores, no bem elaborado relatorio

sobre a excursão realizada, ao lado de outras importantes noções sobre a epidemiolojia, das zonas percorridas, registram a diminuição da tripanosomiase e da *Triatoma megista*, á medida que se caminha para as fronteiras de Minas Geraes, com o Estado da Bahia; e registram tambem, com toda nitidez, a diminuição do bocio quando se dece o rio S. Francisco, isto é, nas mesmas rejões em que verificaram fato identico para a *Triatoma megista*. Numa certa zona, segundo aqueles observadores, o bocio desaparece praticamente, *nas pessoas que não saíram do lugar*. Fica bem claro o perfeito acordo ai existente entre a distribuição geografica do bocio e a da triatoma, especialmente da *Triatoma megista*, que aqueles experimentadores reputam, com toda razão, o principal transmissor da molestia.

E' questão ainda indecisa, que depende de novas observações, saber si o bocio, observado em diversas rejões do Brazil, depende sempre do mesmo fator etio-patojenico e determina identicas alterações fisio-patolojicas. Desse assunto, até agora, não temos cuidado com a necessaria extensão; e, por isso mesmo, julgamos possivel a diversidade etiolojica do bocio em diversas zonas do Paiz.

Aliás não se relaciona essencialmente esse problema com nossos trabalhos: procuramos concluir de observações diretas, de argumentos patojenicos e epidemiolojicos que se referem ao bocio endemico em determinadas rejões onde grassa a tripanosomiase. Si outro fator etio-patojenico figura nas endemias de bocio, em rejões diversas das que conhecemos, é um ponto a esclarecer, sobre o qual não podemos emitir juizo pela ausencia de observações necessarias. Podemos, por outro lado, identificar ao da Europa o bocio de algumas zonas do Brazil, especialmente o observado nas rejões mais proximas das costas maritimas? É tambem possivel que sim. Quanto ao bocio endemico que reputamos consequencia da infeção pelo tripanosoma, entre este e o bocio europeu não ha negar diferenças apreciaveis, sobretudo no ponto de vista das consequencias fisio-patolojicas.

Sem duvida, aspetos similares aì existem, maxime nas condições anatomicas e histo-patologicas, o que bem se compreende, porquanto um mesmo orgão não poderá reagir por processos essencialmente distintos á diversas causas irritantes. A hepatite, a miocardite, a encefalite, representam reações inflamatórias, cujo processo histo-patologico geral não pode variar em sua essencia, senão apresentar modalidades comparaveis, com o fator etiologico. O mesmo deveremos admitir para a tireoïdite e para as dejenerações dela resultantes.

Nos aspetos fisio-patologicos do bocio europeu encontrámos características que faltam ao bocio endemico, ligado á tripanosomiase. Assim, aqueles estados de atireoïdia conjenita, que se expressam na idiotia mixedematosa de BOURNEVILLE, condição morbida em que se verifica ausencia de toda vida de relação, em que a intelligencia permanece inicial, sem qualquer evolução, em que a infiltração mucoide do tecido subcutaneo atinje gráu maximo; esse estado, que expressa insuficiencia profunda, ou melhor, ausencia de função da glandula tireoide, é observado com frequencia relativa nas rejões bocijenicas da Europa, ao passo que entre nós, apesar das endemias de bocio serem de excepcional intensidade, nunca o verificamos assim tão acentuado. Possuimos observações de hipotireoidismo, ás veses em gráu bastante intenso; nunca chegam, porém, nossos doentes á deficiencia tireoïdiana que transforma o individuo num organismo apenas vejetativo, que o leva ao estado comparavel á hibernação. E entretanto, a endemia do bocio, nas rejões estudadas, é tambem secular, perpetuando-se em gerações sucessivas, o que deveria determinar, caso houvesse identidade do fator etiologico, condições de insuficiencia glandular profunda comparaveis ás que se observam no bocio europeu.

A idiotia, conforme referimos, é muito frequente nas rejões infestadas pela molestia; tal idiotia, porém, é de natureza *organica*, determinada pelas localizações do tripanosoma no sistema nervoso central. Os idiotas desta categoria são ao mesmo tempo, ás mais das vezes, diplejicos, ou apresentam monoplejias

denunciando a afecção dos centros motores. Nenhuma relação existe, entre essa idiotia e aquela determinada pela deficiencia funcional profunda da tireoide, a idiotia mixedematosa, cuja patojenia é perfeitamente distinta da que atua na idiotia organica. Pelo que, quando afirmamos, baseados em grande numero de observações clinicas, a grande frequencia da idiotia organica e a raridade da idiotia mixedematosa, falamos de syndromes distintas e não incidimos em contradicção. Poder-se-á, sem duvida, verificar sinais de hipotireoidismo nos doentes afetados de idiotia organica; a insuficiencia glandular, porém, mostra-se demasiado atenuada para explicar a profunda alteração da intelligencia; e além disso, na ausencia de sinais expressando ataque ao sistema nervoso central, os hipotireoïdianos apenas revelam pequenos gráus de deficiencia mental, que não poderiam merecer a classificação de idiotia.

O cretinismo que constitue, ás mais das vezes, no conceito dos melhores observadores, um hipotireoidismo hereditario, ou pôde traduzir um estado de insuficiencia tireoïdiana adquirida, não se apresenta entre nós, nas zonas de bocio endemico e de tripanosomiase, com as características acentuadas com que os descrevem os pesquisadores europeus; e nem o verificámos com a frequencia habitual nas rejões bocijenicas da Europa. Tipos verdadeiros de cretinismo apareceram muito raramente em nossas observações, a menos que pudessemos dar aquela classificação a simples retardados da intelligencia e do desenvolvimento fisico, a estados cretinoides atribuveis não só á hipofunção tireoïdiana, mas á ação convergente de diversos fatores.

Poderiamos encontrar ainda, no estudo das alterações fisio-patologicas ocasionadas pelo bocio endemico das rejões de barbeiros, outros elementos que o diferenciam do bocio europeu e que, desse modo, denunciam diversidade de fatores etio-patojenicos; desse assunto, porém, maiores minudencias veem referidas em publicações dum outro colaborador destes trabalhos.

Aqui, finalizando este capitulo, queremos insistir na concepção clinica adquirida sobre



a tripanosomiase e especialmente nas relações que admitimos entre o bocio endêmico e a infecção pelo tripanosoma:

A tripanosomiase é uma molestia autonoma, de evolução ora aguda ora crônica, caracterizada por sintomatologia bem determinada e bem fundamentada em lesões histopatológicas.

As lesões da tireoide são denunciadas, de modo quasi constante, nas formas agudas da molestia pelo mixedema; e nas formas crônicas a hipertrofia daquela glandula constitue fato de observação também muito frequente. O bocio endêmico, nas zonas infestadas pela tripanosomiase, é condição simultânea ou um elemento da infecção, segundo nosso conceito? Seja como for, a concepção clinica da molestia não depende desse ponto, que será, quando muito, um problema discutível, anexo á historia clinica da tripanoso-

miase. A nosso ver, o bocio endêmico tem esclarecida sua etiopatogenia, conforme ai deixámos argumentado.

Em publicações que se seguem vamos estudar, de modo mais minucioso, as formas clinicas da tripanosomiase, aproveitando o material de demonstração adquirido em zona de elevado indice endêmico.

Aqui, ao concluir este capitulo introductivo, devemos salientar a orientação, nestes trabalhos, de nosso mestre dr. OSWALDO CRUZ, de quem nos vieram todos os ensinamentos e a quem coube organizar e guiar os serviços de pesquisa clinica e experimentais, instalados em Lassance.

Obtivemos recursos materiais para a realização de nossos estudos, graças principalmente á ação patriótica de nosso eminente patricio, o Snr. deputado CAMILLO PRATES, a quem deixamos afirmado nosso reconhecimento e a quem rendemos justa homenagem.



Pathogenic Processes of American Trypanosomiasis

by

**DR. CARLOS CHAGAS**

(With 2 plates)

---

---

Reprinted from «MEMORIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ»  
Volume VIII. — No. II. — 1916.

---

RIO DE JANEIRO—MANGUINHOS

1916.



# Pathogenic Processes of American Trypanosomiasis

by

**DR. CARLOS CHAGAS**

(With 2 plates)

*Synonyms of the disease:* **Trypanosomiasis brazileira**  
**Thyroiditis parasitaria (MIGUEL PEREIRA)**  
**Choreotrypanosis (ADOLPHO LUTZ)**  
**Chagas' disease (MIGUEL COUTO)**  
**Disease of Carlos Chagas (AUSTREGESILO)**  
**Disease of Cruz and Chagas (CLEMENTINO FRAGA)**

*Popular name:* **Molestia do barbeiro**

On initiating the study of the various clinical forms into which American Trypanosomiasis is divided, we think it advantageous to define the disease with precision by describing the etiology and pathogenesis of its principal symptoms. It will be opportune in this way to establish the protean character of this trypanosomiasis, and, also, to emphasize the exceptional importance of its study from the point of view of general pathology, and, especially, of pathologic physiology.

Availing ourselves of the proofs gathered by long investigations, we shall try to define the trypanosomiasis by establishing it on an irrefutable pathogenic base. The undecided points, or those considered doubtful in the history of the disease, will be elucidated by arguments which we believe

rather strong and on this matter we shall express a well based opinion.

In this chapter, we wish, especially, to free the clinical criterion from any confusion that may have arisen as the result of deficiency of earlier papers. It may be, that, in these publications, although written after obtaining exact ideas concerning the general clinical expression of the trypanosomiasis, some interpretations lack convincing demonstration. Such is not now the case; the number of acquired facts justifies us in considering the principal conclusions arrived at as definite, and thus the disease is made a definite entity, consisting of the series of syndromes that observation and clinical study have revealed.

Now that the notions have been established and removed from controversy, and

the trypanosomiasis being thus characterized by its true etiology and pathogenesis and by all the forms of its symptom-complex, the questionable points which we are going to discuss can no longer lead to difficulty in the clinical conception of the disease.

The first clinical publications on this trypanosomiasis were made after acquiring the exact notions of the disease which permit it to be considered an entity. In subsequent and detailed investigations we tried to complete the knowledge thus acquired by putting our conclusions on a firmer basis or by modifying them when necessary. In the same regions where we had verified the presence of the disease and where we had carried out our first clinical and experimental work, we pursued our studies. This time our work was supported by the strenuous collaboration of physicians and laboratory-workers, who took charge of the elucidation of special chapters and who will each publish separately the results of their studies. Drs. EURICO VILLELA, LEOCADIO CHAVES, ASTROGILDO MACHADO and CARLOS TORRES worked with assiduity on this matter and their opinions will be of great value.

We suddenly lost the valuable collaboration of Dr. GASPAR VIANNA, the incomparable investigator, whose discovery of the localizations of the parasite in the tissues was highly elucidating for the pathogenesis of this trypanosomiasis. We insist on rendering here homage to the memory of our companion, whose short life has been an example of labour and moral integrity, and whose scientific work represents an inestimable patrimony to our country.

In permanent hospital patients and in prolonged and abundant observation of ambulant patients, we gathered clinical and experimental data, which form the most abundant documentary proofs of these studies. Of all the aspects of the disease, of all its verified clinical forms we possess to-day numerous specimens, which, in work of this kind constitute a solid guarantee of the conclusions.

After these preliminary considerations, we are now going to study the clinical forms of the disease, which are now admitted. Once more we wish to point out that the division of the trypanosomiasis into distinct clinical forms is exclusively for didactic purposes. There are no essential differences between the several symptomatic types shown by the infection, nor could there be question of such differences in a general disease, septicemic in the beginning, if not during its whole evolution, and the parasite of which is later on always located in the same tissue and organic systems. From the fact that all the patients show the same pathogenic processes uniformity of the syndromes observed in the disease results, but, as the action of the parasite is more intense in certain organs and organic systems, and, frequently, in those of essential importance to the vital equilibrium, certain symptoms predominate in the general conditions of the patient, and so we may distinguish in the disease various clinical aspects, which we use in nosography to constitute autonomous forms. When, in describing this disease, we speak of a cardiac form, of a nervous form, of a pluriglandular form, etc., we wish only to indicate the predominance of functional alterations in the respective systems, but none of these forms is sharply separated from the others by any exclusive syndrome. So, for instance, we find in the nervous form, besides the principal symptoms which characterize it, others indicating lesions of the myocardium, and, in the more accentuated cardiac forms, small functional alterations frequently indicate the attenuated action of the parasite on the nervous system. Some syndromes, therefore, are constant, reproducing themselves in all the cases of the disease, and establishing, in this way, a recognizable uniformity among the several clinical aspects. But are there no exceptions to invalidate this doctrine? Certain it is that the physical examination frequently shows in the symptom-complex a lack of symptoms which would indicate the actual participation of

(7)

5

organs and systems usually affected. Numerous patients showing predominance of functional alterations of the myocardium present nothing on the side of the nervous system; and we may also meet, though less frequently, with patients of the cardiac or nervous form showing apparent absence of signs of anomalies of the glandular system. The contrary, however, is never observed, that is, in cases of the nervous form or of the pluriglandular form, accurate examination always reveals cardiac alteration, and this fact shows the truth of our thesis and demonstrates that there is no autonomy in the nervous or pluriglandular forms, for example, in which there are syndromes characteristic of the cardiac form. Only the latter may, rarely, be autonomous, but can we affirm the integrity of the nervous and of the glandular system in patients showing predominance of, or apparently only alterations of, the heart muscle? In the absence of post-mortem examinations, could these slight alterations of the organic systems, functionally as complex as the two cited, not be overlooked in the course of physical examination? One may argue otherwise, affirming that the disease has some constant and some inconstant syndromes, but, even so, the autonomy of the clinical forms would disappear on account of the constancy of some syndromes. Briefly, what exists in the trypanosomiasis are several clinical aspects produced by the greater intensity of pathogenic processes in certain organs or organic systems, and, for convenience of exposition, we consider these aspects as distinct clinical forms. In these forms we always observe a complex of common symptoms, caused by the constancy of some syndromes which must be considered as fundamental.

Of the pathogenic processes in the trypanosomiasis, some correspond to proven localizations of the parasite in the tissues themselves; others are due to the action of toxins, the presence of which is well shown by organic and functional changes which otherwise would be inexplicable.

Let us proceed first to interpret the symptoms of the acute forms of the disease. These forms are characterized by the easily verifiable presence of flagellates in the circulating blood and in the symptomatology represent acute morbid elements which reveal the initial stage of the disease. They are always cases of recent infection; in no other way would it be possible to verify the parasite in the periphery, where its presence is transitory, according to the protracted observations we possess.

We have accompanied the evolution of several acute cases by constant searches for the parasite and verified a rather exact relation between the number of flagellates in the blood and the intensity of the morbid processes.

The clinical cases which present a larger number of parasites are always more severe, and from the constancy of this fact results the possibility of prediction of the fatal issue when there are numerous trypanosomes in the blood examined. In cases with rare parasites, on the contrary, we can safely predict the progressive attenuation of the disease process and the subsequent chronic evolution of the disease.

In the majority of cases the flagellates persist in the circulating blood as long as the acute signs of the disease persist and vice-versa. Accompanying a large number of acute cases by daily microscopic examinations we also verified that the number of parasites increases progressively up to a certain maximum; thereupon they decrease in the same way, and finally disappear completely from the direct examination. Not very frequent, but verifiable, is the fact of periodic absence of the protozoon from the periphery for some days with its subsequent reappearance.

From our observation it results that in the most clinical cases we can only verify, by direct examination, flagellates in the blood for a period less than 30 days, and, in some cases, the most exhaustive fresh examinations are negative at the end of 8 or

10 days. Permanence for a greater period, up to 90 days, we verified only in 2 cases of slight infection, in which there was more or less permanent febrile reaction as long as parasites were observed microscopically.

After the disappearance of the flagellates from the peripheral blood, or better, when the direct microscopic investigation no longer detects them, the parasitologic diagnosis is possible for an undetermined time, by the inoculation of a few centimeters of blood into sensitive animals, as, although in very small number, there are still flagellates in the circulating blood. Of this fact we possess several examples in which, for 6 to 8 months following the acute phase of the disease, we succeeded in transmitting the parasite to guinea-pigs by inoculation of 5 or 10 cubic centimeters of blood. Later on, especially in cases of remote initial infection, repeated attempts to transmit the disease to laboratory animals are mostly negative, and the same is found even in those cases the post-mortem examination of which reveals relative abundance of the parasite in the tissues.

We succeeded, it is true, in occasional chronic cases, in obtaining positive results from some inoculations. Such cases, which are not very frequent, perhaps indicate transitory periods of the presence of the flagellate in the blood. This fact corresponds very well with the results of MAGARINOS TORRES, our assiduous collaborator, who succeeded sometimes in infecting the triatoma-larvae bred in the laboratory by feeding on chronic cases. In the observations of our colleague the positive results are in the minority; however, this does not invalidate the conclusion that the chronic cases constitute the habitual source of infection of the hematophagous insect, since, from the earliest larval phases, the insect feeds repeatedly on the chronic cases of trypanosomiasis, having thus the opportunity to take in parasitic forms with the blood.

In recent investigations there have been found many cases of infection of the cat in houses where the triatomes exist. On one

occasion at the beginning of our studies we pointed out that we had observed trypanosomes in a single cat of a house where there was a child with the acute form of the disease. Recently, the same observation has been repeated in houses with chronic cases, without parasites in the peripheral blood, where several cats showed flagellates in the blood. It is thus very probable, if not certain, that the cat also constitutes a frequent source of infection by triatomes.

It is of special pathogenic interest to know the exact moment at which the parasite localizes itself in the midst of the tissues. Is this localization contemporaneous with the presence of flagellates in the circulating blood? Of course it is, and only so can we understand the numerical increase of the trypanosome, since it has been demonstrated that it does not undergo binary division in the blood. The leishmaniform bodies of the tissues, discovered by VIANNA, develop into flagellates, which is also shown by the presence of transition forms and of organisms already provided with flagellum among the nonflagellated parasites of the organs; on the other hand, it is still possible to find in the tissue parasitic agglomerations formed of completely developed trypanosomes.

If this is true, if the forms located in the tissues reach the circulating blood in the form of typical trypanosomes how shall we explain the absence of parasites from the peripheral blood in the chronic forms of the disease? How can this fact be explained when the autopsies have shown abundance of organisms in the tissues in a considerable number of patients of this kind? This aspect of the chronic infections can be understood if we admit a relative blood-immunity; with this we would have the appearance of antibodies which make the life of the trypanosome in the blood impossible, or, at least, difficult, the parasites which arrive there either being quickly destroyed by the elements of organic defence or returning to the tissues.

Perhaps to the same cause is due the



(9)

7

disappearance of the flagellates from the circulating blood in the acute infections. In these cases conditions harmful to the life of the parasite in the blood are rapidly established as a consequence of the reactionary processes of the infected organism; and then, as a biological contingency favorable to the perpetuation of the species, the parasite localizes itself in the tissues and here continues active, multiplying and exercising its pathogenic functions for an indefinite period of time.

From the first phases of infection the parasite may be verified in the tissues. Post-mortem examinations of some severe cases, when there were large numbers of parasites in the peripheral blood, have revealed abundant leishmaniform bodies in various organs; and, furthermore, animal experiments fully confirm this fact of human pathogenicity, as guinea-pigs showed parasites in the tissues immediately after the appearance of the first flagellated forms in the peripheral circulation. Consequently, in the evolution of the acute forms we must find processes due to localizations of the parasite in the organs, but here these processes are accompanied by other more tumultuous processes, which express the action of the protozoan in the circulating blood, and which characterize the most severely septicemic phase of the infection.

Fever is one of the most salient morbid elements of the acute forms, on account of its constancy and the intensity of the febrile reactions. Directly related with the presence of flagellates in the circulating blood, this element indicates the predominant action of toxins elaborated in the blood in this septicemic period of the trypanosomiasis. When the microscopic examination reveals parasites in the peripheral blood, the thermometer always shows a febrile reaction; and, on the other hand, the relation between the intensity of fever and the number of flagellates observed is constant. In infections with abundant parasites, the febrile reactions are always considerable, reaching or even exceeding 40°; in slight infections, in which it

is sometimes difficult to verify parasites, the temperature does not rise very much, the patient being only subfebrile. This happens in the initial phases of the disease; in the acute, extremely severe cases, in the period preceding death, this relation may disappear, as we have verified. The febrile reaction is continuous in the severe cases and usually without even simple remissions, and the patient remains febrile as long as parasites are observed in the blood. When the flagellates disappear from the peripheral blood, the temperature may still remain high for a short time, but soon becomes normal; or, when the event already referred to happens, that is, when the parasite appears and disappears successively in the blood, the temperature follows the same periodicity.

The febrile intermittency may be shown in the more benign acute forms, but this does not happen frequently, nor is it a special characteristic of the disease; it is only determined by more or less prolonged phases of apyrexia. Here there does not exist, as happens in malaria, any exact relation between the moments of febrile reaction and the biological processes of the protozoan; the protozoan, always present in the circulation, multiplies continuously and therefore in its pathogenic action does not show those alternations of exacerbations and remissions characteristic of some blood-parasites.

After the acute phase of the disease has passed fever disappears, though some more or less attenuated morbid elements persist. The chronic cases, without flagellates in the peripheral blood, are apyretic and this fact, allied to the fact that large numbers of autopsies have demonstrated the parasite in the tissues in such cases, indicates that in this disease the fever is the result of the septicemic condition. Moreover, in other chronic diseases with localized germs, it seems to be certain that the febrile incidents result from the invasion of the blood by the etiologic agent; in such cases the periods of febrile reaction represent transitory periods of septicemia.

In the trypanosomiasis also, which after the acute phase becomes an infection of localized parasites, we may meet chronic cases with febrile accidents of short duration, but this occurrence is rather rare, and depends, doubtless, on the pathogenic conditions referred to.

One of the most frequent, if not constant, signs, in the acute forms of the disease, is the *myxedema*. As a rule, in the anamnesis of cases of this kind, we get the very exact information that, some days after the beginning of fever, the patient began to "*inchar*", to puff up, becoming distended, with full face, tumefied eyelids, thickened lips, swollen and viscous tongue, etc. This "*inchação*", swelling, at first more pronounced in the face, soon becomes general all over the body and takes its place as the predominant condition in the symptom-complex. The swelling mostly begins as we have verified, 10 to 15 days after the first symptoms of the disease and we have still observed its progressive increase in the course of the acute phase. When fever and the other acute elements have disappeared and when the flagellates have left the peripheral blood, the swelling diminishes to such an extent that only the features of the patients remain tumid. This is the rule in the acute cases, which are more frequent, and which become chronic after 20-30 days; there occur, however, exceptions, in which the greater intensity of the pathogenic process concerned causes the permanence of marked myxedema for a longer or shorter time, if not for ever.

There can be no doubt as to the nature of this swelling; minute examination reveals a hard edema, of elastic consistence, which does not retain the impression of the pressing finger and crepitates on compression of certain regions. The subsidiary examination of the urine, too, excludes the hypothesis of renal edema, but is superfluous on account of the evidence of the other symptoms.

We have thus to do with myxedematous infiltration, and this symptom is here so characteristic that, even before the parasitologic

examination, it justifies the diagnosis of the disease. In the majority of the acute forms seen during our studies we could predict the positive result of the blood examination simply by the myxedematous aspect of the febrile patients. The myxedema is actually so salient a symptom that it allows the clinical diagnosis at a distance, on account of the general appearance of the patient. It is of importance to state here the absolute absence of myxedematous infiltration in the cases observed by us before the presence of the acute signs of the trypanosomiasis: absence of myxedematous infiltration or of any other infiltration which might be confounded with it. In most of our clinical cases we had to do with children, formerly healthy and without the slightest symptom of disease in whom this infiltration represents, without the slightest doubt, a fundamental sign of the disease. As will be seen from the clinical observations to be described further on, we usually find, aside from this subcutaneous infiltration, other characteristic elements of myxedema; brittleness of the hair, loss of hair, dry skin, exfoliation of the epidermis, disturbance of cutaneous secretions, etc.. Another constant sign in cases of myxedema, low temperature, does not exist here, because the etiologic agent of the myxedema acts simultaneously upon the thermogenesis, producing elevation of temperature.

The myxedema of the acute forms, with this aspect of intensity, appearing some days after the beginning of the first elements of the infection, and developing rapidly to a high degree, is a peculiar symptom of this disease, and, so far as we know, in no other disease do we observe the syndrome with the special characteristics described above. True, other infections may determine thyroid deficiency and put the patient into a condition very similar to that described, but there the process is always slow, its evolution protracted, and the syndrome does not reach the degree of intensity observed in the trypanosomiasis. Here we might speak of an acute myxedema, comparable in its

(11)

— 9 —

evolution and, sometimes, in its intensity, with the myxedema following total thyroidectomy. How to interpret this peculiar syndrome of the disease? The myxedema is a pathologic equivalent of functional disturbance of the thyroid gland, and its frequent presence in the trypanosomiasis indicates, surely, a specific action of the parasite or of its toxins on that organ, causing its deficiency. If we would go farther, if we wished to determine the mechanism of that action, we should arrive on hypothetical grounds, as the acquired facts do not allow further conclusions. We have shown the localization of the parasite in the gland, where it is seen in the vesicular parenchyma with the leishmaniform aspect observed in other tissues (Plate 5, fig. 2). Is then the process which determines the hypothyroidism a direct irritative process due to the localization of the parasite? And, if so, what is the exact pathogenesis of the phenomenon? We should not forget that even in acute cases with relative abundance of parasites in the peripheral blood, the number of the leishmaniform bodies is so small in the thyroid gland that it is sometimes necessary to examine several sections to find them; for instance, here they are incomparably less frequent than in the heart, in the striated muscles in general and in other systems preferred by the protozoon. Is the process caused by a hypothetical toxin from the parasite? A similar fact is the intense fatty change of the liver, degenerated to the highest degree, almost transformed into a mass of fat, and where, however, we have never succeeded in verifying the localization of the parasite. Without admitting the interference of toxic substances, it is impossible to understand this fatty change in the liver, comparable to that observed in the pathogenic processes which act most intensely on the liver. It is certain that, given the special structural conditions of the thyroid gland, composed of numerous vesicles, the finding of the parasite may be difficult. Besides, there remains the possibility of transitory localization of the parasite in the gland

which, being a richly vascularized organ, might not be a very favorable site for a long sojourn of the parasite. Be that as it may, either by direct action or through its toxins the trypanosome acts upon the thyroid gland causing its functional deficiency; in any hypothesis, however, the inner mechanism of the process remains obscure and, as yet, has not been sufficiently elucidated by convincing histopathologic studies.

In the anatomic study we have found evident hyperplasia of the thyroid vesicles with simultaneous hyperplasia of the interstitial connective tissue, and in some post-mortem examinations we have been able to find remarkable retention of colloid in the interior of the vesicles, which seems to indicate a deficiency of its use, or, perhaps, anatomic impossibility of its passage to the circulating blood. Is this latter one of the chief reasons of the signs of functional deficiency of the gland? At this point in our studies we are able to affirm that the parasite locates itself in the parenchyma of the thyroid gland; it localizes itself there, as in other affected organs, with the aspect of leishmaniform bodies.

From the clinical point of view the evidence of the facts is much greater: the myxedema of the acute forms is not an isolated phenomenon; on the contrary, it exists in all the clinical cases and is positively an integral part of the symptomatology in this first stage of the disease. In the present state of knowledge of general physio-pathology, can we understand the syndrome in these cases without admitting a specific action of the parasite upon the thyroid gland? The very constant hypothyroidism of the acute forms decidedly indicates the participation of the thyroid gland in the pathogenic processes of the trypanosomiasis; if not, how can the facts be explained? One might say that in the zone where the trypanosomiasis is endemic there exist certain conditions of hereditary thyroid miopragia, which, when the disease occurs, is only aggravated, hence resulting the appearance of myxedema.

Against this purely theoretical argumentation, we must state the absence of aggravation of that glandular miopragia by other epidemic diseases of the zone, as malaria, ankylostomiasis, pneumonia, exanthematous fevers, etc. Only the trypanosomiasis is capable of rousing that latent hypothyroidism? In this case, the trypanosomiasis exercises on the gland its specific action, which we admit it to have, and, then, consequently, dispensing with arbitrary hypothesis and remaining exclusively on the ground of facts, it seems to us more reasonable to consider the hypothyroidism as an exclusive function of the trypanosomiasis. It is to this conclusion that the rational study of the morbid cases leads.

Thus, in the acute forms of the trypanosomiasis, the myxedema is a frequent, if not constant, syndrome. The natural conclusion from this clinical fact is that the thyroid gland by its functional deficiency interferes with the morbid symptoms. That is shown by clinical observation, but it does not signify confusion of the acute type of the trypanosomiasis with the characteristic symptoms of myxedema and of endemic goitre. We observed myxedema in nearly all acute clinical cases of the disease, and reported it in the symptomatology; but, besides this syndrome, there are others to characterize the disease and to distinguish it with absolute clearness from any other nosological entity. Even for those, who from the purely doctrinal point of view may reject the specific action of the trypanosome upon the thyroid gland and wish to consider the myxedema in the acute forms as a concurrent condition, even for those who consider the myxedematous infiltration of our patients as a consequence of a simple aggravated glandular miopragia, even so there are still other elements to individualize the trypanosomiasis in the first stage of its evolution.

Consequently, in referring to the myxedema in the acute forms, we are speaking exclusively from the clinical point of view, without any pretension to judging theoret-

ical conceptions of the etiology of endemic goitre. Even if we were wrong in our conclusions as to the etiology of the goitre, in the description of the acute clinical cases we were forced to mention the myxedema as one of the most predominant symptoms.

Why is there attenuation of the myxedema, when the acute elements of the infection disappear? To interpret this fact so nearly constantly observed, we may admit various hypotheses: reaction of the glandular tissue itself, compensating by the development of new vesicles the functional deficiency of the organ, or, on the other hand, the acute inflammatory processes, principally combined with circulatory phenomena, in the thyroid gland, may be the main reason of the retention of colloid; and, after the attenuation of these processes, the colloid may have free course, playing again its part in the organic metabolism. If we would go on with hypotheses, we might still mention the possibility of processes of compensation attributable to other organs of the endocrine system: we must confess, however, in analyzing the clinical facts, that their interpretation depends on new and more minute studies of the histopathology of the thyroid.

The more or less intense fatty change in several organs is one of the most marked processes in the acute forms of the trypanosomiasis. Principally in the liver this process assumes proportions of greater intensity, comparable to what is observed in the diseases *par excellence* steatogenous, and, as almost an exact parallel, we may cite the liver in yellow fever, the fatty degeneration of which does not exceed at all that which we have seen in acute cases of the trypanosomiasis. Here the liver is truly chamois and all the tissue shows itself attacked by the most intense fatty change. Notwithstanding this considerable degeneration of the organ, we have never found here, at least in human cases, the parasitic localizations met with in other tissues; and, given the absence of parasites, the intensity of the process of degeneration can only be explained by the action of toxins which here behave with exceptional energy.

(13)

— 11 —

In the clinical expression of the disease the signs indicative of this hepatic steatosis, which should be prominent, are confused in the general symptomatology of the acute forms and frequently it is impossible to recognize them clearly.

Among the localizations of the *Trypanosoma cruzi* in the organs and systems, that found in the heart fiber is one of the most important.

Penetrating the cell of the myocardium, the protozoon multiplies and forms in this way the large parasitic agglomerations diffused throughout the whole heart muscle. This process is one of the most important in the pathogenesis of this disease; and from it result well determined clinical types, in which the heart syndrome predominates. This is one of the constant localizations of the flagellate; at least, we have always found it in the post-mortem examinations of acute cases, and in a large number of chronic forms (Plate 4, fig. 1). On the other hand, in animal experiments the heart muscle shows parasites from the most recent phases of infection, and so we easily understand the presence of cardiac symptoms in all, or in most, of the cases of the disease, whatever be the form in which we may have classified them.

In this exceptional aspect of trypanosomiasis, characterized by the attack of the protozoon directly on the anatomic elements themselves, which, in the organ, constitute the essential substratum of their function, we will find a large number of indications valuable in the elucidation of the physiologic pathology of the heart. Knowing the exact nature of the alteration of the function, and the symptomatology of the heart phenomenon, we are able at once to refer its pathogenesis to constant anatomic conditions, easily verifiable in the post-mortem examinations in this disease, and, so, to establish the immediate relation between the morbid phenomenon and its cause, which in the generalisation thus rendered possible will throw much light on many obscure pro-

blems of the physiologic pathology of the heart. In addition, there is the high biologic importance of the parasite with the relative ease of technic to show better the importance of this chapter of the disease, where the interest of abstract science is measured only by the practical importance of the ideas which may thus be acquired. In the post-mortem examinations of acute forms of the trypanosomiasis, Dr. GASPAR VIANNA established the destruction of the cardiac fiber, which is frequently reduced to a membrane in the interior of which the parasites remain enclosed, or, in other cases, the membrane of the fiber may rupture and the leishmaniform bodies escape to the interstitial tissue. In this latter tissue there are observed intense inflammatory processes, diffused throughout the whole extent of the myocardium. In some of our post-mortem examinations the most severe degree of myocarditis has been found, which is expressed not only by alterations of the cardiac cell, but also, and principally, by processes in the connective tissue, with hypergenesis of the fixed cells, infiltration of round cells, etc. The changes of the interstitial tissue are sometimes so intense in this myocarditis that the general structure of the muscle is entirely altered. In most of the acute cases of fatal issue we have observed more or less marked pericarditis, sometimes with abundant effusion in the serous cavity. This pericarditis, variable in degree, also constitutes a nearly constant pathologic process of the trypanosomiasis, and forms part of the polyorrhomenitis, which is one of the anatomic characteristics of the disease. The liquid of the pericardium, usually lemon yellow, shows the reactions of a true exudate.

In the symptomatology of the acute forms these changes of the heart muscle are expressed by intense and ever progressive phenomena of insufficiency of the organ. The arterial tension is always very low, the number of pulsations increased, and, in severe cases, does not conform to any relation with the temperature curve. Not rarely, death occurs under conditions which do suggest car-

diac collapse. In these conditions the patient seems to die from weakness of the muscle due to the anatomic changes caused in it by the parasite. Is this the immediate cause of death in the majority of the fatal cases?

We do not think this hypothesis very probable: the acute forms of the disease represent very virulent septicemias, with severe pathogenic processes, localized in various systems and organs, many of them essential to life; and, so, when, simultaneously with the alterations of the heart, we verify this profound degeneration of the liver and intense inflammatory processes in the meninges and the central nervous system, and when the post-mortem examinations demonstrate great alterations of several glands of internal secretion, for instance, of the suprarenal capsules, of the thyroid gland, etc., when all this is so, then it is difficult to determine with certainty the immediate cause of death. In this case it is more logical to admit, in the majority of cases, coincidence of various pathologic processes, conducing to annihilation of functions indispensable to life; and if there be, as there ought to be, a dominant process as the immediate cause of death, it will not always be possible to recognize it in the complex of severe functional alterations which constitute the final clinical aspect.

As the clinical expression of the myocarditis in the acute forms we observe the progressive and rapid weakening of the myocardium, leading, not rarely, to cardiac collapse, but we miss here the remarkable disturbances of the rhythm which characterize the chronic forms of the disease. In the latter the phenomena of cardiac arrhythmia are, as we will see, frequently predominant in the symptomatology. Meanwhile, the histopathologic process and the parasitic conditions of the cardiac fiber are identical in the acute and in the chronic forms. What varies in the two cases is the inflammatory reaction of the interstitial tissue, which, in the recent forms of the disease, is acute, composed of infiltration of round cells and great

hypergenesis of the fixed cells, while in the chronic cases there predominates a diffuse sclerosis of the myocardium, which characterizes the chronic myocarditis.

Is this the reason of absence of extrasystoles and of other alterations of the rhythm in the acute cases of the trypanosomiasis? Or better, must we, in accordance with trustworthy data, consider the absence of arrhythmia in the acute forms as a consequence of the profound alteration of the muscle, with exhaustion of some of the essential functions of the cell, and as a result the only possible symptom, the progressive tachycardia with the remarkable fall of the arterial tension? This would correspond very well with repeatedly observed clinical facts, in which the alterations of the rhythm, formerly frequently encountered, disappear in the chronic forms when there occur accidents of transitory or terminal asystole.

For some years we have been accompanying cases with profound alterations of the rhythm; many of them show phases of periodic hyposystole or asystole, and, when this happens, the phenomena of arrhythmia disappear, and there then become dominant signs of profound weakening of the myocardium to the point of terminal exhaustion; tachycardia, low arterial tension, bad pulse, etc., constitute then the chief symptoms of the circulatory system. However, that variable aspect of the cardiac syndrome does not belong exclusively to trypanosomiasis in the crises of asystole; in cases of arrhythmia due to processes of various origins the same alteration of the syndrome is observed. When, on account of the large number of cardiac systoles, no matter what their cause, the velocity of the circulation considerably increases, the extra-systoles which were formerly frequent become rare or disappear.

There is another point to emphasize in the cardiac syndrome of trypanosomiasis: the acute forms are mostly found in children; now in infancy the arrhythmias in general, and especially the extrasystoles or the premature systoles, are rather rare in the chang-

(15)

— 13 —

es of the myocardium. This dependence between the age of the individual and the various alterations of the rhythm, which may perhaps exist in other processes, cannot here be admitted, because, firstly, we have observed in children of 6 and 8 years of age all the alterations of rhythm, including premature systole and extrasystoles and even permanent slow pulse; furthermore as we have already mentioned, in adults the abundant extrasystoles disappear at the time of heavier aggravation of the cardiac syndrome, when the reserve of the organ is about to be exhausted.

We therefore believe that the difference of symptomatic expression of the cardiac syndrome in the acute and in the chronic forms is exclusively due to the difference in the anatomic processes of the two cases. This conclusion is, moreover, corroborated by the frequency of rhythmic changes in the chronic adult patients, which are rare in the chronic forms of children.

From this point of view of the histopathologic process of the myocardium, the chronic forms in children should thus be transitory phases between the acute forms and the definitely chronic forms.

In the adults the anatomic processes in the heart muscle, consisting of more or less progressive interstitial sclerosis, offer a favorable substratum for the rhythmic alterations, whilst in the acute and in the recent chronic cases the acute, or in the second case the attenuated, inflammatory reaction expresses itself rather by symptoms of weakening of the organ.

That does not mean that/ in the phases of hyposystole or of asystole of the chronic cases, the myocardium where the parasites are persisting presents acute inflammatory processes. All the chronic cases of the cardiac form we have autopsied presented diffuse sclerosis of the myocardium, a chronic inflammatory process sharply distinguished from those observed in the acute cases, and, therefore, we must here attribute the disappearance of the extrasystoles and of other

rhythmic alterations to the same cause of the phenomenon in cases of myocarditis of other nature. The exhaustion of the heart muscle, from the cells of which some of the essential functions have perhaps disappeared, is still the cause of the varying symptomatic expression of the heart syndrome; but here the histopathologic process is of a chronic nature, and the intensity of reactions is much less than that found in the acute cases.

In the acute forms of the trypanosomiasis the central nervous system is frequently the seat of very intense pathologic processes. In this case, we find in the meninges and in the central nervous tissue, cerebral or spinal, acute inflammatory reaction, from which results a nervous syndrome which dominates the symptom-complex. The acute cases of this kind are exceptionally severe, and the patients nearly always die and, therefore, given here the constancy of fatal prognosis, we distinguish two groups of clinical facts in the acute forms of disease; one of them comprising the cases with cerebromeningeal manifestations, the other comprising the acute cases in which the nervous system has escaped the action of the parasite.

As we will see in the study of the acute forms, the nervous syndrome is here chiefly constituted by the features of acute cerebral meningitis, or, perhaps better, of meningo-encephalitis. The signs of inflammatory meningeal processes sometimes present themselves in their totality, and at other times they are observed partially, and the phenomena of reaction of the cerebral cortex are also very variable in the different clinical cases. Some autopsies have elucidated the pathogenesis of the nervous syndrome in the acute forms of the trypanosomiasis: this syndrome results on the one hand from the localizations of the parasite in the nerve tissue itself; as to the inflammatory reaction of the meninges, where we have not succeeded in finding the protozoon, we have to consider it to be determined by the action of toxins.

It is important to note that the inflammatory processes of the meninges and of the nerve tissue are independent.

Here the encephalitis is not originated as is the rule in the cerebromeningeal inflammations by continuity of the meningeal process to the brain. The meninges and the nervous substance react independently, probably from irritation of different kinds. Really, in the nerve tissue the inflammation results from well-determined localizations of the parasite; in the meninges, however, examinations up to the present have been negative as to the finding of foci of the parasite. In some acute forms in which the nervous syndrome has been well marked, an abundance of parasites has been observed in the nerve tissue, and, in these cases, it was relatively easy to find foci of the protozoon; in the acute forms, however, in which the nervous syndrome is only slight, the foci of the parasite are rare in the central nervous system, and it takes, sometimes, a long while to find them. Finally, we have post-mortem examinations of acute cases in which we did not succeed in finding the parasite in the nerve tissue; however, in these latter cases we had not found during life important disturbances of the nervous system. Thus, according to the observations which have been made up to the present, it seems logical to admit that the nerve tissue is not constantly or, at least, not so constantly as the myocardium, the seat of multiplication of the trypanosome; or the attack on the nervous system may be so attenuated, and the number of parasites there located may be so small, that in the clinical expression no nervous syndrome is noted, and that it is impossible to verify the existence of the pathogenic germ. As we said above, as a rule the acute cases in which the nervous system is severely attacked are fatal; in the acute cases, however, in which the nervous syndrome shows itself attenuated, we find the transition to the chronic condition, and from the modification of the nervous syndrome result more or less definite alterations, which will be studied as opportunity arises.

Must we, after all, admit the existence of acute cases of trypanosomiasis with absolute functional and anatomic integrity of the central nervous system? And does the absence of any nervous syndrome permit us to affirm that there are no localizations of the protozoon in this system? In most of our cases of the acute form, we do not find any functional anomaly of the nervous system, or, at least, any appreciable by clinical examination, and so we can substantiate the inconsistency of the nervous syndrome in the acute forms of the disease, though its great frequency be admitted and proved. The cases of this kind, without nervous disturbances, are just those of more benign infection and which always develop into the chronic state. We possess a large number of these cases, which all contrast from the point of view of severity with the acute forms with cerebromeningeal phenomena.

We are, however, not able to say that this means that the central nervous system is not the seat of multiplication of the protozoon. Indeed it should not be illogical to admit that rare foci of the parasite, scattered throughout the nervous substance in regions of low functional importance, pass silently, without causing any important symptom. Furthermore, it may be that the inflammatory reaction provoked by these foci is from the beginning of a chronic nature, of slow evolution, determining functional changes only in the latest phases of the disease.

In all the regions of the central nervous system, in the gray substance as well as in the white, we have found foci of the parasite, and consequent acute inflammatory processes. There is no dependency between the localizations of the protozoon and the vascular system, and, as we will see further on, from that fact there arise very valuable characteristics for the differential diagnosis between the nerve changes of trypanosomiasis and those of other etiologic factors.

The neuroglia cell constitutes, according to numerous observations, the initial seat of the protozoon; the parasite penetrates it,



(17)

15

probably still flagellated, and multiplies in the rounded form in the interior of the cytoplasm (Plate No. 4, fig. 3 and 4). In this way the cell is destroyed by the multiplication of the parasite and the leishmaniform bodies are set free. The latter go on increasing in number through successive binary divisions, and form agglomerations of many units (Plate No. 4, fig. 2), isolated in the nerve tissue. The leucocytic infiltration frequently begins while the parasites are still in the cytoplasm of the neuroglia cell and in that case the parasitized cell is observed among the round cells which constitute the focus of infiltration; not rarely, however, the leucocytic infiltration is only found after the setting free of the parasites, after the destruction of the neuroglia cell.

These leucocytic foci, when recent, still show parasites, but they later disappear, being substituted by the anatomic elements of the infiltration. It is interesting to note that, as yet, even in acute cases in which the nervous system, has shown abundant parasites, we have not succeeded in observing the protozoon in the interior of the nerve cells proper. The neuroglia cell is always the anatomic element preferred by the flagellate. Does the explanation of this fact lie in the situation of this cell in the interstitial connective tissue and, therefore, nearer to the blood vessels? Escaping from the circulating blood, the trypanosomes protect themselves, driven by their predominating biologic tendency into the first anatomic element capable of offering propitious life conditions, that is, in this case the neuroglia-cell.

In the spinal cord as well as in all the regions of the brain we have found localizations of the protozoon in the peripheral white matter and in the central gray matter. The initial histopathologic process is here the same: the neuroglia cell constitutes in the first place the parasitized element, the foci of leucocytic infiltration being organized in the same way as was observed in the brain. None the less, notwithstanding the localizations of the parasite in the spinal cord, we have not succeeded in characterizing a

distinct spinal syndrome in the clinical expression of the acute forms; however, it is logical that it should be so, as the higher functional importance of the brain determines clinically predominance of the symptoms which express the severe inflammatory changes found there.

In spite of the fact, however, that we have not succeeded in finding localizations of the protozoon either in the cerebral or in the spinal meninges, these do not escape the action of pathologic processes. In several post-mortem examinations we have observed intense inflammatory reaction in the arachnoid and in the pia-mater, and a serious leptomeningitis, sometimes very marked, is constant in the acute forms with nervous manifestations.

The striated-muscle system is the preferred seat of localization of the trypanosome. In laboratory animals GASPARI VIANNA brought out this fact, and established that the muscle fiber is one of the anatomic elements preferred by the flagellate, when in the condition of a histoparasite. In man the striated muscles are one of the most parasitized organic systems; whatever the clinical form of the disease, in all autopsies we have found a relative abundance of the protozoon in these muscles. There, in the large masses which represent the coordinating muscular system, the protozoon finds a very propitious shelter and for many years it may persist there, always localized in the interior of the striated fiber.

We have autopsied patients whose initial infection dated surely from 20 or more years, finding a large number of leishmaniform protozoa in the striated muscles of several regions. We may even take this localization of the flagellate as constant and as that in which there is the greatest abundance of parasites, which have been frequently found here even when the examination of other systems, including the myocardium, resulted negative. And yet from this localization of the protozoon there results no important functional anomaly: no morbid sign

is seen in the muscles, nor even any degree of atrophy that might result from the destruction of parasitized fibers. The reason of this fact lies perhaps in the immense amount of identical anatomic elements, so that the function of the organ is not affected by the disappearance of those fibers in which the parasites have located themselves; or it may be that from the very nature of this organic system there result slight morbid reactions, which in this case would pass more or less silently, not perceptible in the complex of other more important symptoms. Be that as it may, in the trypanosomiasis no muscular syndrome is observed, in spite of the striated muscles being constantly parasitized.

Among the clinical signs of the acute form we find with some frequency inflammatory reactions in the eye. Conjunctivitis may be observed, but more characteristic and reproducing a symptom found in experimental infections, is the keratitis, uni- or bilateral. From this may result loss of the eyeball by the occurrence of secondary panophthalmia as we have had the opportunity to observe. Photophobia is also very frequent in the symptomatology of the acute cases and, not rarely, is persistent and very painful. What is the basis of these ocular changes? As yet we do not possess minute studies of this fact, and even the very probable localization of the parasite in the eyeball has not been proved. The ideas we have on this subject will be published at a more opportune time.

Another well proved location of the protozoon is that in the genitals of man and woman. In the acute forms as well as in the chronic ones of the disease, we found varying abundance of foci of the parasite in the testicles, and also in acute cases we have had the opportunity to show the presence of leishmaniform bodies in the ovary. Moreover also in laboratory animals these localizations in the genitals are constant, and cases with remarkable abundance of parasites in the testicles of guinea-pigs, rabbits, etc., are not rare.

In acute cases in man, we find orchitis as a result of the attack of the parasite on

the testicles. This orchitis sometimes lasts for a long time, and may even persist after the diminution of the other acute phases of the disease.

In our clinical observations we possess nothing expressing inflammatory reactions of the ovary in acute cases; but it is convenient to note that, in the female sex, we have only found acute infection in very young children, not yet pubescent, and, therefore, the functional alterations of the genitals could not be very important or, at least, could not exhibit themselves very evidently.

As a rare observation we may cite the cutaneous processes in the acute infections. One of our patients showed dark maculae of rather original appearance, intercalated by small erythematous vesicles full of a serous fluid. Another patient showed gangrenous cutaneous patches which sloughed off and laid bare the subjacent tissues. This patient died, but we did not succeed in making a post-mortem examination.

As to the pathogenesis of these cutaneous determinations of the parasite, we can give no explanation; we have only stated the facts, but our investigations on this subject have thrown no light upon it.

In the above pages we have outlined in general terms the pathogenic processes in the acute forms of the trypanosomiasis; let us now proceed to do the same with the chronic forms.

The attenuation of the disease processes which characterize the acute infections by the trypanosome, the disappearance of the febrile reaction and the absence of the flagellates from the circulating blood do not stop the action of the pathologic processes. Spontaneous cure of the cases which escape death so that evolution of the disease is limited to the acute period is not proved and, therefore, all the surviving patients pass to the chronic condition. Furthermore, according to very demonstrative observations that we possess, the trypanosomiasis may present itself from the beginning with the aspect of

(19)

— 17 —

a chronic infection, without the great tumultuous symptoms of the acute phases. This occurs mostly in adults recently arrived in contaminated zones. In these cases the first phase of the disease may reveal itself only by transitory febrile periods, or by a sub-febrile condition which frequently escapes clinical observation, or it may be even that no acute stage at all is observed, the signs indicative of chronic infection appearing little by little.

In the clinical expression of the chronic trypanosomiasis the most manifest and best defined syndromes are those which express anatomic lesions and localizations of the parasite in the several organic systems. Some of these syndromes are so dominant in the general symptomatology of the disease that they give a special physiognomy to the disease and form a clear basis for the distinction of the several clinical forms. This was the criterion we used when, in our first publications, we divided the chronic disease into the following forms: pseudomyxedematous, cardiac, nervous, suprarenal forms, chronic forms with acute exacerbations and paratrypanosomal manifestations. Now, owing to the results of longer observation and to the minute analysis of a large number of cases, we must otherwise interpret the various manifestations of the disease, or, at least, divide it on other bases, maintaining the cardiac, the nervous and the suprarenal forms, which are defined by very salient clinical syndromes.

The pseudomyxedematous and the myxedematous are to disappear. In the first we had included the patients with slight signs of hypothyroidism, and in the latter the patients with more marked glandular insufficiency. The cases of the first group represent relatively recent infections, in which the great pathologic processes were only beginning, not yet having caused the profound anatomic changes which determine definite clinical syndromes; and we may therefore consider the cases of this kind as transitory forms, and consequently without determined

clinical physiognomy. After the attenuation of the features characteristic of the acute forms the patient passes to a chronic condition in which there are still lacking the severer symptoms of the older cases. Only slight signs of thyroid insufficiency are present here. From the point of view of functional changes, however, this condition, which represents the continuity of disease processes which are marked in the acute phase, undergoes, little by little, appreciable modifications, in time almost disappearing. On the other hand, some of the remarkable syndromes of the disease, as the cardiac and the nervous forms, are becoming more marked, and, finally, dominate the clinical aspect of the case. As the pseudomyxedematous cases represent transitory clinical forms, owing to pathologic processes still in the course of evolution, and especially as this glandular hypo-function which served to characterize the clinical aspect is transitory, it is better to abandon the former denomination. In order to better define the cases of this kind we shall make of them the *undetermined chronic form*, to indicate the absence of any dominant clinical syndrome.

The term *myxedematous*, too, is, in our opinion, inexact for a clinical form of the disease. Truly, the objections which we must now present against this chronic form are not so decisive as the former, because the myxedema, which is sometimes very marked, in some rare cases constitutes a permanent condition when not modified by specific opotherapy. Nevertheless the term is bad, firstly because it defines only a variable element, and, secondly because the expression "myxedema" has in pathology a well determined value, meaning usually a complete disease entity, in which the exclusive pathology is limited to athyroidism or to hypothyroidism. Now in the trypanosomiasis, the thyroid insufficiency is only one of the elements of the disease and does not of itself constitute the nosological entity. If we now call the group of clinical facts with marked thyroid insufficiency the *hypo-thyroid*

form, instead of *myxedematous*, we will have defined a lasting element and avoided the inconvenience of arbitrary interpretation. In admitting this clinical form, we speak of course from the point of view of our personal opinion as to the affection of the thyroid gland in trypanosomiasis, as this phase of the disease cannot exist for those who are able to consider the insufficiency of that gland as only a coincidence.

The chronic form with acute exacerbations must, in our opinion, disappear as a distinct clinical group. In the course of our studies we have found the incidence of acute phenomena, especially thermic reactions, in all the chronic forms, and, therefore, it seems wiser to interpret the cases of this group by the fundamental criterion of the great syndromes, mentioning only the transitory occurrence of acute manifestations. At any rate these manifestations here express, surely, as happens in other chronic diseases, transitory crises in which the parasite invades the circulating blood and leads the patient to the septicemic condition, which is always attenuated and comparable to that of the initial phase of the infection.

We had constituted a clinical group, with the name of *meta-trypanosomal* phenomena, comprising the cases of infantilism, of old goitre and of other more or less undetermined morbid conditions. We now prefer to exclude from the classification any contestable matter, and all matter open to difference of opinion will be put aside and treated as problems belonging to the clinical history of the disease. As such matter we will now consider goitre, infantilism, cretinism and other morbid conditions consequent upon dystrophic processes determined by the trypanosome.

In the chronic forms of the disease, attenuated or modified in their essential mechanism, we find the same pathogenic processes as in the acute forms, and, therefore, their symptomatology does not offer entirely new functional changes but only different forms of those which characterize the first

phase of the infection. Here the great syndromes of the acute forms continue, but now fixed in definite processes which characterize well-defined clinical appearances.

Let us now consider the more important pathologic processes of the chronic disease; the organic systems here affected either by the localization of the protozoon or by the action of toxins are the same as affected in the acute forms.

In the chronic forms also the alterations of the myocardium constitute one of the most predominant histopathologic processes. In the autopsies of chronic cases the parasites are very frequently observed in the heart muscle, but here their number is not always great, a fact which sometimes makes them difficult to find, and, therefore the negative results must be considered as of little value. On account of the remarkable preference of the protozoon for the heart muscle of man and animals we even believe that the localization in the myocardium is constant in the chronic cases, no matter what the clinical character of the case. The small number of the parasites is the only reason why sometimes they are not found in histologic sections. In most of the chronic cases with predominant cardiac signs a larger number of protozoa is observed in the myocardium and the inflammatory reactions of the organ are also more intense. Moreover, the inflammatory reactions are also found in the autopsies of the chronic forms in which during life the heart syndrome was one of the most salient.

The parasites remain localized in the heart fibers, large agglomerations of them being enclosed in the interior of this anatomic element and limited by its membrane; when the membrane ruptures, as frequently happens, the protozoa fall into the interstitial tissue. We observe changes of the cardiac cell which sometimes is entirely destroyed, only the outer membrane remaining, and, not rarely, the nucleus or the nuclei, compressed by the parasites against the inner surface of the cellular membrane; but more remarkable are the processes of reac-

(21)

— 19 —

tion in the interstitial tissue, where there is always a diffuse sclerosis with sometimes a considerable hyperplasia of the connective tissue elements.

The histologic processes are constant and always more intense in the myocardium: the reactions of the pericardium, however, where we have found inflammatory patches and in other cases a diffuse pericarditis are not rare. Also frequent is the presence of a fluid in the cavity of the pericardium, sometimes abundant, and with the reactions of an exudate. In our autopsies this fluid has presented a lemon yellow color, but was never hemorrhagic or purulent.

The total volume of the heart is always increased, sometimes considerably, especially in the clinical cases with marked cardiac symptoms. In cases of more or less rapid asystole we have sometimes found considerable dilatation of the right ventricle. As isolated facts we must mention the finding in the autopsy of a case of sudden death rupture of the right ventricle, the wall of which presented a little fissure, 2 or 3 cm. long; and in some autopsies of cases of the cardiac form the wall of the right ventricle was so thin in 2 or 3 places that its thickness might be compared with that of a sheet of paper. These latter observations, made before the finding of the rupture of the ventricle, immediately suggested the possibility of this phenomenon. The action of the parasite causes a true cleavage of the muscle, and, therefore, the rupture of the organ may, perhaps, constitute a frequent incident in the disease, but the lack of a larger number of observations does not allow us to state this positively.

The anomalies of the heart, related to the profound changes in the myocardium which form their immediate anatomic base, constitute one of the most remarkable characteristics of the chronic forms of trypanosomiasis. This syndrome is very complex and will be minutely analyzed in the description of the cardiac form, but we wish now to point out the limitation to symptoms indica-

ting alteration of the muscle, and that in the great majority of clinical cases there is nothing that would lead one to suspect lesions of the endocardium or of the heart valves.

The cardiopathies of the disease are essentially muscular; the affected functions have as a substratum the cardiac fiber altered by the localization of the protozoon or deflected from its physiologic mechanism by the reactions of the interstitial tissue, which serves as its support. This is one of the most interesting aspects from the point of view of cardiopathology: the immediate cause of the functional disturbance lies in salient anatomic processes, thus allowing conclusions in concrete cases and in other similar cases of still doubtful etiology. In this way the group of facts furnished by the symptomatology of the heart in trypanosomiasis may elucidate problems of the physiopathology of the heart still under discussion, and especially those relative to the anomalies of rhythm.

The changes in the myocardium frequently constitute the preponderant factor in the high mortality observed in trypanosomiasis. Death is usually caused by the breaking down of the myocardium, the exhaustion of which is sometimes expressed by more or less delayed progressive asystole, and at other times by rapid and fatal crises of acute asystole. However, be the final condition acute or chronic asystole, the only cause, or at least the initial cause, of the circulatory syndrome lies in the cardiac muscle itself, in the lesions caused in it by the protozoon.

Sudden death also is even one of the most curious facts in the clinical history of this trypanosomiasis, in the mortality of which the number of cases of sudden death is really surprising. In the infested zones the families that have not lost one or more of the members in this way are rare. Sometimes people die while still young, in full activity, and apparently healthy. From trustworthy sources we know of the surprise caused by the frequency of cases of sudden

death in middle-aged, still vigorous people, and in our own hospital service we had some cases of almost instantaneous death. These latter had, however, presented pronounced cardiac symptoms.

What is the immediate cause of the sudden death? Is it the acute dilatation of the right ventricle by exhaustion of the tone of the heart muscle or stopping of the organ in diastole by loss of that function? Is it a syncope of reflex nature dependent upon the conditions of the myocardium, or rupture of the muscle, as in one observation we made? This latter cause, observed once in our studies, is, doubtless, an exception, nor do we believe in the hypothesis of reflex syncope, the exact pathology of which is in any case questionable. More probable and more in accord with the anatomic conditions of the muscle seems to us the exhaustion of tone provoking the sudden stoppage of the organ. In another place we shall treat of this pathologic phenomenon more minutely; here we wish only to emphasize the well-defined relations between the intensity of histopathologic lesions of the heart muscle and the severity of the related clinical syndrome.

In the acute forms we have seen that the action of the trypanosome upon the nervous system is expressed by the occurrence of intense inflammatory reactions of the meninges and of the nerve tissue. The clinical cases in which these reactions are found form a group of their own, on account of the extreme seriousness of the prognosis; and, therefore, in our first publications, we constituted a cerebromeningeal clinical form comprising the cases in which symptoms of inflammatory phenomena of the meninges and of the brain are predominant.

In several autopsies we have found localization of the protozoon in the brain substance; the inflammatory processes, the expression of which by clinical symptoms have been frequently observed, indubitably result from that localization, according to abundant histopathologic observations. In chronic

forms of the trypanosomiasis also the nervous system is frequently the seat of histopathologic processes, expressed by profound functional changes. At an opportune moment we shall describe minutely all the aspects of these extremely complex changes and demonstrate that the functions of motility, intellect and speech are affected, thus causing several types of the clinical form in which a nervous syndrome predominates.

From the point of view of evolution, what do the pathologic processes of the central nervous system represent in the clinical forms of the disease? Are they always histopathologic residues of the intense inflammatory reactions as found in the acute phase? Or do they result from subsequent localizations of the parasite with chronic reactive processes from the beginning, without those tumultuous symptoms which express inflammation of the meninges and of the nervous substance? In the beginning we interpreted the nervous forms according to the first hypothesis, but more extensive studies showed, later on, that the cases to be included in this hypothesis are in the majority. Actually the prognosis of the acute forms with cerebromeningeal manifestations is extremely serious, and the number of patients with this condition who escape from death is very limited. On the other hand, the chronic cases showing lesions of the nervous system are very frequent, which does not correspond to the former fact, and would remain obscure if we admitted that the chronic inflammatory processes of the nervous system are always a continuation of similar phenomena in the acute phases.

Besides, we possess conclusive observations of the late appearance of changes in the nervous system, much later than the acute phase of the infection. We studied cases of this kind, mostly in children, whose motor changes appeared slowly with progressive aggravation until definite diplegia ensued.

In some of these patients the acute phase of the disease had occurred years before

(23)

21

when the child was only a few months old; in other cases the beginning of the infection had been more recent, dating one or two years previously and, not rarely, only months. In all the cases the patients had gone through a more or less protracted period with several symptoms of the disease, but without those indicating histopathologic processes in the nervous system, nor did there exist in the acute period symptoms of inflammatory cerebromeningeal processes. This clearly means that the trypanosome may locate itself in the nervous centers at a late period when there are no longer symptoms of the acute period; in this case, the parasite acts as a permanent irritative agent and determines the formation of chronic cerebral sclerosis, expressed by alterations of motility, intellect, etc..

Thus it is well established that the inflammatory processes of the nervous system either represent the continuation of those found in the acute phase, which must be an infrequent occurrence, or they result from subsequent localizations of the protozoon during the chronic phase of the disease, when, perhaps, the conditions of relative immunity constitute an obstacle to the acute reaction of the initial period. Moreover, this pathologic condition of the nervous syndrome is not confined to trypanosomiasis; we also find it in syphilis, the pathology of which presents many aspects similar to those of the disease we are studying. In syphilitic infection the great nervous syndromes, which are also expressions of the localization of the *Treponema pallidum* in the nervous substance, are usually late phenomena, beginning much later than the original infection. One of the best examples of this fact is general paralysis, consequent upon syphilis, and the etiopathogenesis of which has been well established since the exact studies of NOGUCHI. In this tardy syndrome of syphilis we still find the treponema localized in the nervous tissue, when in the course of years, no sign of change of the nervous centers has been indicated.

Only at a very late period does the treponema affect the nervous tissue, and, as happens in the trypanosomiasis, provokes those histopathologic reactions of chronic evolution which form the anatomic characteristics of the syndrome. In the case of general paralysis the finding of the treponema has frequently made obvious the etiologic cause of the process; the same happens in the trypanosomiasis, but here the detection of the protozoon is less difficult on account of its dimensions and the ease of counterstaining it. In several autopsies we have actually succeeded in establishing nervous symptoms of chronic cases and in finding parasitic foci and inflammatory processes in the nervous centers, thus conclusively overthrowing any objection against the recognized etiology of the functional alterations of the nervous system in trypanosomiasis.

Of course, in the advanced nervous forms with fatal issue, owing to the evolution of pathologic processes in other organs, the parasites are not always abundant in the nervous centers, and this frequently renders its detection impossible; the histopathologic processes, however, are constant, and if we do not succeed in observing the trypanosome in the nervous tissue we find it in the muscular system, most frequently in the myocardium or in other systems. At any rate, even though absent from the nervous system at a given moment of the disease and present in other organic regions, the trypanosome is incontestably the etiologic factor of the nervous changes that are observed.

As we wish to give the best possible proofs of the existence of chronic nervous changes exclusively caused by the attack of the protozoon on the central nervous system, we now proceed to treat of the objection of some investigators who interpret this clinical aspect of the trypanosomiasis differently. For instance, in recent papers on the etiology of endemic goitre, cretinism, etc., MAC CARLISON mentions the existence of alterations of motility in cretins, and, therefore, creates

a nervous type for this syndrome of hypothyroidism. We do not doubt, nor could we doubt, the exactness of observation of this investigator, nor can we contest MAC CARRISON's interpretation of the nervous phenomena found by him in his cases of cretinism. But what we cannot understand is the identifying of that nervous cretinism with the cases of diplegia, idiocy, etc., which constitute our nervous form of trypanosomiasis.

As a first argument, already decisive of itself, we point out that many of our observations of diplegia as well as other organic affections of the nervous system were not made in individuals with even attenuated symptoms of cretinism. Our patients, frequently presenting hypertrophy of the thyroid gland, which frequently maintains its normal exterior anatomic appearance, do not reveal anything which allows us to admit profound functional deficiency of that organ, and much less is the classification of cretinism to be applied to such cases. Though sometimes apparently affected, the thyroid gland is not so deficient as to constitute the syndrome of hypothyroidism which here would be cretinism; and in many cases of diplegia not even the slightest signs of hypofunction of this gland can be recognized. What we observe in the clinical cases is the existence of motor changes dependent upon histopathologic processes of the nervous centers. Are these processes determined by the same etiologic factor as cretinism? But in the first place cretinism does not exist here, and, further, if in these patients we have found the infection by a parasite located in the nervous centers and there provoking inflammatory processes, as has been frequently observed, why try to find the interpretation of the symptomatology in undecided pathologic hypotheses? In this case we cannot even understand uncertainty. As to idiocy we may argue in the same way. The cases of profound idiocy that we have studied were in the majority of cases consequences of the localization of the parasite in the nervous centers and of the anatomic alterations caused by the same. In most of these

patients we observed no signs of cretinism, and even the glandular function showed no appreciable deficiency. This idiocy is purely organic and very distinct from that to which, accompanying profound signs of hypothyroidism, or better, of athyroidism, BOURNEVILLE gave the name of *myxedematous idiocy*.

In our observations there are, simultaneous with the changes of intellect which characterize the idiocy, others of motility, sensibility, etc.. Our idiots usually show also diplegia, and this coexistence of phenomena of motility, of sensibility, of intellect, etc.. is another argument for the organic nature of the idiocy provoked by histopathologic processes in the nervous system. No doubt, in cases of trypanosomiasis we may observe several degrees of mental deficiency, connected with the hypofunction of the thyroid gland, but in these cases there are other signs of hypothyroidism, and the mental alterations never attain the intensity usually shown by the organic idiocy of this disease. Furthermore, in the cases of simple mental debility or of intellectual retardation caused by hypothyroidism the absence of anomalies of motility constitutes a valuable element for differential diagnosis, showing clearly the nature of the mental deficiency.

In a recent publication Prof. KRAUSS expresses doubt as to the existence of a nervous form of the trypanosomiasis of the *Triatoma*. The reasons of the indecision of the renowned investigator coincide, in their general lines, with those given in MACCARRISON's papers: existence of nervous alterations in cretinism, where not only the intellect but also the motility, the sensibility and other functions connected with the nervous mechanism may be compromised. That is practically the conclusion of SHOLZ's studies on cretinism, which we cannot contest. But let us now study our case: in localizing itself in the meninges and in the nervous centers the trypanosome here provokes, in the acute forms of the disease, in-



(25)

23

flammatory reactions which are clinically expressed by signs of acute meningitis or meningo-encephalitis. The autopsies of such cases have amply demonstrated the parasitic foci in the nervous substance and the histopathologic processes caused there by the same.

In the chronic forms identical observations have been made: in the nervous centers of clinical cases with predominant nervous symptoms the autopsy shows parasitic foci and consequent anatomic processes in complete harmony with the symptoms revealed by the physical examination. That being so, how can we consider the relation of cause and effect poorly established between the trypanosome and the nervous alterations which characterize the respective clinical forms? In there any possible doubt of the etio-pathogenesis of the great nervous symptoms described, in view of our verifications of the parasite in the nervous centers and the inflammatory processes determined by the same? If so, then we do not know where the evidence and what the exact criterion for the interpretation of facts in pathology.

Moreover, the doubtful points do not even constitute pathologic anomalies unacceptable on account of the absence of similar phenomena. In syphilis the great nervous symptoms resulting from the action of the treponema on the nervous centers show perfectly comparable aspects. Other infectious diseases of acute evolution also may provoke inflammatory reactions in the central nervous system, causing anatomic residues which are expressed by alterations of motility, of sensibility, of intellect, etc. We may even consider as in the majority those acute or chronic inflammatory processes of the nervous system due to the pathogenic action of a microorganism, bacterium or protozoon. Why doubt this pathogenic property of the *Trypanosoma cruzi* so frequently verified? Why doubt, if this protozoon presents exactly the essential biological characteristics of completing its evolutive cycle in the midst of the tissues where it provokes intense reactions?

It is quite important to well circumscribe and to definitely determine the clinical and pathogenic concepts we possess of the nervous forms of trypanosomiasis. In describing nervous changes in the disease, we absolutely are not wrong in considering as a part of it the simple clinical features of cretinism, because in many observations the symptom-complex of hypothyroidism did not exist. We admit as nervous forms those cases with evident disturbances of motility, intellect, speech, etc., which are expressions of the pathologic processes in the nervous centers and the pathogenesis of these processes has been well elucidated in several autopsies so that our conclusions are amply justified.

In the general symptomatology of trypanosomiasis there are signs which clearly indicate pathologic processes in the glands of internal secretion. Pronounced insufficiency of the endocrine glands may constitute the predominant feature of chronic cases of the disease, and in these cases it is frequently possible to determine the organ more especially affected; usually, however, several parts of the endocrine apparatus are simultaneously affected with resultant mixed syndromes, whose exact interpretation offers great difficulties. Moreover the existence of functional correlations between the organs of internal secretion renders the pathologic phenomena still more complicated. From these correlations it results that pathologic processes limited to a certain gland cause correlated changes at a distance, on account of the functional connection between the several parts of the endocrine apparatus. When, in symptomatology, we verify pathognomonic signs of processes in one single gland, we at once know the anatomic substratum of the predominant anomalies; but when, as usually happens, the patient shows pluriglandular syndromes, we remain undecided as to the organ first attacked or as to those in which pathologic processes are actually developing.

In glands of internal secretion we have found localizations of the trypanosome in

the midst of the tissues, with its habitual appearances and thus the anatomic explanation of some of the glandular symptoms has been demonstrated. One very interesting localization is that which takes place in the suprarenal glands. In acute and chronic forms of trypanosomiasis we have found the parasite in these organs. and, furthermore, have found intense histologic lesions. The most severe changes observed up to the present time have been inflammatory processes, acute or chronic, according to the phase of the disease. In acute cases we found foci of leucocytic infiltration and others of hemorrhage, more frequent in the cortical zone; and in the chronic form, in the cortical zone of a case of asystole we have already had the good fortune to find scattered hemorrhagic foci, diffuse sclerosis and also some foci of leucocytic infiltration. These findings will be described more minutely in a separate paper.

In man, as well as in laboratory animals, the parasites are found in the suprarenals in agglomerations, sometimes composed of a large number of units with the appearance of leishmaniform bodies. We have only observed them in the cortical zone; for the rest, the medullary zone of the glands has shown considerable reduction of volume in both man and animals.

In the acute forms of the disease we have not found signs of lesions of the suprarenal parenchyma if, indeed, they exist, perhaps because these latter are obscured by the predominant factors of a more or less tumultuous symptomatology. In chronic forms, on the contrary, this suprarenal syndrome is characteristic so that it is justifiable to group the cases with salient signs of this syndrome into one clinical type. Here our criterion is supported by the valuable opinion of Prof. MIGUEL PEREIRA, who gave us the initial clinical interpretation of this aspect of the trypanosomiasis; this was later on confirmed by histopathologic examination and by the finding of the parasite in the suprarenals. It is but a just homage and

expression of gratitude to say here that we owe to Prof. MIGUEL PEREIRA not only the orientation of our clinical studies but he also furnished us with facilities and compensations for which we are especially grateful.

The suprarenal syndrome is here expressed by signs of glandular insufficiency; in cases of this kind we have found no evidence of hyperfunction.

Surely attributable to lesions of the suprarenals are, in our opinion, the pronounced melanoderma of the mucous surfaces and of the skin, and also a special bronze colour of many patients, which indicates alteration of the cutaneous pigment. In some cases it was possible to verify that generalized, and especially muscular, asthenia, the exaggerated somnolence, the rapid emaciation, which may also constitute a clinical expression of the hypofunction of the suprarenals; we must, however, confess that sometimes it was difficult to interpret the latter signs, which might also correspond to pathologic processes in other organs. This difficulty is the greater when we study the cardiovascular asthenia, which is one of the most salient factors in the syndrome of suprarenal insufficiency. In the chronic forms with changes which indicate lesions of the suprarenals cardiac asthenia is always observed; but have we the right to include it among the elements of the suprarenal syndrome when we know that it is constant in all the chronic forms of the trypanosomiasis and have recognized it as due to changes determined by the parasite in the heart-muscle? We rather believe in the coincidence of the two facts, the suprarenal insufficiency being an aggravating condition of the circulatory asthenia which is determined by weakness of the myocardium.

But whatever be the difficulty of interpretation of isolated cases, we cannot deny the existence of a clinical phase of the disease in which the suprarenal syndrome predominates, as we possess many observations which establish and well exemplify the suprarenal form of the trypanosomiasis. Dr.

(27)

— 25 —

LEOCADIO CHAVES, who has studied this aspect of the disease more minutely, will treat of this matter in a separate paper.

The genital organs of man and woman, especially the testicles, ovaries and uterus, have been found to be the seat of the *Trypanosoma cruzi*. In acute forms we have observed orchitis which persisted for some time after the disappearance of the other acute symptoms, and in autopsies we have found parasites in the testicles sometimes in large number; but none the less we have not succeeded in characterizing morbid signs due to testicular changes, and even the orchitis which was observed in an acute case is an isolated fact, and this does not warrant us in including testicular signs in the symptomatology, but only in considering them as of possible occurrence.

Can this localization of the parasite in the testicles, verified in man and laboratory animals, cause lesions leading to sterility? One would suppose that sterilization in man might result from the pathologic processes provoked by the trypanosome in the testicles; but, as yet, our observations seem to be contrary to this deduction, and, if by chance the generative function is prejudiced in the disease, it can only be in rare cases. That may mean that the inflammatory reactions of the testicles are usually rather slight; when, on the contrary, there is in the organ a greater intensity of lesions resulting from the abundance of protozoa, sterility may be a consequence of the orchitis, as generally happens in other infectious diseases.

Impotence, also, is not frequent in the symptomatology, which also indicates the slight intensity or the rarity of pathologic processes in the testicles.

Only once have we found the parasite in human ovaries, and the inflammatory reactions in this single case were not important. In laboratory animals the ovaries have more frequently shown parasites and the inflammatory processes were also more pronounced. As to the data furnished clinic-

ally, these indicate more frequent, if not constant, ovarian alterations in the patients who present other signs of trypanosomiasis. Prolonged studies of the changes in the generative organs in woman have been made by a specialist of authority, Dr. HERMENEILDO VILLAÇA, to whom we owe interesting ideas on this subject. This gynecologist, after excluding all causes of error from his observations and putting aside the clinical cases in which other factors might take part in the pathogenesis of the changes found, succeeded in formulating a symptom-complex expressing the ovarian syndromes in cases of trypanosomiasis.

Contrary to what happens in other organs of internal secretion in which signs of functional insufficiency predominate, the anomalies here observed usually express glandular hyperfunction. Among more salient signs of hyperfunction of the ovaries are frequency of precocious puberty, exaggeration of the catamenia, and great fertility in the infected women. Menstruation frequently begins at the age of 10 or 12 years, and is perhaps a more frequent occurrence in girls with signs of the disease; we have found even more precocious menstruations; in one case at the age of 5 years, and in two other cases at the age of 7 years. More remarkable is the abundance of catamenia in girls and in primiparas or multiparas. The menses are very excessive and very prolonged, not rarely persisting for 8 or 15 days, and the occurrence of 2 menstruations in one month is also frequent. Beside this exaggeration we find the greatest irregularity of duration of menstruation, etc. In cases in which these anomalies were most marked Dr. VILLAÇA succeeded in strictly excluding the interference of inflammatory processes of the generative organs capable of producing them. In the absence of appreciable lesions, are these alterations of a purely functional nature?

The relatively large number of 'conceptions is, perhaps, another expression of the

hyperfunction of the ovaries. No doubt, in the country the fecundity is always greater than in the populous centers on account of various and disputable factors. e. g., healthy living conditions, but here we have to do with a very pronounced organic inferiority determined by the infection. In spite of this fact, many observations show the frequency of multiple conceptions in infected women even in those whose state of health was very precarious. Large families are therefore the rule in the infested zones; unhappily, however, an endemic factor exists here which makes the high mortality in the family also frequent, perhaps more so than the existence of large families, neutralizing its social benefit. Is this high fecundity of women connected with the ovarian hyperfunction, which on the other hand has as its irrefutable expression the menstrual changes referred to? We are not able to affirm this conclusively, and therefore we only admit the possibility of relation between the two facts.

We may consider the anomalies of the generative organs in women with other signs of the trypanosomiasis as a syndrome of ovarian hyperfunction. But is this syndrome to be included in the clinical expression of trypanosomiasis, or in other words, do we possess enough reasons for considering the ovarian changes to be determined by the pathogenic action of the parasite?

This point of the pathogenesis is not, in our opinion, as clear as the others discussed. Searches for the parasite in the ovaries has furnished insufficient data for demonstration, and the same is the case as regards the inflammatory processes of those organs. The result is that an immediate relation between the functional changes and the lesions of the organ concerned, such as exists in the nervous and cardiac anomalies, is not here demonstrable.

It seems wiser to interpret the ovarian phenomena as due to correlations between the ovaries and other glands of internal secretion, especially the thyroid gland. In the patients in question the alterations of the thyroid gland were always observed:

they were cases which presented hypertrophy of the gland with more or less intense functional anomalies, nearly always expressed by hypothyroidism; and many of the observed patients, perhaps the majority, showed old goitre with profound degeneration of the organ. Knowing, as we do, the relations of functional antagonism between the thyroid gland and the ovaries, are we allowed to interpret the alterations in the generative organs according to that physiologic doctrine? Do these alterations result simply from the thyroid alterations as a physiopathologic anomaly correlated to the ovarian syndrome discussed? If that be the case, then the interpretation of the phenomena in the generative organs of the chronic cases of trypanosomiasis will depend upon the opinion as to the etiology of endemic goitre. But, as we have a well-founded opinion on this matter, we include the ovarian syndrome in the symptom-complex of the disease, putting aside its pathogenic interpretation until more minute studies may elucidate it.

As happened in other organs of smooth muscular fibers, the parasite was observed in the uterus in two post-mortem examinations of acute cases; but we did not find any clinical symptom that was with certainty attributable to that localization, nor have we definite knowledge of histopathologic processes caused in the organ by the action of the parasite.

With the clinical history of the trypanosomiasis there are connected disease conditions which represent more or less remote consequences of the pathologic processes of this disease. As the parasite localizes itself in organs of well-demonstrated growth-producing function and acts upon important organic systems during the stage of evolution, it is no wonder that trypanosomiasis presents, in its clinical aspect, pronounced dystrophic syndromes of varying character according to the nature of the processes which originate them.

In units of the endocrine system we have mentioned the occurrence of histopathologic processes directly connected at times

(29)

— 27 —

with the presence of the parasite, and at other times with the action of its toxin. Besides the resultant immediate glandular syndromes already mentioned, there are late symptoms which in some way express anatomic or functional residues of the processes which are admitted to occur. These symptoms usually present themselves under the aspect of serious dystrophies due to the predominant influence of the endocrine system upon the trophic equilibrium and on the organic development.

As glandular dystrophies, connected with trypanosomiasis, we consider *infantilism*, *acquired infantile hypothyroidism* and other conditions not always easy to classify, expressed by appreciable physical inferiority and mental deficiency. Infantilism is the best characterized condition of this group. Very frequent in the infested zones, this endemic infantilism presents varying clinical features and degrees and is mostly observed in individuals who show other signs of trypanosomiasis.

How shall it be classified from the point of view of pathogenesis? Is it purely a thyroid dystrophy, or is it pluriglandular? Does the analysis of the pathologic processes furnish enough elements to include infantilism among the late symptoms of the disease?

The evolution of the infection and the principal localizations of the protozoon early ensure the occurrence of dystrophic conditions, one of them being infantilism. Usually beginning in the early periods of extra-uterine life, the infection attacks the systems during the stage of their organisation, and, persisting during the whole development, must necessarily cause important morphologic changes. This is so much the more true since some of the principally affected organs have a predominant function in the general growth-producing processes and we have witnessed changes of the thyroid gland, of the suprarenals, and have also verified localizations of the protozoon in the generative organs.

Given the long permanence of these processes, must there not result intense dis-

turbance of development? In the pathogenesis of infantilism there figure infectious processes which have not always so intense a pathogenic action as trypanosomiasis. Acquired or hereditary syphilis is a proven cause of this syndrome, and according to the greatest authorities the main cause of hereditary syphilitic infantilism is alteration of the endocrine system. Malaria acquired in the early period of life and persisting for many years also leads to a state of infantilism, the morphology of which is wholly comparable to that of hypothyroid infantilism. Infantile tuberculosis, also, and other infections of chronic evolution which act during the stage of development may be present in the etiology of that syndrome. But if that be so, then we have more than sufficient reasons for admitting infantilism as of frequent occurrence in trypanosomiasis, the pathogenic processes of which show an intensity at least equal to, if not greater than, the infections referred to.

Furthermore, in the chronic phase when the parasite definitely locates itself in the tissues, the trypanosomiasis permanently acts upon the organic metabolism for an indefinite time without tumultuous reactions, and, as the pathologic aspects are allied to the localization of the protozoon in the glands of internal secretion and in the nervous centers, and as the disease usually begins in the first months of life, it is no wonder, or better it is logical, that there should be dystrophic changes among the consequences of trypanosomiasis. Here we are not in need of hypotheses: clinical observation confirms our point of view when it demonstrates the endemic characters of infantilism in the zones of the *Trypanosoma cruzi* and when it verifies other signs of the trypanosomiasis simultaneously with the morphologic syndrome.

Moreover, some of our patients have been studied for some years since the acute phase of the disease, which occurred in the first months of life; now we have succeeded in verifying in these patients, beside the evolution of other symptoms, morphologic

alterations which have reduced them to *backward* individuals from the point of view of physical and mental development. Does the complete syndrome depend upon the greater intensity of the infectious attack? Or do the cases of total infantilism express the action of the parasite during intra-uterine life? This latter point is connected with the heredity of the disease, which is a problem not yet solved. We possess, it is true, data which suggest the possibility of hereditary transmission of the disease, which also accords with the presence of the protozoon in the generative organs, but we have not as yet the necessary positive proof.

Given the probability of intra-uterine infection of the embryo or of the fetus, we feel very much inclined to admit this hereditary origin of the more pronounced cases of infantilism.

Considering the frequency and the intensity of the thyroid changes, one might feel inclined to exclusively connect this infantilism with the deficiency of that gland, but we should not forget that other organs which take part in the morphologic evolution, especially the testicles, the ovaries and the suprarenals, are also, and sometimes profoundly, affected. And therefore we must consider the syndrome as resulting from the converging action of several processes, all of them capable of disturbing the normal evolution of the organism. Thus we have to do with a pluriglandular Infantilism; and furthermore, this interpretation is in our opinion the only one in perfect harmony with the clinical facts in which we have found morphologic types which escape classification as pure thyroid infantilism. So, infantilism is to be included among the consequences of trypanosomiasis as resulting from lesions of the endocrine system, even by those who wish to make of the thyroid changes a chapter independent of the disease.

The acquired infantile hypothyroidism which is very frequent in the infested regions also represents a dystrophic condition. To this group belong the children with evident functional deficiency of the thyroid gland.

These patients usually show very slight myxedematous infiltration which is either generalized or limited to certain regions, especially the face. Their physical development is backward, in disproportion to their age; the intellect is rudimentary; some of the patients show complete arrest of mental development; on the other hand, we frequently find morphologic anomalies limited to certain systems and clearly indicating dystrophic processes. These backward children frequently show notable improvement in the course of time, but they never attain the normal organic condition and always remain, at least, in a condition of physical and mental inferiority for their whole life-time. Although in some points comparable with cretins, the classification of cretinism cannot be applied to these patients because they do not present the essential characteristics of this disease. They show a much lower degree of hypothyroidism than the typical cretins, and, on account of its generality, this constitutes the best characteristic of this condition in the disease.

As to the etiology of endemic goitre in the regions infested by trypanosomiasis in Brazil, some investigators are still in doubt. Is the endemic hypertrophy of the thyroid gland of the zones infested by the *Triatoma* a consequence of the infection? Or does the endemic goitre represent a simple simultaneous condition due to another etiologic factor? This question has nothing to do with the acquired and formulated conception of the *general clinical physiognomy of trypanosomiasis*. We insist on this point: the etiology of endemic goitre in the zones of the *Triatoma* may be questioned and our opinion may not be admitted according to the orientation of doctrine; the clinical expression, however, of the trypanosomiasis and our concept of its several symptomatic types do not offer any margin for doubt, because they are based on the best experimental data, clinical observation and anatomic verification.

We pass to enumerate our principal reasons for considering the endemic goitre

(31)

— 29 —

of the regions of epidemic trypanosomiasis as a consequence of the infection.

From the point of view of pathogenesis the dominant reason, which, in our opinion, has nearly the value of an experimental demonstration, is furnished by the myxedema of the acute cases of the disease. This myxedema, characterized not only by the mucoid infiltration of the subcutaneous tissue, but also by falling out of hair, by desquamation of the epidermis, etc., proves the attack of the protozoon on the thyroid gland. This syndrome is not an exception in the acute form; on the contrary, it is here a constant phenomenon, perhaps very slight in some cases, but always verifiable, and this is of the greatest value from the point of view of the pathogenic interpretation we are trying to justify. The myxedema is a pathologic equivalent of an anatomic lesion or of a functional alteration of the thyroid gland; moreover, this lesion, as well as the localization of the parasite capable of determining it, has been demonstrated at autopsy. The only reasonable explanation of the physiopathologic phenomena of the acute cases is the admission of the specific action of the infection on the thyroid gland. If this be true, and if in the acute phase the infection attacks the glandular parenchyma more or less severely, the consecutive changes expressed by sclerosis and the several degenerative processes observed in chronic cases are not to be wondered at. Moreover, trypanosomiasis constitutes a chronic infection of long duration, permanently acting upon the organism and provoking, according to the nature of the attacked tissue, several reactionary and degenerative processes of the affected organs. The reactions of the other organs do not differ essentially from those of the thyroid gland: in the acute phase of the infection intense fatty change of the liver is found. When some years later the disease has become chronic and we study the anatomic conditions of that organ, we find interstitial sclerosis

which expresses the prolonged reaction against a permanently irritating cause. The same reasoning is applicable to the chronic myocarditis, resulting from acute phenomena in the myocardium which occurred in the first phase of the infection, and from a permanent action of the protozoon on the heart muscle. The histopathologic processes of the nervous system are also comparable to those already mentioned.

One might argue that the myxedema of the acute cases only signifies a condition of hereditary thyroid miopragia. Above we have already replied to that objection. Moreover, if the part of revealing the pre-existing miopragia of the gland pertained exclusively to the infection of the trypanosome, we should, consequently, recognize a specific action of the parasite on the thyroid gland. Another pathologic argument of incontestable value is the simultaneous presence of thyroid symptoms in the majority of the cases of trypanosomiasis, whatever be their clinical form.

Beside nervous and cardiac syndromes, there are always found symptoms indicating alterations of the thyroid gland, sometimes attenuated and at other times very marked. In nearly all patients hypertrophy of the organ is observed, but frequently the increase in volume is so slight that in order to verify it it is necessary to palpate it or to prescribe movements of deglutition.

Even in cases without apparent hypertrophy, we may still suspect the existence of slight changes of the parenchyma without sufficient anatomic evidence. That does not mean that the hypertrophy or the lesions of the thyroid gland are a constant element in the disease; we wish only to point out, in view of the numerous observations, the great frequency of affection of the organ and not to exclude the possibility of clinical cases in which the thyroid gland escapes pathologic processes. Furthermore, in a very minimal percentage of cases in adults we have not found the hypertrophy of the thyroid in spite of other evident signs of the infection.

The epidemiologic and geographic conditions of goitre and trypanosomiasis form another basis for our conviction. In the regions where we studied trypanosomiasis goitre is always found with the constancy mentioned in the individuals who live in houses infested by the transmitting agent. In our investigations there has been as yet not one single exception to this rule, but of still greater value is the fact that people living in well-built houses free from *Triatoma* in zones where goitre and trypanosomiasis are very epidemic do not present hypertrophy of the thyroid gland. In Lassance, where we made our studies, we have abundant examples of that fact; children and adults of the regions who live in huts with abundant triatomes all show hypertrophy of the gland. Even in newly-arrived people from noninfested zones we were able to find increase of volume of the thyroid gland when they were living in dwellings infested by the insect. A large number of children, on the contrary, who stayed in Lassance for four, five or more years, living always in comfortable houses where the triatome was not found, never showed lesions of the thyroid gland and the same happened with adults from zones free from the disease.

And yet, all the water for domestic use came exclusively from one little river in the valley of which there are large numbers of dwellings, all of which are infested and where goitre is constant. The general living conditions, and especially the nutrition, are the same for all the people, and the triatome is the only and exclusive factor capable of explaining the occurrence of goitre in certain houses. One cannot argue that a long permanence in the zone is necessary for the appearance of glandular hypertrophy, as children of one or two years of age from houses with triatomes already showed appreciable increase of the thyroid gland, and those who escaped goitre on account of favorable housing conditions had stayed in the region for five or more years. Nor can we admit heredity as an exclusive factor of endemic

(32)

goitre, as in newly-arrived individuals from regions free from goitre and even in Europeans we find the appearance of goitre when the infection by the triatome is possible; and the same has been observed in children whose parents did not present goitre.

Very valuable are the facts concerning the distribution of the disease in the country and in the cities. In infested zones of high endemic index we observed that goitre is relatively rare in the populous centres where the houses, being of better construction, do not offer shelter for the insect, and here also the other signs of the disease are rare. In the country, on the contrary, where the human dwellings constitute abundant shelters for the triatome, goitre is very frequent, as well as the clinical expressions of trypanosomiasis. Among the best examples of this fact are in the State of Minas Geraes, among others, the cities of Curvello, Diamantina, Sete Lagoas and Pirapora, situated in zones infested by the *Triatoma megista*. These cities would be great foci of the disease if their houses could be infested by the hematophagous insect, but that does not happen, and within the cities the insect is only found in the houses of primitive construction. In the rural populations, on the contrary, even in huts very near the city, the triatome is abundant. The same is observed in the places mentioned as regards goitre and the other symptoms of trypanosomiasis which are abundant among the inmates of the huts, especially in the rural population, and rather rare in the urban populations. Why is this so? The geologic formation is the same and the chemical constitution of the water is identical in the cities and in the country. The nature of the food and the customs of life, also, do not differ between the poor population of the country and that of the cities. What exists here as an appreciable factor is the abundant presence of the *Triatoma* in the rural dwellings, whilst it is disappearing from the less primitive houses of the cities and of the villages. In small settlements of the interior, where frequently all the dwellings



(33)

31

are huts, we find the same epidemiologic phase as in the country; all the houses there are infested by the triatome, and their inhabitants show signs of trypanosomiasis with the simultaneous presence of thyroid hypertrophy.

The data collected up to the present on the geographic distribution of the triatome and of endemic goitre furnish new data in favor of the relations of cause and affect that we are discussing. In Brazil endemic goitre is not an anomaly subordinate to special topographic aspects or to necessary conditions of altitude. It is found in mountainous regions as well as in the valleys of large and small rivers, and is also found at low altitudes even very near the coast. More frequent as a severe endemic in the zones of the interior of the country, goitre is there observed in low places, independent of the constitution of the soil, of the nature of the water or of any other factor the influence of which we can determine. What is the most evident in this respect here is the extreme diffusion of goitre, the endemic zone of which has not limited foci but is more or less intense in several regions of wide territorial extension. There are other facts identical to the distribution of the trypanosomiasis, and, more especially, of the *Triatoma megista*. The hematophagous insect is more abundant in regions of the interior of the country, prevailing principally in the rural zones, and here too there is no dependency at all between the conditions of altitude, of topography and the endemicity of the disease.

As to goitre, the endemic never is verified in determined foci limited to small regions; on the contrary, it diffuses itself everywhere in the infested zones, and usually attains wide geographic extension. In all the regions of the interior where we have found endemic goitre, we have always found the hematophagous insect, the transmitting agent of trypanosomiasis. This happened especially in the State of Minas Geraes, where our studies of this subject have been most prolonged. On the other hand, the data furnished up to the present by the scientific

excursions of the Instituto Oswaldo Cruz and from other more or less trustworthy information indicate the simultaneous presence of endemic goitre and of the *Triatoma*, the transmitting agent of the trypanosomiasis, in all the regions. This will be seen from the information given by Dr. ASTROGILDO MACHADO for the States of Goyaz and Matto Grosso, by Drs. ARTHUR NEIVA and BELISARIO PENNA for Bahia, Piahy and Goyaz, by Drs. ADOLPHO LUTZ and ASTROGILDO MACHADO for the States of Minas Geraes and Bahia.

In a elaborate report on their excursion, beside other important data on the epidemiology of the regions traversed, the latter investigators note the diminution of trypanosomiasis and of the *Triatoma megista* in proportion as they approached the frontiers of the State of Minas Geraes with Bahia, and they also noted the sharp decrease of goitre down the river S. Francisco, that is to say, in the same regions where they noted the decrease of the *Triatoma megista*. According to these investigators, in a certain region goitre practically disappears in people who had not left the place. Thus we note the perfect correspondence existing here between the geographic distribution of goitre and that of the *Triatoma*, especially of the *Triatoma megista*, which these investigators quite rightly consider as the principal transmitting agent of the disease.

Whether the goitre observed in the different regions of Brazil always depends upon the same etiologic factor and determines identical physiopathologic changes is a question the solution of which depends upon future observations. As yet we have not studied this subject sufficiently minutely; we believe, however, in the possibility of diversity of the etiology of goitre in the zones of different zones of the country.

However, this problem has no essential relations with the subject we are studying; we are trying to draw our conclusions from direct observations, from pathologic and epidemiologic arguments which refer to endemic goitre in certain regions where try-

panosomiasis is epidemic. Whether there is still another etiologic factor for endemic goitre in other regions than those we know is still an open question which we cannot solve for lack of the necessary observations. On the other hand, may we identify the goitre of some regions of Brazil, especially that observed in regions nearer the coast, with the goitre of Europe? This is also possible. However, between the endemic goitre which we consider a consequence of infection by the trypanosome and European goitre there are undeniable differences especially from the point of view of the physiopathologic consequences.

It is true there are similarities here, especially as regards the anatomic and histopathologic aspects, but this is easily understood since the same organ cannot react to different irritants by essentially distinct processes. The hepatitis, the myocarditis and the encephalitis represent inflammatory reaction the general histopathologic process of which cannot essentially vary but, at best, it presents comparable types according to the etiologic factor. The same must be admitted for the thyroiditis and the degenerations resulting therefrom.

The European goitre shows physiopathologic characteristics which are lacking in the endemic goitre associated with trypanosomiasis. Take for instance the condition of congenital athyroidism expressed by the myxedematous idiocy of BOURNEVILLE, in which there is complete absence of all mental life, in which the intellect remains undeveloped, and in which the mucoid infiltration of the subcutaneous tissue reaches its highest degree; this condition which expresses profound insufficiency or absence of function of the thyroid gland is relatively frequent in the goitrous regions of Europe, whilst in Brazil, in spite of its exceptionally intense endemicity, we have never observed such pronounced goitre. We have sometimes observed a rather intense degree of hypothyroidism, but our patients have never arrived at that state of thyroid deficiency that transforms the individual into a simple vegetative

organism, a condition comparable to that of hibernation. And yet the endemic goitre of the region studied is also everlasting, perpetuating itself through successive generations, and in the case of identity of the etiologic factors, this ought inevitably to determine conditions of profound glandular insufficiency comparable to those observed in the European goitre.

As we have already mentioned, idiocy is very frequent in the regions infested by the disease; but this idiocy is of an *organic* nature, determined by the localization of the trypanosome in the central nervous system. Most idiots of this category suffer at the same time from diplegia, or present monoplegias indicating affection of the motor centers. There is no relation between this idiocy and that determined by the profound functional deficiency of the thyroid gland, that is, the myxedematous idiocy, the pathogenesis of which is perfectly distinct from that which is concerned in organic idiocy. Therefore when, from a large number of clinical observations, we affirm the great frequency of organic idiocy and the rarity of myxedematous idiocy we are speaking of distinct syndromes and do not contradict ourselves. No doubt one might find signs of hypothyroidism in the patients suffering from organic idiocy, but the glandular insufficiency is here too slight to explain the profound change of the intellect; moreover, in the absence of symptoms indicating attack on the central nervous system, the cases of hypothyroidism reveal only slight grades of mental deficiency, not worthy of the name of idiocy.

The cretinism, which, according to the best authorities, usually constitutes an hereditary hypothyroidism, or may express a state of acquired thyroid insufficiency, in the Brazilian zones of endemic goitre and of trypanosomiasis, has not the pronounced characteristics described in European cretinism, nor is it so frequent as in the goitrous regions of Europe. True types of cretinism are very rare in our observations unless we so classify

(35)

33

those cases of retarded intellectual and physical development, the cretinoid states which are due not only to thyroid hypo-function but also to the convergent action of several factors.

In the study of the physiopathologic changes caused by endemic goitre of the regions of the *Triatoma*, we might still cite other factors which differentiate it from European goitre, and indicate difference of the etiologic factors, but more particulars of this subject will be given in papers of another collaborator of ours.

Resuming, we wish to insist upon the clinical concept that has been acquired of trypanosomiasis, and especially upon the relations that we admit between endemic goitre and infection by the trypanosome.

The trypanosomiasis is an autonomous disease, sometimes of acute, at other times chronic, evolution characterized by a well determined symptomatology, and well grounded on histologic lesions.

The lesions of the thyroid gland are almost constantly indicated by myxedema in the acute forms of the disease, and in the chronic forms the hypertrophy of that gland is also very frequent. In the zones infested

by the trypanosomiasis is endemic goitre a coincident condition, or is it a feature of the infection, as we believe? Be that as it may, the clinical concept of the disease does not depend upon this point, which, at most, is as yet an unsolved problem pertaining to the clinical history of trypanosomiasis. In our opinion the etiology of endemic goitre is well elucidated according to our arguments that we have presented.

In future publications we shall study the clinical forms of the trypanosomiasis more minutely, taking advantage of the demonstrative material collected in a zone of high endemic index.

At the end of this introductory chapter it is our duty to emphasize the orientation we received for these studies from Dr. OSWALDO CRUZ from whom we received all the instructions, and who organized and guided the service of clinical and experimental investigation installed at Lassance.

For the realisation of our studies we received material help, owing principally to the patriotic action of our eminent fellow-countryman, Representative CAMILLO PRA-TES, to whom we acknowledge our indebtedness and render due homage.

**Explanation of plates 4 and 5****Plate 4.**

Fig. 1: Section of heart muscle of a chronic case of trypanosomiasis, the fatal issue of which took place in a crisis of asystole. Large agglomerations of leishmaniform bodies in the interior of cardiac fibers.

Fig. 2: Section of brain of an acute case with meningo-encephalic manifestations. Shows an agglomeration of parasites and a focus of infiltration.

Fig. 3: Section of brain of a fatal case with acute meningo-encephalitis. Shows a neuroglia cell in the cytoplasm of which several parasites are seen.

Fig. 4: Section of an acute case with nervous phenomena. Focus of infiltration about a parasitized neuroglia cell.

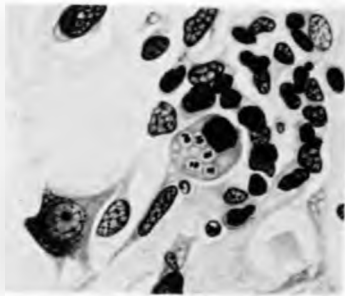
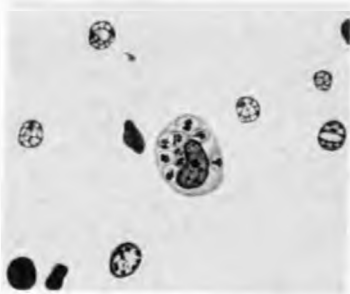
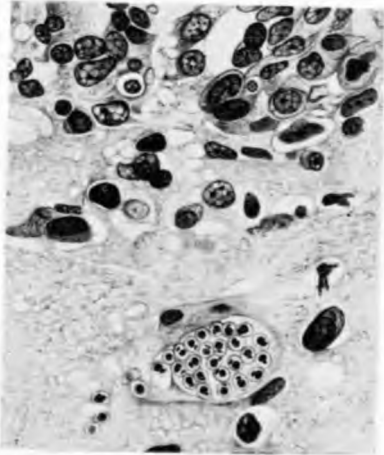
**Plate 5.**

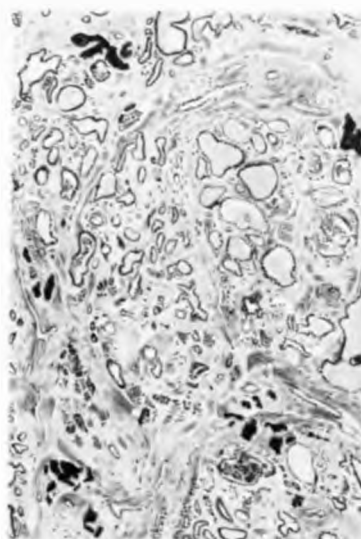
Fig. 1: Section of heart of an acute case of trypanosomiasis. Shows intense phenomena of myocarditis.

Fig. 2: Section of the thyroid gland of an acute case of trypanosomiasis. Parasites in the vesicular epithelium. One of the cells of the vesicle of the thyroid gland has been destroyed by the parasites, which multiplied in its interior and later escaped.

Fig. 3: Section of the thyroid gland (another point of the organ of Fig. 2 of Plate 5) of an acute case of trypanosomiasis.

Nodules formed by densely grouped cells with nuclei rich in chromatin. About some of the nodules the connective tissue septa are thickened.





---

**Forma cardiaca da Trypanosomiase Americana**

pelos

**Drs. CARLOS CHAGAS e EURICO VILLELA**

**Cardiac form of American Trypanosomiasis**

by

**CARLOS CHAGAS and EURICO VILLELA**

---

---

Reimpresso das «MEMORIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ»  
Tomo XIV—Fac. I.—1922

Reprinted from the «MEMORIAS DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ»  
Vol. XIV—Fasc.I.—1922.

---

**RIO DE JANEIRO—MANGUINHOS**

**1922**





## Forma cardíaca da Trypanosomiase Americana

pelos

Drs. CARLOS CHAGAS e EURICO VILLELA

Na physionomia clinica da trypanosomiase americana figuram signaes dos mais constantes e salientes, que caracterizam a *fôrma cardíaca* da doença. Para fundamental-a em seus aspectos essenciaes, e afastar a possibilidade de objecções, sobram em nossos trabalhos os resultados decisivos da experimentação em animaes sensiveis e das necropsias humanas, onde a constancia de processos histo-pathologicos e a presença de parazitos no myocardio justificam a interpretação dos elementos predominantes na fôrma cardíaca.

Nesse aspecto clinico as lesões verificadas no musculo cardíaco representam, de certo, o factor preponderante; cumpre, porém, n'um criterio semiologico deduzido de numerosos casos observados, systematizar os factos em dous grupos, um delles constituído pelas perturbações cardíacas de origem muscular, o outro pelas perturbações ligadas a influencias nervosas defeituosas. Estas, attribuiveis á pathogenia geral da doença, ora se encontram isoladas, as mais das vezes simultaneas d'aquellas. Predominam ahí, nos dados da semiotica physica, as alterações do rythmo cardíaco. A arhythmia constitue a nota essencial de taes

cardiopathias, e nas suas variadas modalidades encontramos traduzidas em anomalias das principaes funcções do musculo. Além de que, aquellas modalidades quasi sempre se succedem ou se complicam no mesmo individuo. E nem admira que assim seja, uma vez reconhecida a intensidade progressiva e a diffusão do processo pathologico em todo myocardio, com as suas localizações possiveis em zonas funcçionaes especializadas do orgão.

Para facilidade descriptiva, devemos estudar as alterações cardíacas na doença, agrupando os factos clinicos de accôrdo com a natureza da arhythmia predominante. As alterações funcçionaes, de ordem geral, que melhor orientam o prognostico e deveriam, daí, prevalecer como criterio de systematização clinica, não apresentam variantes apreciaveis, senão uniformidade relativa nos diversos doentes, o que impede nellas fundamentar a caracterização de grupos pathologicos bem delimitados. E sob esse conceito estudaremos os seguintes grupos de alteração do rythmo:

1º.- Tachycardias e bradycardias totaes (de origem sinusal).

2º.— Perturbações da conductibilidade— traduzidas:

- a) pela demora na conducção do estímulo contractil (aumento do espaço *ac* ou P V.);
- b) pelo bloqueio parcial;
- c) pelo bloqueio total (dissociação de *rythmo* auriculo-ventricular, com independência do *rythmo* ventricular.

3º. Contrações prematuras:

- a) extra-systoles auriculares;
- b) extra-systoles ventriculares;
- c) extra-systoles nodaes.

4º. Tachysystolia auricular (*auricular flutter*).

5º.— Tachycardia paroxystica (auricular, ventricular e nodal).

6º.— Ahythmia completa (fibrillação auricular).

7º.— Alternancia.

São essas as alterações do *rythmo* de que possuímos exemplos demonstrativos bem estudados. Algumas, de grande frequência, traduzem a affecção do órgão em percentagem elevadíssima dos infectados. Assim o é, em primeiro lugar, para as extra-systoles, a mais commum das alterações do *rythmo*, signal clinico dos melhores na apreciação do indice endemico da doença. Em seguida, a predominancia numerica pertence às ahythmias de conductibilidade, que representam, na abundancia dos factos clinicos, um aspecto exclusivo e peculiar da trypanosomiase. Ahi uma das grandas curiosidades pathogenicas da nova entidade morbida, e nesse capitulo encontramos farta messe de elementos valiosos para exemplificar e fundamentar as melhores doutrinas do bloqueio cardiaco e para interpretar, de futuro, acaso com maior acerto, os pontos que perduram discutiveis nesse grupo de ahythmias.

Outras alterações do *rythmo*, ligadas, como as duas primeiras, a lesões do musculo, são menos communs, e dellas possuímos casos esparcos; valem estes, apezar disso, para caracterizar a sequencia do processo pathologico e para melhor fundamentar a razão pathogenica admittida. Entre essas figuram a tachysystolia e a fibrillação

auriculares. Porque menos communs, nesse acervo immenso de factos morbidos, com as mais variadas formas de ahythmias? Porque menos commum a fibrillação auricular, sobretudo, quando no conceito de todos os cardiopathologistas vem ella referida como a mais frequente das irregularidades persistentes do coração humano, representada talvez por cincoenta por cento dos casos clinicos? Acreditamos que ambas traduzem, na trypanosomiase, processos inflammatorios mais avançados do myocardio, e expressar, uma condição ultima, rapidamente seguida da morte. E, aliás, nos casos dessa natureza, até agora observados, o exito lethal toi verificado dentro de curto praso, nas condições adiante referidas.

Vejamos agora quaes os aspectos das diversas formas de ahythmias na doença.

1. *Tachycardias* e *bradycardias totaes* (*arythmia sinusal*).— Elevado é o numero de casos clinicos da trypanosomiase nos quaes o *rythmo* cardiaco mostra-se accelerado ou retardado de modo permanente, sem a interferencia de factores accidentaes capazes de determinar aquellas anomalias. As mais das vezes, essas tachycardias e bradycardias são acompanhadas de extra-systoles, de frequência variavel; casos existem, porém, e nada raros, nos quaes demorados exames não conseguem verificar a presença de contracções extra-systolicas, seguramente demaziado espaçadas, e mesmo ausentes durante longos periodos, o que difficulta surprehendas. E, desse modo, nos symptomas cardiacos predomina a acceleração ou o retardamento do compasso, com successão regular dos batimentos.

Cumprê accentuar que em taes casos aurículas e ventriculas pulsam sob o mesmo compasso, não havendo ahi dissociação sino-auriculo-ventricular.

Como interpretar a pathogenia dessas ahythmias e como determinar suas ligações com a doença? Examinemos os factos clinicos, começando pelas tachycardias.

Estas predominam no sexo feminino, e contam-se em grande numero os doentes

nos quaes o numero de batimentos cardiacos permanece entre 100 e 120, ou mais, por minuto, com regularidade na successão dos cyclos ou com a presença de extra-systoles. Nesses casos, ao lado da accleração dos batimentos cardiacos, outros symptomas existem simultaneos daquelles, e que denunciam processos pathogenicos da doença.

Além de que, dois grandes apparatus da vida vegetativa, o thyreoideo e o genital, cujo papel no equilibrio physiologico do organismo é dos mais preponderantes, revelam anomalias apreciaveis, que se traduzem em syndromes constantes, ou, quando nada, muito frequentes nos doentes desse grupo. A thyreoide mostra-se quasi sempre hypertrophiada e as funcções genitales apresentam alterações accentuadas, traduzidas em intensa dysmenorrhœa, com predominio de metrorrhagias. Signaes, portanto, de hyper-ovarismo, constituem principalmente a syndrome genital, na qual o augmento consideravel de catamenios e o apparecimento de periodos menstruaes super-numerarios caracterizam a anomalia funcional do ovario.

Para o lado da thyreoide os factos são mais complexos, e a maioria dos doentes representam typos de disthyroidia com predominancia, quasi sempre, de hypo-funcção glandular, mas com elementos isolados de hyper-thyroidismo.

De qualquer modo os dous systemas endocrinicos, o thyreoideo e o genital, mostram profundas alterações funcçionaes. E alteradas ficam, por isso mesmo, as correlações de antagonismo entre elles existentes.

Dessa anomalia devem resultar consequencias physio-pathologicas, ora ligadas ás alterações de funcção de um dos systemas, ora ao disequilibrio de inter-acção entre elles. Faz parte de taes consequencias a tachycardia observada? E traduzirá ella um hyper-thyroidismo? Cumpre referir que no homem, embora de extrema frequencia as alterações anatomicas da thyreoide, a tachycardia é raramente observada, o que indica, com toda segurança, a interferencia do aparelho genital feminino no seu mecanis-

mo. E admittida a hypothese de uma influencia endocrinica sobre a funcção chronotropica do musculo cardiaco, exaltando-a, restaria ainda determinar o processo exacto pelo qual é exercida aquella influencia, nos casos que discutimos. Haverá um augmento de tonus do sympathico, attribuível á anomalia funcional da thyreoide, e, como consequencia, a accleração do rythmo? Mas cumpre observar que nos casos dessa natureza, pelo menos na maioria delles, é verificada a hyper-funcção ovariana, traduzida nos seus classicos signaes. Ora, de accordo com as modernas doutrinas o hormonio ovariano exerce uma acção depressiva sobre o sympathico, facto capaz de contrariar a interpretação emittida. E, entretanto, nem por isso, ficamos habilitados a excluir interferencias extracardiacas, de natureza nervosa, ligadas a processos endocrinicos nas tachycardias observadas: em primeiro logar a região sinusal poderá ser attingida pelas alterações pathologicas diffundidas em todo myocardio, e dahi resultaria para o nó de Keith e Flack uma maior excitabilidade, capaz, por si, ou de determinar o augmento, do estimulo contractil (e neste caso a tachycardia seria de origem intramuscular), ou de modificar para mais a influencia normal do sympathico, deste modo occasionando a accleração dos batimentos cardiacos. Além de que, e em segundo logar, ha que admittir nessas alterações chronotropicas a interferencia possivel do aparelho suprarenal, séde frequente de localizações parasitarias e de alterações histologicas, cuja anomalia funcional poderia actuar sobre o rythmo cardiaco.

Nem param ahi as difficuldades da interpretação que procuramos, porquanto aquellas arhythmias podem independer de factores nervosos extra-cardiacos e traduzir apenas a fraqueza do musculo, representando assim a exteriorisação funcional dos processos pathologicos nelle verificados.

Claro fica do exposto a complexidade desse assumpto, e só demoradas pesquisas virão caracterizar, mais tarde, a natureza

exacta das anomalias chronotropicas da doença, cuja pathogenia multiforme constitue, ás vezes, obstaculo decisivo á interpretação de symptomas determinados.

No que respeita ás bradycardias de origem sinusal não escapamos ás indecisões anteriores, no objectivo de interpretar seu mecanismo. Traduzem influencias extra-cardiacas, estímulos endocrínicos defeituosos sobre o aparelho nervoso, que regula a funcção chronotropica do órgão? Traduzem, ao em vez disso, uma anomalia de origem myocardica e exteriorizam a fraqueza do musculo alterado? Cumpre accentuar que nesses casos de bradycardia, quanto nos anteriores, a insufficiencia do órgão é bem apreciavel em todos os seus signaes, o que de algum modo fundamenta a ultima hypothese; longo, porém, fôra raciocinar aqui sobre esse assumpto, reservado para explicações posteriores. Devemos apenas referir sua predominancia no homem, o que constitue elemento de importancia a ser considerado na interpretação pathogenica necessaria. As mais das vezes essas bradycardias, tanto quanto as tachycardias, vem acompanhadas de contrações extra-systolicas; factos existem, porém, em que constituem a unica anomalia do rythmo.

A lentidão de batimentos é de gráo muito variavel, oscillante nas immediações de 50 cyclos por minuto, raro observado abaixo daquela cifra.

E passemos a referir as arhythmias indubitavelmente relacionadas com lesões do myocardio. Estas, na multiplicidade de suas variantes e na frequencia com que são observadas em quasi todos os casos clínicos, expressam uma condição pathologica exclusiva da doença, e evidenciam as maiores curiosidades deste novo capitolo da pathologia humana.

2. *Alterações da conductibilidade.*—O aspecto mais curioso e o mais caracteristico da affecção cardíaca é constituido pelas alterações da conductibilidade, observadas em todas as phases evolutivas, desde os gráus iniciaes, traduzidos apenas na demora

de conducção do estímulo contractil do nó de Keith ao ventriculo, até o bloqueio completo, com independencia entre os rythmos sino-auricular e ventricular.

Sobem a cifra bastante elevada os casos clinicos, até agora verificados, com esse symptoma, e com segurança podemos affirmar que o conhecimento da trypanozomiasis americana, nesse particular, veio abrir á physio-pathologia cardiaca um campo novo, de indicações valiosas, no qual á abundancia de factos concretos allia-se a vantagem apreciavel da unidade etio-pathogenica reconhecida. Em outras doenças essas alterações têm sido verificadas; em nenhuma, porém, com a frequencia aqui registrada e com os aspectos multiplos e evolutivos que podem ser surpreendidos na trypanozomiasis. E de tal modo assim é que poderíamos caracterizar essa entidade como a doença, por excellencia, das alterações do rythmo, e especialmente do pulso lento.

Em todas as epochas da vida, inclusive crianças até de 8 annos, temos verificado essas alterações, que não constituem aqui, como de regra, apanagio das idades avançadas, e dependem exclusivamente de lesões dos feixes cardiacos primitivos. Estas regiões, quanto o resto do musculo, aliás, são attingidas pelos processos histo-pathológicos difusos, característicos da trypanozomiasis; nellas, porém, talvez pela sua differenciação anatomica e mais elevada hierarchia funcional, parece haver preponderancia daqueles processos, o que se evidencia nas alterações do rythmo que discutimos, e em outras, ligadas tambem a anomalias dos feixes primitivos.

De principio, a alteração se revela pelo augmento dos espaços *ac* e *PR*, o que traduz a demora na passagem da onda contractil atravez das vias normaes de propagação. O augmento de *ac* em muitos dos nossos traçados vae até 0,"6, em raros casos tem excedido esse tempo. O cardiogramma e o traçado radial são ás vezes regulares; na maioria dos doentes, porém, a occorrença de extra-systoles vem complicar a arhythmia e tornar o pulso irregular.

No traçado jugular constitue anomalia frequente o aspecto elevado de algumas ondas, ou de todas, o que é attribuível á fusão da onda ventricular de um cyclo com a onda *a* do cyclo seguinte.

No que respeita ao numero de batimentos cardiacos, este depende, emquanto se realizar a passagem das ondas contracteis, do compasso sinusal, não sendo influenciado pela deficiencia de conductibilidade.

Na phase evolutiva seguinte da arhythmia, apparece o bloqueio cardiaco parcial, traduzido a principio pela falha, periodica e espaçada, na transmissão de algumas ondas contracteis, e mais tarde pela maior frequencia das ondas interrompidas, com estabelecimento de uma relação entre o numero de systoles auriculares e ventriculares (as mais das vezes esta relação é variavel entre 3:1 e 2:1). A razão immediata do apparecimento de falhas espaçadas na transmissão das systoles, nos casos de augmento do espaço *ac*, é variavel, e só poderia ser apreciada na analyse dos traçados. Muitas vezes aquellas falhas traduzem, de modo exclusivo, o esgotamento da conductibilidade, nenhum outro factor nellas influenciando; não raro, porém, a demora gradativa na transmissão das systoles, determinando o retardamento da phase refractaria do ventriculo, inutiliza ondas contracteis que, de outro modo, seriam aproveitadas e poderiam completar o cyclo cardiaco. E ainda outros factores podem ahi intervir.

No que respeita á alternancia da relação mais frequente de 3:1 para a de 2:1, ou vice-versa, o mesmo raciocinio é applicavel, e só os casos concretos se prestam a explanações nesse sentido. O termo ultimo dessas alterações chronotropicas é constituido pelo bloqueio completo, com a permanencia de um rythmo idio-ventricular. Já possuímos desse grupo grande numero de casos, todos mais ou menos uniformes na exteriorização clinica e na evolução dos symptomas. E, considerada a unidade etiopathogenica da syndrome, levado ainda em conta o pequeno espaço de tempo que nos

bastou para colher um numero assim elevado de observações, em zonas de população diffusa, fica evidenciado, de sobra, o alto interesse scientifico desse capitulo de pathologia cardiaca.

O numero de batimentos radiaes nos casos de bloqueio completo oscillou nas immediações de 30, attingindo ás vezes, e raramente excedendo a 40. Abaixo da primeira cifra tivemos a oportunidade de verificar em alguns doentes, quasi sempre na occorrenca de exercicios mais ou menos fatigantes. E a diminuição progressiva do numero de batimentos até 5 por minuto, foi observada num caso de morte por esgotamento da conductibilidade.

Em alguns doentes foi possível acompanhar a evolução progressiva da arhythmia desde seu inicio, com demora apenas na conducção, seguindo-se as falhas periodicas e raras na passagem da onda, depois o estabelecimento de uma relação fixa entre os cyclos cardiacos completos e os bloqueiados, até, finalmente, o bloqueio completo e consequente presença do rythmo proprio do ventriculo. Cumpre salientar que esta condição ultima é a mais duravel, representando as outras, no caso dessa doença, phases transitorias e de passagem do processo, sempre evolutivo.

Alguns dos nossos enfermos de bloqueio completo teem sobrevivido á arhythmia por tempo bastante dilatado; na maioria delles, porém, a morte foi verificada como resultado da affecção.

Entre as características mais notaveis dos traçados, nesses casos, figura a irregularidade frequente, devido á presença de extra-systoles. E aliás os batimentos heterogeneticos de origem ventricular constituem symptoma precedendo, muitas vezes, as perturbações da contractibilidade, o que indica alterações prévias de todo o musculo, ou dos feixes primitivos, nelle esparso, localizados posteriormente nas regiões conductoras.

Os traçados simultaneos do pulso jugular, dos batimentos cardiacos e do pulso

radial apresentam aqui variantes, todas incidindo, mais ou menos, nos aspectos geraes verificados em casos similares, de qualquer etiologia. E só a apreciação de factos concretos poderá fornecer dados semioticos interessantes.

De grande valia são outros signaes, subjectivos e objectivos, dos casos de bloqueio; reservamol-os, porém, para explanações posteriores, e vamos passar ao estudo das extra-systoles.

3. *Extra-systoles*.— A função da excitabilidade é attingida no maior numero, ou talvez na totalidade dos casos chronicos da trypanozomiasse americana.

Os doentes com extra-systoles quasi se contam pelo numero de infectados, e tal a frequencia deste symptoma, que delle fazemos, com proveito, o melhor elemento para avaliar o indice endemico da doença.

Observam-se as contracções extra-systolicas desde as idades menos avançadas até a velhice, e o numero de crianças, nas quaes verificámos essa alteração, é bastante elevado, o que constitue tambem uma condição peculiar á trypanozomiasse. Não são ellas, entretanto, observadas nos casos agudos da doença, apezar das lesões intensas do myocardio na phase inicial, quando o parasita é encontrado em grande abundancia no musculo cardiaco.

Claro fica, dahí, que a extra-systole traduz antes um processo de myocardite difusa, e mais se relaciona com alterações fibrosas dos musculos do que com a inflamação aguda, verificada no inicio. No que respeita a sua origem, esses batimentos heterogeneticos podem ser referidos ao ventriculo, á auricula e ao nó de Tawara; predominam, porém, aqui, como é geral, aliás, para esse symptoma, as extra-systoles ventriculares, observadas em percentagem elevadissima relativamente ás outras. As extra-systoles auriculares são bastante raras e tambem as de origem nodal.

Cumprе salientar a inconstancia do symptoma em alguns casos, o que, não raro, difficulta sua observação e poderá levar a

concluir erradamente pela ausencia delle. No seu apparecimento influenciam, de modo predominante, alguns factores, cuja intervenção deverá ser aproveitada nos casos duvidosos. Em primeiro lugar a attitude: as extra-systoles são frequentes, principalmente no decubito dorsal e, muitos doentes, que na posição vertical mostram regularidade do pulso, apresentam contracções extra-systolicas quando deitados.

Vêm depois o esforço, a fadiga, e a emoção. Muitas vezes só conseguimos verificar o symptoma determinando movimentos forçados ao doente, ou nelle provocando subitas emoções. E apezar da interferencia dos factores referidos, não são raros os individuos nos quaes as extra-systoles são periodicas, e só apparecem de quando em quando, com phases intercalares de rythmo regular.

Variavel, e muito, é a frequencia do symptoma nos diversos doentes, ou em phases diferentes de um mesmo caso. As vezes as extra-systoles são espaçadas e só apparecem de longe em longe, nos traçados; outras, porém, apresentam-se com grande frequencia, repetidas em todos os cyclos cardiacos, ou duas no mesmo cyclo, dando aos traçados o aspecto classico de bi e de tri-geminismo.

De maior importancia é referir a sequencia prolongada de extra-systoles, com ausencia entre as intercaladas de repouso compensador, presente no inicio e terminação do agrupamento, o que caracteriza, na doença, as crises de tachycardia paroxystica symptomatica. Deste symptoma possuímos diversas observações, que registram a occurrencia do accesso no momento em que tiravamos os traçados; da sua frequencia, porém, é possivel ajuizar pelos dados anamnesticos de doentes com extra-systoles, que referem, de regra, crises transitórias de palpitações com batimentos rapidos do pulso, e contracções sensiveis e intensamente incommodas do coração.

Considerado o momento da phase diastolica do cyclo, em que aparece a contrac-

ção extra-systólica, ha que accentuar aqui a presença, em muitos casos, de extra-systoles interpoladas. Estas, relativamente raras nas alterações da excitabilidade em geral são aqui bastante communs, o que evidencia ainda a irritabilidade exagerada do músculo cardíaco.

Dos traçados de extra-systoles nenhuma descrição de conjuncto seria possível, e em cada um delles encontramos elementos diversos que demonstram a variabilidade extrema desse symptoma e sua associação frequente com outras alterações do rythmo.

Os symptomas subjectivos, simultaneos ou consequentes desta alteração do rythmo, offerecem apreciavel interesse e serão referidos ao seguir.

4. *Tachy-systolia auricular*.—De observação relativamente mais rara, porém, de alto interesse scientifico, são as alterações do rythmo traduzidas na tachy-systolia auricular (auricular flutter) e na arhythmia completa (fibrillação auricular).

Diversos casos possuímos com alterações dessa natureza, e nelles as características essenciaes daquellas formas de arhythmia bem se evidenciam.

A tachy-systolia auricular foi observada em diversos grãos de intensidade, com numero de contrações auriculares variando de 170 até 500 por minuto.

*Esta ultima cifra é das mais elevadas até agora registradas na literatura medica, e foi verificada em um caso, que bem depressa passou á condição de arhythmia completa.*

O numero de ondas auriculares, transmitidas ao ventriculo, foi sempre variavel nos diversos doentes que observamos, nenhuma relação fixa existindo entre o rythmo da auricula e o do ventriculo, em determinadas extensões do traçado. Dahi resultou a irregularidade do pulso radial e nesse facto *evidencia-se ainda o alto grão do bloquo cardíaco dos casos de tachy-systolia na doença.*

As extra-systoles constituem anomalia simultanea bastante frequente nos casos que

discutimos, e da sua presença resulta também maior irregularidade dos cardiogrammas e do pulso radial.

6. *Arhythmia completa (fibrillação auricular)*.—Alguns dos nossos doentes exemplificam a passagem da tachy-systolia para a fibrillação auricular, e outros casos demonstram, com evidencia, phases intermediarias entre as duas alterações do rythmo.

Da arhythmia completa as observações colhidas foram em numero relativamente pequeno, considerado o acervo immenso de alterações do rythmo cardíaco na doença. Os casos pesquisados incidem, mais ou menos, apreciados os traçados, na condição classica dessa irregularidade: pulso venenoso ventricular com ondas de aspecto variavel, irregularidade completa de pulso radial e do cardiogramma, sendo possível, ás vezes, observar no traçado jugular pequenas ondulações, que traduzem o estado fibrillar da auricula.

As duas ultimas formas de alterações do rythmo expressam, sem duvida na doença, a maior intensidade de processos histopathologicos do myocardio e indicam ainda localizações daquelles processos nas auriculas, cuja irritabilidade se revela assim augmentada, até a inefficacia absoluta dos respectivos movimentos systolicos.

De principio, a affecção do myocardio se revela mais intensa para o lado dos ventriculos, o que é bem evidenciado pelas extra-systoles originarias dessas regiões; e, quando as alterações do rythmo denunciam lesões accentuadas das auriculas, o prognostico torna-se desde logo obscuro, conforme o demonstra a terminação pela morte, em breve tempo, de todos os nossos casos de tachy-systolia e de fibrillação auricular. E por outro lado, cumpre salientar a relativa escassez de observações dessas duas arhythmias, facto em desacordo evidente com as lesões intensas e constantes do musculo cardíaco, e com o numero avultado de outras alterações do rythmo.

Acreditamos, com os melhores fundamentos, ser apenas aparente a frequencia

relativamente menor daquellas arhythmias, difíceis de serem surpreendidas nas pesquisas clinicas em virtude da extrema gravidade do seu prognostico.

Os doentes dellas affectados pouco sobrevivem, ou então permanecem em condições morbidas extremas; e retidos em seus domicilios, escapam á oportunidade de observação medica, nas condições de nossos trabalhos.

Ha ainda de interessante, no que respeita aos casos de fibrillação auricular referidos, a ausencia de lesões valvulares, quando estas, especialmente as mitraes, predominam nos factos da litteratura medica actual sobre esse capitulo de cardiopathologia.

7. *Alternancia.*—O pulso alternante figura em muitas das nossas observações, acompanhando diversas das arhythmias referidas. Sua maior frequencia é observada nos casos de extra-systoles, onde caracteriza a alternancia post-extra-systolica, e onde representa quasi sempre uma condição transitoria, desapparecida após alguns cyclos do rythmo dominante. Raramente é observada a alternancia como signal isolado, e não podemos, do que observámos, relacionar com esse symptoma, na fórma cardiaca da doença, um prognostico determinado e de maior gravidade.

#### Symptomatologia geral da forma cardiaca.

Apezar de extremamente variaveis nos diversos doentes, os signaes clinicos da affecção do myocardio na trypanozomiasse podem ser considerados numa descripção de conjunto, postas á margem as minucias e encarados apenas os factos capitaes, na exteriorização da fórma cardiaca.

Em primeiro logar predominam os signaes de insufficiencia do orgão, denunciada pelos seus elementos habituaes: baixa tensão arterial, congestões visceraes, dyspnéa, fadiga de esforço, edemas, etc., tudo expressando o esgotamento progressivo da actividade cardiaca. De taes elementos o edema

merece referencia especial, no que respeita o seu aspecto.

Raro verificamos aqui, mesmo nos casos de affecção mais intensa do myocardio, as grandes infiltrações observadas no brightismo. Os edemas desses casos são relativamente leves, o que se relaciona, sem duvida, com ausencia de alterações renaes, e por isso, de condições toxicas intensas, limitando-se a pathogenia das infiltrações, na doença, essencialmente á fraqueza do musculo cardiaco.

As grandes infiltrações generalizadas só se observam na phase terminal de alguns casos, relativamente raros, de asystolia cardiaca. E mesmo na occurrencia de morte agonica, por enfraquecimento progressivo do myocardio, os edemas não se apresentam com a extensão daquelles de origem renal.

Como signal physico de grande frequencia, cumpre referir o augmento de volume do coração. Em qualquer dos grupos referidos de arhythmias, esse signal é observado, ora traduzindo a hypertrophia do musculo, ora a dilatação de suas cavidades, ou as duas condições simultaneas. E ainda como signaes cardiacos devemos referir os sopros de insufficiencia valvular relativa, o abafamento de bulhas, sobretudo do primeiro tom, as alterações da intensidade e amplitude do choque da ponta, etc.

Outros signaes physicos, cardiacos e circulatorios, occorrem com frequencia e deveriam merecer attenção; vamos, porém, cuidar de alguns symptomas subjectivos mais caracteristicos, especialmente daquelles relacionados de modo directo com as fórmas diversas da arhythmia, ou melhor, com as lesões do myocardio:

O *avexame*: E' essa a expressão popular com que sabem os doentes caracterizar phenomenos subjectivos, sem duvida de origem circulatoria, e que figuram na anamnese de numerosos casos clinicos, pouco importa a forma da arhythmia. Não existe uniformidade nos factos comprehendidos sob aquella denominação; e não seria possível, por isso, referil-os a uma pathogenia unica.



De modos varios traduzem os doentes os phenomenos subjectivos que experimentam, e que constituem o *avexame*: alguns queixam-se de angustia precordial, de uma constricção originaria do epigastrio ou do precordio, ascendente para a garganta, onde é mais intensa, e occasionando phenomenos de dyspnéa e de oppressão, não raro seguidos de desfalecimento, de estados vertiginosos transitorios. Outros referem um mau estar indefinivel, com percepção incommoda dos batimentos cardiacos, rapidos ou lentos (*baticum do coração*): sensações penosas para o lado do epigastrio, do larynge, acompanhados de dificuldade respiratoria, etc. E grande numero de doentes, finalmente, apenas accusa o *avexame*, sem poder definir ou localisar as sensações que o constituem.

Qual, portanto, o valor semiologico exacto daquella expressão? Deveremos relaciona-la com algum mecanismo cardiaco determinado e encontrar ahí sua interpretação pathogenica verdadeira? Seguramente não. *Avexame* nada traduz para o semiologista, porque tudo traduz para o doente. Naquelle vocabulo ficam incluídas as sensações mais variadas, todas de origem circulatoria, porém sem a uniformidade necessaria para que possam ser reunidas numa definição de conjunto.

Nenhuma duvida pode existir no que respeita ás relações de taes phenomenos com os processos de myocardite, e com as diversas formas de arhythmia da doença. O *avexame* não constitue uma novidade nosologica; apenas reproduz aqui, em larga escala, signaes subjectivos bem conhecidos em cardiopathologia e ligados ás diversas arhythmias do coração.

Na doença, aquellas sensações se relacionam, muitas vezes, com as extra-systoles, e traduzem as consequencias circulatorias da pausa compensadora, isolada, ou associada á percepção incommoda do batimento extra-systolico. Podem ainda ser devidas ás crises de tachycardia symptomatica, ás alterações de conductibilidade e a outras das

arhythmias observadas. E nem podem ahí parar as condições pathogenicas do *avexame*, isto é, dos symptomas subjectivos, mais ou menos penosos, referidos pelo doente. Um de nós acredita na interferencia de lesões dos nervos sensitivos intracardiacos e intenta pesquisas visando esclarecer esse ponto. E, aliás, cumpre accentuar, o *avexame*, ou as sensações que lhe correspondem, são muitas vezes accusadas mesmo na ausencia de arhythmias apreciaveis.

As *palpitações* constituem outro symptoma de grande frequencia na fórmula cardiaca da doença. Apresentam-se quasi sempre em crises de pouca duração, subitamente iniciadas e desaparecidas, e trazem aos doentes sensações das mais penosas. Nem sempre as palpitações se relacionam com o rythmo acelerado do coração; muitas vezes apparecem com numero normal, ou mesmo diminuido, de batimentos cardiacos e de pulsações radiaes. Expressa esse symptoma a percepção incommoda dos batimentos do coração, e, por isso mesmo, não se relaciona directamente com as diversas modalidades de arhythmias, senão com os processos anatomicos que as determinam.

As *palpitações* nos doentes que observamos surgiram sem qualquer determinismo, em repouso ou movimento, despertadas ás vezes por pequeno esforço ou por subitas emoções. E desapareciam tambem sem uma razão immediata.

Claro fica a caracterização de tachycardia-paroxystica symptomatica, tanto mais admissivel quando nos traçados, em algumas crises tachycardiacas, foi possível surprehender o inicio ou terminação por extra-systole.

As tonteiras constituem outro symptoma de grande frequencia, accusadas em diversos grãos, ora limitadas á simples obnubilações transitorias, ora mais intensas, acompanhadas de estados vertiginosos com perda de conhecimento.

Em qualquer das formas de arhythmia é observado esse symptoma; sua maior frequencia, porém, relaciona-se com as alterações circulatorias occasionadas pela extra-systole.

Ao lado das tonteiras, e como symptomas nervosos da fôrma cardíaca, figuram os ataques syncopaes e convulsivos. Estes podem ser observados em diversas das arhythmias estudadas, expressando a deficiência de irrigação dos centros nervosos, por ellas determinada. Entretanto, é nas alterações da conductibilidade que taes symptomas melhor se caracterizam e ahí completam a syndrome de Stokes-Adams.

Nos doentes com bloqueio cardíaco, os symptomas nervosos apresentam-se muito frequentes, em qualquer das phases da arhythmia, tanto nas iniciaes, quanto ainda no bloqueio completo. E não podemos aqui, no grande numero de casos que possuímos, confirmar a maior intensidade de taes symptomas nas phases que antecedem o estabelecimento do rythmo idio-ventricular.

As vertigens, os ataques syncopaes, as convulsões, foram verificadas nos doentes de bloqueio parcial e total, talvez em percentagem um pouco mais elevada nos primeiros, porém, presentes em todos os estádios da arhythmia.

Cumpre, nesse ponto, accentuar que o numero de batimentos ventriculares, nos casos de bloqueio completo, experimenta frequentes variantes, sem duvida relacionadas com as alterações de excitabilidade do musculo. De 40 pulsações no minuto, e ás vezes mais, o compasso do rythmo idio-ventricular passa a 30, ou mesmo menos, o que pode fundamentar a frequencia de symptomas nervosos nos casos dessa natureza.

Outros signaes poderiam ainda figurar aqui, si quizessemos respigar o grande numero de observações da fôrma cardíaca, que possuímos; preferimos, porém, desde logo esboçar outros assumptos.

### **Evolução**

No que respeita á evolução clinica da fôrma cardíaca devemos afirmar ser esse o aspecto da doença que occasiona maior lethalidade.

A percentagem de morte na fôrma cardíaca é relativamente muito elevada; apesar

disso, grande numero de casos permanece em estado de tolerancia durante longos annos, capazes os affectados de uma vida de trabalho, embora mais ou menos accentuada a insufficiencia do coração. E isso, de acordo com as nossas observações, pode ser verificado em quasi todas as fôrmas de arhythmias, exceptuadas a tachysystolia e a fibrillação auricular, cujo prognostico se nos afigura de maxima gravidade, e cuja sobrevida prolongada não acreditamos possivel. De modo geral, podemos estabelecer como progressiva a marcha da affecção cardíaca na doença. Não ha ahí qualquer possibilidade de regressão, e os doentes, de modo mais ou menos rapido, caminham para a morte.

### **Morte na doença**

#### **Morte subita e morte agonica.**

A morte subita constitue o apanagio das regiões de trypanozomiasse endemica. Tivemos oportunidade de verifica-la em diversos casos da fôrma cardíaca, na séde de nossos trabalhos, e mais fallam de sua frequencia as referencias unanimes dos habitantes de taes regiões, onde grande numero de familias lastimam a morte subita de um ou de varios membros.

Fallecem os individuos, não raro, em plena mocidade e no gozo de uma condição hygida apparente, em phase de tolerancia da affecção cardíaca. Muitos delles morrem no trabalho habitual, sem uma razão immediata que fundamente a occurencia; outros, porém, veem a fallecer no momento de um maior esforço, de uma fadiga, ou de outro incidente, capaz de esgotar a deficiente energia do myocardio. Os factos dessa natureza são bastante numerosos e evidenciam de sobra a intensidade dos processos pathogenicos da doença. E não sabemos de outra condição, em pathologia humana, que occasiona a morte subita em percentagem tão elevada quanto o faz a tripanozomiasse americana.

Qual o mechanismo exacto dessa morte? Poderemos determinalo com segurança para

a generalidade dos factos? E será sempre o mesmo para todas as occurências dessa ordem? Na explanação desse mecanismo devemos notar, em primeiro lugar, ser observada a morte subita em qualquer das fórmulas de arhythmia, o que difficulta, de algum modo, sua interpretação exacta. Por outro lado, cumpre lembrar que ás mais das vezes, os doentes apresentam simultaneas diversas fórmulas de arhythmias, e que são raros os casos com uma alteração exclusiva do rythmo. E, si assim é, poder-se-ia admitir a unidade daquelle mecanismo, uma vez reconhecida a occorência do facto numa das arhythmias mais frequentes? Ora, destas ultimas a arhythmia por extra-systole é, sem duvida, a que se repete no maior numero de doentes, associada a outras fórmulas de alterações do rythmo. Poderá a morte subita depender na doença das extra-systoles e destas exclusivamente? Devemos lembrar que as pausas compensadoras das contracções extra-systolicas, e a sua inefficacia nos efeitos da propulsão do sangue, occasionam, decerto, profundos embaraços circulatorios, que determinam, não raro, tonteiras, vertigens, com perda de conhecimento. ataques syncopaes, etc. Na doença, conforme amplamente o demonstra acervo immenso de observações cardiacas que possuímos, são profundas as alterações de excitabilidade do myocardio e, resultantes daquellas, as extra-systoles se apresentam as vezes muito frequentes, repetidas 2 ou 3 vezes num mesmo cyclo cardiaco. Dahi advém, em muitos casos, profundas alterações circulatorias para o lado dos centros nervosos do proprio myocardio, capazes de fundamentar a morte subita. Essa é uma hypothese.

E outra nos occorre, desde logo, tambem fundamentada em factos, talvez mais de acordo com a physio-pathologia cardiaca. A fibrillação auricular, foi verificada na doença e, acreditamos, não constitue um processo raro, senão de verificação relativamente menos frequente. Emquanto limitada á auricula, aquella alteração não impede a eficiencia circulatoria; propagada, porém,

que o seja ao ventriculo, desde logo, occorrerá o desequilibrio da circulação, e, consequencia d'elle, a morte rapida. Será assim na fórmula cardiaca?

Raciocinemos com brevidade:

A frequencia de extra-systoles ventriculares, e a sua repetição 2 e 3 vezes no mesmo cyclo cardiaco, expressam uma irritabilidade do myocardio ventricular, condição bem proxima daquelle provocada experimentalmente e traduzida no estado fibrillar do musculo. Um gráu além, no processo histo pathologico, e a excitabilidade do ventriculo atingirá talvez condição similar á da auricula, com o desequilibrio terminal do respectivo rythmo. Aliás, temos oppor-tunidade de exhibir traçados em que as extra-systoles ventriculares, em numero até de 7, e todas abortadas, se repetem num mesmo cyclo cardiaco. E essas contracções extra-systolicas ahi se apresentam de tal modo fracas que se assemelham a simples tremulações do musculo, de todo inuteis na mecha-nica circulatoria.

Devemos, desde logo, referir a hypothese de Mac WILLIAM, que fundamentou o nosso raciocinio, e na qual a morte subita nas intensas desordens do rythmo seria applicavel pela fibrillação do ventriculo.

#### Morte agonica.

Aqui, com maior frequencia, o facto essencial é a insufficiencia progressiva do myocardio, da qual resulta a asystolia. Esta é de origem principalmente cardiaca e na sua occorência não participa o aparelho renal, cujas funcções, de regra, são pouco ou nada atingidas na doença. E desse modo morre o maior numero dos doentes da fórmula cardiaca, em asystolia aguda ou chronica, ás vezes por dilatação rapida dos ventriculos, outras por esgotamento progressivo do musculo.

Outro aspecto da morte agonica é observado pela diminuição dos batimentos idio-ventriculares, com largas pausas diastolicas. Observamos um facto dessa natureza, no qual o rythmo ventricular foi cahindo de

modo lento até o mínimo de 5 pulsações por minuto, ou sejam pausas diastólicas de 12 segundos.

São essas as condições mais comuns da morte na forma cardíaca.

Só considerámos os factos de maior frequência, e deixámos á margem outras occurrencias possiveis, taes sejam os accidentes mortaes nas crises de tachycardia symptomatica, nas deficiencias de conductibilidade, com bloqueio parcial, nas profundas alterações de contractibilidade, etc. A morte poderá ahi resultar de condições varias, além das mais frequentes. E não custa assim admitir, quando sabemos das lesões intensas que atingem o musculo cardíaco.

*Influencia da atropina sobre as alterações do rythmo cardíaco na doença.*

Foram muito interessantes os resultados das experiencias, praticadas por um de nós e relativas á acção da atropina nas arhythmias da doença. Conclue-se dahi, tendo como base grande numero de casos, ser muito accentuada a acção dromotropica daquelle remedio, e muito pequena, inappreciavel mesmo, em muitos casos, a sua acção chronotropica habitual. Verifica-se assim, de algum modo, a dissociação physiologica das fibras do vago, actuando a atropina, de modo predominante, sobre aquellas que interferem na conductibilidade do musculo cardíaco.

Foram assumpto de experiencia diversos casos de bloqueio parcial e muitos de extra-systoles.

No bloqueio completo foi nulla a acção dromo-tropica do remedio e a independencia entre os rythmos sino-auricular e ventricular permaneceu inalterada. Nos mesmos casos, a acção chronotropica se fez sentir de modo pouco intenso e muitas vezes no sentido negativo, isto é, occasionando o effeito paradoxal de diminuir o numero de batimentos da auricula.

De maior interesse foram as experiencias relativas ao bloqueio parcial. Neste caso, foi notavel a acção electiva da atropina sobre a conductibilidade. Na maioria dos

casos experimentados o remedio actuou regularizando o rythmo, isto é, normalizando a conducção deficiente. E quanto á acção chronotropica, essa ou foi inappreciavel ou, ás vezes, exercia-se no sentido negativo, diminuindo o numero de batimentos auriculares.

Como interpretar esse restauroamento da conducção pela atropina, nos casos de bloqueio cardíaco? Dever-se-á admittir, dahi, a origem nervosa das alterações da conductibilidade? Não. A natureza muscular de taes alterações é de toda evidencia e vem demonstrada na verificação directa das lesões do myocardio. Além disso, os casos de bloqueio completo, que representam apenas um gráu mais avançado da arhythmia, e cuja etio-pathogenia é idéntica á daquellas, não se modificaram pela acção da atropina, o que exclue a natureza nervosa exclusiva da perturbação do rythmo.

Nenhuma duvida póde existir sobre a unica interpretação possivel dos resultados referidos: as lesões do feixe de HISS tornam-n'o mais excitavel, e dahi resulta o augmento do tonus physiologico do vago, com as consequentes alterações da conductibilidade, corregiveis pela atropina. Mais intensas aquellas lesões, a atropina não actuaría no mesmo sentido, porque ahi o bloqueio já independente da acção nervosa está ligado exclusivamente ao processo histo-pathologico do musculo.

Aliás, a influencia de alterações anatomicas do feixe conductor, nos effeitos inhibidores do vago, vem demonstrada nas experiencias, relativas á acção da digitalis, embora em sentido antagonico ao referido para a atropina.

A digitalis, segundo MACKENZIE, nenhuma acção exerce sobre a conductibilidade de corações normaes; dada, porém, a presença de lesões do musculo, aquelle remedio, mesmo em dose therapeutica, actua augmentando o tempo de conducção do estímulo sinusal para o ventriculo, chegando a produzir o bloqueio parcial. Não conhecemos caso algum referido de bloqueio total digitalico no homem, pelo que, sobe de im-

portancia uma unica das nossas observações, na qual a acção da digitalina crystallizada determinou o apparecimento de um bloqueio total com os symptomas nervosos da syndrome. Suspenso o uso do medicamento, o bloqueio total se transformou em bloqueio parcial e o numero de pulsações radiaes passou de 35 para 50. Simultaneamente desapareceram os symptomas nervosos e se attenuaram outros signaes morbidos, ligados ao bloqueio. Houve, portanto, nesse caso, e pela acção da digitalis, augmento consideravel do tonus vagal sobre o feixe de HISS lesado. Cessado o uso do remedio, a função dromotropica alterada voltou ao estado anterior.

Menos facil de interpretar é, sem duvida, esse effeito paradoxal da atropina sobre a função chronotropica, especialmente apreciavel nos casos de bloqueio parcial.

Factos similares veem referidos na litteratura medica, em casos de alterações do rythmo cardiaco; nelles faltam, porém, interpretações acceitaveis, e não possuímos tambem elementos que possam fundamentar hypotheses explicativas daquelle phenomeno.

No que respeita á influencia da atropina sobre a extra-systole, embora praticadas em grande numero de casos as nossas experiencias, nada podemos affirmar de decisivo. Nada podemos affirmar pela occorrença de factos negativos que traduzem a ausencia de qualquer acção do medicamento, ao lado de outros, nos quaes o rythmo foi regularizado. Além de que, é sabida a inconstancia dos batimentos extra-systolicos, muitas vezes desaparecidos durante longos periodos, mesmo em casos clinicos nos quaes é maior a sua frequencia.

#### Allorhythmias.

Nos traçados da fórmula cardiaca da doença encontrámos anomalias de rythmo que se repetem de modo regular e periodico, assim ocasionando aspectos uniformes, que podem ser reunidos sob a denominação geral de allorhythmias. Na sua genese figuram diversos factores e nisso reside princi-

palmente o interesse de procurar reconhecer as condições que as determinam.

Os mais característicos de taes aspectos são o bigeminismo e o trigeminismo que podem resultar, no mesmo caso, ou em casos differentes, de alterações diversas, isoladas, ou combinadas, do rythmo cardiaco. O bigeminismo, as mais das vezes, resulta de extra-systoles, que se succedem em todos os cyclos cardiacos e o trigeminismo de 2 contracções extra-systolicas; além disso, ambos os aspectos podem depender de alterações da conductibilidade, ou destas associadas ás contracções extra-systolicas. E só a analyse de cada traçado poderá, nos casos, concretos, determinar as ligações entre a allorhythmia e os factos que a occasionam.

Além destes, outros aspectos de allorhythmia encontrámos nos quaes as irregularidades são periodicas e ligadas a condições diversas, quaes sejam a fibrillação auricular, a interposição de extra-systoles, que se succedem rythmicamente. Taes factos veem exemplificados em alguns dos nossos traçados e nelles poderão ser, facilmente, referidos a sua semiologia.

Assim descripta, em seus traços essenciaes, a fórmula cardiaca da doença, fica bem evidente o interesse desse capitulo novo da pathologia humana e patenteada a alta curiosidade pathogenica da nova trypanozomiase, nessa feição clinica. Claro está que o assumpto, nem de longe, fica esgotado nessa primeira descripção summaria da fórmula cardiaca; muito ha ahi que respigar, na interpretação dos elementos semioticos adquiridos e no conhecimento exacto de outras condições cardiacas da doença.

As observações clinicas apresentadas e que representam pequeno numero seleccionado do grande acervo de casos estudados, evidenciam, na uniformidade da syndrome cardiaca nellas manifesta, a unidade etiologica do processo morbido localisado no musculo cardiaco.

Essa condição da doença na qual predominam, sobre quaesquer outros, os symptomas cardiacos, é generalisada nas zonas de

trypanozomíase endêmica, e ahí observada com intensidade e extensão máximas, constituindo assim a característica clínica por excellencia da trypanozomíase americana.

Não ha como contestar a razão etiologica de todas as observações clínicas aqui apresentadas, embora de muitos doentes não tenha sido feito nem o diagnostico parasitario nem a verificação necroscopica.

Nos casos em que foi possível a necropsia, em numero já bastante elevado, a symptomatologia bem estudada era de todo ponto identica a dos casos aqui referidos, o que autorisa admitir com segurança absoluta e razão scientífica irrecusavel, a etiopathogenia dos numerosos casos clínicos que possuímos da fôrma cardiaca. Além de que, a localização do parasito no musculo cardiaco é occorrença constante nas infecções pelo *Trypanozoma Cruzi*, não só no homem como nos animaes de laboratorio.

E de outro lado os estudos histo-pathologicos mais recentes do Prof. CROWELL revelaram lesões, por elle consideradas características da acção do parasito sobre o myocardio, em processos chronicos.

Releva salientar que os estudos deste Prof. demonstraram lesões bem localizadas nos feixes cardiacos primitivos, que justificam as anomalias de rythmo reveladas pela semiotica.

#### OBS. N. 1.

*Insuficiencia cardiaca. Bradycardia total. Arythmia dos seios.*

José Pereira—branco, 21 annos, trabalhador, solteiro residente em Santo Antonio da Lagôa.

Tem sido sempre forte, não havendo referencias a estado morbido anterior. Ha poucos mezes tem fadiga, canceira, pelo esforço. Vem á consulta, porém, pelo delirio nocturno.

Apparencia forte, musculoso, bem constituído. Ausencia de signaes subjectivos.

Area cardiaca augmentada; a ponta bate no 5º espaço, para fóra da linha mamillar.

Bulhas bem audiveis, não havendo sopro. Pulso arhythmico, batimentos ora lentos ora rapidos, simulando ás vezes batimentos extra-systolicos. Numero de pulsações por minuto:—deitado 50, de pé 82. Tmx.—140.

Figado um pouco augmentado. Baço não augmentado.

Ganglios cervicaes e inguinaes um pouco enfiados.

Thyreoide hypertrophiada.

#### Traçado n. 1

O traçado radial e o cardiaco mostram os batimentos de compasso variavel, havendo pausa decrescente do primeiro ao quarto cyclo; a pausa diastolica augmenta subitamente do 4º para o 5º cyclo, e diminue de novo gradualmente até o 7º. O setimo retoma a mesma successão de augmento subito da phase diastolica com diminuição gradual de 4 em 4 batimentos.

As diastoles longas não são porém, exactamente eguaes entre si, nem as breves, o que torna o pulso muito arhythmico.

A amplitude da onda do pulso é proporcional á duração da pausa anterior.

A analyse do traçado venoso mostra que as ondas auriculares apresentam a mesma irregularidade em sua successão, sendo o rythmo auricular o que é primitivamente alterado. O espaço *a c* é normal, não havendo alteração da conductibilidade.

A successão regular das phases diastolicas longas e breves de 4 em 4 batimentos mostra a origem respiratoria da arhythmia, embora o traçado não registre as oscillações do rythmo respiratorio. O pulso é de bradycardia total, com 50 batimentos por minuto.

#### OBS. N. 2.

*Bradycardia total. Mal de engasgo*

Aristides Silva—preto, 23 annos, solteiro, residente em Santo Hipolito. (Perto de Lassance).

Exame em 23—VI—1916.

Procurou o Hospital por causa de um entalo de que soffre ha 4 annos. Após uma febre, que o atacou por 15 dias mais ou menos, foi que começou a sentir o entalo.

O entalo consiste na difficuldade em deglutir alimentos solidos ou liquidos; o bolo alimentar "custa a descer", "vai parando pela guela" e a deglutição é dolorosa, havendo ás vezes espasmos dolorosos depois da deglutição. Ha, por vezes, regurgitação em meio da deglutição. O entalo não é permanente, antes irregularmente periodico: ás vezes engole bem, liquidos ou solidos, ora tem necessidade de tomar um pouco d'agua após cada bocádo para poder deglutir-o, ora tem o entalo com a propria agua. Alguns alimentos como angú, feijão, e alimentos apimentados provocam quasi certamente o entalo, não assim as farinhas.

O appetite é conservado, mas sente calores no estomago que melhoram com goles de agua fria.

Ha cerca de um anno sente fadiga facil, que se acompanha de batadeira, com qualquer esforço.

Queixa-se tambem de fraqueza e dores nas pernas, e dores vagas e pouco intensas pelo corpo.

Ás vezes tem vomitos alimentares, quando é obrigado a beber muita agua para corrigir o entalo.

Não accusa outros antecedentes morbidos senão accessos de febre, sendo o primeiro ha 6 annos, e o ultimo ha cerca de 2 mezes.

E' um individuo bem desenvolvido de apparencia forte. Notam-se na região parotidiana de ambos os lados massas moles, tamanhos como amendoas, parecendo dependentes de hypertrophia das parotidas. Refere o doente que estas massas ora augmentam, ora diminuem de volume.

Coração não augmentado de volume, batendo a ponta a 7 1/2 cents. da linha media, e sua borda direita a 3 centímetros da mesma linha. Bulhas claras. Segunda bulha augmentada e desdobrada no fóco pulmonar. Pulso lento, contando-se 44 pulsações deitado, e 52 de pé, acompanhando os batimentos car-

diacos. Depois de pequeno exercicio: 70. Prova de Katzenrein positiva. Tmn. 75. Tmx 115.

Figado não augmentado. Baço um pouco augmentado, não doloroso á pressão.

Thyreoidé augmentada, com kysto mediano do tamanho de uma noz, e kystos lateraes menores.

Ganglios inguinaes um pouco augmentados.

Systema nervoso: negativo.

Intelligencia de nivel baixo.

Exame da deglutição aos raios X. O leite de bismutho era deglutido bem, mas uma pasta de fubá e bismutho era deglutido muito lentamente, parando em alguns pontos por espasmo do esophago, acompanhado de sensação desagradavel e de dôr. O espasmo era mais forte ao nivel do cardia e o doente referiu este facto pela expressão "o estomago não quer deixar entrar."

Traçado n. 2 e 2a.

I) Pulso de bradycardia total como mostra a marcação do traçado venoso e jugular.

O espaço *a c* não está augmentado; o rythmo dominante é regulado pelas ondas auriculares. No traçado venoso desenham-se bem as ondas *b* de Hirschfelder.

A compressão subita dos olhos produz uma parada do pulso de 5 segundos e quatro decimos.

II) E' um traçado de bradycardia total identico ao anterior, que mostra o effeito da compressão lenta dos olhos.

O pulso tornou-se muito mais raro, persistindo a acção retardadora depois de cessada a compressão. E' interessante notar que, cessada a compressão, o ventriculo continua a bater com o seu rythmo proprio, rythmo idio-ventricular, independente do rythmo auricular, mais lento, e cujas ondas se assignalam na phase systolica ventricular por elevações muito agudas. Os batimentos auriculares vão se accelerando pouco a pouco, até dominar o rythmo. O ultimo battimento do traçado já é do rythmo auri-

cular. No penultimo as ondas *a* e *c* apparecem fundidas.

Isto mostra que se a acção depressora da excitabilidade que exerce a compressão occular influe sobre todos os pontos em que se originam as contracções cardiacas, ella é muito mais intensa sobre as origens sino-auriculares que sobre os pontos de origem do rythmo idio-ventricular.

QBS. N. 3.

*Tachycardia simples. Palpitações. Avexame.*

Galdina do Nascimento, preta, 30 annos, residente em Lassance.

Exame em

Antecedentes sem grande significação dizendo-se sempre forte até a molestia actual, não tendo soffrido outras perturbações senão as que acompanham a gravidez. Teve 3 filhos sendo um prematuro de 7 mezes.

Ha cerca de 3 mezes que está doente; inappetencia, sensação de plenitude gastrica depois da ingestão de alimentos, mesmo em pequena quantidade; digestões más. Fadiga facil, com *avexame*, "aborrecimento no coração" e afflicções. Palpitações, com batimentos rapidos que duram ás vezes 1 hora e se acompanham de *avexame*.

Traçado n. 3 e 3a.

1) Tomado durante uma crise de palpitações. O traçado é perfeitamente regular, apenas de rythmo accelerado 120 pulsações por minuto. Não foi possível apanhar a transição deste rythmo para o mais lento do traçado 3a que acompanhou o desaparecimento das sensações subjectivas de palpitação e *avexame*.

Não é possível dizer si a maior frequencia é por extra-systoles auriculares ou por simples acceleração do rythmo normal.

OBS. N. 4.

*Tachycardia. Palpitações. Avexame.*

Flauzina Pereira, preta, 25 annos, residente em Lassance.

Vem á consulta por causa de batimentos cardiacos fortes e incommodos, que se acompanham de "avexame". Assusta-se frequentemente, sustos não motivados, com palpitações e *avexame*.

Ha mais de um anno soffre estas palpitações que são muito incommodas. Signaes de leve insufficiencia cardiaca. O coração não está augmentado—Bulhas cardiacas claras, sem sopro.

Thyreoide augmentada em massa, com bocio regular.

Durante as palpitações os batimentos cardiacos são frequentes e violentos, abalando a parede thoracica, os movimentos respiratorios tambem são mais frequentes, e a respiração um pouco anciosa. Não foram notadas falhas do pulso nem durante as palpitações nem nos intervallos. O traçado registra, porem, uma extra-systole no fim de um accesso de palpitações.

Traçado n. 4.

Traçado tomado na phaze final de um accesso de palpitações. Vê-se uma extra-systole ventricular, mas não foi possível tomar traçados que indicassem a verdadeira natureza dos batimentos durante as palpitações.

OBS. N. 5.

*Arythmia extrasystolica. Insufficiencia cardiaca. Morte em asystolia.*

Raymundo Mendes, branco, 17 annos, residente proximo a Lassance.

Soffre de palpitações, fadiga facil, e vertigens que se acompanham quasi sempre de perda dos sentidos.

Emagrecido. Não ha edemas. Signaes de insufficiencia cardiaca. Pulso arhythmico, com batimentos ás vezes em grupos bigeminos ou trigeminos. Numero de batimentos cardiacos—84—superior ao das pulsações radiaes—73—porque nem todas as extra-systoles se apresentam no pulso. Tensão maxima—105.

Thyreoide hypertrophiada principalmente em seu lobo medio. Numerosos ganglios cervicaes.



Este doente foi hospitalizado, durante uma crise de asystolia cardíaca. Apresentou então edema generalizado, intensa dyspnéa, congestões visceraes, vindo a fallecer em colapso cardíaco.

O exame histo-pathologico revelou, nesse doente, fôcos parasitarios e lezões intensas do myocardio (exame feito pelo Dr. CROWELL).

OBS. N. 6.

*Extra-systoles ventriculares. Insufficiencia cardíaca. Palpitações. Avexame.*

Maria Alves, parda, 23 annos de idade, casada, residente em Pirapóra.

Tem tido accessos de febres intermittentes e ha pouco teve arthrite do punho, depois de uma infeção gonococcica, da qual se curou.

Ha algum tempo que sente excitabilidade nervosa, palpitações e fadiga ao esforço. Dyspnéa nocturna com palpitações. Estes symptomas se têm aggravado nos ultimos 15 dias, tendo tido tambem dôres gastricas, enjôo, e salivação abundante. Palpitações com "avexame" quasi constante. Batimentos precordiaes violentos com choque da ponta muito accentuado. Erectismo cardíaco. Ponta batendo no 4º espaço intercostal a 7 1/2 cents. da linha média; borda direita a 3 1/2 cents. da mesma linha, não havendo augmento da area cardíaca. Primeira bulha abafada; segunda desdobrada com accentuação pulmonar. Não ha sopro. Batimentos das veias do pescoço muito visiveis.

Pulso amplo e instavel, accelerando-se com qualquer emoção. Ahythmia extra-systolica. Numero de pulsações variando de 96 a 85 no decubito, sendo mais numerosas as extra-systoles com o pulso mais acelerado. De pé o numero de pulsações elevase a 100, e a 108 com pequeno exercicio. Tmx.—140.

Figado não augmentado.

Baço — um pouco augmentado.

Thyreide augmentada, com leve exophthalmia,

Ganglios das pleiades periphericas não augmentados.

Menstruos regulares, habitualmente acompanhando-se de dores não fortes. Ha signaes de ovarite dupla.

Dia 15—VII—913.

Estado geral sem alteração apreciavel, persistindo mal estar indefinido, *avexame*, e palpitações seguidas.

Numero de pulsações por minuto—88. Tmx.—130.

Extra-systoles muito frequentes, e ahythmia nervosa.

Traçado n. 5

Vê-se no traçado radial que extra-systoles frequentes interrompem o rythmo dominante, e este mesmo tem o seu compasso um pouco variavel, não sendo as ondas *a* perfeitamente rhythmicas. Na parte direita do traçado vê-se que arrhythmia das ondas *a*, e a do pulso, se accentuam com o movimento da deglutição: acceleração no momento da deglutição com retardamento subsequente. As extra-systoles são ventriculares com periodo compensador pleno.

Este traçado foi tirado no momento em que a doente se queixava de palpitação com muito *avexame*.

OBS. N. 7.

*Extra-systoles ventriculares interpoladas.*

Elias Abrahan, syrio, 20 annos, solteiro, residente em Lassance ha 2 annos.

Exame em 20—VII—910,

E' originario da Syria tendo vindo para o Brasil ha cerca de 2 annos.

Ha cerca de 3 semanas notou augmento de volume da thyreide, a qual era um pouco dolorosa e dava uma sensação incommoda. Não tem outro phenomeno morbido apparente nem accusa reacção febril.

Pulso regular, 64 pulsações, sendo interrompida em seu rythmo por extra-systoles. Signaes de insufficiencia cardíaca leve, com a prova de Katzenstein positiva.

Traçado n. 6.

O traçado radial é interrompido em seu rythmo por um pequeno batimento extra-systolico, que a analyse do pulso jugular mostra ser uma extra-systole interpolada, marcada *c'*.

OBS. N. 8.

*Extra-systoles ventriculares interpoladas.*

Evaristo Alves, residente em Santa-Maria. 2 de Abril de 1911.

Bocio volumoso. Fígado augmentado de volume. Signaes de insuficiencia cardíaca. 57 pulsações no decubito dorsal. Tmx=100. Extra-systoles frequentes.

Traçado n. 7.

Evaristo Alves,  
Traçado radial rythmico e regular com interrupções extra-systolicas. Pulso lento 53 por 1.

O traçado jugular mostra a origem ventricular das extra-systoles.

Vêm-se 2 extra-systoles no traçado, a primeira um pouco antecipada, caindo a onda *c'* unida a *a*, a 2a. mais antecipada, caindo *c'* na faze ascendente de *a*. O rythmo auricular não é perturbado.

O espaço *a c* é augmentado depois das extra-systoles.

Resumo: extra-systoles ventriculares, coração lento. Vê-se na extrema direita do traçado uma extra-systoles interpolada.

OBS. N. 9.

*Extra-systoles ventriculares.*

Maria Rosa, preta, 30 annos, residente em Santa Rita.

Signaes de insuficiencia cardíaca accentuada. 82 pulsações por minuto com extra-systoles frequentes. Tmx=110.

Thyreoide muito augmentada. Bocio volumoso,

(E' mãe do diplegio Geraldo que esteve hospitalizado).

??

Traçado n. 8.

Este traçado mostra de notavel apenas duas extra-systoles de origem ventricular.

OBS. N. 10.

*Extra-systoles ventriculares. Ausencia de symptomas de insuficiencia cardíaca Prova da atropina.*

Bazilio Correa, branco, 44 annos, casado, lavrador residente em Trahyras.

Exame em 23-III-913.

Como antecedente, só ha a notar febre intermitente.

Ha 5 dias que soffreu uma forte nevralgia facial, motivo pelo qual vem á consulta.

E' um individuo de altura regular, bem constituído.

Pesquisa de symptomas subjectivos - negativa.

Coração não augmentado. Bulhas sem alterações apreciaveis, a não ser um tympanismo do 2a bulha no fóco aortico. Pulso com extra-systoles numerosas. N. de pulsações 64, deitado; de pé 75. Prova da atropina acelerou e regularizou o pulso.

Fígado e baço sem augmento appreciavel. Thyreoide augmentada com nodulo kystico.

Traçado n. 9. e 9-A.

1) No traçado radial vêm-se batimentos extra-systolicos frequentes que interrompem o rythmo. As extra-systoles são ventriculares como mostra o traçado venoso.

11) Uma hora depois da injeccão de 0,001 de atropina o pulso está perfeitamente regularizado e com pequena acceleração

OBS. N. 11.

*Extra-systoles ventriculares. Dilatação do coração. Prova da atropina não modificando as extra-systoles.*

Claudellino, branco, 13 annos, residente em Muquem.

Exame em 24 de Outubro de 1913.

Antecedentes palustres, tendo tido febres ainda ha pouco tempo.

Queixa-se de dores gastricas, sensação de plenitude gastrica. Inappetencia. A's vezes tem tonturas. Não accusa palpitações, dyspnéa de esforço, nem outro symptoma. Coração augmentado de volume, ponta sob a 5ª. costela, na l. mamilar, a 8 1/2 cents. da l. media, Primeira bulha abafada. Segunda désdobrada. Sopro meso-systolico no fôco pulmonar. 84 pulsações por 1', com extra-systoles frequentes. Tmx.=110.

Prova da atropina com acceleração do coração (105: 1') sem modificar as extra-systoles.

Figado não augmentado. Baço augmentado e doloroso á pressão. Thyroide augmentada em massa. Ganglios inguinaes enftados.

4 de Novembro de 1912.

Nº. de pulsações 85: 1'. Não ha alteração dos signaes physicos do coração. Extra-systoles numerosas.

15 de Janeiro de 1913.

Não ha modificação nos signaes physicos do coração. Extra-systoles numerosas. N. de pulsações 90 deitado, e 104 de pé, sendo as extra-systoles tão numerosas numa posição como n'outra.

Tracado n 10.

O rythmo do pulso é interrompido por batimentos extra-systolicos de origem ventricular.

Ha além disto, uma pequena arhythmia dos seios.

OBS. N. 12.

*Extra-systole ventriculares. Prova da atropina regularizando o rythmo.*

Valentina Dias, parda, 35 annos, viuva, residente proximo a Lassance.

Exame em 18-VI-913.

Nos antecedentes só ha a referir accessos de febres intermitentes.

Accusa palpitações raras. Outros symptomas subjectivos ausentes.

Coração augmentado de volume, batendo a ponta no 4º. espaço, sob a l. mamilar, a 8 1/2 cents. da l. media. Bulhas sem alteração apreciavel. 76 ps.: 1', com extra-systoles frequentes.

Kalzenstein	{	antes - 76 ps. Tmx. 130.
		durante - 82    «    120.
		depois - 80    «    125.

92 ps. na vertical. Figado não augmentado. Baço augmentado, com borda fina e dura. Ganglios não hypertrophiados. Thyroide: bocio regular. O marido morreu subitamente.

Tracados ns. 11 e 11-A.

I) Pulsações radiaes amplas, um pouco lentas, rythmicas, com o rythmo dominante interrompido por extra-systoles de phase compensadora ampla. Frequencia um pouco inferior á media 68; 1'. Extra-systoles frequentes e dispersas irregularmente no tracado. O pulso venoso com as ondas carotidianas bem accentuadas; ondas a bem marcadas. Ondas v pouco accentuadas.

Correspondendo ás extra-systoles do p. radial ha elevações exageradas do pulso jugular devidas á contracção simultanea da auricula e do ventriculo. As auriculas contraem-se rythmicamente, a contracção ventricular é antecipada. Extra-systoles ventriculares.

II) Tomado depois da injecção de 0,9001 a sulfato neutro de atropina. Frequencia augmentada, de 68: 92. Desapparecimento da extra-systole. Pulso radial rythmico e regular. Pulso venoso com aspecto carotidiano.

R. Extra-systoles ventriculares em coração um pouco lento; desapparecimento d'ellas cerca de 1/2 hora depois de atropina, com regular acceleração 68: 92.

OBS. N. 13.

*Extra-systoles ventriculares e nodais. Palpitações.*

Antonio Carmo, pardo, 40 annos, lavrador, solteiro, residente em Beltrão.

Exame em 3-III-913.

Nos antecedentes só ha referencias a febre intermitente que teve ha alguns mezes e de que lhe resta dor no *hypochondrio* direito.

Actualmente além d'esta dor, queixa-se de accessos de palpitações pouco duradouras e pouco frequentes.

Outros symptomas subjectivos: pesquisa negativa.

Coração não augmentado. Bulhas normaes. Batimentos interrompidos em seu rythmo por extra-systoles, em series bigeminas. 73 batimentos por l', sendo um batimento forte e 1 extra-systolico. Tensão 110.

Depois da injeccão de 0,0001 de atropina, batimentos regulares em n. de 92 deitado, e 115 de pé.

Figado e baço um pouco augmentados. Thyroide augmentada com bocio volumoso.

Traçados ns. 12, 12-A e 12-B.

I) Este traçado mostra um typo de pulso bigemino por extra-systoles ventriculares, que se succedem em cyclos alternados. A marcação illustra sufficientemente a interpretação.

II) Traçado tomado 15 minutos depois da injeccão de 0,0001 de atropina. A successão de batimentos bigeminos é interrompida por um grupo trigemino. Este grupo parece ser formado pela addição de uma extra-systole auriculo-ventricular á extra-systole ventricular.

A onda *a* que se une a *c* da primeira extra-systole é do rythmo dominante; a que se une ao segundo, é extra-systolica, sendo a segunda elevação *a c* proveniente da reunião de duas ondas extra-systolicas synchronicas.

O rythmo auricular retoma o seu compasso a contar da onda auricular extra-systolica.

III) Tomado 1 hora e 20 minutos depois da atropina.

O pulso está regularizado e o compasso um pouco accelerado.

OBS. N. 14.

*Extra-systoles ventriculares. Insufficiencia cardiaca. Palpitações.*

Joaquim da Fonseca Leal, pardo, 34 annos, casado, lavrador, residente em Bagre. Exame em 14-IV-913.

Teve ataques convulsivos até aos 18 annos mais ou menos, não se repetindo elles depois d'esta idade. Teve febres intermitentes ha cerca de 12 annos. Nada mais ha a referir nos antecedentes, sendo forte, disposto para o trabalho até o inicio da m-lestia actual, que data de 1 anno mais ou menos.

Depois de um ataque de 'Dysenteria' ficaram-lhe dores pelas pernas e dores vagas pelo corpo. Apareceram-lhe as palpitações, batimentos precordiales, extendendo-se pelos vasos do pescoço, sentidos até nos ouvidos; batimentos fortes, accelerados, provocados por emoções ou esforço, ou mesmo em pleno repouso, durante o somno, acordando-o em sobresalto.

Fadiga ao menor esforço, mal podendo andar 20 ou 30 metros sem fadiga, a qual se acompanha de palpitações e suores frios.

Sudações abundante, mesmo em repouso.

Perturbações gastricas, produzindo-lhe a ingestão de alimentos muito "avexame".

Area de percurssão cardiaca não augmentada. Ponta no 5º espaço, a 7 1/2 centímetros para fóra da l. media; borda direita a 2 1/2 cent. da l. media. Bulhas sem alterações apreciaveis. Não ha sopro. 76 pulsações com extra-systoles numerosas, em series de bigeminismo.

Katznestein { antes—76 ps. Tmx. 130.  
durante—82 ps. Tmx. 130.  
depois—72 ps. Tmx. 130.

Prova da atropina. 108 ps. na posição vertical.

*Figado* não augmentado, não doloroso á pressão. *Baço* não augmentado. *Thyroide* sem augmento apreciavel, com nodulos esclerosados.

Ganglios inguinaes um pouco augmentados.

Novo exame a 13-VII-913.

Teve um periodo de melhoras francas, peorando novamente ha cerca de 15 dias. Reappareceram-lhe os antigos padecimentos e mais o edema da face.

Area cardiaca não modificada. Primeira bulha com desdobramento e a segunda accentuada no foco pulmonar.

70 pulsações com extra-systoles. Tmx. 135.

Figado um pouco augmentado e doloroso.

14-VII-913.

Pulso na vertical-100. Extra-systoles raras.

Katzenstein { Antes-72 ps. Tmx. 145.  
Durante-72 ps. Tmx. 140.  
Depois-78 ps. Tmx. 140.

Traçados ns. 13 e 13-A.

1) O pulso radial é irregular pela interposição de numerosas extra-systoles ventriculares, o que facilmente se verifica pela marcação do traçado.

2) Depois da injeção de atropina o numero de extra-systoles diminuiu muito, apenas sendo possível inscrever uma em numerosos traçados feitos. A origem dellas é ventricular.

OBS. N. 15.

*Extra-systoles ventriculares. Ataque com perda dos sentidos.*

Severiana Alexandrina, 36 annos, residente em Santa Rita.

Exame em 2-IV-911.

Melanodermia accentuada. Ausencia de esclerose arterial.

Bócio volumoso. Ganglios cervicais enfiados. Figado não augmentado. Nos ultimos dias tem tido ataques com perda dos sentidos.

Katzenstein { Antes-91 ps. Tmx. 105.  
Durante-78 ps. Tmx. 105.  
Depois-91 ps. Tmx. 105.

Extra-systoles numerosas.

Traçado n. 14.

Os traçados radial e cardiaco mostram uma forte arrhythmia, mas deixam ver no grupo de pulsações á direita da linha vertical central, o rythmo dominante. Este rythmo é interrompido por numerosos batimentos extra-systolicos.

A analyse conjuncta das 3 curvas esclarece a natureza destas extra-systoles.

No grupo I, II, III, IV, o batimento IV de uma extra-systole ventricular como demonstra a leitura da marcação delle.

O grupo a, b, c, d, e, f, é mais complicado. Para 5 batimentos auriculares ha 6 ventriculares. E' que os batimentos extra-systolicos *c* e *d* se succedem rapidamente. A onda *a* III, caindo dentro do periodo refractario do cyclo *c*, é bloqueada. O batimento prematuro *c* anterior a *a* IV, sendo-lhe muito antecipado, não impede que a excitação d'este se transmita ao ventriculo, augmentando apenas o tempo de conducção.

Poder-se ia interpretar o batimento do cyclo (*d*) como dependente de *a* III, com a conducção do estimulo muito retardada.

O traçado polygraphico é insufficiente para esclarecer o caso.

Os batimentos marcados na parte esquerda do traçado são passíveis de interpretação identica.

OBS. N. 16.

*Extra-systoles ventriculares. Insufficiencia cardiaca. Mal de engasgo.*

José Germano, branco, 33 annos, residente em Beltrão.

7-IV-911.

Queixa-se de palpitações, fadiga ao esforço, accessos nocturnos de suffocação e tonturas.

Difficuldade na deglutição dos alimentos solidos, com espasmo do esophago, sendo necessario beber agua depois de cada bocado.

Coloração bronzea accentuada.

Bocio volumoso

Baço com pequeno augmento.

110 ps. em decubito. 130 de pé. Tmx. 115.

Extra-systoles numerosas.

Traçado n. 15.

João Germano. 7-IV-911.

Pulso radial com rythmo dominante regular, de frequencia um pouco augmentada -83: 1°-Interrompido por batimentos extra-systolicos que occorrem irregularmente. Os batimentos extra-systolicos tem repouso compensador completo.

Pulso jugular: ondas *a c v*, occorrendo na successão regular; onda *c*, em alguns pontos, pouco apreciavel. Onda *a* não elevada.

Nos cyclos interrompidos por extra-systoles, estas só apparecem synchronicamente com a contração auricular, donde a fuzão das ondas *a* e *c*, facilmente verificavel pela marcação.

Rythmo auricular não modificado, senão levemente pelos movimentos respiratorios. As extra-systoles são de origem ventricular e mais ou menos prematuras.

Resumo: extra-systoles ventriculares occorrendo irregularmente.

OBS. N. 17.

*Extra-systoles ventriculares. Bigeminismo.*

Maria Magdalena; 38 annos, residente em Porto-Faria.

19-IV-911.

Queixa-se de dores lombares e dores pelo ventre. Accessos frequentes de palpitações.

Bocio volumoso. Pigmentação melânica accentuada. Fígado augmentado. 90 batimentos cardiacos com extra-systoles em serie de bigeminismo. Tmx. 125.

Traçado n. 16

E' um traçado de bigeminismo cardiaco e do pulso, tendo entremeiado um grupo trigemino. O bigeminismo é pela successão regular de extra-systoles ventriculares com repouso compensador

O grupo trigemio é formado pela intercalação no cyclo de uma extra-systole interpolada.

O espaço *a c* correspondente ao batimento do cyclo normal que succede á extra-systole é muito augmentado e a onda *a* seguinte é bloqueada.

OBS. N. 18.

*Extra-systoles ventriculares. Bigeminismo. Mal de engasgo.*

Moysés Alves, preto, 23 annos, lavrador, casado, residente em Araçá.

Exame em 23-V-913.

Nos antecedentes só ha a notar dores nas juntas aos 18 annos, dores que reapparecem com os dias frios e humidos.

Ha cerca de 3 annos que tem tido palpitações. Mollesa no corpo e dores nas pernas. Dyspnéa de esforço, não tendo a mesma capacidade de trabalho dos companheiros, cançando-se facilmente. Dyspnéa nocturna. Fonturas.

Empaixamento do estomago, com regurgitações acidas. Engasgo, não podendo ás vezes deglutir os alimentos sem ingestão d'agua.

Coração um pouco augmentado. Ponta batendo n. 5º espaço um pouco para dentro do mamillo, e a 9 1/2 cents. da linha media. Borda direita a 3 cents. da l. media. Choque da ponta extenso e forte. Bulhas sem alteração apreciavel. 65 ps. por 1'. Pulso amplo e cheio. Pulso instavel variando o numero de pulsações de um momento para outro. Acceleração do pulsó depois da deglutição.

Extra-systoles frequentes ora isolados, ora em series bigeminas.

OBS. N. 18.

Traçado n. 17.

Neste traçado estão inscriptas as ondas do pulso radial e do pulso venoso.

O pulso radial mostra um bigeminismo muito claro, vendo-se na parte direita do traçado ondas singulares do rythmo dominante.

O bigeminismo resulta da successão de extra-systoles ventriculares em cyclos alternados.

O traçado venoso confirma a interpretação, vendo-se as ondas auriculares caindo em compasso rythmico, ora antecedendo a onda ventricular do batimento normal, ora succedendo á do prematuro, caindo na phase final da systole deste.

OBS. N. 19.

*Bigeminismo por extra-systoles nodais. Extra-systoles interpoladas. Prova de atropina com alteração da conductibilidade.*

José Quintiliano Rodrigues, branco, 25 annos, negociante, residente em Sant'Anna dos Alegres.

Nos antecedentes só refere diversos ataques de defluxos e bronquites *a frigore*. Nega antecedentes venereos e palustres.

Ha cerca de 5 annos teve um começo de *opilação* com dor nas pernas e canceira, de que se curou.

Ha um anno mais ou menos que se sente doente, tendo accessos de batimentos precordiaes fortes e rapidos. A principio curtos e raros estes accessos têm se tornado mais intensos, frequentes e duradouros. São provocados por qualquer emoção ou esforço ou vêm sem causa apreciavel. Não tem relação com as refeições. Sobre vêm ás vezes durante o somno, e accorda-se sobresaltado. São muito incommodos, produzindo mal estar, phosphenas, suores, tremores, difficuldade respiratoria, e muito *avexame*.

Não accusa tonturas.

Ha cerca de 2 mezes que tem fadiga ao esforço, mesmo nos pequenos exercicios de marcha, os quaes provocam canceira, bate-deira do coração e dor nas pernas. Não refere edemas, nem õs tem actualmente.

Coração: augmentado, batendo a ponta no 5º. espaço, para fóra da l. mamillar. Borda direita a 2  $\frac{1}{2}$  da l. media. Bulhas sem alterações apreciaveis. Não ha sopros. Extra-systoles com aspecto bigemino. 72 a 80 ps. Tensão 135. Prova da atropina.

Figado não augmentado.

Tireoide augmentada.

Ganglios inguinaes não augmentados.

S. nervoso negativo.

Traçados ns. 18, 18-A, 18-B e 18-C.

I) O traçado n. 1 tirado antes da injeção de atropina mostra nas curvas do coração e do pulso, que são analogas, ondas em grupos bigeminados entremeados de ondas regulares do rythmo dominante. A segunda onda do grupo bigeminado é de aspecto extra-systolico, e a observação da curva jugular mostra que são "extra-systoles nodais", sendo as contracções da auricula e do ventriculo, prematuras e synchronicas. O rythmo dominante é lento, a curva jugular tem a particularidade de mostrar a onda *V* bifida, e a onda *b* de Hisrchfeld bem visivel.

A onda *a* do rythmo dominante que se segue á extra-systole é um pouco antecipada.

Em resumo—bigeminismo por extra-systoles nodais.

II) Tirado 15 minutos após a injeção de atropina.

O pulso regularisou-se, mas não completamente. As ondas *a* não se succedem em rythmo perfeitamente regular e vê-se marcada uma extra-systole interpolada, correspondendo a *c' v'* da curva venosa.

III) Tirado 1 hora depois da atropina. O batimentos foram um pouco accelerados e tornaram-se rythmicos.

IV) Tirado 4 horas depois da atropina. O pulso volta a ser irregular, embora ainda accelerado. As ondas *a* succedem-se de modo irregular. Algumas são bloqueadas, o que explica algumas falhas do pulso radial.

E' interessante a alteração da conductibilidade que apparece depois longas horas da acção de atropina e que não se deixa ver nos outros traçados. Tambem aqui as variações do rythmo dominante são muito maiores.

Alguns batimentos (*a' c'*) são prova velmente de extra-systoles auriculares

OBS. N. 20.

*Extra-systoles ventriculares interpoladas.*  
*Palpitações. Insufficiencia cardiaca.*

Exame em 29 de Dezembro de 1912.

Maria Eugenia, parda, 40 annos, casada, residente em Santa Rita.

Exame em 29 de Dezembro de 1912.

Ha alguns meses que soffre *avexame*, com grande fadiga, anciedade e batimentos incommodos do coração. Dyspnéa de esforço. Dyspnéa de decubito.

Palpitações: accessos de batimentos fortes e rapidos, ora provocados por exercicio, pela posição de pé, ora em pleno repouso sem causa apreciavel. A's vezes os batimentos são fortes e lentos.

Mal estar gastrico depois da ingestão de alimentos provocando *avexame*. Sente-se melhor em jejum. Eructações frequentes e abundantes. Sensação de desânimo e fraqueza geral. Inappetencia.

Coração pouco augmentado, medindo 10 1/2 cents. na linha da base, estando a ponta a 8 cents. da l. media. Ha tambem um pequeno deslocamento do coração para baixo. Bulhas claras, sendo a segunda um douco tympanica no fóco aortico. Batimentos rythmicos, interrompidos por extra-systoles em series, ou isoladas. 60 ps.: 1'. Tmx.: 140. Pulso pequeno e duro.

Figado muito augmentado. Baço sem augmento apreciavel. Thyreoides com bocio kystico.

Novo exame a 3 de Janeiro de 1913.

Tonturas frequentes. Zonzearias na cabeça.

Dores vagas pelo corpo. Palpitações frequentes; ora accessos de batimentos rapidos, fortes, ora como batimentos fortes e lentos. No momento do exame accusa *avexame* com batimentos fortes e lentos, mas o exame objectivo nada revela de anormal; 60 ps. rythmicas; não ha dyspnéa. A's vezes sente os batimentos tão rapidos que lhe parece tremer o coração.

Não ha modificação sensivel do estado physico do coração relativamente ao exame

anterior. Edema generalizado. Figado ainda muito augmentado.

19 de Janeiro de 1913.

Edemas desapparecidos. Figado um pouco diminuido.

Melhora dos symptomas subjectivos.

Estado physico do coração inalterado.

4 de Junho de 1913.

Depois de um periodo de melhoras volta á consulta com nova aggravação dos seus males.

Não ha nada, porém, que mereça interesse especial. Melhorou depois de alguns dias de tratamento.

Traçado n. 19.

E' interessante este traçado porque mostra um rythmo trigeminado pela interpolação de extra-systoles ventriculares de 4 em 4 cyclos, em rythmo quartão.

A marcação das ondas mostra bem que as extra-systoles são interpoladas.

OBS. N. 21.

*Extra-systoles ventriculares interpoladas.*  
*Palpitações. Avexame.*

Naria Izabel do Nascimento, branca, 27 annos, casada, serviços domesticos e de lavoura.

Exame em Outubro de 1914.

Casada ha 13 annos teve 3 abortos de 3 mezes e 5 partos a termo—Perdeu um filho ha 3 annos de feridas na garganta—Ultimo filho ha 18 mezes. Primeiros menstruos aos 12 annos, regulares e indolores—Já teve febres intermittentes.

Sente actualmente batimento de coração com fadiga e *avexame*, *mais em repouso e melhorando com exercicio*. Batimentos se acompanham de tonturas e tremores por todo o corpo. Dores de cabeça vagas—Tremores no coração.

Coração; Ponta no 4º espaço a 7 1/2 cents. da linha media. Tensão 150. 74 pulsações por minuto. Extra-systoles frequentes depois de exercicios e de esforço.



Fígado medindo 19 cents. da linha mamillar. Baço não palpavel.

Bocio, com kystos de tamanho vario.

Traçado n. 20.

E' interessante a formação de um rythmo trigeminado pela interpolação regular de extra-systoles ventriculares.

Ellas apparecem em cada 3º cyclo, em rythmo terço.

Comparar com traçado n. 19.

OBS. N. 22.

*Extra-systoles ventriculares em series. Insufficiencia cardíaca.*

Pedro Feliz Sobrinho, branco, 45 annos, residente em coração de Jesus.

Signaes de insufficiencia cardíaca, com prova de Katzenstein positiva.

Bulhas cardíacas abafadas. Extra-systoles frequentes.

Fígado augmentado e doloroso á pressão.

Thyreoide muito hypertrophilada.

Ganglios cervicaes enfartados.

Traçado n. 21.

O rythmo dominante é interrompido por uma serie de batimentos extra-systolicos que se repetem em numero de 6 seguidos, sem que seja retomada a sequencia normal.

Os batimentos são devidos a extra-systoles de origem ventricular.

Em outro ponto do traçado vê-se uma extra-systole isolada tambem ventricular.

OBS. N. 23.

*Extra-systoles ventriculares. Alternancia post-extra-systolica. Palpitações. Grande dilatação do coração.*

Clarindo Cardoso da Silva, pardo, 27 annos, casado, lavrador, residente em Porto — Faria.

Exame em 12 de Setembro de 1912.

Ausencia de signaes subjectivos, além de crises raras e passageiras de palpitações.

Individuo de altura acima da media, bem constituido, apparencia forte.

Coração muito augmentado de volume, batendo a ponta no 5º espaço, para fóra e para baixo do mamillo, 14 cents. da linha media. Borda direita a 6 cents. da linha media. Bulhas sem alteração accentuada. Não ha sopros. N. de pulsações deitado: 82:1'; de pé: 107.

Katzenstein { antes 81  
durante 92  
depois 92

Tensão 125 inq. Hg.

Pulso com extra-systoles numerosas.

Fígado um pouco augmentado.

Baço sem augmento apreciavel.

Bocio — thyreoide regularmente augmentada.

Traçado n. 22.

Além das falhas do pulso radial, correspondentes aos pequenos batimentos do traçado cardíaco, nota-se nelle a alternancia bem apparente nos batimentos que se seguem ás falhas, as quaes são de extra-systoles que se não representam no pulso. Estas são de origem ventricular.

OBS. N. 24.

*Extra-systoles ventriculares. Alternancia do pulso.*

Theophilo Xavier, 31 annos de idade, residente em Beltrão.

Vem á consulta porque sente fadiga, palpitações e perturbações gastricas.

Coração augmentado de volume, batendo a ponta no 6º espaço intercostal, para fóra da linha mamillar, e medindo a linha de base 16 ½ cents.

Pulso arhythmico, com falhas que correspondem a batimentos extra-systolicos em series bigeminas.

76 pulsações em decubito; 74 de pé por minuto.

Tmx. — 110.

Thyreoide hypertrophilada com bocio kystico do lobo medio.

Ganglios cervicaes e axillares enfartados

Este doente voltou a consulta cerca de 3 mezes depois e foi então hospitalizado por apresentar signaes intensos de insuficiencia cardiaca, que o levaram á asystolia e á morte.

Observado por uma comissão de professores, que se encontraram no momento na séde de nossos estudos, foi elle julgado muito interessante no seu aspecto clinico geral, e constitue um dos melhores modelos da fórma cardiaca. Além disso, foi a necropsia desse caso que revelou, pela primeira vez, a presença do parazita no coração das formas chronicas da doença.

Traçado n. 22.

No esphygmogramma nota-se a interrupção do rythmo por batimentos extra-systolicos e falhas. Além disso é notavel a alternancia do pulso, mais apreciavel nas pulsações que se seguem a uma extra-systole.

As extra-systoles são de origem ventricular.

OBS. N. 25.

*Extra-systoles. Palpitações, Alternancia post-extra-systolica.*

Claudomira L. Araujo, parda, 30 annos, residente em Contendas.

Exame em 1-1-913.

De ha 1 anno datam os seus soffrimentos, tendo sido até este tempo forte, nada informando sobre molestias anteriores.

Ha cerca de 1 anno que tem dores de cabeça frequentes, inappetencia, digestões difficeis, dores gastricas, juntando se mais tarde molleza e dores nas pernas, canceira e batedeira de coração provocadas por qualquer esforço.

São as palpitações que mais lhe incommodam actualmente, sobrevivendo-lhe por qualquer esforço ou mesmo em repouso.

Não refere dyspnéa nocturna nem edemas.

O coração não está augmentado de volume. Primeira bulha não alterada; segunda, com accentuação pulmonar.

Sopro meso-systolico no fóco pulmonar.

Erectismo cardiaco, com batimentos das veias do pescoco muito visiveis. Pulso instavel variando o n. de pulsações de 98 e 112- Tmx.-125.

Extra-systoles muito numerosas no inicio do exame, diminuindo no decurso d'elle. Fígado e baço não augmentados.

Thyreoidie hypertrophiada.

Traçado n. 24.

Pulso radial com o rythmo dominante interrompido por batimentos extra-systolicos de origem ventricular, fundindo-se no traçado venoso a onda *a* do rythmo auricular com a onda *c'* do batimento ventricular prematuro.

O espaço *a c* não é alterado.

No traçado radial nota-se alternancia post-extra-systolica, que está marcada.

OBS. N. 26.

*Evtrasystoles ventriculáres. Alternancia post-extra-systolica. Ausencia de symptomas subjectivos.*

Francisco Ramos Alves, branco, 26 annos, viuvo. Lavrador, residente em Bebedouro. Exame em 7-XII-912.

Antecedentes: ha cerca de 10 annos esteve amarello, edemaciado, com fadiga facil e palpitações, tendo-se curado. Tem tido diversos accessos de febres mal definidas.

Actualmente sente-se forte, disposto para o trabalho, sem dyspnéa de esforço. Não ha edemas. Vem á consulta por causa de um traumatismo do thorax que lhe deixou dor localizada, ha cerca de 20 dias.

Não ha augmento da area cardiaca, estando a ponta a 7  $\frac{1}{2}$  cents. da l. media, para baixo e para dentro do mamillo, e borda direita a 3  $\frac{1}{2}$  cents. para fóra da l. media. Tachycardia: 102 ps. com numerosas extra-systoles. Durante o exame accusava os batimentos cardiacos incommodos (emoção).

Fígado não augmentado. Thyreoidie muito augmentada.

Traçado n. 25.

O traçado radial mostra alternancia do pulso muito clara, principalmente depois das extra-systoles que são ventriculares, como demonstra o pulso venoso.

No traçado cardiaco, afora as oscillações devidas aos movimentos respiratorios vêm-se as ondas auriculares bem marcadas no pé das ondas ventriculares.

O traçado jugular não é perturbado, as ondas *a* succedem-se em rythmo certo. Os piques elevados que se notam no traçado provem da fuzão de *a c'*. Extra-systole ventricular coincidindo com a systole auricular.

Resumo: Extra-systole ventricular com alternancia accentuada.

OBS. N. 27.

*Extra-systoles ventriculares. Alternancia post-extra-systolica.*

Francisco Xavier, branco, 55 annos, residente em Beltrão.

Exame em 4-V-911.

Queixa-se de dores vagas pelos membros e palpitações. Coloração bronzea muito accentuada. Emmagrecimento geral.

Numero de pulsações - 76 por minuto, com raras extra-systoles. Tmx. - 120. Na vertical - 108 pulsações.

Traçado n. 26.

Francisco Xavier.

O aspecto do traçado radial é de series de batimentos rythmicos interrompidos por falhas e pequenos batimentos extra-systolicos. As falhas e os accidentes extra-systolicos ficam comprehendidos em espaço egual a 2 ou 3 batimentos normaes; e conforme são 1 ou 2 batimentos extra-systolicos o repouso compensador é pleno. A alternancia post-extra-systolica é accentuada, e prolonga-se durante muitos batimentos depois da extra-systole. Ella é bem apreciavel em toda parte direita do traçado, nos batimentos depois do extra-systolico.

OBS. N. 28.

*Extra-systoles ventriculares. Augmento do espaço ac.*

Marinho Luiz de Menezes, pardo, 28 annos, residente em Santa Maria.

Exame em 29-IV-911.

Queixa-se de tonteiras, palpitações e dores precordiales.

Pulso arhythmico, com extra-systoles frequentes, ás vezes em series bigeminadas.

N. de pulsações 62; 1'. Tmx. 110.

Thyreoidie muito augmentada, com bocio volumoso,

Traçado n. 27.

O pulso radial é interrompido em seu rythmo por batimentos prematuros, de origem ventricular, marcados no traçado venoso por ondas altas, fuzão de *a* e *c'*. Nota-se ainda um pequeno augmento do espaço *a c* indicio de alteração leve da conductibilidade.

OBS. N. 29.

*Extra-systoles. Augmento de a-c. Morte subita.*

Lucas José Vianna, pardo, 35 annos, trabalhador, solteiro, residente em Uruçuaia.

Exame em 15-VIII-913.

Nos antecedentes, morbidos só ha a signalizar febres intremittentes por diversas vezes. Nega qualquer antecedente venereo.

Individuo de constituição robusta, apparencia forte,

Pallidez da pelle, e leve edema generalizado, mais accentuado na face.

Ha cerca de 8 annos que sente fraqueza nas pernas, com caimbras á noite, palpitações que sobre-vêm ora em repouso, ora provocados por qualquer esforço, batimentos precordiales, e dos vasos do pescoço, fortes e incommodos, dyspnéa de esforço e dyspnéa nocturna, tosse frequente.

Sensação constante de plenitude gastrica, com grande mal estar e difficuldade respiratoria, e que augmenta com a ingestão

de alimentos, por pequena que seja. Estes symptomas têm se aggravado pouco a pouco, de modo a impedir-lhe o trabalho.

Coração consideravelmente augmentado de volume. Ponta no 6º espaço, e a 15 cents. da linha media, alcançando a l. axillar; borda direita a 5 cents. da linha media. Choque precordial diffuso, e choque amplo e intenso na ponta. Bulhas abafadas, principalmente na base. Não ha sopro. Batimentos bigeminos; o segundo batimento ás vezes com 2 tons, outras com um só, simulando o batimento de systoles auriculares não transmittidas, sendo muito abafado.

Pulso raro, sentindo-se ás vezes no pulso os batimentos extra-systolico do grupo bigemino, outras não. 46 ps. por minuto. Tmx. 135.

O numero de batimentos pouco varia com posição e exercicio. Deitado 55, de pé 58, depois de exercicio 56.

Prova de atropina: não modificou o bigeminismo, acelerando porém, os batimentos: 80 por minuto, (ver traçados).

Figado um pouco augmentado em seu lobo esquerdo, doloroso á pressão. Bço augmentado e não doloroso.

Thyreoide hypertrophiada com nodulos kysticos.

17-VIII-913-Desinfiltrado. Melhora de todos os symptomas sem alteração do estado physico dos órgãos.

20-VIII-913. Mal estar gastrico mais intenso. Palpitações fortes. Augmento da dyspnéa de esforço. 58 batimentos de pé; deitado 56. Bigeminismo. Tensão 120.

Estado physico dos órgãos sem alteração.

Saindo do hospital a um pequeno passeio morreu subitamente.

O exame histo-pathologico do coração foi feito pelo prof. B. CROWELL, que encontrou nelle lezões peculiares á trypanozomiasse, sendo este um dos casos que lhe serviram de base para estabelecer os característicos histo-pathologicos das lezões cardiacas nas fórmulas chronicas da molestia de Chagas.

Traçado n. 28 e 28-A.

I) O traçado radial é de pulso lento, arhythmico com cyclos de duração muito variavel, havendo, em alguns, batimentos extra-systolicos.

O traçado cardiaco é de bigeminismo, sendo os grupos de batimentos bigeminos variaveis na sua successão. As ondas auriculares se marcam muito bem em alguns pontos do cardiogramma.

O primeiro batimento do grupo extra-systolico é o do rythmo dominante, e se evidencia no pulso jugular, que é sempre precedido de uma onda auricular e mostra o espaço *a c* augmentado.

O segundo batimento do grupo bigemino é extra-systolico. A origem da extra-systole é em alguns pontos francamente auricular. Em outros, parece ser auricular como a que acompanha o batimento radial II, e a que se vê marcada na metade direita do traçado.

Outras são provavelmente nodaes, como as que são inscriptas em ondas muito agudas e elevadas do traçado II.

II) A cadencia das ondas auriculares é arhythmica, e algumas são bloqueadas.

São, portanto, multiplas as causas da arhythmia do pulso, que é de analyse muito complexa.

A atropina não teve acção apreciavel que se traduzisse em modificações do traçado, além da acceleração.

OBS. N. 30.

*Extra-systoles. Augmento do espaço a c. Insufficiencia cardiaca.*

Delfina Maria da Conceição, preta, 60 annos, viuva, residente proximo a Lassance.

Exame em 9-III-913.

Antecedentes muito obscuros, tendo nivel intelectual muito baixo, o que difficulta o interrogatorio.

Queixa-se de palpitações, dyspnéa de esforço, dyspnéa de decubito e nocturna, impedindo o somno. Ausencia de edemas.

Coração muito augmentado, batendo a

ponta para fóra da linha mamillar e a 11 cents, da linha media. Borda direita a 4 cents, para fóra da linha media. Batimentos irregulares, com extra-systoles numerosas, ás vezes em series bigeminas. Bulhas abafadas, não havendo sopros. 46 pulsações. Pulso irregular e arhythmico. Tmx. 145.

Figado um pouco augmentado em seu lobo esquerdo. Baço não palpavel. S. nervoso—negativo. Thyreoide augmentada.

Examinada novamente em 19—VI—913.

Dyspnéa de esforço, de decubito, e nocturna. Insomnia.

Edemas generalizados, mas leves. Congestão das bases pulmonares. Tosse frequente.

Coração augmentado de volume. Ponta no 5º espaço, ao nivel da linha axillar anterior. Bulhas abafadas, principalmente a primeira. Turgencia forte das veias do pescoço, com battimentos pouco apreciaveis. 55 batimentos por l'.

Figado bastante augmentado.

Traçado n. 29.

Os traçados radial e cardiaco mostram bigeminismo, com alguns batimentos do rythmo dominante na parte direita do traçado. O segundo batimento do grupo bigemino é extra-systolico, e as extra-systoles são ventriculares quasi todas, e algumas nodaes. A marcação do traçado indica a interpretação dada. O espaço *a c* está augmentado havendo demora na conducção do estimulo contractil.

OBS. N. 31.

*Extra-systoles ventriculares. Augmento do do espaço a--c. Insufficiencia cardiaca. Palpitações.*

Maria Pereira dos Santos, parda, 33 annos, casada, residente em Lassance.

Exame em 18—VI—913.

Ha cerca de 12 annos que se acha doente, e conta o inicio dos seus soffrimentos de um parto, após o qual teve febre durante 15 dias. Os partos subsequentes agrava-

vam os seus males e depois do ultimo, que data de um anno, peiorou muito.

Estado actual: Leve ictericia, Cyanose Edema dos membros inferiores e do tronco, mas não accentuado.

Sente dores de cabeça e dores vagas pelo corpo.

Palpitações cardiacas. Dyspnéa de esforço, e mesmo accessos de dyspnéa em repouso; dyspnéa nocturna e de decubito, perturbando-lhe o somno. Tosse rebelde, tendo nos ultimos dias escarros sanguinolentos. Tem tido edemas dos membros inferiores.

Sente o estomago sempre crescido. Nos ultimos dias tem tido vomitos com grande acuidade. Dyspnéa e tosse quasi incessantes. Inappetencia. Prisão de ventre.

O coração muito augmentado de volume, batendo a ponta no 6º espaço, pouco para dentro da linha axillar, a 15 cents, da linha media. Borda direita a 5 cents, da linha media. Região precordial fazendo saliencia abaulada. Choque precordial forte, abalando a parede toracica e notando-se com violencia nos 4º, 5º e 6º espaço. Primeira bulha abafada com leve sopro na ponta, sem propagação. Segunda bulha accentuada no fóco pulmonar. Pulso fraco, mole, vasio. Arythmia extra-systolica. Numero de pulsações variando de 88 a 92. Tensão 110.

Figado muito augmentado de volume e doloroso á pressão.

Baço sem augmento apreciavel.

Thyreoide augmentada.

Congestão das duas bases pulmonares, mais accentuada á direita.

Foi examinada novamente nos dias 20, 27, 28 de Junno e 3 e 5 de Julho. Poucas melhoras obteve. Não voltou á consulsa depois do dia 5. Neste dia o estado era: Melhoras da dyspnéa e do estado geral. Pulso: 82, em series bigeminadas ás vezes. Vomitos desaparecidos.

Traçado n. 30.

O pulso radial é inteiramente, arhythmico, mas não de "arythmia completa".

A analyse dos phlebo e esphygmogram-

ma mostram que várias causas agem conjuntamente na produção da arhythmia.

A primeira é uma variação do compasso auricular, aparecendo as ondas *a* irregularmente separadas.

A conductibilidade está alterada, havendo um aumento do espaço *a c*, que traduz o retardamento na condução do estímulo contractil. Notam-se ainda batimentos extra-systolicos, de extra-systoles ventriculares.

A marcação do traçado mostra claramente estas alterações com a interpretação que lhes cabe.

OBS. N. 32.

*Extra-systoles ventriculares. Aumento do espaço a-c. Insufficiencia cardiaca accentuada.*

Onofre Nunes Cardoso, pardo, 38 anos, lavrador, casado, residente em S. João da Ponte.

Exame em 12-IX-912.

Ha cerca de 2 mezes que tem estado doente; fadiga ao esforço, que se tem agravado aos poucos. Pallido, leve edema da face e edema dos membros inferiores. Dyspnéa de esforço e dyspnéa nocturna.

Area cardiaca muito augmentada. Ponta no 5º espaço intercostal, a 12 cents. da l. media. Borda direita a 4 1/2 cents. da l. media.

Sopro systolico na ponta, substituindo a primeira bulha, com propagação para a axilla. Primeira bulha audível no fóco tricuspide.

Desdobramento da segunda bulha com accentuação pulmonar.

88 ps. por minuto, deitado; sentado 99. Extra-systoles numerosas. Tmx. 105.

Fígado augmentado de volume, e doloroso á pressão. Baço sem augmento apreciavel.

Thyreoide augmentada, com bocio volumoso.

Traçado n 31.

O pulso radial mostra alternancia muito apparente, e falhas e batimentos extra-sys-

tolicos com repouso compensador completo. O pulso jugular marca os batimentos prematuros *c'* de origem ventricular, coincidindo com os batimentos auriculares *a* do rythmo dominante.

Nota-se mais que a conductibilidade está alterada, havendo um retardamento da condução indicado pelo aumento do espaço *a c*.

OBS. N. 33.

*Extra-systoles ventriculares. e nodais. Crises tachycardicas. Aumento do espaço a-c. Ventricular escape. Insufficiencia cardiaca crises de assystolia.*

Praxedes Antonio Soares, pardo, 39 anos, casado, residente em Contria. Exame em 17-II-913.

Nos seus antecedentes morbidos não ha a assignalar senão blenorrhagia e febres intermitentes.

Até cerca de 2 1/2 annos passados era forte e disposto para o trabalho. Mais ou menos por esta época, começou a sentir canceira ao esforço, indisposição para o trabalho, sensação de fartura gastrica quasi constante, e que augmenta com a ingestão de alimentos. Tem peorado pouco a pouco, estando impossibilitado de trabalhar. Dyspnéa de esforço e de decubito. Accessos de dyspnéa, mesmo em repouso. Dyspnéa nocturna que lhe interrompe o somno. Palpitações frequentes; accessos de batimentos cardiacos fortes, rapidos e incommodos, ás vezes dolorosos, sobrevindo sem causa apreciavel, mesmo durante o somno, accordando-o em sobresalto. Estes accessos são de curta duração, não durando mais de 1/2 hora.

Tonturas frequentes, não chegando á queda. Sensação de enfartamento gastrico, sentindo ás vezes bolo no estomago, que sobe á garganta, suffocando-o.

E' um individuo de estatura abaixo da normal, de aspecto cretinoite, pallidez de côr baça amarellada, com bocio volumoso. Apresenta edema generalizado.

Coração muito dilatado. Ponta batendo no 6º espaço um pouco para dentro da

linha axillar anterior. Borda direita a 4 1/2 cents. da linha media. Região precordial fazendo saliência abaulada. Primeira bulha surda na ponta — no fóco tricuspide substituida por um sopro systolico. Segunda bulha desdobrada, com accentuação pulmonar. Pulso arrhythmico com extra-systoles frequentes. 88 a 90 pulsações por 1'. Tmx. 120. Arterias um pouco endurecidas.

Figado augmentado, doloroso á pressão.

Baço um pouco augmentado.

Exame de pulmões—negativo.

Exame do systema nervoso—negativo.

Dia 21—Melhora de todos os phenomenos subjectivos. Edemas diminuidos. Signaes physicas não modificados. 76 pulsações radiaes com numerosos extra-systoles.

Dia 25—Melhoras, muito desinfiltrado. Volume do coração pouco modificado. Sopro tricuspide desaparecido. Pulso arrhythmico com accessos de tachy-cardia.

Figado sem augmento apreciavel.

Voltou a consulta em 9—III—913.

Palpitações diminuidas. Não tem tido dyspnéa forte. Não ha modificação da area de matidez cardiaca. 72 pulsações com extra-systoles numerosas. Tensão 115.

Figado sem alteração apreciavel.

Bulhas abafadas com sopro tricuspide muito claro.

11—III—913. Estado geral melhorado. Sopro tricuspide desaparecido. Batimentos arrhythmicos com series bigeminosas, alternando com series de battimentos rapidos.

Figado um pouco diminuido

14—III—913

Pequena agravação dos symptomas subjectivos. Reapparecimento do sopro tricuspide.

15—III—913.

Novas melhoras. Palpitações diminuidas. As melhoras se accentuam e o doente retira-se 3 dias depois.

Soubese que falleceu mezes após, em assystolia.

Traçados ns. 32, 32-A, 32-B e 32-C

I) O traçado radial é muito arrhythmico, e assim o cardiaco. A arrhythmia é de origem

muito complexa e só o exame conjuncto das 3 curvas pôde dar a explicação d'ella.

Na parte esquerdado traçado radial, no centro e na parte direita vêm-se grupos de batimentos do rythmo dominante, na cadencia de 83 por minuto, mas não de cyclos perfeitamente éguaes. O exame das ondas destes cyclos no traçado venoso mostra o espaço *a c* muito augmentado, indicando uma alteração da conductibilidade. No cardiogramma a onda auricular é bem marcada na phase diastolica dos ventriculos.

O primeiro batimento extra-systolico, que apparece depois do 5º batimento do cyclo normal, é de uma extra-systole interpolada entre o 5º e 6º batimento do rythmo dominante. O espaço *a c* do 6º batimento é muito augmentado, a systole ventricular de tal modo retardada que cae juntamente com a onda *a* do cyclo seguinte. Esta caindo, em phase refractaria, é bloqueiada, dando a larga pausa entre o 6º e o 7º batimentos. O espaço entre o 5º e o 7º batimentos do rythmo dominante é igual sensivelmente a 3 vezes o cyclo normal.

A extra-systole seguinte. é uma extra-systole ventricular.

O batimento que se segue á extra-systole inicia uma serie de batimentos do rythmo dominante; tem o seu cyclo um pouco alongado pelo retardamento da systole ventricular seguinte, em consequencia da demora da conducção do estimulo contractil. Espaço *a c* augmentado.

Assim a arrhythmia provém de extra-systoles ventriculares, interpoladas ou não, e de alteração da conductibilidade.

II) O traçado mostra uma crise tachy-cardica com a frequencia de 130 battimentos por minuto. O pulso radial mostra alternancia bem apparente.

No pulso jugular vêm-se ondas elevadas rythmicas e com a mesma frequencia das do pulso radial, que são as ondas auriculares que coincidem com as ondas ventriculares do cyclo anterior, as quaes se veem marcadas na origem das ondas *a*. A origem provavel da crise tachy-cardica, é pois uma successão de ondas auriculares extra-systo-

licas em cadencia celere, transmittindo-se todas ao ventriculo com retardamento na conducção—espaço *a' c'* muito augmentado.

A parte direita do traçado mostra alguns batimentos extra-systolicos.

III) O traçado n. 32-*b*, mostra um rythmo de bi e trigeminismo por extra-systoles ventriculares.

IV) O traçado n. 32-*c*, mostra a acção da digital.

O effeito sobre a conductibilidade é manifesto, o espaço *a c* é muito augmentado; parecendo haver em alguns pontos "ventricular scape".

Ha extra-systoles numerosas, em grupos bi e trigeminos.

OBS. n. 34.

*Extra-systoles ventriculares. Augmento do espaço a-c. Insufficiencia cardiaca.*

José Domingues, pardo, 50 annos, lavrador, casado, residente em Contria.

Só ha referencia a febres intermittentes em seu passado morbido. Ha muito que é sujeito a accessos de palpitações sem que o estado geral se resinta.

Ha cerca de um anno começou a sentir fraqueza nas pernas, dyspnéa de esforço que tem augmentado gradualmente, impedindo o trabalho. Nos ultimos dias tem tido dyspnéa de decubito e nocturna, tosse e edemas dos membros inferiores e face. As palpitações tem augmentado muito de frequencia e intensidade. As palpitações cedem ás vezes com a simples ingestão d'agua. O coração está muito augmentado de volume. Ponta no 6º espaço, proximo á linha axillar anterior, e a 13 cents. da linha média. Borda direita a 4 1/2 cents. da linha média.

Choque precordial intenso e extenso. Batimentos epigastricos intensos. Primeira bulha muito abafada, com leve sopro na ponta. Segunda abafada. Pulso muito irregular, com falhas extra-systolicas frequentes. O numero de pulsações orça por 82: 1'. De pé 95 pulsações.

Figado com augmento consideravel. Baço sem augmento apreciavel.

Thyreoide—augmentada com kystos volumosos dos lobos lateraes. Bronchite edematosa. Ganglios augmentados de volume. Depois de alguns dias de tratamento no hospital, teve alta melhorado. Voltou á consulta a 7-V-913.

Edemas—Dyspnéa intensa pelo mínimo esforço. Dyspnéa nocturna. Palpitações frequentes.

Coração—continua muito augmentado. Ponta a 12 1/2 cents. da linha média, para dentro da linha axillar anterior. Borda direita a 4 1/2 cents. da linha média. Choque precordial amplo e violento, abalando todo o precordio.

Primeira bulha abafada, segunda desdobrada, com forte accentuação pulmonar. Batimentos cardiacos muito irregulares, com pequenas e repetidas crises tachy-cardicas, variando o numero de batimentos entre 75 e 82 por 1'.

Tensão Tmx. 110.

Entumescimento das veias do pescoço. Fígado muito augmentado. Baço não palpavel.

Poucas melhoras obtem, interrompendo o tratamento.

Soube-se que morreu cerca de 1 mez depois de deixar o hospital a 11-V-913, em assystolia.

Traçados ns. 33 e 33-A.

I) O pulso radial mostra batimentos do rythmo dominante interrompidos em seu seguimento por-cyclos extra-systolicos. Os proprios batimentos do rythmo dominante não são perfeitamente rythmicos, havendo variações que o exame do pulso jugular mostra provenientes de causas multiplas.

Primeiro, a cadencia das ondas *a* não é regular sendo ora mais celere, ora mais lenta. Ha ondas tão antecipadas que parecem antes extra-systoles auriculares que batimentos do rythmo dominante.

Tambem a conducção do estimulo sendo retardada, e a demora da conducção não sendo constante, contribue para a arhythmia.

As extra-systoles são ventriculares em sua generalidade.



II) O traçado n. 33-a, foi tomado cerca de 15 dias depois do anterior e não difere substancialmente d'elle. A cadencia sendo mais celere, e permanecendo a demora na conducção, as ondas *a* caem na phase systolica do cyclo anterior, muito frequentemente.

As extra-systoles são numerosas e de origem ventricular, vendo-se no meio da primeira parte do traçado uma extra-systole interpolada.

OBS. N. 35.

*Bloqueio parcial. Rythmo de 2:1 e de 1:1. Insufficiencia cardiaca. Palpitações com avexame.*

José C. de Almeida, pardo, 28 annos, lavrador, casado, residente em N. S. da Gloria.

Antecedentes morbidos: accessos de impaludismo que se repetem quasi todos os annos. Diversos ataques de bronchite a frigore. Não accusa molestias venereas nem rheumatismo.

Faz uso de fumo e café, e usava aguardente, tendo abandonado o uso d'ella ha 2 annos. Ha cerca de 2 annos que lhe appareceram palpitações, batimentos fortes, rapidos e incommodos, uma especie de tremura do coração. Estas palpitações vem por accessos, ora provocados por qualquer emoção, ora sem causa apreciavel. Grande irritabilidade, e excitabilidade nervosa; não supporta os ajuntamentos de muitas pessoas; qualquer conversa em voz alta, um movimento rapido, um esforço, tudo provoca um accesso de palpitações. Estas acompanhame de tremores, sensações de frio, sensação incommoda de angustia, "*sente um arroxo que do estomago sobe pelo peito e para a garganta, tapando o folego e produzindo avexame*".

Tonturas frequentes, mas sem levar á queda. Enfraquecimento geral. Indisposição para o trabalho. Qualquer esforço produz fadiga, bateadeira do coração e *avexame*. Apetite conservado, mas a ingestão de alimentos traz-lhe mal estar e erruptações abundantes. Não accusa edemas.

Coração augmentado de volume. Ponta batendo no 5º espaço, ao nivel da linha mamillar e a 9 1/2 cents. da linha media. Borda direita a 4 cents. da linha media. Choque da ponta diffuso. Primeira bulha abafada. Segunda sem alteração apreciavel. Pulso arhythmico, com pausas frequentes, não extra-systolicas. A inspecção das jugulares mostra a presença de uma onda durante as longas pausas do ventriculo.

Pulso amplo, vasio, molle. Numero de pulsações variando de 43 a 55; 1. Tmx. 125.

O numero de pulsações sóbe a 92 na posição vertical e a 100 depois de exercicio. Não ha engorgitamento das veias do pescoco, sendo muito visiveis as ondas jugulares. Foi feita a prova da atropina. (Ver a analyse dos traçados). Figado augmentado e doloroso á pressão. Baço não palpavel. Thyreoide sem augmento apreciavel. Ganglios inguinaes um pouco augmentados. S. nervoso — negativo. Inteligencia normal.

Traçados ns. 34 e 34-A.

I) O pulso radial é arhythmico, não só por falhas do pulso que se notam depois de 3 ou 4 pulsações do cyclo dominante, mas tambem por não serem os cyclos do rythmo dominante exactamente eguaes.

No pulso venoso vêm-se as ondas *a* em successão regular. Nas pontas correspondentes ás falhas do pulso radial não ha tambem, no pulso venoso, onda de systole ventricular.

As falhas provêm do bloqueio de ondas auriculares.

Immediatamente depois de uma onda bloqueiada, o espaço *a c* do cyclo seguinte é normal, mas vai augmentando gradualmente nos cyclos seguintes até novo bloqueio, e assim successivamente. O retardamento gradual das systoles ventriculares pela conductibilidade alterada explica a variação no rythmo do pulso radial.

II) No traçado tirado meia hora depois da injeccão de um miligramma de atropina nota-se que o pulso está regularizado, es-

tando restaurada a conductibilidade. O espaço *a c* é normal.

O pulso foi um pouco acelerado.

OBS. N. 36.

*Extra-systoles ventriculares. Bloqueio parcial.*

Thomaz Mendes Pereira, 58 annos, residente em Pillar.

Exame em 2-VI-911.

Queixa-se de palpitações com estado vertiginoso.

Numero de pulsações por minuto—59 com falhas frequentes.

Thyreoide hypertrophiada.

Traçado n. 35.

O pulso é arhythmico, sendo a arhythmia produzida por falhas completas e batimentos prematuros, que interrompem irregularmente o rythmo dominante.

O traçado cardiaco não dá indicações aproveitáveis porque os movimentos respiratorios alteram-no muito. A analyse conjuncta dos traçados mostra que as falhas do pulso são produzidas pelo bloqueio irregular de ondas auriculares. Assim, do batimento III para o IV vê-se no pulso jugular uma onda *a* que se assigna no traçado cardiaco, e tambem na onda catácrota da pulsação III, mas á qual não corresponde nenhuma onda de systole ventricular.

Facto identico se repete do batimento VIII para o IX, e em outros pontos do traçado.

O batimento X é prematuro, resulta de uma extra-systole ventricular, que cae ao mesmo tempo que a systole auricular do rythmo dominante.

Vêm-se outras extra-systoles no traçado, todas ventriculares. As ondas *a* apparecem rythmicamente no pulso jugular. O espaço *a c* soffre um pequeno augmento gradual até o bloqueio, como se pôde observar do batimento IV ao VIII.

OBS. N. 37.

*Bloqueio parcial. Insufficiencia cardiaca. Vertigens.*

A. D., preto, 27 annos, lavrador, casado, residente em Piedade.

Tem tido febres intermittentes ha muitos annos.

Ha um anno teve alastrim. Tem gonorrhéa e cancos venereos. Ha muito que vive adoentado, mal estar indefinido, podendo, porem, trabalhar. Tem tonturas frequentes, ás vezes vertigens e queda. Raramente tem palpitações. Dyspnéa de esforço. Estes symptomas têm-se aggravado, apparecendo nos ultimos dias edemas da face e ventre.

Coração não augmentado. Ponta a 7 cents. da linha media e borda direita á 3, batendo a ponta abaixo e para dentro do mamillo. Bulhas abafadas. Pulso amplo forte, arhythmico e irregular, acompanhando os batimentos cardiacos. Series de batimentos frequentes interrompidas por series lentas. Nas diastoles ventriculares longas ouve-se tom, provavelmente auricular. Pulsações das jugulares pouco visiveis.

Numero de pulsações 56: 1', variando, porém, conforme as series lentas são mais ou menos numerosas, Tmx.—140.

Foi feita a prova da atropina. Ver a analyse dos traçados.

Figado com lóbo esquerdo um pouco augmentado.

Baço não palpavel.

Thyreoide augmentada.

Ganglios inguinaes não augmentados.

Traçados ns. 36 e 36-A.

I) O traçado radial mostra batimentos de compasso ora mais lento, ora mais acelerado, sendo o espaço entre as systoles dos batimentos raros sensivel, mas não rigorosamente igual a duas vezes o dos batimentos frequentes.

O traçado cardiaco, além do rythmo identico, mostra ondas *a* bem apparentes, ora seguidas, ora não, de ondas de systole ventricular. As ondas *a* que se não acompanham

de signal de systole ventricular correspondem á phase catacrota das ondas do pulso de rythmo lento.

No traçado jugular vêm-se as ondas *a* que se succedem em compasso regular. Nem todos, porém, são seguidos das ondas de systole ventricular, algumas são bloqueadas.

Nos batimentos de I a IV o bloqueio se faz no rythmo de 2:1. Os batimentos V e VI seguem-se no rythmo de 1:1, com augmento gradual do espaço *a c* voltando o rythmo de bloqueio parcial de 2:1 a seguir do VI batimento.

O augmento gradual do espaço *a c* é bem accentuado.

II) Traçado 36-*a*: Quinze minutos depois da injeção de 0,001 de atropina: o pulso está regularizado, permanecendo um augmento sensível do espaço *a c*. A aceleração do rythmo foi pequena 77:83.

OBS. N. 38.

*Bloqueio parcial. Rythmo bi e trigemino. Insufficiencia cardiaca. Palpitações. Tonturas.*

Ezequiel Gomes, 30 annos de idade mais ou menos.

Antecedentes pessoas obscuros.

Aspecto cretinoide. Bocca entreaberta com escoamento de saliva pelos commissuras labiaes. Palavra defeituosa, com dysarthria accentuada. Tremor generalizado. Dysbasia bilateral, referindo o doente estadios anteriores de paralytia. Reflexos patellares de ambos os lados muito exagerados.

Intelligencia de nivel muito baixo.

Figado e baço augmentados.

Numerosos ganglios no pescôço. nas axillas e na região inguino-crural.

Thyreoide sem hypertrophia apreciavel.

Pulso arrythmico, com aspecto bigemino, ora trigeminado, ora com pulsações em successão regular, parecendo haver extra-systoles. Pulsações por 1' na posição horizontal—52. Na posição vertical 57. Tensão—135. Signaes de insufficiencia cardiaca, fadiga facial ao esforço, tonturas e batimentos incomodos que lhe impedem o trabalho.

Traçado n. 37.

O traçado do coração e do pulso mostram aspecto bi e trigemino, interrompendo uma successão de batimentos lentos. O aspecto bi e trigemino é dado pelo bloqueio parcial e irregular de ondas auriculares. O rythmo auriculo-ventricular é ora de 1:1, ora de 2:1. Os batimentos lentos provêm de rythmo do bloqueio ser de 2:1 e 3:1. O origem de alguns batimentos, como o X, é duvidosa: é talvez hetero-genetico, não dependendo de *a* 13, como se poderia tambem interpretar. O polygrapho é insufficiente para decidir este ponto.

OBS. N. 39.

*Bloqueio parcial, rythmo irregular de 2:1 á 1:1. Insufficiencia cardiaca. Morte subita.*

Gaudencio Neves, pardo, 40 annos, lavrador, casado residente em Burytys.

11—XI—913.

Nos antecedentes morbidos ha a registrar accessos de impaludismo, gonorrhéa, e provavelmente syphilis. Não refere reumatismo.

Ha já algum tempo que soffre palpitações: batimentos rapidos, fortes e incomodos, com difficuldade respiratoria, localizados no precordio e nos vasos do pescôço, sobrevindo por accessos e provocados por uma emoção ou sem causa apreciavel. Dyspnéa de esforço e dyspnéa nocturna. Tem sempre o *folego curto*.

Dôres gastricas e dôres de cabeça. Tem tido accessos de febre intermittente. Tem tonturas frequentes. E' um individuo de altura acima da media, de constituição robusta.

Coloração icterica intensa. Ausencia actual de edemas, não havendo tambem referencia a edemas anteriores. Tremor generalizado, muito intenso com a emoção do exame, diminuido no decurso delle.

Coração muito augmentado de volume, batendo a ponta no 4º espaço, a 13 cents. da linha media. Borda direita a 6 cents. da linha media. Choque precordial amplo, para

fôra do mamillo, havendo retração dos 3º e 4º espaços intercostaes no precordio.

Primeira bulha muito abafada, seguindo-se de sopro com fôco para dentro da ponta. Segunda bulha reforçada no fôco pulmonar. Rythmo de 3 tempos na ponta, sendo o tom adicional nitidamente separado da primeira bulha. Pulso lento, irregular arrythmico, com falhas frequentes. O numero de pulsações varia de 52 a 56. Nas longas pausas das systoles ventriculares sente-se um choque e ouve-se um tom synchrono com a onda venosa da jugular; systole auricular não transmittida. Os batimentos das veias do pescoço são muito visiveis e nota-se facilmente que são mais numerosas que os do pulso, percebendo-se bem ondas venosas que coincidem com tom cardiaco e pequeno choque, sem contracção ventricular. Tmx. 110.

Figado e baço muito augmentados. Thyreide augmentada com nodulos kysticos. 13—X1—912.

Com repouso e tratamento as melhoras foram grandes. Todos os symptomas se atenuaram.

Diminuição da area cardiaca que se reduziu sensivelmente. Ponta a 10 1/2 cents. da linha media e borda direita a 4 1/2. O pulso manteve-se irregular com pausas ora maiores e ora menores. Numero de pulsações, variando de 50 a 52:1'.

Foi feita a prova da atropina que regularisa o pulso como mostram os traçados, apparecendo, porém, extra-systoles raras.

Figado e baço ainda augmentados.

O doente não foi mais observado, tivemos porém, noticias de que morreu subitamente em Julho de 1913.

Traçados ns. 38 e 38-A.

Estes traçados, tirados em dias successivos, apresentam caracteres identicos,

O pulso radial apresenta batimentos raros, sensivelmente rythmicos, cuja successão é interrompida por batimentos de cyclos mais curtos que apparecem irregularmente. Os cyclos de longas pausas são me-

nores que 2 vezes os de pausas curtas. Todos os batimentos cardiacos se representam amplamente no pulso radial.

No pulso venoso as ondas auriculares são rythmicas e mais frequentes que as ventriculares. Nem todas as ondas auriculares são seguidas da correspondente onda ventricular. Assim a I, a III, não se acompanham de onda systolica ventricular, são bloqueadas. a II corresponde ao batimento radial I, com o espaço a c augmentado, havendo demora na condução do estimulo.

Nos batimentos radiaes 2 para 3 e 4 para 5 as ondas a são successivamente acompanhadas das ondas ventriculares c, com o espaço a c gradualmente augmentado de um para outro cyclo.

No conjuncto o traçado traduz nm bloqueio parcial do rythmo de 2:1, com volta irregular ao rythmo de 1:1.

Os traçados ns. 38-b, 38-c e 38-d mostram a acção de 0,900075 de atropina.

No traçado 38-b, notam-se batimentos extra-systolicos com repouso compensador completo. São batimentos de extra-systoles ventriculares. A condução do estimulo se faz para todas as ondas auriculares, mas o espaço a c está augmentado.

Nos traçados 38-c e 38-d o pulso é perfeitamente rythmico mas persiste o augmento de a c.

E' para notar a acção electiva da atropina sobre a conductibilidade, não havendo acceleração apreciavel dos batimentos auriculares.

OBS. N. 40.

#### *Bloqueio parcial. Insufficiencia cardiaca*

José Silva, 11 annos, branco, residente em Lassance.

Primeira consulta em 3 de Março de 1913.

Nascimento a termo, com desenvolvimento normal. Antecedentes familiares obscuros. Antecedentes morbidos: malaria, em accessos repetidos. Veio á consulta accusando fadiga, enfraquecimento geral. Apresen-

tava-se com a pelle descorada e léve edema generalizado. A face era tumida, com infiltração subpalpebral accentuada, base do thorax ampliada, ventre volumoso e flácido, Fígado augmentado, excedendo de 2 dedos o rebordo costal e medindo 11 centímetros na linha mamillar; apresentava ainda a borda fina e endurecida e não era doloroso á pressão. Baço augmentado e endurecido. Epigastro proeminente, com accentuado tympanismo gastrico. Thyreoide hypertrophiada. Ganglios cervicaes e inguinaes engorgitados. Bronchite dos grossos bronchios em regressão.

Nada de apreciavel para o lado do systema nervoso.

Apparelho circulatorio: Coração—augmento de volume, ponta no 5º espaço, para fóra da linha mamillar borda superior attingindo a 2ª costella.

Batimentos arhythmicos, com falhas frequentes, não sendo ouvido som algum no momento das falhas. A 1ª bulha não apresenta alteração apreciavel, senão leve abafamento. Sopro meso-systolico na ponta, de timbre musical e sem propagação. Segunda bulha desdobrada, com reforço pulmonar. Numero de batimentos: na horizontal 82 p. m., na vertical 118. Tensão 105. Katzensstein: Antes da compressão das femoraes, 82 pulsações e tensão arterial 105, durante 86 pulsações e tensão 105, depois: 82 pulsações. Foi feita n'este doente injeccão de  $\frac{3}{4}$  de milligramma de sulfato neutro de atropina que determinou as seguintes modificações: 104 pulsações por minuto e regularisação do pulso, uma hora depois da injeccão conservando-se inalterada a tensão arterial.

A analyse dos traçados mostra os pormenores da arhythmia e a influencia da atropina sobre o rythmo cardiaco.

Marcha da doença: no dia seguinte ao primeiro exame, o numero de pulsações era de 70 p. m. na horizontal e de 60 na vertical, por serem, na última posição, mais frequentes as falhas. Foram prescriptas quina e belladona.

Dia 5—III—913.

Bastante desinfiltrado, ventre menos vo-

luminoso. Persistem a arhythmia, o sopro meso-systolico da ponta, sopro audivel no decubito e desaparecido quando assentado o doente.

Dia 6—II!—913.

Numero de pulsações na vertical 78 pulsações por m. e no decubito dorsal 76. Estado geral muito melhorado.

Dia 7—III—913.

Volume do coração diminuido, achando-se a ponta um pouco para baixo e para fóra da linha mamillar, a 7  $\frac{1}{2}$  cents. da linha media. Borda direita do coração á 3  $\frac{1}{2}$  cents. da linha media-esternal. Pulsações na horizontal 85 p. m. mostrando-se o pulso amplo, regular e rythmico.

Fígado medindo 10  $\frac{1}{2}$  cents. na linha mamillar. Baço sem alteração. Estomago dilatado, fazendo saliencia no epigastro. O doente fez uso da medicação anteriormente referida nos dias 3, 4, 5 e 6.

Dia 23—III—913.

Estado geral muito melhorado, podendo correr cerca de 200 metros sem canceira: volume do coração diminuido, medindo o diametro transversal 10  $\frac{1}{2}$  cents. Numero de pulsações na horizontal 96 p. m.; na vertical 124 p. m.; pulso arhythmico, com falhas frequentes. Tensão 110.

O doente deixou de ser observado durante mez e meio e voltou á consulta no dia 5—V—913. O estado geral apresenta-se bom, não tendo mais canceira e os edemas desaparecidos.

Coração—ponta no 4º espaço ao nivel da linha mamillar, a 7 cents. da linha media. Borda direita a 3  $\frac{1}{2}$  cents. Primeira bulha um pouco abafada; sopro meso-systolico na ponta.

O pulso acha-se regularisado e arhythmico. Numero de pulsações; na horizontal 70 p. m. na vertical 82 p. m. depois de exercicio 96 p. m. voltando rapidamente a 82.

Dia 11—V—913.

Estado geral bom, pulso a 80, regular e rythmico.

Este doente foi novamente examinado

em Janeiro de 1919, cerca de 6 annos depois.

Ha signaes de pequena insufficiencia cardiaca, dyspnéa de esforço, acceleração do pulso com pequenos exercicios e na mudança de attitude.

Coração augmentado de volume batendo a ponta por fóra da linha mamillar.

Choque precordial extenso e com certa violencia.

Primeira bulha um pouco abafada e prolongada. Auscencia de sopros. Pulso rythmico, não havendo discordancia entre os batimentos cardiacos e do pulso radial.

O augmento de volume do coração foi confirmado pelo exame radio-logico feito pelo Dr. R. DUQUE ESTRADA.

Traçado n. 39.

O pulso radial e o cardiaco mostram pausas frequentes, e que se correspondem apparecendo de modo irregular ora alternadamente, ora depois de 2, 3, 4 batimentos seguidos, do rythmo dominante. Estes não têm tambem os cyclos rigorosamente eguaes.

No pulso venoso vêem-se as ondas *a* em cadencia celere—115 por minuto e rythmico.

O espaço *a c* é variavel, tendo augmento gradual depois de cada falha do pulso, como se pode ver do modo mais claro a contar de *a XXI c*.

As falhas do pulso provêm do bloqueio irregular das ondas auriculares.

39-*a*, 39-*b*, 39-*c*, 39-*d*, 39-*e*, 39-*f*. Mostram o effeito de meio milligramma de atropina. O traçado II, nada tem de especial a notar além do que já foi dito respeito ao n. I, apenas as aurículas batem em cadencia menos celeres.

No traçado 39-*b*, 20 minutos depois da injeção de atropina, já o rythmo dos batimentos radiaes está restabelecido, bem como o espaço *a c* dentro dos limites normaes.

A acceleração dos batimentos é minima 103 para 109. Uma hora depois acção da atropina sobre a conductibilidade persiste, embora já não se note sobre o compasso do rythmo que é mais lento 103 para 100.

O traçado 39-*f* mostra como a acção da atropina sobre a conductibilidade vae-se esgotando; já o espaço *a c* está muito augmentado, egual a 4 decimos de segundo. De outro lado, a frequencia já está diminuida sensivelmente comparada com a que era antes da atropina: 92 para 103.

Traçado 39-*g*. Com o uso de belladona, mantem-se em bom estado a conductibilidade, com cadencia relativamente lenta, 85 batimentos por miuto.

Traçado 39-*h*. Mostra a volta ao estado anterior de bloqueio parcial, com falhas variaveis na conducção. O doente deixára de tomar belladona alguns dias antes de ser tirado este traçado.

Traçado 39-*i*. Cerca de mez e meio depois do anterior, o traçado é perfeitamente normal—75 batimentos rythmicos, e conductibilidade restabelecida indicada por um espaço *a c* dentro dos limites normaes.

Traçado 39-*j*. Este traçado foi tomado cerca de 6 annos depois do anterior. O pulso é perfeitamente rythmico, mantendo-se a conductibilidade restaurada.

A compressão ocular torna muito mais lentos os batimentos cardiacos, lenteza que se mantem, embora attenuada, depois de cessada a compressão.

O espaço *a c* é normal, mesmo sob a compressão ocular.

OBS. N. 41.

*Bloqueio parcial. Rythmo de 2: 1. Insufficiencia cardiaca. Palpitações.*

Mauricio Pereira de Freitas, pardo, 30 annos, lavrador, solteiro, residente em André-Quicé.

Exame em 4-V-913.

Foi sempre forte até cerca de 2 annos passados, de quando datam os seus padecimentos.

Sente cancelira, e palpitações, com pancadas pesadas no coração.

Teve edemas que desapareceram. Tem tido de 2 annos a esta parte, accessos de impudismo. Ha poucos dias resfriou-se, tendo catarrho nasal e bronchico.

Fígado e baço muito augmentados e dolorosos á pressão.

Thyreoide muito augmentada.

Ganglios augmentados geralmente.

Coração com augmento de volume consideravel. Ponta a 12  $\frac{1}{2}$  cents. para fóra da linha media, e borda direita a 4  $\frac{1}{2}$ . Choque precordial extenso, percebendo-se nos 3º, 4º, 5º e 6º espaço.

A ponta attinge ao 6º espaço, e excede de 2  $\frac{1}{2}$  cents. a linha mamillar. Primeira bulha prolongada e abafada. Sopros meso-systolico sem propagação. Segunda bulha tympanica e accentuada no fóco pulmonar. Pulso amplo, cheio e lento.

Batimento das veias do pescoço muito visiveis e 2 vezes mais rapidas que as do pulso. Foi feita a prova da atropina. Ver os traçados.

5-V-913. O exame de hontem foi feito depois de longa viagem e de um accesso de impaludismo. Depois do repouso e de accão da quinina é examinado novamente.

Coração sensivelmente diminuido de volume. Ponta no 5º espaço, nm pouco para fóra e para baixo do mamillo e a 11  $\frac{1}{2}$  cents. da linha media. Primeira bulha mais clara, com sopros inconstante no acubito, e que desaparece de pé. Numero de pulsações deitado: 70, de pé 40. De pé os batimentos se regularizam e tornam-se mais raros, ouvindo-se durante as longas pausas contracções auriculares.

Depois de algum tempo de pé, os batimentos tornam-se irregulares, succedendo-se series mais frequentes a series lentas. O numero de batimentos é muito variavel, de 66 a 82.

Isto tira o valor da prova de Katzens-tein durante a qual foi observado o seguinte facto interessante: no inicio da compressão das femuraes o coração se dilatava visivelmente, passando a bater a ponta no 6º espaço. Persistindo a compressão por 5 minutos voltava a bater no 5º espaço, como antes da compressão.

Traçados ns. 40, 40-A e 40-B.

Bloqueio parcial. Extra-systoles ventriculares e nodaes.

O traçado venoso mostra as ondas *a* em cadencia rythmica, e frequencia de 107 por minuto. As ondas *c* seguem-se alternadamente. a cada onda *a*, sendo o espaço *a c* augmentado. O retardamento da systole ventricular assim produzido, e a frequencia do rythmo auricular faz com que tambem alternadamente as ondas *a* caiam na phase refractaria da systole anterior, sendo bloqueiadas. O bloqueio é assim no rythmo a 2:1. Em alguns cyclos—E por exemplo—ha volta do rythmo de 1:1 com o espaço *a c* muito augmentado.

O batimento do cyclo *P* é provavelmente extra-systolico, de origem ventricular.

II) A injeccão de 1 milligramma de atropina não melhorou as condicções da conductibilidade, persistindo o bloqueio no rythmo a 2:1.

III) Tornando-se mais lenta a cadencia auricular—84, em vez de 107 batimentos por minuto, melhora a conductibilidade, vendo-se muitos cyclos no rythmo de 1:1, com o espaço *a c* bem augmentado. Em alguns pontos reaparece o bloqueio no rythmo de 2:1. Alguns batimentos, como do cyclo XIII, são francamente extra-systolicos, de origem provavelmente nodal, sendo prematuro tanto o batimento auricular, como o ventricular.

No cardiogramma as ondas auriculares são assignaladas com muita nitidez.

OBS. N. 42.

*Bloqueio parcial. 2: 1. Insufficiencia cardiaca. Morte subita.*

Mariano Dias de Medeiros; branco, 52 annos, casado, residente em Porto Manga.

Exame em 14-X-912.

Refere como antecedentes morbidos accessos de impaludismo e cancros venereos. Não accusa ataques de rheumatismo.

Ha cerca de 12 annos que se sente doente, com canceira, edemas e *empaiamento*.

Não acusa ataques, nem palpitações actuaes ou anteriores.

E' um individuo bem desenvolvido, de constituição robusta.

Pallidez accentuada; edemas generalisados, mais accentuados na face e membros inferiores. Tem tosse e dyspnéa de esforço. Supporta bem a posição horizontal. Tem frequentemente tonturas.

Coração augmentado de volume, batendo a ponta no 5º espaço a 11,5 cents. da linha media. Borda direita a 3 1/2 cents. da linha media. Base: 15 cents. Alt. 8 cents.

Primeira bulha precedida de um tom e substituída por um sopro prolongado, durante toda a systole, propagando-se para a axilla, não audível no dorso. Segunda bulha clara. No meio da diástole ventricular ouve-se um tom, acompanhado de pequeno choque, com onda venosa das veias do pescoço. Engorgitamento das veias do pescoço, dos membros superiores, e torax. Numero de pulsações por 1' 36, não variando nas diferentes attitudes, ou variando muito pouco, 36:37. Tmx. 160.

Foi feita a prova da atropina havendo pequena modificação no pulso, como mostram os traçados.

Fígado e baço muito augmentados de volume (impaludismo recente).

Thyreoide augmentada, com bocio regular.

Esteve em Lassance durante 3 dias, regressando a sua casa distante 5 leguas. Ao chegar á casa, morreu subitamente.

Traçado n. 41.

14-X-912.

E' um traçado de bloqueio parcial. Ha no traçado jugular 3 ondas bem claras, 2 formam um grupo *a c*, que se repete em periodos regulares de 17 decimas de segundo. O espaço *a c* é variavel ora é de 2 decimos, ora excede um pouco chegando a 3 decimos. No meio de cada espaço entre 2 grupos *a c* apparece uma onda *a* que não se transmite ao ventriculo de modo que o ventriculo bate exactamente 2 vezes menos que as aurículas. A onda V é pouco accentuada

e em alguns pontos não apparece mesmo. Em outros pontos, porém, a onda V é distincta permittindo ser marcada com precisão.

Os 7º e 8º batimentos do traçado apresentam espaços um pouco anormais. O facto de ser o 7º mais curto e o 9º mais longo faria pensar em uma extra-systole com o seguinte periodo de repouso compensador. A analyse do pulso jugular, mostra, porém, que se trata de uma variação no tempo de produção do estimulo. As ondas auriculares apparecem nitidas com sua successão regular, somente mais acceleradas no grupo 7º, e mais retardadas no grupo 8º.

O traçado 41-a foi tirado 20' depois da injeccão de 0,0001 milligramma de atropina; nada apresenta de notavel senão o facto de não ter tido a atropina influencia alguma sobre os batimentos quer auriculares, quer ventriculares.

No traçado 41-b tirado 80' depois da atropina ha uma relativa melhora da conductividade apparecendo 2 batimentos de rythmo de 1:1.

Notar que longe de haver acceleração do rythmo auricular houve um pequeno retardamento, 70:65.

OBS. N. 43.

*Bloqueio parcial 2; 1, 3: 1. Avexame. Palpitações.*

Ignacio Nunes Carneiro; pardo, 20 annos, lavrador, solteiro, residente em Jatobá.

Ha cerca de 10 annos que tem tido febres intermittentes. Não refere outro antecedente morbido.

Tem tido canceiras, dôr nas pernas, dôr nos hypochondrios. Accessos de palpitação, com batimentos precordiaes rapidos, acompanhados de *avexame*. Tonturas, principalmente ao passar da posição horizontal para a vertical. Não refere ataques. Refere edemas anteriormente, mas não os tem na occasião do exame.

Individuo pouco desenvolvido. Pallidez accentuada.

Coração augmentado. Ponta no 4º espaço, na linha mamillar. Borda direita a 4



cents. da linha média. Choque precordial difuso e forte, choque duplo, como de desdobramento. Primeira bulha prolongada, surda, sem sopro. Segunda bulha desdobrada e accentuada no fóco pulmonar. Sopro meso-systolico no fóco pulmonar. Pulso irregular, arhythmico e muito variavel. Ora lento, 50 batimentos mais ou menos, ora rapido com extra-systoles, provocadas principalmente por emoções.

Numero de pulsações, deitado: 52, de pé: 62, depois de exercicio: 66.

Batimentos das veias do pescoço muito visiveis e com ondas mais numerosas que as do pulso. Nas pausas do ventriculo ouve-se tom abafado de contracção auricular que não se acompanha de contracção ventricular.

Katsenstein | Antes—65 ps. Tmx. 135.  
| Durante—68 ps. Tmx. 145.  
| Depois—54 ps. Tmx.

De pé o numero de pulsações se eleva a 76, e a 84 com exercicio.

Figado não augmentado. Baço angmentado.

Grande dilatação gastrica.

Thyreoide—muito augmentada.

Ganglios inguinaes e epithrocleanos um pouco augmentados.

Traçados ns. 42 e 42-A.

Os traçados são identicos variando apenas a velocidade do papel receptor.

As curvas do coração e do pulso são analogas e apresentam batimentos irregulares e arhythmicos, cuja causa se póde verificar na analyse do pulso jugular. Ahí vêm se as ondas *a* succederem-se com grande frequencia, mas sendo em parte bloqueiadas. O bloqueio se faz irregularmente, ora na proporção de 2:1. ora 3:1. Em alguns pontos, como no batimento XI é difficil decidir si ha a volta do rythmo de 1:1, com um grande augmento do espaço *a c*, ou se o batimento é de natureza extra-systolica.

OBS. n. 44.

*Bloqueio parcial—Syndrome de Stokes-Adams. Acção nociva da digital.*

Antonio Alves de Oliveira, 39 annos de idade, residente em Curvelo.

Exame em 6—XII—914.

Não refere infecção luetica, de que, aliaz, não ha signal algum.

Ha quatro annos que soffre palpitações cardiacas, e ha dous que tem tonteiras passageiras. Ha cerca de 1 mez tem tido vertigens, com queda e perda de conhecimento, durando o estado vertiginoso alguns segundos, mas repetindo-se raramente. Após o uso de digital as vertigens têm-se repetido com frequencia.

Pulso lento com 34 pulsações radiaes por minuto. Ha, ás vezes, bigeminismo cardiaco, sem que o segundo batimento seja sensivel no pulso. Area cardiaca francamente augmentada.

Figado augmentado.

Voltou á consulta 1 mez e meio depois do primeiro exame. As vertigens não reappareceram. As pulsações radiaes tornaram-se mais frequetes—60 por minuto. Notam-se falhas no pulso radial correspondendo a longas dyastoles cardiacas nas quaes se ouve um tom, provavelmente de systole auricular bloqueada.

No intervallo dos 2 exames o doente suspendeu o uso da digital.

Traçado n. 43.

O pulso radial é irregular, arhythmico. No traçado jugular as ondas *a* succedem-se regularmente mas são irregularmente bloqueadas ora no rythmo de 2:1, ora de 3:1.

OBS. N. 45.

*Bloqueio total. Syndrome de Stokes-Adams.*

Manoel de Assis Louzada, 54 annos de idade, residente em Curvelo.

Exame em 22—X—914

Antecedentes morbidos referidos sem

precisão, não havendo indicação certa de infecção sifilitica, de que não ha signaes.

Queixa-se de anciedade epigastrica, sensação de oppressão e dores vagas na região precordial.

Ha cerca de 7 mezes appareceram-lhe os accessos vertiginosos durando um minuto, ou mais, não se acompanhando de convulsões, provocados por uma pequena corrida, ou qualquer esforço, e ás vezes repetindo-se em breves intervallos durante horas seguidas. A copula provoca sempre estes accessos vertiginosos.

Eructações abundantes, com aerophagia.

Pulso lento, 32 pulsações por minuto, quer em decubito, quer de pé. Pela escuta cardíaca ouve-se durante o grande silencio um tom breve, de contracção auricular bloqueada, a distancia variavel das systoles cardíacas.

Traçado n. 44.

O pulso radial acompanha o cardíaco, em batimentos lentos—32 por minuto. As ondas são regulares e rythmicas.

O traçado venoso mostra as ondas auriculares em successão mais frequente, 65 por minuto, mas sem relação alguma constante com as ondas da systole ventricular *c*.

O bloqueio é total, assumindo o ventriculo o seu rythmo proprio.

OBS. N. 46.

*Bloqueio total. Syndrome da Stokes-Adams.*

José de Oliveira, branco, 12 annos, residente em Gustavo da Silveira.

Exame em 9 de Julho de 1912.

Antecedentes de familia: mãe forte, 40 annos de idade, pae morreu subitamente; soffria do coração. 11 irmãos vivos e fortes. 1 irmão morreu aos 3 annos, de angina. 1 natimorto.

Antecedentes pessoaes: foi sempre forte até cerca de 7 mezes passados, não havendo referencia a estado morbido algum anterior.

Ha cerca de 7 mezes, começou a sentir dyspnéa de esforço, que a principio só ap-

parecia nas marchas forçadas, agora já a sente mesmo na marcha normal, em caminhos planos. Fraqueza nas pernas. Tonturas. Não teve edemas.

Tem tido ataques com perda dos sentidos e da memoria, acompanhando-se ás vezes de convulsões.

Menino bem desenvolvido, pallido, com leve grau de myxedema. Não ha edemas.

Coração augmentado de volume: ponta batendo no 5º espaço, a 9 cents. da l. media. Bulhas bem audiveis. Primeira bulha acompanha-se de sopro systolico, musical com séde para dentro da ponta, sem propagação. Segunda bulha desdobrada, e reforçada no fóco aortico.

Nas diastoles dos ventriculos ouve-se ás vezes um tom isolado, de systole auricular que se não transmite. 37—38 ps. 1'.

Figado augmentado de volume. Baço não augmentado.

Thyreoide augmentada.

Systema nervoso: negativo

Apparelho respiratorio: negativo.

19 de Julho de 1912.

No intervallo dos dois exames teve tres ataques. Ha leve edema da face e dos membros. Nº. de pulsações 37. Estado physico do coração não modificado.

Traçado n. 45.

José de Oliveira.

E' um traçado classico de bloqueio total.

As ondas radiaes e os batimentos da ponta succedem-se rythmicamente, lentos, em n. de 37:1'.

No traçado jugular as ondas *c* não mantem relação alguma estavel com as ondas *a*, são mais numerosas, na razão de 109:1'. A successão das ondas *a* faz-se rythmicamente, ora são elevadas, ora mais apagadas, conforme caem, ou não, dentro do periodo systolico ventricular. CV (espaço E). Não foi feita prova da atropina.

OBS. N. 47.

*Bloqueio completo. Syndrome de Stokes-Adams.*

Pedro da Costa Guimarães: branco, 18 annos, residente no Morro da Garça.

Refere que soffreu de ataques em creança, ataques de natureza mal determinada. Tem constantemente vertigens e ha cerca de 6 mezes tem ataques convulsivos.

Ha 6 mezes teve alastrim. Queixa-se de dôres gastricas com sensação de peso no estomago.

Funcções intestinaes normaes.

Figado augmentado de volume e indolor.

Baço um pouco doloroso e augmentado.

Coração muito augmentado de volume, medindo 16 cm. a sua base. Não ha ruido de sopro, mas depois de cada systole normal ouve-se um ruido muscular, parecendo ser da contracção da auricula, que se torna irregularmente audível.

Pulso arhythmico, lento, parecendo ás vezes ter ondas extra-systolicas. 36 pulsações por 1'.

Tensão: 135.

Pulso na posição horizontal 36; na vertical 44.

Traçado n. 46.

Pedro da Costa Guimarães.

5 de julho de 1911.

Traçado radial. Pulso raro, rythmico, com frequencia de 34: 1'.

Cardiogramma mais frequente que pulso, não amplo, com as ondas auriculares, bem accentuadas na faze diastolica e caindo em distancias variaveis de systoles ventriculares.

Traçado jugular: ondas *c* em collocação variavel em relação a *a*, não tendo dependencia alguma com esta.

Ondas *a a* frequentes, rythmicas, em n. de 93 por 1'.

As ondas *v* nada tem de notavel.

E' um traçado de bloqueio completo de interpretação facil.

OBS. N. 48.

*Extra-systoles ventriculares, evolução para bloqueio completo. Insufficiencia cardiaca. Assystolia.*

J. C. F. R. branco, 17 annos, residente em Lassance.

Este doente, portador de um bocio, com a thyreoide augmentada em massa, procurou o Hospital em maio de 1911 pela primeira vez.

Apresentava leves signaes de insufficiencia cardiaca e arhythmia por extra-systoles.

Em Janeiro de 1915, cerca de 4 annos depois, voltou á consulta em crise de assystolia franca, com pulso lento e arhythmico.

Melhorado dos symptomias assystolicos, desaparecidos os edemas, persiste a arhythmia, com pulso lento e grande augmento de volume do coração.

Ausencia de sopro de lesões oro-valvulares.

Traçados ns. 47 e 47-A.

Os traçados mostram a evolução da arhythmia que puramente extrasystolica no primeiro traçado, tornam-se de bloqueio completo com extra-systole cerca de tres annos e meio depois.

I) Conjuncto do traçado rythmico, com o rythmo dominante interrompido por battimentos prematuros de origem ventricular, com repouso compensador completo.

O espaço *a c* não está augmentado. Nada mais de notavel.

II) e 47-a. Traçado tomado tres annos e meio depois do anterior.

O pulso radial é lento, e irregular, apparecendo alguns battimentos extra-systolicos. O traçado cardiaco defeituoso, poucas indicações pode dar. No traçado jugular vêm-se as ondas *a* succedendo-se regularmente com frequencia muito maior que os battimentos ventriculares — ondas *c*.

A relação entre *a* e *c* varia a cada momento: ora caem conjunctamente, ora *a* antecede a *c* em tempo variavel ora lhe succede.

Interrompendo a successão das ondas *a* e *c* que são regulares, vêm-se as ondas *c'*, das extra-systoles ventriculares, sem relação com accidente algum que possa ser attribuido a onda auricular.

O traçado é de bloqueio completo como extra-systoles ventriculares.

OBS. n. 49.

*Perturbações da conductibilidade com extra-systoles. Evolução do processo morbido até o bloqueio completo. Insufficiencia cardíaca. Morte em assystolia.*

Miguel Frade, 23 annos de idade, branco, residente em Lassance.

Veio á consulta accusando crises vertiginosas periódicas, sem perda de conhecimento. Antecedentes pessoas desconhecidos.

Residencia em casa infestada pelo barbeiro.

Entre os antecedentes familiares devem ser referidos os seguintes: Progenitores com arhythmia extra-systolica e hypertrophia da glandula thyreoides. Tres irmãos, todos apresentando bocio e alterações funcçoes do coração. Um irmão com bocio, arhythmia extra-systolica, e insufficiencia cardíaca.

Quatro filhas, com signaes da trypanosomiase. Mulher com apparencia sadia, não tendo tido aborto.

Ao exame: Apparencia robusta. altura abaixo do normal, musculos bem proporcionados.

Hypertrophia da glandula thyreoides; figado e baço augmentados. Ausencia de edemas. Arhythmia extra-systolica. As extra-systoles nessa phase, se apresentavam frequentes, após grupos de 5,6 ou 7 systoles normaes.

Em 9-IV-910.

Apresentava 62 pulsações cardíacas e 45 p. radiaes. O doente ausentou-se do consultorio e em 22-XI-910 regressou, apresentando: Extra-systoles raras, alterações evidentes da conductibilidade; pulsações radiaes no decubito horizontal, 48 p. m.; na vertical 45 p. m.

Ausencia actual de crises vertiginosas.

Dia 7-II-911.

Apresentam-se muito nitidas as alterações da conductibilidade. Pulsações radiaes 44 p. m.

Suspensa a observação desse doente até 1913, foi elle novamente examinado nessa época, tendo voltado á consulta em 5-III-

913, com os seguintes signaes: Dyspnéa de esforço e de decubito. O doente não supporta a posição horizontal e só pode repousar recostado. Dyspnéa nocturna accentuada. Accusa fraquesa geral. Não tem tido tonturas, e nem crises vertiginosas. Appetite bom.

Figado augmentado e doloroso á pressão do epigastrio. Baço pouco augmentado.

Coração: ponta no 6º espaço, para baixo e para fóra do mamillo, e a 11 centímetros para fóra da linha media-esternal. Borda direita a 5 cent. para fóra da linha medio-esternal. Choque precordial amplo, com batimentos visiveis no 5º e 6º espaços intercostaes. Primeira bulha muito abafada e acompanhada de um sopro inconstante, audível este nos batimentos mais fortes e com propagação pequena para a axilla. Nas grandes pausas, depois da segunda bulha ouvem-se tons breves, pouco intensos, sem repercussão no pulso radial e coincidindo com elevações nas veias do pescoço. A 2ª bulha apresenta-se desdobrada, com accentuação pulmonar, e abafamento no fóco aortico. Pulso amplo, raro e regular. Extra-systoles espaçadas. Pulsações 42 p. m. Pulso venoso muito visivel, sendo possivel por elle e pelos batimentos cardiacos, verificar-se que ha completa dissociação dos batimentos auriculo-ventriculares.

*Em maio do mesmo anno.*

O estado do coração é sensivelmente o mesmo. O figado mostra-se diminuido. Grande melhora dos signaes subjectivos.

*Em julho do mesmo anno.*

Fadiga ao esforço e á marcha. Somno bom, sem dyspnéa nocturna de decubito; tem tido algumas tonturas.

Exame do coração: Ponta na 6º espaço, um pouco para fóra da linha mamillar e á 10 cent. da linha medio-esternal. Choque pouco perceptivel. Borda direita á 4 centímetros da linha medio-esternal. Primeira bulha abafada, mas com tonalidade irregular, sendo as vezes sensivelmente mais intensa e mais alta. Tom auricular audível em diversas phases da diástole sendo ora mais proximo, ora mais distante da systole ventri-

cular seguinte. A coincidência do batimento auricular parece explicar a maior elevação de intensidade da bulha de quando em quando. Pulsações radiaes no decubito horizontal; 42 p. m., na vertical 46 p. m. Tensão art. max. 135. Fígado pouco augmentado e não doloroso á pressão. Thyreoide sensivelmente augmentada.

Dia 9 - IX - 913.

Dyspnéa de esforço, mesmo na marcha normal e no plano, accentuada nas subidas. Ausencia de dyspnéa nocturna.

Coração muito augmentado de volume; primeira bulha prolongada, e abafada, 2<sup>a</sup> bulha tambem abafada, ás vezes desdobrada. Ouvem-se bem os batimentos auriculares, não seguidos de contracções ventriculares. O no. de batimentos é de 40 p. m., com algumas extra-systoles.

Phase terminal: O doente deixou de ser observado durante alguns mezes. Em maio de 1914 apresentou-se em estado de assystolia com edema generalisado, dyspnéa, congestão das bases do pulmão, turgencia das veias do pescoço, fígado augmentado.

Coração muito augmentado, com dilatação de todas as cavidades.

D'esse estado resultou o exito lethal, em domicilio, não tendo sido realisada a necropsia.

Traçados ns. 48, 48-A, 48-B, 48 C, 48 D.

Estes traçados mostram a evolução da perturbação do rythmo desde as extra-systoles até o bloqueio completo.

I) Traçado radial em que se vêem, na parte direita, os batimentos do rythmo dominante em compasso acelerado: 100 por minuto. No traçado vêem-se batimentos lentos, occupando o espaço de 2 cyclos do rythmo dominante provavelmente devidos a extra-systoles que se não representam no pulso radial. Em alguns pontos ellas se fazem notar por pequenos batimentos. Ao terceiro batimento succedem-se 2 extra-systoles seguidas.

II) Traçado tomado cerca de 6 mezes depois do anterior. O traçado radial, analogo ao cardiaco, é de batimentos lentos, in-

terrompidos em sua successão por cyclos de phase diastolica mais curta. As phases diastolicas longas são sensivelmente eguaes a duas vezes a phase curta.

No traçado cardiaco notam-se na phase diastolica, longa, pequenas ondas de contracção auricular, mas nenhuma de systole ventricular.

No pulso jugular vem-se as ondas *aa* marcadas rythmicamente. Nem todas, porém, tem resposta ventricular, sendo muitas bloqueadas. O bloqueio se faz no rythmo de 2:1, correspondendo aos batimentos ventriculares lentos, voltando ao de 1:1, nos batimentos ventriculares rapidos. Os espaços *ac* dos cyclos onde o rythmo é de 1:1, como no cyclo XIX, é sensivelmente augmentado.

III) Cerca de 2 annos depois o traçado já é de bloqueio completo. Os ventriculos batem regularmente no compasso de 40 por minuto, nada havendo de notavel nos traçados cardiaco e radial.

No pliebogramma vêem-se as ondas auriculares em rythmo acelerado de 100 por minuto, não havendo relação constante entre os rythmos auriculares e ventriculares.

IV) Feita uma injeccão de 0,001 de atropina, não houve alteração das relações entre as aurículas e ventriculos, nem modificação na cadencia delles. Apenas ha a notar o apparecimento de uma extra-systole ventricular na parte esquerda do traçado.

V) Traçado tirado pouco mais de um anno depois do anterior, em crise assystolica.

As ondas auriculares no pulso venoso apparecem em cadencia acelerada - 120 por minuto. A independencia das ondas *a* e *c* é completa.

Na parte esquerda do traçado os batimentos ventriculares marcados no pulso radial e no cardiogramma são rythmicos e na cadencia de 40 por minuto. Na parte direita, elles são irregulares, com numerosos batimentos extra-systolicos. O doente queixa-se nesse momento de batimentos do coração muito incommodos.

OBS. N. 50.

*Bloqueio completo. Insufficiencia cardiaca. Avexame. Vertigens*

José Martins da Silva, pardo, 38 annos, viuvo, lavrador, residente em Areias (proximo de Curvello).

Examinado em 26-VI-913.

Como antecedentes morbidos só accusa febres intermittentes.

Datam de 3 mezes, mais ou menos, os seus padecimentos. Até cerca de 3 mezes atraz, trabalhava ragularmente sem fadiga.

Por essa época sentiu forte tontura, com escurecimento da vista, mas sem perda dos sentidos, e sem chegar á queda. Estas tonturas não se repetiram, mas installou-se dyspnéa de esforço e *avexame* com peso no estomago.

Inappetencia; a ingestão de alimentos, mesmo em pequena quantidade, dá sensação de fartura, anciedade e fadiga. Este estado tem se aggravado aos poucos, apparecendo ultimamente dyspnéa de decubito e nocturna, que lhe impede o somno, e edema dos membros inferiores. Não se queixa de palpitações, e não se apercebe dos batimentos cardíacos.

E' um individuo de estatura regular, bem constituido, de apparenciá robusta.

Actualmente apresenta edemas dos membros inferiores. Engurgitamento das veias do pescoço. Ventre tenso. Ha dyspnéa de decubito, não podendo supportar a posição horizontal. Grande emotividade, impressionando-se muito com o exame.

Coração muito augmentado de volume. Ponta batendo no 6º espaço, entre as linhaas mamillar e axillar. Borda direita a 4 cents. da linha medio-esternal. O diametro transverso mede 15,5 centímetros. Região precordial fazendo saliencia pronunciada. Choque precordial, lento, diffuso, com ondulação.

Primeira bulha abafada e prolongada. Segunda bulha desdobrada, com accentuação pulmonar. Não ha sopro.

Batimentos arhythmicos, com extra-systoles e pausas longas. Nos periodos das

grandes pausas ouve-se ás vezes um tom abafado coincidindo com uma onda nas veias do peçoço e sem contracção do ventriculo; tom de contracção auricular.

Durante o exame, extra-systoles frequentes, quasi todas sem representação no pulso radial. Batimentos cardiacos 59 por 1'. Pulsações radiaes: 36 por minuto.

Katzenstein	{	antes - 59 Tmx. 160.
		durante 66 Tmx. 160,
		depois - 69

As extra-systoles eram, provavelmente, devidas á emoção provocada pelo exame, estando o doente fortemente impressionado por elle.

Figado augmentado e doloroso á pressão. Baço, idem. (antecedentes palustres).

Thyreoidé augmentada, com bocio volumoso.

Exame em 27-VI-913.

Hoje está mais calmo. As extra-systoles são raras. Ouve-se bem o tom auricular. O numero de pulsações variavel entre 32 e 35 deitado. De pé: 40.

Katzenstein	{	Antes - 36 ps. Tmx. 145.
		Durante - 44 ps.
		Depois - 44 ps.

O augmento dos batimentos durante e depois da compressão das femoraes é devido ao apparecimento de numerosas extra-systoles.

Foi feita a prova da atropina. Durante a acção da atropina, as pulsações tornaram-se regulares. A compressão das iliacas pouco alterava o numero de batimentos.

Antes da compressão: 36 batimentos.

Durante a compressão: 38 batimentos.

Notar como a emoção e a compressão dos femoraes provocaram o apparecimento da extra-systoles.

Traçado n. 49.

José Martins. 27-II-913.

Pulso interrompido por 1 batimento de cyclo menor seguindo-se o rythmo dominante.

O traçado cardíaco mostra a mesma successão de batimentos com o mesmo cyclo rythmico de 0,9 interrompidos por um menor de 0,6. Vêm-se na phase dyastolica elevações correspondentes a elevação do traçado jugular.

Traçado jugular com serie de elevações de cyclos eguaes sem relação constante com as ondas *c*; algumas não se acompanham de contracção ventricular. São ondas *a a* que não se transmittem ao vent. Bloqueio total.

N. 49-a.

Tirado 35' depois de 0,001 de atropina.

O numero de batimentos do ventriculo não se alterou sensivelmente—34:35. O numero de batimentos auriculares diminuiu 100:76.

A independencia entre as contracções ventriculares e auriculares se mantem.

OBS. N. 51.

*Bloqueio completo. Morte subita. Assystolia chronica com crises agudas*

Americo F. da Costa, branco, 29 annos, lavrador, casado, residente em Maquiné.

Antecedentes morbidos: refere accessos de febres intermittentes e gonorrhéa ha annos.

Ha cerca de um anno que se sente doente, tendo fadiga ao esforço, não podendo andar de pressa, subir qualquer ladeira, por ter canceira. Podia, porém, fazer os serviços normaes da lavoura.

Ha cerca de nove mezes peorou bastante, tendo-lhe augmentado a fadiga, sentindo o estomago *inchado*, dores em cinta pelo ventre, e pneumatose gastro-intestinal. A dyspnéa tem augmentado gradualmente, sobre vindo ao menor esforço e mesmo em repouso, principalmente como dyspnéa nocturna e de decubito, só podendo repousar recostado. A's vezes não pode dormir por causa da dyspnéa e da tosse que sobrevém á noute.

Ultimamente appareceram edemas dos membros inferiores, a principio, depois generalisados.

Palpitações, com batimentos cardiacos incommodos. Tem a sensação incommoda das extra-systoles, que accusa, sentindo o "coração bater 2 vezes numa pancada só", acompanhando-se de sensação incommoda de fadiga. A's vezes sente batimentos rapidos fortes e incommodos

Estado actual edema generalisado dyspnéa, que se accentua ao menor esforço ou com o decubito. Turgencia das veias do pescoço, com batimentos muito accentuados.

Abahulamento accentuado da região precordial. A area da matidez cardiaca muito augmentada. Ponta batendo no 6º espaço, além da linha axillar anterior, a 18 cent; da linha medio-external. Borda direita a 5,5 centímetros da linha medio-external. Choque precordial amplo e lento. Primeira bulha prolongada e abafada, substituida no fóco tricusvide por um sopro systolico, que é pouco audível na ponta. Segunda bulha abafada nos fócos pulmonar e aortico.

Batimentos cardiacos raros.—48:1'. Ao inicio do exame havia numerosas extra-systoles que rarearam no decurso d'elle. Batimentos das veias do pescoço mais frequentes que as systoles ventriculares.

Pulso venoso positivo, com *thrill* systolico nas veias do pescoço á direita. Nos intervalos das systoles ventriculares ouve-se ás vezes nitidamente um tom isolado, synchrono com a onda venosa da jugular, e sem contracção ventricular, produzindo ás vezes leve impulsão diastolica; systole isolada das auriculas.

Pulso irregular e arythmico, pelas extra-systoles que ora são sensiveis no pulso jugular, ora não.

Figado augmentado. Pequeno, derrame peritoneal. Edema broncho-pulmonar.

Thyreoidae augmentada, principalmente o lobo direito.

31—X—913.

Tem melhorado de todos os symptomas tanto objectivos como subjectivos. Diminuição da dyspnéa, das palpitações e dos edemas. Inda sente frequentemente "bater 2 vezes uma pancada só". Sopro tricusvide desap-

parecido. Area da matidez muito diminuida: ponta a 12,5 cent. da linha medio-external; o borda direita a 5,5. Batimentos cardiacos irregulares e arhythmicos, com extra-systoles frequentes. 47 batimentos por 1', variando, porém, o numero d'elles conforme ha maior ou menor numero de extra-systoles.

3-VI-912.

Continua melhor. Ascite diminuida, embora não desaparecida. Leve edema do tronco. Matidez cardiaca não modificada em relação ao ultimo exame. O sopro tricuspide tornou-se audível novamente. Batimentos cardiacos em numero de 33,44 46, por minuto conforme o maior ou menor numero de extra-systoles. No inicio do exame, extra-systoles em series bigeminadas.

5-XI-912.

Melhoras mais accentuadas. Sopro tricuspide desaparecido. Area do coração reduzida, principalmente á direita. Batimentos cardiacos lentos e regulares

6-XI-912.

Melhoras. Area cardiaca reduzida: ponta a 11,5 e borda direita a 4 cents. da linha medio-external.

Batimentos cardiacos regulares e lentos. Bulhas mais claras. Não ha sopro. Veias do pescoço não engorgitadas.

Extra-systoles, ás vezes em series bigeminadas. 50 batimentos por minuto. Percebe-se nitidamente desdobramento da 1a. e da 2a. bulhas, tendo este reforço pulmonar. Tem tido palpitações raramente.

A 10-XI-913. Depois de um retrocesso por desvio de regime, novas melhoras. Deixou de ser observado durante 2 mezes mais ou menos.

Exame a 12-1-913.

Estado semelhante ao do primeiro exame, com signaes de assystolia.

O numero de batimentos varia em torno de 50, conforme as extra-systoles são mais ou menos frequentes.

16-1-91b.

Melhoras do estado geral sem se reduzir a area de matidez. Numero de batimentos 46: 1'.

A 20, quando se dirigia para o Hospital, morreu subitamente.

O exame histo-pathologico do coração foi feito pelo Prof. B. CROWELL, que verificou a existencia de lesões características da molestia de Chagas, segundo elle descreve em seu trabalho.

Traçados ns. 50, 50-A e 50-B.

I) Os batimentos do traçado cardiaco e radial mostram uma cadencia lenta, com alguns batimentos extra-systolicos, que nem todos se representam no traçado radial, o que da grandes pausas do pulso.

As extra-systoles são ventriculares, como indica o exame do traçado venoso. N'este vêm-se as ondas *a* completamente dissociadas das ondas *c*.

E' um caso de bloqueio completo com frequentes extra-systoles que o doente sente como batimentos incommodos.

II) e III) Traçado 50-a 50-b. Mostram que a atropina não teve influencia sobre conductibilidade, acelerando de pouco os batimentos das aurículas. Os batimentos dos ventriculos tornaram-se mais raros pela diminuição do numero das extra-systoles.

OBS. N. 52.

*Bloqueio completo. Syndrome de Stokes-Adams. Palpitações. Avexame. Insufficiencia cardiaca. Morte em assystolia.*

Izabel Florzina, parda, 20 annos, solteira, residente em bananal (Proximo a Lassance).

Estatura abaixo da media. Pallidez terrosa. Faces cretinoide com leve exophthalmia. Não ha assymetria facial apreciavel.

Queixa-se de canceira, esmorecimento nas pernas, tremores generalizados que impedem o trabalho. Sente batimentos do coração fortes, compassados, trazendo *avexame*, com sensação de oppressão, de angustia no peito e na garganta. Sensação de oppressão e desanimo quasi constantes, com crises de choro immotivado.

Tem tido tonturas e vertigens, ás vezes com perda dos sentidos.



Tristesa constante e immotivada, sempre com *avexame*; indisposição, esmorecimento geral.

Durante o exame, a emoção provocou um acesso de batimentos fortes e incommodos. O numero e o rythmo dos batimentos, porém, não differia do que se observa fóra da crise.

Tem dyspnéa de esforço e de decubito.

Ha muito que vem soffrendo, tendo-se aggravado os seus padecimentos nos ultimos 3 mezes. Não ha referencia a edemas anteriores, nem os tem actualmente. Coração muito augmentado de volume, batendo a ponta no 6º espaço, ao nivel da linha axillar anterior. Borda direita a 4 1/2 cents. da linha medio-external. O diametro transversal mede 16,5 centimetros. Choque precordial forte e extenso. Primeira bulha prolongada e acompanhada de um sopro audível em toda area cardiaca, com pequena zona de propagação para a axilla. Segunda bulha desdobrada.

Pulso raro e amplo. O numero de pulsações varia de um momento para outro, oscillando entre 27 e 32.

Foram tirados diversos traçados polygraphicos. Foi feita a prova da atropina que não augmentou o numero de pulsações radiaes. Fígado augmentado e doloroso á pressão. Baço um pouco augmentado (ha antecedentes palustres).

Não ha perturbações digestivas accentuadas. Appetite conservado; digestões regulares, não se queixando de desordens digestivas.

Thyreoide augmentada, com bocio volumoso. Menstruações regulares no tempo, mas escassas, acompanhando-se de colicas, dores no ventre e augmentando nas epochas menstruaes o mal estar geral.

Intelligencia de nivel baixo. Apathia. Ha certo embaraço e imprecisão nos movimentos. Reflexos patellares um pouco exaltados.

Durante 2 1/2 mezes, mais ou menos, em que foi observada a doente o estado não se modificou sensivelmente.

Persistiu sempre o estado de angustia, *avexame*, com incapacidade para o trabalho. Crises frequentes de choro. Tristeza indefinida e constante. Insomnia. Suores profusos, principalmente nas mãos e nos pés. A area cardiaca não soffreu modificação. O pulso variou entre 27 e 36.

Exame a 7—III—911.

Queixa-se de mal estar geral, dores de cabeça, suores profusos, dores nas pernas, tonturas, mesmo deitada, phenomenos estes que se tem aggravado nos ultimos dias. Hoje appareceram vomitos biliosos com grande anciedade epigastrica.

Ictericia. Lingua saburrosa, com resabio amargo constante. Sensação de calor, embora a temperatura não se eleve acima de 36º8.

Emagrecimento rapido nos ultimos dias. Não ha alteração apreciavel no estado do coração em relação aos exames anteriores. Area cardiaca não modificada. 32 pulsações em 1'. Fígado augmentado de volume, mas não muito.

Urinas: ausencia de albumina. Pigmentos biliares em abundancia.

Este estado se manteve com pequena aggravação até o dia 9. De 9 para 10 appareceram ataques convulsivos com perda dos sentidos repetindo-se com grande frequencia.

Pulso fraco, oscillando entre 25 e 28.

Respiração superficial interrompida por suspiros profundos.

Os ataques succederam-se com intervallos cada vez mais breves, entrando a doente em coma prolongado, de 12 horas mais ou menos de duração.

Durante o coma, o pulso era irregular, ora mais lento, ora mais rapido, ás vezes muito lento, com pausas de 10 e 15 segundos. Convulsões, acessos de agitação, com intervallos de repouso. A morte seguiu-se a este estado, por parada do coração.

O exame histo-pathologico do coração foi feito pelo Prof. B. CROWELL, sendo este um dos casos que serviram de base para a descripção das lesões especificas do coração nas fórmulas chronicas da molestia de Chagas.

Traçados ns. 51, 51-A e 51-B.

Traçados radial e cardíaco em cadencia lenta e rythmica — 32 por minuto. No phlebogramma as ondas *a* apparecem com maior frequencia que as *c* sem guardar com ellas relação constante. A dissociação auriculo-ventricular é completa.

Traçado n. 51-a. A dissociação auriculo-ventricular continua completa; não havendo a atropina, injectada  $\frac{1}{2}$  hora antes, melhorado a conductibilidade.

O numero de batimentos auriculares diminuiu um pouco, 60 por minuto para 66 do traçado anterior.

51-b. Uma hora depois da injectão da atropina a cadencia auricular volta a 66 por minuto sem alteraçã da dissociação auriculo-ventricular.

OBS. N. 53.

*Bloqueio total. Syndrome de Stokes-Adams.*

Maria Ribeiro Leite, brãca, 38 annos, residente em Curvello.

Refere que ha 5 annos tem accessos febris indeterminados. Ha cerca de um anno teve novamente febre, sobrevindo-lhe edemas.

Signaes de hypoovarismo, menstruações defficientes.

Coloração bronzea da pelle bem accentuada. Thyreoides com pequena hypertrophia.

Crises convulsivas que sobreveem com espaços irregulares de uma semana e mais. As crises as convulsivas vem por accessos que se repetem ás vezes de 5 em 5 ou 10 em 10 minutos.

Sensações dolorosas e formicação no coração. Pulso lento, 33 batimentos acompanhando os batimentos cardiacos. A's vezes ha extra-systoles. A analyse do traçado mostra um caso evidente de bloqueio completo.

Traçado n. 52.

Pulso radial, amplo, raro, batendo em espaços desiguaes, e de desigual amplitude. A falta da marcação do tempo impede uma analyse perfeita do traçado.

O cardiogramma amplo tendo as ondas auriculares exepcionalmente elevadas, e só pela collocação dellas em pontos variados em relação ás elevações das systoles ventriculares, pode fazer-se o diagnostico de bloqueio cardíaco.

O pulso jngular confirma este diagnostico. As ondas *a a* repetem-se com grande frequencia, rythmicamente e sem relação com as ondas *c c*.

Para cada grupo de 10 ondas *c c* ha mais ou menos 26 ondas *a a*. O bloqueio é completo.

OBS. N. 54.

*Bloqueio completo. Syndrome de Stokes-Adams. Morte subita.*

Germano Soares, branco, 50 annos, casado, residente proximo a Lassance.

Primeiro exame em 9 de Abril de 1910.

Antecedentes morbidos obscuros, só havendo referencias a estados febris mal determinados.

Ha cerca de 10 annos que soffre de vertigens com perda de conhecimento, vertigens que duram de 15 a 20 minutos.

Apresenta hypertrophia dos lobos lateraes da thyreoides,

Pulso lento, 37 pulsações por 1', sendo igual ao numero de batimentos cardiacos. Pela escuta parece haver um ruido augmentado á segunda bulha, provavelmente auricular.

Em 13 de Abril de 1910.

O numero de pulsações igual ao dos batimentos cardiacos, é de 29 por 1'.

Estado geral regular. Dyspnéa de esforço nas marchas aceleradas ou trablhos pesados. Faz, porém, em passo natural marchas de 4 leguas, e mais, sem grande fadiga. Não ha dyspnéa de decubito. Não ha edemas. Não tem tido mais vertigens.

Coração: augmentado de volume, batendo a ponta no 5º espaço, ao nivel da 1. mamilar. Diametro transverso mede 14 cents.

Primeira bulha abafada e prolongada. Sopro systolico na ponta com pequena area de propagação. Segunda bulha desdobrada

com acentuação pulmonar. Durante a diástole, ouve-se irregularmente um tom abafado, isolado, correspondendo a systole auricular.

Numero de pulsações: de pé 24; deitada 24: 1'.

Katzenstein { antes—24 ps. Tmx. 105.  
durante 25. Tmx. 100.  
depois—25 ps.

Figado e baço não augmentados.

Exame em 17 de Agosto de 1913.

Estado geral regular. Symptomas subjectivos quasi nulos. Não ha edemas.

Coração augmentado de volume. Diámetro transverso: 15,5 cent.

Numero de pulsações: 29 em 1 minuto, não variando nas diferentes posturas. Tmx: 130.

Bulhas abafadas. Tom auricular, de systoles auriculares não transmitidas, claramente audível durante a diástole ventricular.

Batimentos das veias do pescoço muito visíveis.

Figado um pouco augmentado, mas não doloroso á pressão.

Este doente falleceu subitamente em 1916 quando em trabalho de lavoura.

Traçados ns. 53, 53-A e 53-B.

1) As curvas radial e cardiaca são análogas: batimentos lentos e rythmicos na cadencia de 50 por minuto.

Na curva venosa vêm-se as ondas auriculares em numero mais frequente, correspondendo a uma onda ventricular 3 ondas auriculares, das quaes 2 são bloqueadas; ha bloqueio regular no rythmo de 3:1. Bloqueio ou simples coincidência de ser a cadencia da auricula 3 vezes mais accelerada que a do ventriculo? E' impossivel decidir este ponto pelo simples trecho do traçado.

53-a e 53-b. Estes traçados tomados com differença de 1 e 2 annos mais ou menos do anterior, já mostram claramente o bloqueio total.

Os ventriculos batem sob o rythmo idio-ventricular. No traçado II, os batimentos

não são rythmicos, havendo pequenas variações entre um e outro cyclo.

OBS. N. 55.

*Bloqueio completo.*

João de C. Barbosa, branco, 30 annos, residente em Paraopeba.

Antecedentes, morbidos obscuros.

Queixa-se de tonturas e dyspnéa de esforço. Não accusa vertigens. O exame mostra uma hypertrophia dos lobos lateraes da thyreoide. Figado augmentado de volume.

Pulso lento e regular, acompanhando os batimentos cardiacos. A's vezes apparecem extra-systoles, raras. O numero de pulsações é de 34: 1'.

A simples inspecção das veias do pescoço mostra perturbações nitidas da conductibilidade.

Exame em 24 de Agosto de 1912.

Estado geral regular, de relativa compensação. Appetite bom, digestões regulares. Não ha dyspnéa nocturna, nem de decubito. Ha dyspnéa de esforço. Não ha vertigens nem ataques epileptiformes. Ausencia de edemas. Refere dormencia nas mãos e pés e sensações de frio.

Coração augmentado, batendo a ponta a 11 1/2 cents. da l. media. Borda direita a 4 cents. da l. media. Bulhas abafadas. Nas diástoles ventriculares ouve-se um tom breve de contracção isolada das auriculas, sem relação fixa com as systoles ventriculares. 38-40 batimentos por minuto. Tmx.: 110.

Figado augmentado, duro, doloroso á pressão.

Traçados ns. 54 e 54-A

Traçado. 12—II—911.

Cardiogramma e esphygmogramma de rythmo lento e regular, correspondendo-se exactamente.

Na phase diastolica do cardiogramma vêm-se assignaladas as ondas auriculares que não guardam relação com a systole ventricular. Estas ondas marcam-se tambem na phase catacrota do pulso radial.

Por estes caracteres já se pôde falar em bloqueio completo, que a analyse do traçado venoso confirma.

As ondas *a*, muito mais frequentes que as ondas ventriculares não as trazem sob sua dependencia, batendo os ventriculos sob o rythmo idio-ventricular.

O traçado n. 54-a não se distingue do anterior: mostra, apenas, a persistencia do bloqueio em exame feito cerca de anno e meio depois.

OBS. N. 56.

*Tachy-systolia auricular (auricular flutter)*

Felipe Nunes. 25 annos de idade, residente proximo a Lassance.

15—V—911.

Signaes de insufficiencia cardiaca. Palpitações.

Numero de pulsações: de pé 32—deitado 64. Pulso arhythmico com falhas numerosas.

Figado augmentado. Ganglios nas pleias periphericas augmentados.

Hypertrophia consideravel da thyreoides.

Dia 22—VI—911.

Estado geral sem modificação apreciavel.

Batimentos cardiacos mais regulares, contando se 44 de pé, e 40 deitado. Tensão 125.

Em Julho de 1912, voltou á consulta queixando-se de forte dyspnéa e palpitações.

Coração muito augmentado de volume, batendo a ponta no 5º espaço, para fóra do mamillo.

Tachycardia com pulso arhythmico, variando o numero de pulsações entre 120 e 130. Erectismo cardiaco.

Foi feito exame rapido devendo recolher-se o doente ao Hospital no dia seguinte.

Fui informado de que fallecera na sua residencia, em syncope.

Traçados ns. 55, 55-A e 55-B.

I) Os batimentos cardiacos e do pulso radial são em cadencia lenta de 55 por minuto e muito arhythmicos, variando a pausa

diastolica de um para outro cyclo, embora dentro de limites restrictos.

No traçado radial as ondas *a* apparecem em cadencia accelerada—de 230 por minuto; nem todos, portanto, se acompanham de systole ventricular. Grande numero dellas é bloqueado, e o bloqueio se faz de modo irregular, ora de rythmo de 3:1, ora de 4:1. A variação no rythmo do bloqueio explica a irregularidade do pulso.

II) 55-a. Traçado tomado 1 mez depois do anterior.

O pulso é mais raro, 42 pulsações por minuto, e vêm-se batimentos de aspecto extrasystolico. A duração da phase diastolica ainda é muito variavel.

As auriculas batem com a mesma frequencia—230 por minuto. O bloqueio é mais intenso, sendo o rythmo de 4:1, até 7:1. O mais commm é de 4:1.

III) 55-b. Cerca de um mez depois foi tomado outro traçado que não suggere nenhuma consideração especial.

A frequencia das auriculas é augmentada para 250.

E' um caso de tachy-systolia auricular, com bloqueio de rythmo variavel.

OBS. N. 57.

*Tachy-systolia auricular (auricular flutter). Insufficiencia cardiaca.*

Maria Avelina, parda, 42 annos, casada, residente em Curralinho.

Exame em 16—IX—912.

Até ha cerca de 2 mezes nada sentia além de accessos de calor pelo corpo com abundante sudação, Os menstros cessaram ha 5 mezes, tendo sido até esta época regulares.

De 2 mezes a esta parte tem tido excitação nervosa, insomnia. Dyspnéa nocturna e de decubito, só podendo repousar recostada; tem o somno agitado e entrecortado por sobresaltos. Dyspnéa de esforço. Edema generalisado, mais accentuado nos membros inferiores e parte inferior do tronco.

Dyspnéa constante, com tosse frequente.

Coração grandemente augmentado. Ponta batendo a 15 cents. da l. media, ao nivel da l. axillar e muito abaixada. Borda direita a 5 cents. da l. media.

Sopro systolico na ponta, audível no dorso. Primeira bulha audível no fóco tricuspide. Segunda bulha desdobrada. Ausencia de sopro nos fócos da base. Pulso completamente arhythmico. Tmx.: 115.

Figado muito augmentado, doloroso á pressão.

Thyreoidie augmentada, com bocio kystico.

18—IV—912.

Melhoras de todos os symptomas. Edemas quasi desaparecidos. Dyspnéa melhorada, podendo manter-se bem em decubito. Tosse desaparecida, quasi. Pouca alteração no estado physico do coração. Arhythmia completa. Esboço de bigeminismo.

64 pulsações radiaes. Tmx.: 120.

22—IX—912.

Quando já com alta e se preparava para deixar o hospital, morreu subitamente.

A autopsia revelou como causa da morte uma ruptura da parede anterior do ventriculo direito com hemorragia intra-pericardica. O exame histo-pathologico foi feito pelo Prof. B. CROWELL e mostra lesões características da trypanozomiasis.

Traçados ns. 56 e 56-A.

1) As curvas do pulso e do cardiograma mostram grande arhythmia dos ventriculos, não se podendo apanhar o rythmo dominante. Os batimentos são frequentes e em completa irregularidade.

No traçado jugular vêem-se as ondas auriculares em cadencia rythmica muito frequente de 290 por minuto.

O ventriculo não responde a todas as excitações sendo muitas bloqueiadas, de modo variavel de um para outro cyclo.

Alguns batimentos tem aspecto extra-systolico, sendo impossivel dizer se o são realmente.

56 d) Tomado 3 dias depois do anterior, tendo o doente feito uso da digital. O numero de batimentos auriculares diminuiu

um pouco, passando de 290 para 260. As ondas auriculares são bem marcadas no pulso venoso e pode-se ver que são irregularmente bloqueiadas e que a digital tornou o bloqueio muito mais intenso, havendo em alguns pontos 7 batimentos auriculares para 1 ventricular.

Os ventriculos por effeito do mais intenso bloqueio batem mais lentamente, mas de modo ainda muito irregular.

OBS. N. 58

*Tachy-cardia auricular com passagem a fibrilhação. Insufficiencia cardiaca.*

Antonia Marciana, parda, 35 annos, residente em Pirapora.

Exame em 11—IV—911.

Signaes de insufficiencia cardiaca. Augmento de volume do coração. 62 pulsações com extra-systoles e perturbações da conductibilidade. Tmx. 100.

Figado augmentado. Bocio volumoso. Coloração bronzea carregada.

Foi examinada novamente em 19—VI—912.

Queixa-se de mal estar indefinido com grande tristesa. Dyspnéa de esforço que tem augmentado pouco a pouco até se estabelecer mesmo em repouso, acompanhando-se de tosse. Nos ultimos tempos appareceram edemas. Tem tido vertigens ás vezes com queda.

Coração muito augmentado de volume, medindo a linha da base 16 cents. Batimentos cardiacos abalando a parede thoraxica e em numero de 106 por minuto.

Muitas systoles não são sensiveis na radial onde se contam 26 ps. Sopro systolico na ponta, propagando-se para a axilla. Tmx. 120. Tmn. 95.

Figado muito augmentado. Baço augmentado e endurecido.

Bocio com alguns nodulos endurecidos.

Congestão das bases pulmonares principalmente á esquerda.

Tem passado com alternativas de melhoras e peioras de seu estado.

23—VII—912.

Aggravação do estado geral. Pontada do lado direito. Dyspnéa intensa. Cyanose. Escarros sanguíneos. Leve edema dos membros inferiores.

Batimentos cardíacos muito irregulares, ora lentos ora mais rápidos, ora frequentíssimos, como verdadeira tremulação incontável.

Pulsações radiaes variáveis, em media 56:1'.

Coração muito augmentado. Ponta no 7o espaço, a 14 cents. da l. media. Borda direita a 5 cents. da linha media.

Fígado augmentado. Signaes de infarcto pulmonar na base direita.

28—VII—912.

Pleuriz com derrame á direita. Escarros sanguíneos.

Bigeminismo cardíaco (digitalico) com 78 batimentos cardíacos e 39 pulsações radiaes.

Coração sem alteração sensível de volume. Ausencia de sopro. Foi suspenso o uso de digital.

30—VII—912.

Somnolencia, vomitos. Tosse com escarros sanguíneos. Dor no thorax á direita. Cyanose. Leve edema dos membros inferiores. Derrame pleural augmentado. Continua o bigeminismo. 68 batimentos cardíacos, 36 ps. radiaes.

Foi extrahido o líquido pleural, soro sanguinolento. Este estado teve alternativas de melhoras e peioras, vindo a doente a fallecer em 22—VIII—912, em syncope.

Traçados n. 57, 57-A, 57-B e 57-C.

I) O exame das 3 curvas mostra primeiro a grande irregularidade do pulso radial e dos batimentos cardíacos, que se succedem de modo arhythmico na frequencia de 93, mais ou menos por minuto.

Com frequencia sensivelmente duas vezes maior que os ventriculos pulsam as auriculas—170 por minuto—vendo-se no pulso juglar marcadas as ondas auriculares a.

A irregularidade do pulso provem do bloqueio das ondas auriculares em numero

variavel de um a outro cyclo, e talvez pela superveniencia de extra-systoles.

II) 57-a Neste traçado, tomado cerca de um anno depois do anterior, o pulso radial tem o aspecto do pulso de arhythmia completa. De facto, não ha ali qualquer methodisação dos batimentos que se succedem em completa arhythmia e irregularidade: os cyclos variam de duração de um para outro, e a amplitude não guarda proporção directa com a duração da pausa anterior.

No pulso juglar vem-se pequenas ondas que apparecem com enorme frequencia cerca de 500 por minuto e que representam as contracções auriculares muito proximas da fibrillação que apparece no traçado seguinte.

III) 67-b Foi tomado cerca 1 mez depois do anterior. Vê-se no pulso juglar que as ondas ventriculares apparecem como elevações agudas em alguns pontos, e os signaes de movimento das auriculares marcam-se com pequenas ondulações.

O pulso é de completa arhythmia.

IV) 27-c: Dous dias depois, sob a acção da digital, o pulso venoso tem o aspecto do pulso venoso ventricular, apparecem series de pulsações bigeminas, sendo uma dellas representada no traçado.

OBS. N. 60.

*Fibrillação auricular. Insufficiencia cardíaca.*

Euzebio J. Marques, pardo, 50 annos, casado, lavrador, residente proximo a Lásance.

Exame em 8—XII—912.

Antecedente:—Impaludismo.

Ha cerca de 5 mezes que se sente doente com fadiga facil ao esforço, o que não se dava antes

Não tem dyspnéa de decubito nem nocturna, somno bom. Tem tido leves edemas e transitorios. Sente as pernas pesadas. Ton-turas, ás vezes muito fortes.

Accessos de palpitações que se repetem varias vezes no dia; batimentos cardíacos fortes e rápidos, sobrevindo sem causa apre-

ciavel e produzindo "avexame". A's vezes os batimentos são fortes, lentos, "graduados", parecendo que o coração dá uns *empurrões*. Ha actualmente edema dos membros inferiores e do ventre.

Coração muito augmentado; ponta no 7º espaço ao nível da linha axillar media, a 16 cents. da l. medio-external. Para dentro da ponta, ha retracção systolica dos 5º, 6º e 7º espaços. Borda direita a 4 cents. da l. media.

Primeira bulha prolongada, surda, sem sopro. Segunda desdobrada. Batimentos arrhythmicos e lentos. Choque precordial forte, abalando todo o precordio.

Katzenstein { Antes—51 Tmx. 125  
Durante—52.  
Depois—48.

Figado augmentado e doloroso á pressão.

Baço—idem.

Thyreoide muito augmentada.  
9—XII—911.

Palpações durante a noite e pela madrugada.

45 47 pulsações. Arythmia completa. Tmx. 122. Atropina não modifica sensivelmente o pulso.

10—XII—912.

Poucas melhoras.

12—XII—912.

Melhoras mais accentuadas, tendo alta do Hospital.

Soube que falleceu mezes após, em assystolia.

Traçado n. 59 e 59-A.

1) 59: O pulso radial é absolutamente irregular. Os batimentos se succedem com espaços muito variaveis, não se podendo prever onde irá cair qualquer batimento. Não ha tambem uma proporção directa constante entre a pausa anterior e a amplitude da pulsação. O aspecto a primeira vista é de um pulso bi-e trigeminado, mas as variações são muitas, apparecendo em alguns pontos pausas com o aspecto de pausas compensado-

ras, que não apparecem em outras partes. O pulso jugular tem o aspecto caracteristico do pulso venoso ventricular. As unicas ondas bem nitidas são as ondas *c* e *v*. A onda *a* não apparece no traçado.

A frequencia dos batimentos é antes pequena.

Em alguns pontos das longas phases diastolicas (antes e depois do batimento) vêm-se pequenas ondulações que podem ser consideradas como representantes das fibrilações auriculares que existem nestes casos.

Trata-se de um caso de arythmia completa, com pulso venoso ventricular (fibrilação anricular.)

Traçados n. 59-A.

Este traçado mostra que a atropina não modificou o aspecto da arythmia.

OBS. N. 61.

*Arythmia completa. Insufficiencia cardiaca. Mal de engasgo.*

Paulina Nunes Azevedo, preta, 41 annos, solteira, residente em Vargem de Palma.

Exame em 24—VIII—913.

Leve edema generalizado. Turgencia das veias do pescoço.

Disturbios gastricos. Inappetencia. Entalo ou engasgo; difficuldade na deglutição dos alimentos solidos, tendo necessidade de beber agua após cada bocado.

Dyspnéa de esforço e de decubito. Coração muito augmentado de volume, batendo a ponta além da linha axillar anterior. Borda direita 5 cents. para fóra da l. media. Primeira bulha acompanhando-se de sopro systolico, audivel no dorso.

N. de pulsações deitada: 66; sentada: 72; de pé 82. Contagem difficil porque a arythmia é completa.

Tmx.: 135.

Figado bastante augmentado de volume. Baço não augmentado.

Thyreoide—bocio volumoso.

28—VIII—912.

Melhoras de todos os symptoms com o tratamento.

Traçado n. 60.

Os traçados são analogos tanto o radial e cardiaco como o jugular que tem o aspecto do pulso venoso ventricular. As ondas são bi e trigeminas mas os espaços entre ellas são muito irregulares. E' um traçado de arhythmia completa (fibrilação auricular), não apparecendo no traçado jugular as ondas *a*.

OBS. N. 62.

Augusto S., branco, 33 annos, viuvo, lavrador, residente proximo a Lassance.

Examinado em 13-IV-921.

Individuo de pequena estatura, constituição robusta.

Pallidez accentuada da pelle, com coloração baça especial. Mucosas um pouco descoradas.

Leve edema da face, que não é constante.

Não ha nada de notavel nos antecedentes pessoas.

Teve grippe por occasião da grande epidemia.

Ha cerca de 3 annos que sente fadiga a qualquer esforço, cançando-se facilmente na marcha um pouco accelerada, ou nos aclices, ou mesmo no trabalho habitual.

Tem ás vezes palpitações e sente *falhas* do coração.

E' sujeito a tonturas que sobrem com o esforço, ou sem causa apreciavel.

Coração não augmentado de volume.

A primeira bulha é um pouco abafada; a segunda não alterada. Ha um sopro neso-systolico no fóco pulmonar.

76 batimentos por minuto com frequentes extra-systoles, que apparecem isoladas ou em longas series de bigeminismo.

Arterias não endurecidas.

Thyreoides augmentada, com lobulações kysticas.

Exame dos demais aparelhos - negativo.

*Habitat*: Em sua casa foram encontradas numerosas triatomas infectadas.

Deste paciente foram tomados diversos traçados electrocardiographicos, dos quaes reproduzimos dous - n. 1 e 2.

Reacção de fixação de complemento (antigeno: coração de cão infectado pelo *Tryp. Cruzei*) = positiva

Traçado n. 61.

O traçado n. 61 foi tomado na derivação I (braço direito - braço esquerdo). O tempo está marcado em  $\frac{1}{25}$  de segundo. O desvio do galvanometro é de 1 cent. para 1 mil volt.

A parte esquerda do traçado mostra uma successão de contrações rythmicas e regulares, em que se notam os desvios P. Q. R. e T. As ondas *pp* nada offercem de interessante.

O espaço P. Q. está dentro dos limites normaes, sendo menor de  $\frac{1}{5}$  de segundo.

A phase S não apparece.

T. é invertido em todos os cyclos.

Na parte direita do traçado vêem-se 4 batimentos extra-systolicos, que proseguem em serie de bigeminismo.

As extra-systoles são de origem ventricular, e do typo das que nascem de fóco situado no ventriculo direito.

A variação da systole auricular apparece na variação diphasica da extra-systole, no tempo normal.

O traçado n. 61a é do mesmo doente em derivação III (braço esquerdo-perna esquerda).

O tempo está marcado em  $\frac{1}{50}$  de segundo.

O traçado mostra uma successão de batimentos extra-systolicos que occorrem alternadamente com cyclos normaes.

O desvio R é bifido, S. apparece nesta derivação, e T deixa de ser invertido.

As extra-systoles são de origem ventricular, e do ventriculo direito provavelmente.

Os desvios P conservam o seu rythmo, marcando-se na variação diphasica dos extra-systoles.



OBS. N. 63.

Francisco Moreira, pardo, 30 annos de idade, casado, lavrador, residente proximo a Lassance.

Exame em 13—IV—921.

E' um individuo de estatura mediana, bem constituido e de apparencia robusta. Alliaz, elle não procurou cuidados medicos e só o examinamos com attenção, porque em uma filha que esteve sob nossa observação, quando atacada da trypanozomiasse em phase aguda, com numerosos parasitas no sangue peripherico.

Habita uma casa muito infestada por triatomas infectadas.

Os antecedentes morbidos nada têm de interessante.

Não tem symptomias subjectivos, a não ser a fadiga um pouco facil e tem notado que o pulso *falha* ás vezes sem que isso lhe merecesse até agora alguma attenção especial.

O exame objectivo revela um pequeno augmento da area cardiaca e a existencia de numerosas extra-systoles, sem outras alterações apreciaveis do aparelho circulatorio.

A thyreoide está augmentada, e mostra kystos duros de tamanho vario, que não excede o de uma noz.

O exame demais apparatus é negativo.

Foram tomados diversos traçados electrocardiographicos dos quais reproduzimos alguns n. 3, 4, 5 e 5-a.

Reacção de fixação do complemento (antigeno: coração de cão infectado pelo Tryp. Cruzei)—positiva.

O traçado n. 62. Electrogramma tirado na derivação I—T= $v''/50$  0,001=1m. volt.

Vem-se 2 extra-systoles na parte direita do traçado, que interrompem a successão regular dos batimentos cardiacos.

Nos batimentos dos cyclos normaes são bem marcadas as ondas *P Q R* e *T*.

O espaço *P Q* é normal. *T* é invertido em todos os cyclos. *S* não apparece.

As ondas *PP* succedem-se regularmente, e notam-se na variação extra-systolica, onde estão marcadas.

As extra-systoles são ventriculares, originadas no ventriculo direito.

O traçado n. 62-a é do mesmo paciente, tomado na derivação II.

Vêm-se 2 extra-systoles na parte esquerda do traçado, ambas originadas provavelmente no ventriculo direito. Nos batimentos dos cyclos normaes nota-se que *P* é nitidamente bifido. No cyclo que se segue á segunda extra-systole ha inversão de *P* sem que seja uma contracção auricular prematura. *T* é invertido em todos os cyclos. E' nitidamente mais accentuado nos cyclos que se seguem aos batimentos extra-systolicos, o que é facto commum.

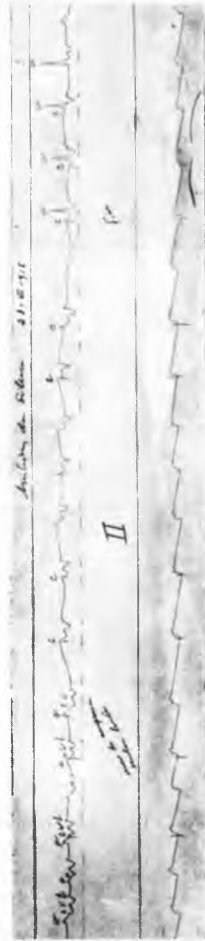
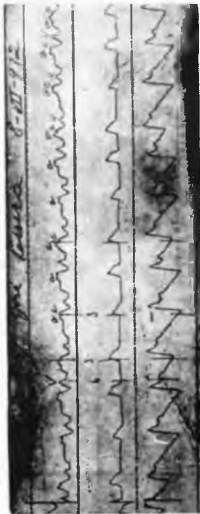
*S* é muito profundo nesta derivação o que corresponde á predominancia do V, E.

Os traçados n. 62-b e n. 62-c foram tirados na mesma sessão dos anteriores, mas em D. III.

*P* é muito mais elevado, notando-se ainda que é bifido. As ondas *PP* são rythmicas.

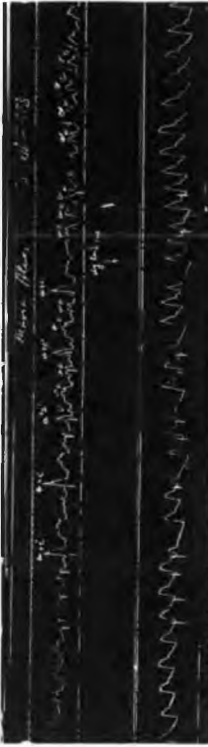
*S* é menos profundo. *T* ainda apparece invertido.

Em ambos os traçados vêm-se extra-systoles todas de origem ventricular. A ultima, tanto de um como de outro traçado, é originada no V E: as outras são originadas no V D.





Trac. n. 4 - Obs. n. 4



Trac. n. 5 - Obs. n. 6



Trac. n. 6 - Obs. n. 7



Trac. n. 7 - Obs. n. 8



Trac. n. 8 - Obs. n. 9



Trac. n. 9 - Obs. n. 10



Trac. n. 9-1 - Obs. n. 10



Fig. n. 10—Obs. n. 11



Fig. n. 11—Obs. n. 12

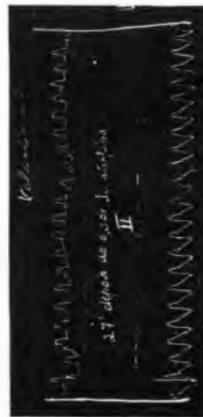


Fig. n. 11-A—Obs. n. 12



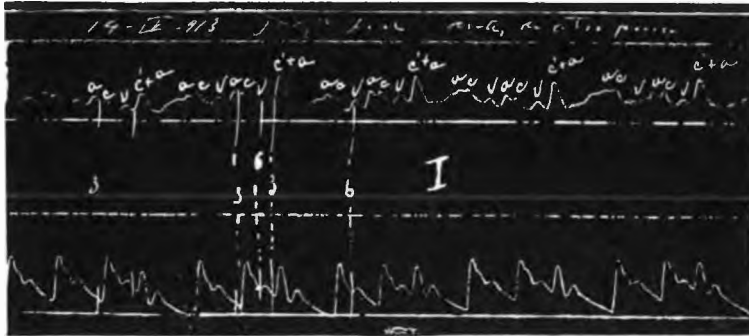
Fig. n. 12—Obs. n. 13



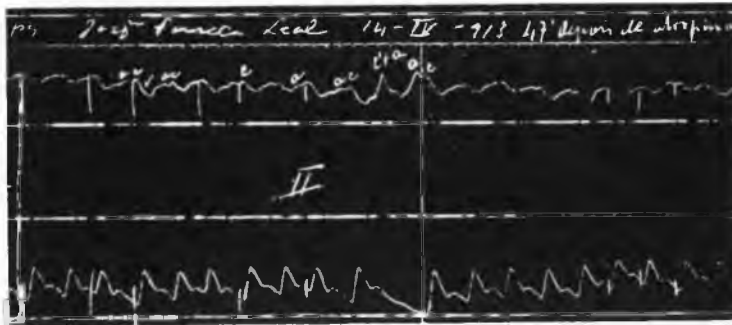
Fig. n. 12-A Obs. n. 13



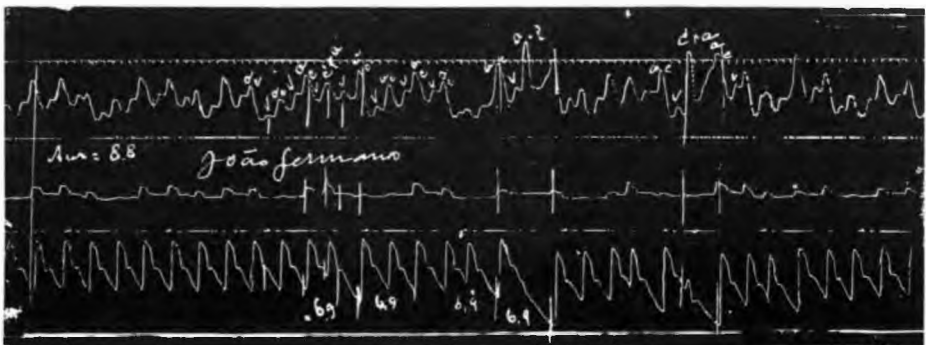
Fig. n. 12-B—Obs. n. 13



Traç. n. 13—Obs. n. 14



Traç. n. 13-A—Obs. n. 14



Traç. n. 15—Obs. n. 16



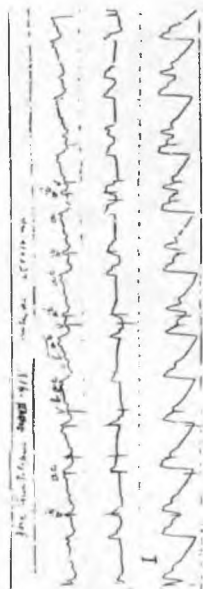
Trac. n. 14—Obs. n. 15



Trac. n. 16—Obs. n. 17



Trac. n. 17—Obs. n. 18



Trac. n. 18—Obs. n. 19



Trac. n. 18-A - Obs. n. 19



Trac. n. 18-B - Obs. n. 19



Trac. n. 19 - Obs. n. 20



Trac. n. 18-C - Obs. n. 19



Trac. n. 20 - Obs. n. 21



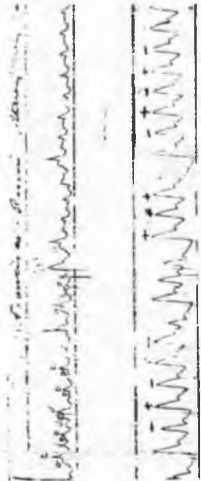
Trac. n. 21—Obs. n. 22



Trac. n. 22—Obs. n. 23



Trac. n. 23—Obs. n. 24



Trac. n. 23—Obs. n. 20



Trac. n. 24—Obs. n. 25





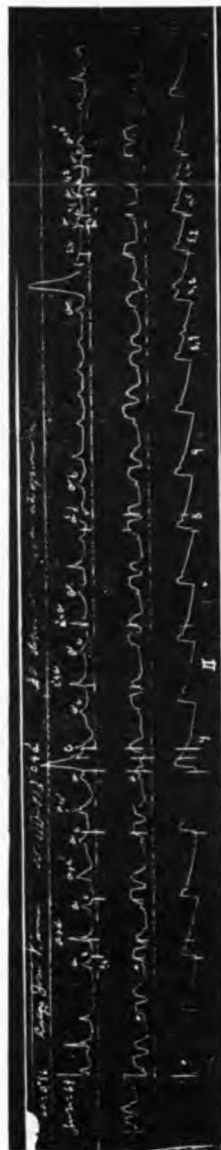
Trac. n. 26—Obs. n. 27



Trac. n. 27—Obs. n. 28



Trac. n. 28—Obs. n. 29



Trac. n. 28-A—Obs. n. 29

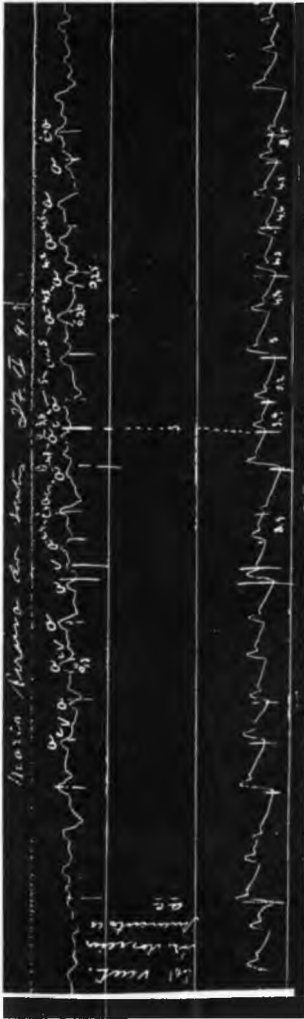
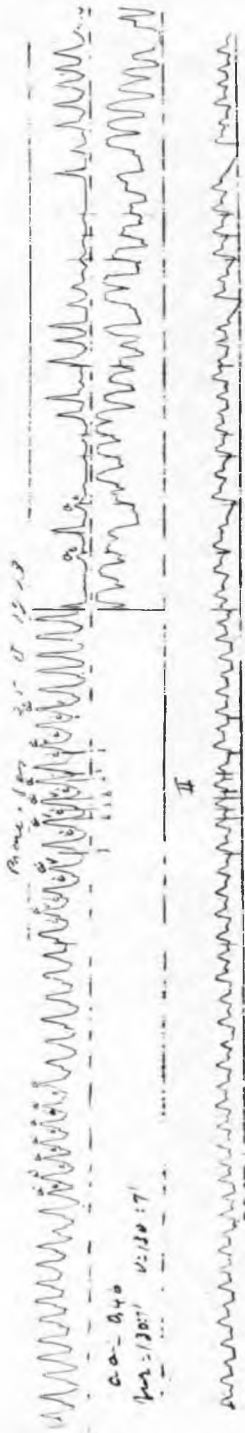
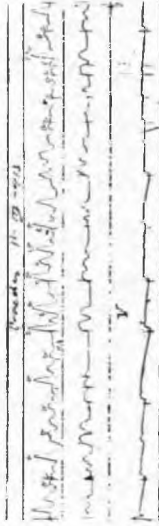
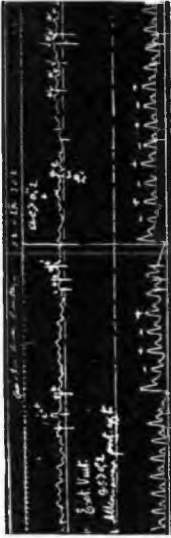


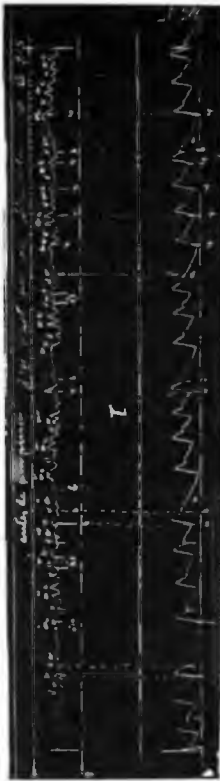
Fig. n. 29 - Obs. n. 30



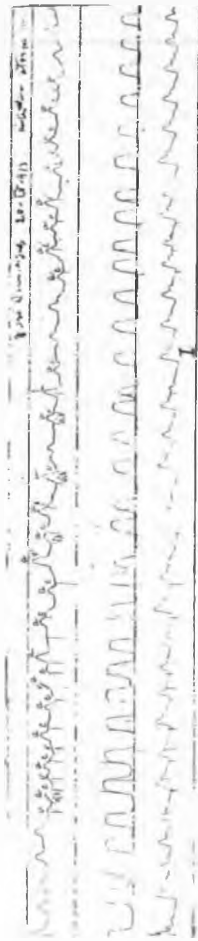
CO = 0,46  
 PPR = 1300' V: 130 : 7'



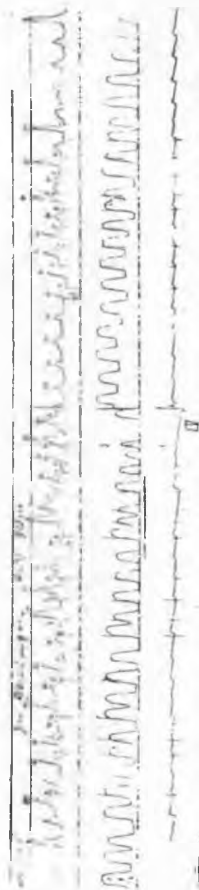
Trac. n. 32.B - Obs. n. 33



Trac. n. 34 - Obs. n. 33



Trac. n. 35 - Obs. n. 34



Trac. n. 33.A - Obs. n. 34



Fig. n. 34-A - Obs. n. 35



Fig. n. 35 - Obs. n. 36



Fig. n. 26 - Obs. n. 37



Fig. n. 37 - Obs. n. 38



Fig. n. 36A - Obs. n. 37



Fig. n. 35 - Obs. n. 29



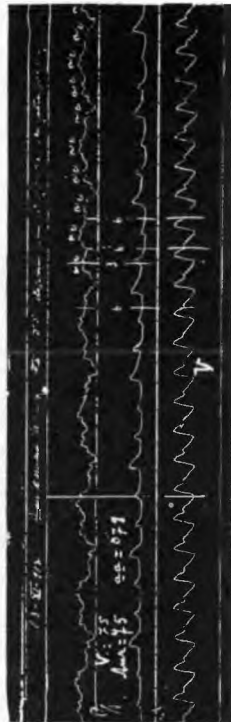
Trac. n. 38-A—Obs. n. 39



Trac. n. 38-B—Obs. n. 39



Trac. n. 38-C—Obs. n. 39



Trac. n. 38-D—Obs. n. 39



Trac. n. 39—Obs. n. 40



Trac. n. 39-A—Obs. n. 40



Trac. n. 39-B—Obs. n. 40





Trac. n. 39-C-Obs. n. 40



Trac. n. 39-H-Obs. n. 40



Trac. n. 39-E-Obs. n. 40



Trac. n. 39-F-Obs. n. 40



Trac. n. 39-D-Obs. n. 40



Trac. n. 39-I-Obs. n. 40



Trac. n. 39f - Obs. n. 40



Trac. n. 40 - Obs. n. 41



Trac. n. 40-A - Obs. n. 41



Trac. n. 40-B - Obs. n. 41



Trac. n. 41—Obs. n. 42



Trac. n. 41-A—Obs. n. 42



Trac. n. 41-B—Obs. n. 42



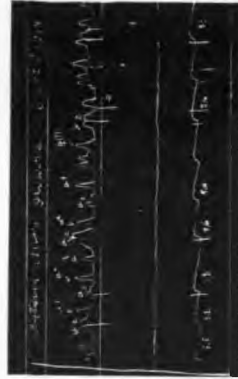
Trac. n. 41-C—Obs. n. 42



Trac. n. 42 - Obs. n. 43



Trac. n. 43 - Obs. n. 43



Trac. n. 44 - Obs. n. 44



Trap. n. 44—Obs. n. 45



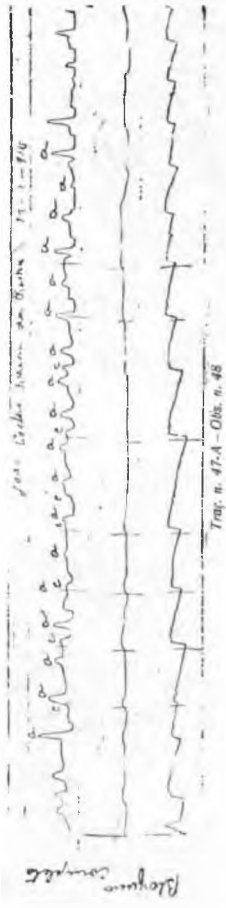
Trap. n. 45—Obs. n. 46



Trap. n. 47—Obs. n. 48



Trap. n. 46—Obs. n. 47



Trac. n. 48 Obs. n. 49





Trac. n. 48-B—Obs. n. 49



Trac. n. 48-C—Obs. n. 49



Trac. n. 48-D—Obs. n. 49



Trac. n. 49—Obs. n. 50



Traç. n. 49-A—Obs. n. 50



Traç. n. 50—Obs. n. 51



Traç. n. 50-A—Obs. n. 51



Traç. n. 50-B—Obs. n. 51



Traç. n. 51—Obs. n. 52

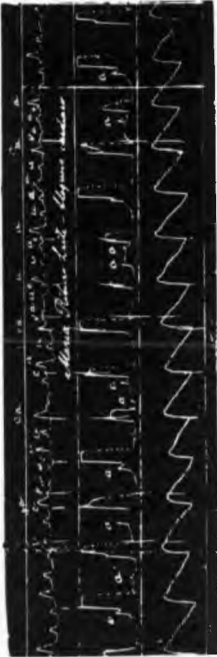


Traç. n. 51-A—Obs. n. 52





Trac. n. 51-B—Obs. n. 52



Trac. n. 52—Obs. n. 53



Trac. n. 53—Obs. n. 54

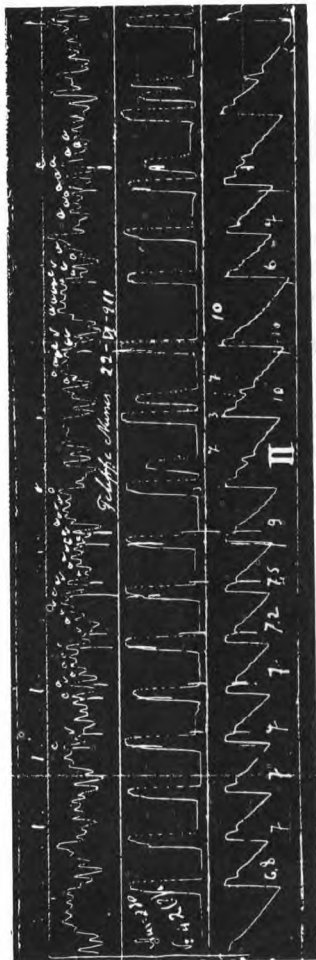


Trac. n. 53-B—Obs. n. 54

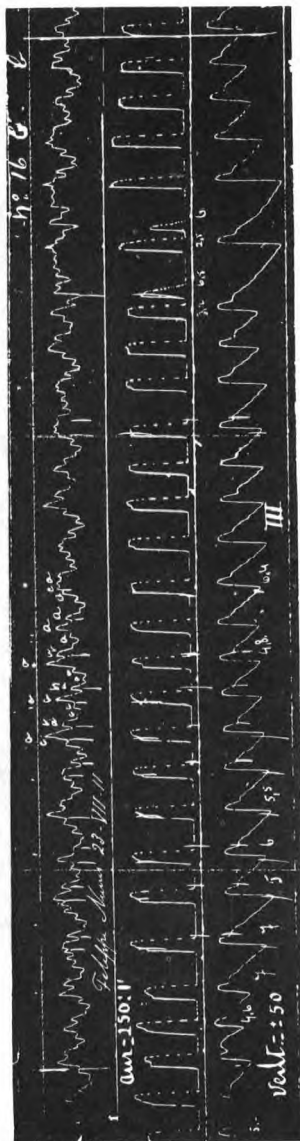


Trac. n. 53-A—Obs. n. 54

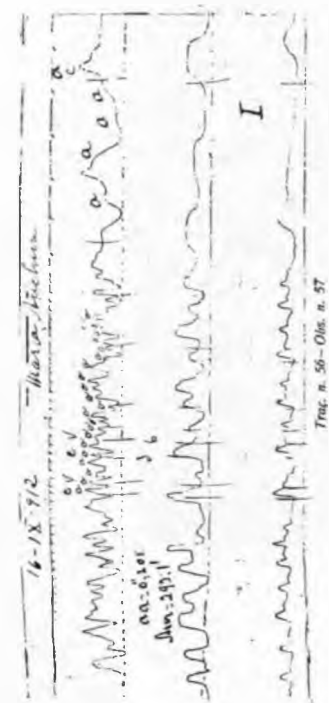




Trac. n. 55-A—Obs. n. 56



Trac. n. 55-B—Obs. n. 56



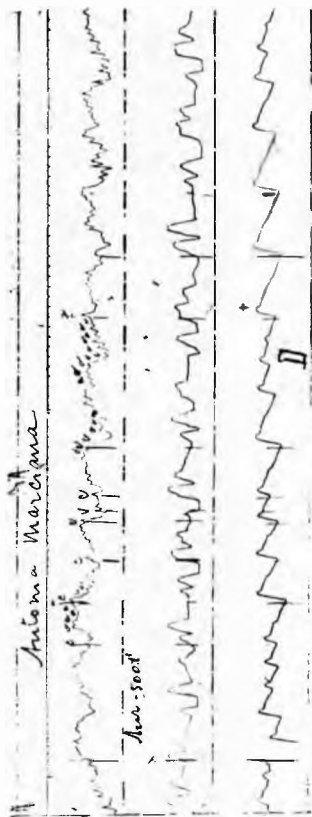
Trac. n. 56-Obs. n. 97



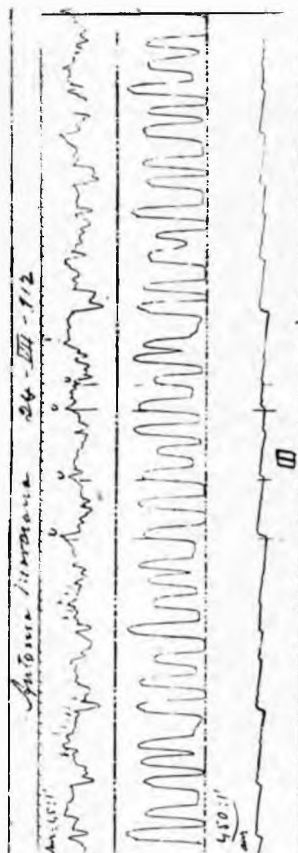
Trac. n. 56-A-Obs. n. 57



Trac. n. 37-Obs. n. 50



Trac. n. 57-A—Obs. n. 58



Trac. n. 37-R Obs. n. 58



Trac. n. 37-C—Obs. n. 38



Trac. n. 50—Obs. n. 60



Trac. n. 59-A Obs. n. 60



Fig. n. 60 - Obs. n. 60



Fig. n. 61-A - Obs. n. 62



Fig. n. 61-B - Obs. n. 62



Fig. n. 62 - Obs. n. 63



Traç. n. 62-A - Obs. n. 63.



Traç. n. 62-C - Obs. n. 63.



Traç. n. 62-B - Obs. n. 63.



# Cardiac form of American Trypanosomiasis

by

CARLOS CHAGAS and EURICO VILLELA

In the clinical picture of American Trypanosomiasis there are certain very constant and prominent symptoms which characterize the *cardiac form* of the disease. To give them firm foundation in fact and to avert the possibility of objections, our studies abound in decisive results derived from animal experimentation and human autopsies in which the constancy of the histopathologic processes and the presence of the parasites in the myocardium justify the interpretation of the principal features of the cardiac form.

In the clinical picture of this disease the lesions found in the cardiac muscle certainly represent the predominating factor; however, in a survey of the symptoms based on a large number of observed cases it is fitting to systematize the facts in two groups, one consisting of the cardiac changes of muscular origin and the other of changes associated with deficient nervous influences. These latter, which are attributable to the general pathologic processes of the disease, sometimes occur alone but usually are associated with changes of the former order. Here alterations of the cardiac rhythm occupy the chief place in the physical findings. Arrhythmia constitutes the predomi-

nant note in such cardiopathies, and in its various types are interpreted anomalies of the principal functions of the muscle. Furthermore, these types almost always succeed one another or complicate one another in the same individual. And this is not to be wondered at when one recognizes the progressive intensity and the diffusion of the pathologic process throughout the whole myocardium with its possible localizations in specialized functional zones of the organ.

For facility of description we must study the cardiac changes in the disease with the nature of the predominant arrhythmia. The functional changes of a general order, which give better ground for prognosis and so ought to form the criterion for a clinical classification, do not show appreciable variations but rather a relative uniformity in the different patients, and this prevents them serving for the basis of sharply delimited pathologic groups. Under these conditions we will study the following groups of alteration of rhythm:

1. Total tachycardias and bradycardias (of sinus origin)

2. Alterations of conductibility, manifested by

- a. delay in the conduction of the contractile stimulus (increase of the space *ac* or P. V.)
- b. partial block
- c. total block (dissociation of auriculo-ventricular rhythm with persistence of ventricular rhythm)
3. Premature contractions:
  - a. auricular extrasystoles
  - b. ventricular extrasystoles
  - c. nodal extrasystoles
4. Auricular tachysystole (auricular flutter)
5. Paroxysmic tachycardia (auricular, ventricular and nodal)
6. Complete arrhythmia (auricular fibrillation)
7. Cardiac alternations

These are the alterations of rhythm of which we have well-studied demonstrative examples. Some of them, of great frequency, indicate the affection of the organ in a very high percentage of the infected. This is true, in the first place, for the extrasystoles which are the most common of the changes of rhythm and constitute the best clinical symptom for the estimation of the endemic index of the disease. And the most frequent of the arrhythmias are those of conductivity, which among the many clinical features of trypanosomiasis represent that which is exclusively and peculiarly due to that disease. This is one of the great pathologic curiosities of the new disease entity, and in this chapter we find abundant valuable material for exemplifying and fundamenting the best theories of heart block, and for interpreting in the future, perhaps with greater certainty, the points that have remained open to discussion in this group of arrhythmias.

Other alterations of rhythm, associated like the two first with lesions of the muscle, are less common and we have only a few cases of them; in spite of this they are of value to characterize the sequence of the pathologic process and to better fundament the admitted pathogenesis. Among these are auricular tachycardia (auricular

flutter) and auricular fibrillation. Why are they less common in this immense accumulation of morbid statistics with the most varied forms of arrhythmia? Why is the auricular fibrillation especially less common when in the opinion of all the cardiopathologists it is the most frequent persistent irregularity of the human heart, represented perhaps by fifty per cent. of the clinical cases. We believe that in trypanosomiasis both are manifestations of the most advanced inflammatory processes of the myocardium and are the expression of a terminal condition rapidly followed by death. And, as a matter of fact, in the cases of this kind that we have observed up to the present time lethal termination occurred in a short time in the advanced conditions referred to.

Let us now see what are the appearances of the different forms of arrhythmia in the disease.

1. *Total tachycardias and bradycardias (sinus arrhythmia).*—The number of clinical cases of trypanosomiasis is high in which the cardiac rhythm is permanently accelerated or retarded, without the interference of accidental factors which could cause those anomalies. Usually these tachycardias and bradycardias are accompanied by extrasystoles of variable frequency; however, cases exist and are not rare in which protracted examinations do not show the presence of extrasystolic contractions, which are surely widely separated and even absent during long periods so that it is difficult to detect them. In this way the acceleration or slowing of the pulse with a regular succession of the pulsations predominates among the cardiac symptoms.

It must be emphasized that in such cases the auricles and ventricles pulsate at the same rate so that there is not here a sino-auriculo-ventricular dissociation.

How is the pathogenesis of these arrhythmias to be interpreted and how are their relations with the disease to be determined? Let us examine the clinical facts commencing with the tachycardias.

These tachycardias predominate in the female sex, and there are a large number of patients in which the number of heart beats remains permanently between 100 and 200 or more per minute with regularity in the succession of the cycles or with the presence of extrasystoles. In these cases simultaneously with the acceleration of the heart beats there occur other symptoms which indicate the pathologic processes of the disease.

Furthermore, two large systems pertaining to the vegetative life, the thyroid and the genital, which play important parts in the physiologic equilibrium of the organism, show appreciable anomalies which are manifested by constant or very frequent syndromes in the patients of this group. The thyroid is almost always hypertrophied and the generative functions show marked changes which are expressed by intense dysmenorrhea with predominance of metrorrhagias. However, symptoms of hyperfunction of the ovaries constitute the principal genital syndrome, in which the considerable increase of the catamenias and the appearance of supernumerary menstrual periods characterize the functional derangement of the ovaries.

As regards the thyroid the facts are more complicated and the majority of the patients represent types of dysthyroidism with almost constant predominance of glandular hypofunction, but with isolated features of hyperthyroidism.

From this anomaly there must result physiopathologic consequences which are associated with either the function of one of the systems or with the disturbance of equilibrium in their interaction. Does the tachycardia observed constitute a part of such consequences? And does it indicate a hyperthyroidism? We must report that in men tachycardia is rarely observed although the anatomic alterations of the thyroid are of extreme frequency, and this indicates with all certainty the influence of the female genital apparatus in its mechanism. If the hypothesis of an endocrine influence on

the chronotropic function of the heart muscle be admitted, and its importance even exaggerated, it would still remain to determine the exact process by which that influence is exercised in the cases we are discussing. Is there an increase in the tonus of the sympathetic attributable to the functional disturbance of the thyroid, and in consequence the acceleration of rhythm? But we must observe that in the cases of this kind, at least in the majority of them, there is found ovarian hyperfunction, manifested by its classical symptoms. Now, in accordance with the modern doctrines the ovarian hormone exerts a depressive action on the sympathetic, and this fact may contradict the interpretation just formulated. However, in spite of this, in the tachycardias observed we are enabled to exclude extracardiac interferences of a nervous nature associated with the endocrine processes. In the first place the sinus region can be attacked by the pathologic changes involving all the myocardium, and from this would result a greater excitability of the node of Keith and Flack. This by itself is capable of either causing the increase of the contractile stimulus (and in this case the tachycardia would be of intramuscular origin) or of modifying too much the normal influence of the sympathetic, in this way occasioning the acceleration of the heart beats. Furthermore, and in the second place the possible interference of the suprarenal in these chronotropic changes must be admitted, since this is a frequent site of localizations of the parasite and of histologic changes, and its functional disturbance may act upon the cardiac rhythm.

And even this is not all of the difficulties in the interpretation that we are seeking, since those arrhythmias may be independent of extracardiac nervous factors and may indicate only the weakness of the muscle, thus representing the functional manifestation of the pathologic processes found there.

The complexity of the subject is evident and only protracted investigations can

later define the exact nature of the chronotropic disturbances in this disease, whose complicated pathology at times forms a decided obstacle to the interpretation of certain symptoms.

As regards the bradycardias of sinus origin we cannot escape the same lack of decision in attempting to interpret their mechanism. Do they indicate extracardiac influences in the form of deficient stimuli of the endocrine organs on the nervous apparatus that regulates the chronotropic function of the organ? Or do they rather indicate a disturbance of cardiac origin and manifest the weakness of the altered muscle? It should be emphasized that in these cases of bradycardia, as in the former case, the insufficiency of the organ becomes appreciable in all of its symptoms, which in a way may give a basis for the last hypothesis; far be it from us, however, to argue on this subject which should be reserved for later explanations. But we must refer to its predominance in males and this is an important factor to be considered in the necessary pathologic interpretation. Us ally these bradycardias, as well as the tachycardias, are accompanied by extrasystolic contractions; cases exist, however, in which they constitute the only anomaly of rhythm.

The slowness of the pulse is very variable, oscillating in the vicinity of fifty beats per minute and is rarely seen below that figure.

Now let us pass to consider the arrhythmias that are indubitably related to the lesion of the myocardium. In the multiplicity of their varieties and in the frequency with which they are seen in nearly all of the clinical cases, these express a pathologic condition that belongs exclusively to this disease and they show the greatest curiosities in this new chapter of human pathology.

2. *Alterations of conductivity.* — The most curious and most characteristic aspect of the cardiac affection is that furnished by the alterations of conductivity, seen in all its phases of evolution from its slightest

grades, which are manifest by simple delay in the conduction of the contractile stimulus from the node of Keith to the ventricle, up to complete block with independence of the sino-auricular and ventricular rhythms.

The number of clinical cases with this symptom that has already been verified is considerable, and we may say with all certainty that the knowledge of American trypanosomiasis in this particular has opened a new field in cardiac physiopathology with valuable indications, in which to the abundant concrete facts there is added the appreciable advantage of a known etiologic unity. In other diseases these alterations have been found; in none, however, with the frequency here recorded or with the manifold aspects and stages of development that can be encountered in trypanosomiasis. To such an extent is this true that we might characterize this entity as the disease *par excellence* of alterations of rhythm and especially of slow pulse.

We have found these alterations in all epochs in life, including even children of eight years of age, and here they do not constitute an appanage of advanced years, as is the rule, but depend exclusively upon lesions of the primitive cardiac bundles. These regions are attacked by the diffuse pathologic processes characteristic of trypanosomiasis as much as the rest of the muscle; however, perhaps on account of their anatomic differentiation and greater functional importance there seems to be in these regions a preponderance of those processes which are manifest in the alterations of rhythm that we are discussing, and in others associated also with anomalies of the primitive bundles.

In the beginning the alteration is shown by the increase of the spaces *ac* and *PR*, which indicates the delay in the passage of the contractile wave through the normal paths of propagation. The increase of *ac* in many of our tracings reaches 0.6 and in rare cases has exceeded that time. The cardiogram and the radial tracing are sometimes regular; in the majority of the patient

however, the occurrence of extrasystoles comes in to complicate the arrhythmia and make the pulse irregular. In the jugular tracing the height of some or all waves constitutes a frequent anomaly and is attributable to the fusion of the ventricular wave of one cycle with the *a* wave of the following cycle. The number of cardiac pulsations depends on the sinus rate while the passage of the contractile waves is taking place and is not influenced by deficiency of conductivity.

In the next later phase of arrhythmia partial heart block appears, indicated at first by the periodic and spaced failure of transmission of some of the contractile waves and later by the greater frequency of the interrupted waves with establishment of a relation between the number of auricular and ventricular systoles (usually this relation varies between 3:1 and 2:1).

The immediate reason for the appearance of spaced failures of transmission of the systoles in the cases of increase of the space *ac* is variable and could only be appreciated by an analysis of the tracings. Often those failures indicate exclusively the exhaustion of the conductivity and no other factor is of influence; frequently, however, the gradual delay in the transmission of the systoles, causing the delay of the refractory phase of the ventricle, renders ineffective contractile waves which otherwise would be effective and could complete the cardiac cycle. And still other factors may intervene here. The same reasoning is applicable to the most frequent alternation of the relation of 3:1 to that of 2:1, or vice versa, and only concrete cases lend themselves to explanations in this way.

The last stage of these chronotropic alterations is that of complete block with a permanent idioventricular rhythm. We already have a large number of cases of this group, all more or less uniform in their clinical manifestation and in the course of their symptoms. When one considers the etiologic unity of the syndrome and takes

into account the short space of time that has sufficed for us to collect so large a number of observations in a scattered population, the high scientific interest of this chapter of cardiac pathology becomes abundantly evident.

The number of radial pulsations in cases of complete block oscillates in the vicinity of thirty and sometimes reaches, but rarely exceeds, forty. We have seen a rate below the first figure in some patients, almost always on taking more or less fatiguing exercise. And the progressive diminution of the pulsations to five per minute was observed in one case of death from exhaustion of conductivity.

In some patients it has been possible to accompany the progressive evolution of the arrhythmia from its commencement, with at first only a delay in the conduction, followed by the periodic and rare failures in the passage of the wave, and then the establishment of a fixed relation between the complete cardiac cycles and the blockades, and finally the complete block and consequent presence of the true ventricular rhythm. It must be noted that this last condition is the most persistent and the others represent in this disease only transitory passing phases of the ever advancing process. Some of our patients with complete block have survived the arrhythmia for a considerable period of time; in the majority of them, however, death has occurred as the result of the affection.

Among the most notable characteristics of the tracings in these cases is the frequent irregularity due to the presence of extrasystoles. And, indeed, the heterogeneous pulsations of ventricular origin form a symptom frequently preceding the disturbances of contractibility, which indicates previous changes of the whole muscle or of the primitive bundles scattered through it and localized later in the conducting regions. The simultaneous tracings of the jugular pulse, heart beat and radial pulse show here variations, all occurring more or less along the

general lines already known in similar cases of whatever etiology. Only the study of the concrete facts could furnish interesting pathognomonic data. Other subjective and objective symptoms of the cases of block are of great value; however, let us reserve them for later explanation and pass now to the study of the extrasystoles.

3. *Extrasystoles.*—The function of excitability is attacked in the majority or perhaps in all of the chronic cases of American trypanosomiasis. The patients with extrasystoles are almost counted by the number of infected, and such is the frequency of the symptom that we use it with profit as the best factor for estimating the endemic index of the disease.

Extrasystolic contractions are seen from the least advanced ages to old age and the number of children in whom we have found this alteration is quite high, and this is also a condition peculiar to trypanosomiasis. However, they are not found in the acute cases of the disease in spite of the intense lesions of the myocardium in the initial phases of the infection when the parasites are found in great abundance in the heart muscle.

It is clear from this that the extrasystole indicates rather a process of diffuse myocarditis and is more closely related to fibrous changes in the muscle than to the acute inflammation that is found in the early stage. As regards its origin these heterogenic pulsations can be referred to the ventricle, to the auricle and to Tawara's node; here, however, as is general for this symptom, the ventricular extrasystoles predominate and are observed in a very high percentage relatively to the others. The auricular extrasystoles are somewhat rare, also those of nodal origin.

The inconstancy of the symptom in some cases should be emphasized, and this often makes its observation difficult and may lead to wrong conclusions from its absence. Some factors, whose intervention must be profited by in doubtful cases, especially in-

fluence its appearance. In the first place is the attitude; the extrasystoles are frequent principally in the dorsal decubitus, and many patients who show regularity of the pulse in the vertical position present extrasystolic contractions when lying down. Next come effort, fatigue and emotion. Often we only succeed in finding the symptom by causing forced movements of the patient or by producing sudden emotions. And in spite of the interference of the factors referred to the individuals are not rare in whom the extrasystoles are periodic, and only appear from time to time, with intervening phases of regular rhythm.

The frequency of the symptom in different patients or in different phases of the same case is very variable. Sometimes the extrasystoles are separated and only appear at long intervals in the tracings; others, however, present themselves with great frequency, being repeated in every cardiac cycle or two in the same cycle, giving the tracings the classic appearance of bigeminism and trigeminism.

It is of greater importance to note the prolonged sequence of extrasystoles with absence of compensating rest between the interposed beats, present in the beginning and end of the group, and this is characteristic of the crises of symptomatic paroxysmal tachycardia in this disease. We have various observations of this symptom which show the occurrence of the attack at the moment when we were taking the tracings; however, it is possible to judge of its frequency from the histories given by the patients with extrasystoles, who, as a rule, refer to transient crises of palpitation with rapid beating of the pulse and appreciable and very inconvenient contractions of the heart.

Taking into consideration the moment of the diastolic phase of the cycle in which the extrasystolic contraction appears, we must emphasize here the presence of interpolated extrasystoles in many cases. Relatively rare in the alterations of excitability

in general, these are here somewhat common, indicating the exaggerated irritability of the heart muscle. No common description of the tracings of extrasystoles would be possible, and in each one of them we find various factors which show the extreme variability of this symptom and its frequent association with other alterations of rhythm. We here show some very demonstrative analyses of tracings.

The subjective symptoms that occur in the course of this alteration of rhythm, or consequent upon it, are of decided interest and will be referred to in the following paragraphs.

4. *Auricular flutter.* The alterations of rhythm manifested by auricular flutter and auricular fibrillation are among the rarer observations, but are of the highest scientific interest. We have various cases with alterations of this nature and in them the essential characteristics of these forms of arrhythmia are well shown. Auricular flutter has been observed in various degrees of intensity with the number of auricular contractions varying between one hundred seventy and five hundred per minute. This last figure is one of the highest yet registered in the medical literature and was seen in a case that soon passed to the condition of complete arrhythmia. The number of auricular waves transmitted to the ventricle has always been variable in the different patients that we have observed, and no fixed relation has existed between the rhythm of the auricle and that of the ventricle within the limits of the tracings. This has given rise to irregularity of the radial pulse and this fact also shows the high grade of heart block of the cases of flutter in this disease.

Extrasystoles are also a somewhat frequent simultaneous occurrence in the cases that we are discussing, and their presence also gives rise to a greater irregularity of the cardiograms and of the radial pulse.

Some of our patients exemplify the transition from flutter to auricular fibrillation, and

other cases show intermediate phases between the two alterations of rhythm.

6. *Complete arrhythmia.* The observations collected on complete arrhythmia have been relatively small in number considering the high incidence of changes of the heart rhythm in this disease. The cases investigated occur in more or less the classic condition of this syndrome, as can be seen from a study of the tracings. We see ventricular venous pulse with waves of variable appearance, complete irregularity of the radial pulse and of the cardiogram, and it is sometimes possible to see in the jugular tracing small undulations which indicate the fibrillar state of the auricle.

The two last forms of alterations of rhythm without doubt express the greatest intensity of the pathologic processes of the myocardium in the disease, and also indicate localisations of those processes in the auricles, whose irritability becomes thus manifestly augmented even up to absolute inefficiency of the respective systolic movements.

From the beginning the affection of the myocardium is most intense in the ventricles as is well manifested by the extrasystoles originating in these regions. And when the alterations of rhythm indicate marked lesions of the auricles the prognosis becomes grave, as is shown by the termination in death within a short time of all our cases with auricular flutter and fibrillation. And, on the other hand, we must emphasize the relative scarcity of observations of these two arrhythmias, a fact which is evidently at variance with the constant intense lesions of the heart muscle and with the great number of other alterations of rhythm. On the best of grounds we believe that the rarity of these arrhythmias is only apparent as they are difficult to be detected in clinical investigations on account of the extreme gravity of their prognosis. The patients affected with them survive only a short time or remain in extremely serious condition; and as they are kept to their houses they escape the oppor-

tunity of medical observation, under the conditions under which our work was done. Another interesting thing with regard to the cases of auricular fibrillation is the absence of valvular lesions, since these lesions, especially of the mitral, are the most prominent features in the present medical literature on this chapter of cardiopathology.

**7. Alternation.** Alternating pulse figures in many of our observations accompanying various of the arrhythmias referred to. Its greatest frequency is observed in the cases of extrasystoles where it characterizes the post-extrasystolic alternation and where it almost always represents a transitory condition, disappearing after a few cycles of dominant rhythm.

The alternation is rarely observed as an isolated symptom, and from what we have observed we cannot establish a relation, in the cardiac form of the disease, between this symptom and any certain prognosis of great gravity

#### **General symptomatology of the cardiac form.**

Although extremely variable in the different patients the clinical symptoms of the affection of the myocardium in trypanosomiasis can be considered in a joint description, leaving aside the details and using only the principal facts or, rather, those that are repeated with the greatest frequency in the manifestation of the cardiac form.

The symptoms of insufficiency of the organ occupy the first place and are indicated by their usual features: low arterial tension, visceral congestion, dyspnea, fatigue on exertion, edemas, etc., all expressing the progressive exhaustion of the heart's activity. Of these symptoms the edema deserves special mention as regards its appearance.

Even in the cases of most intense affection of the myocardium we rarely find here the extensive infiltrations seen in Bright's disease. The edemas in these cases are relatively slight, doubtless on account of the

absence of renal changes, and on account of this and the intense toxic conditions the origin of the infiltration in this disease is essentially limited to the weakness of the heart muscle. The great generalized infiltration is only observed in some relatively rare cases of cardiac asystole. And even at the time of the death agony with progressive weakening of the myocardium the edema is not present to the extent of that of renal origin.

As a physical sign of great frequency we must refer to the increase in volume of the heart. This sign is observed in any of the groups of the arrhythmias referred to, and sometimes indicates the hypertrophy of the muscle and at others the dilatation of its cavities or the two conditions simultaneously. We must also refer to other cardiac signs, such as the murmurs of relative valvular insufficiency, the obscuring of the heart sounds, especially of the first sound, the alterations in intensity and amplitude of the apex beat, etc.

Other cardiac and circulatory physical signs occur with frequency and ought to merit attention. But let us consider some of the more characteristic subjective symptoms, especially those directly related to the different forms of arrhythmia or, better, to the lesions of the myocardium.

*Avexame* (anxiety, agony, *angor animi*). This is the expression by which the patients characterize subjective phenomena, doubtless of circulatory origin, which figure in the history of numerous clinical cases whatever be the form of the arrhythmia. There is no uniformity in the facts included under this denomination, and it would therefore not be possible to refer them to a single origin. The patients indicate in various ways the subjective phenomena that they suffer which constitute the "agony." Some complain of precordial anxiety, of a sense of constriction originating in the epigastrium or the precordium and ascending to the throat, where it is most intense and causes phenomena of dyspnea and oppression frequently followed by fainting and



transitory dizziness. Others refer to a condition of general *malaise*, with unpleasant perception of the heart beats, rapid or slow, and painful sensations in the epigastrium and larynx accompanied by respiratory difficulty, etc. Finally, a large number of patients only complain of the "agony" without being able to define or localize the sensations that constitute it.

In any case, what is the exact pathognomonic value of this expression? Must we find a relation between it and some definite cardiac mechanism, and so find its true pathologic interpretation? Certainly not. "Agony" means nothing to the student of symptomatology but everything to the patient. This word includes the most varied sensations, all of circulatory origin but without the uniformity necessary for including them in a joint definition. No doubt can exist with regard to the relations between such phenomena and the processes of myocarditis and the various forms of arrhythmia of the disease. The «agony» is no nosologic novelty; it only reproduces here on a large scale subjective symptoms that are well known in cardiopathology and are associated with the different cardiac arrhythmias.

In this disease those sensations are often related to the extrasystoles and indicate the circulatory results of the compensatory pause, either alone or associated with an unpleasant perception of the extrasystolic beating. They may further be due to the crises of symptomatic tachycardia, to the alterations of conductivity, and to the other arrhythmias observed. And even this is not all of the pathologic conditions of "agony", that is, of the more or less painful sensations referred to by the patient. We believe in the interference of lesions of the intracardiac sensory nerves and are planning investigations to clear up this point. And, furthermore, we must add that "agony", or the sensations that correspond to it, is often complained of in the absence of appreciable arrhythmias.

Palpitations form another symptom of great frequency in the cardiac form of the disease. They occur almost always in crises of short duration, appearing and disappearing suddenly, and they subject the patient to the most painful sensations. The palpitations are not always related to the accelerated rhythm of the heart; often they appear with a normal or even diminished number of heart beats and radial pulsations. This symptom expresses the unpleasant perception of the heart beats, and for this very reason is not related to the various types of arrhythmia but to the anatomic processes that determine them. The palpitations in the patients that we have observed come on without any determining cause, when they are in repose or in motion, excited by slight exertion or by sudden emotions. They also disappear without any immediate cause.

The characterization of the symptomatic paroxysmic tachycardia is clear, and is so much the more admissible since it has been possible in some crises of tachycardia to detect in the tracings the beginning or the end by an extrasystole.

Faintness forms another symptom of great frequency, complained of in various degrees, sometimes limited to simple transitory obscurity of vision and at other times more intense and accompanied by vertigo with loss of consciousness. In any of the forms of arrhythmia this symptom is observed, but its greatest frequency is related to the circulatory changes caused by extrasystole. In addition to the faintness syncopal and convulsive attacks occur as nervous symptoms of the cardiac form. These may be observed in various of the arrhythmias, indicating the deficiency of irrigation of the nervous centers caused by the arrhythmia. However, such symptoms are better characterized in the alterations of conductivity and here complete the Stokes-Adams syndrome.

In the patients with heart block the nervous symptoms are very frequent in any

of the phases of the arrhythmia, in the earliest as well as in complete block. And here, with the great number of cases that we have, we cannot confirm the greater intensity of such symptoms in the phases that precede the establishment of the idio-ventricular rhythm. Vertigo, syncopal attacks and convulsions have been seen in patients with partial and total block, perhaps in a little larger number of the first but in all stages of the arrhythmia.

At this point it should be noted that the number of ventricular beats in cases of complete block undergoes frequent variations, which are doubtless related to the alterations in excitability of the muscle. From forty pulsations to the minute, and sometimes more, the rate of the idio-ventricular rhythm passes to thirty or even less, and this may explain the frequency of nervous symptoms in cases of this kind.

Other symptoms could be given here if we wished to glean them from the great number of observations of the cardiac form that we have. We prefer, however, to at once treat of other subjects.

#### Course.

As regards the clinical course of the cardiac form we must state that this is the type of the disease that occasions the greatest mortality.

The death rate in the cardiac form is relatively very high; in spite of this, a large number of cases remain in a state of tolerance for many years, capable of carrying on their work, although the insufficiency of the heart is more or less marked. According to our observations, this can be found in nearly all forms of arrhythmia except those of flutter and auricular fibrillation, the prognosis of which we consider very grave and we do not believe that they can long survive. In a general way we can state that the course of the cardiac affection in this disease is progressive. Here there is no possibility of regression and the patients proceed more or less rapidly to a lethal termination.

#### Death from the disease.

##### SUDDEN DEATH

Sudden death is extremely frequent in the regions of endemic trypanosomiasis. We have had the opportunity of seeing it in several cases of the cardiac form at the place where we were carrying on our work and its frequency is made more impressive by the unanimous reports of the inhabitants of such regions where a large number of the families mourn the sudden death of one or of various members. The individuals frequently die in the fulness of their youth and in an apparent healthy condition during the phase of tolerance of the cardiac affection. Many of them die while engaged in their usual work without any immediate cause to explain the occurrence; but others die at the moment of an extra exertion, or of fatigue, or of some other accident that is capable of exhausting the deficient energy of the myocardium. Facts of this kind are numerous and plainly show the intensity of the pathologic processes of the disease. We do not know of another condition in human pathology that causes sudden death in so high a proportion of cases as does American trypanosomiasis.

What is the exact mechanism of this death? Can we determine it with certainty in a way to cover all of the facts? And will it be the same for all of the occurrences of this order? In the explanation of this mechanism we must note in the first place that sudden death is observed in any of the forms of arrhythmia, which in a way renders its exact interpretation difficult. On the other hand we must remember that usually the patients show different forms of arrhythmia simultaneously and that cases are rare that have one form of rhythm exclusively. And if this is so, the unity of that mechanism must be admitted once there is recognized the occurrence of the fact in one of the most frequent arrhythmias. Now, of these, arrhythmia by extrasystole is doubtless that which is repeated in the greatest number of patients associated with other

forms of alterations of rhythm. Can sudden death in the disease depend upon the extrasystoles and upon these exclusively? We must remember that the compensatory pauses of the extrasystolic contractions and their inefficiency in the propulsion of the blood certainly cause profound circulatory embarrassment that frequently determines the occurrence of faintness, vertigo, loss of consciousness and syncopal attacks, etc. In this disease, as our accumulated mass of observations on the heart amply demonstrate, the alterations of excitability of the myocardium are profound, and as a result extrasystoles occur sometimes very frequently, repeated two or three times in the same cardiac cycle. Hence in many cases profound circulatory alterations intervene in the nervous centers of the myocardium itself, and these may explain the sudden death. This is an hypothesis.

There at once occurs to us another hypothesis, also based on fact and perhaps more in accordance with cardiac physiopathology. Auricular fibrillation has been found in this disease and we believe it is not a rare process although relatively less frequent. While limited to the auricle this alteration does not impede the circulatory efficiency; but propagated to the ventricle, as it may be, there soon occurs a failure of the circulation and as a direct consequence rapid death. Is this true in the cardiac form?

Let us discuss it briefly. The frequency of ventricular extrasystoles and their repetition two or three times in the same cycle express an irritability of the ventricular myocardium, a condition very near to that produced experimentally and indicated by a fibrillar state of the muscle. One degree further in the pathologic process and the excitability of the ventricle will perhaps reach a condition similar to that of the auricle, with the terminal failure of the rhythm. Moreover, we have the opportunity to exhibit tracings in which the ventricular extrasystoles, up to seven in number and all

abortive, are repeated in the same cardiac cycle. The extrasystolic contractions here are so weak that they look like simple tremors of the muscle and are completely useless in the circulatory mechanism.

We must at once refer to MacWilliam's hypothesis which has formed the basis for our argument and in which sudden death in intense disorders of rhythm would be explicable by fibrillation of the ventricle.

#### DEATH IN AGONY (MORTE AONICA)

Here with greater frequency the essential fact is the progressive insufficiency of the myocardium from which asystole results. This insufficiency is principally of cardiac origin, and the renal apparatus, whose functions are little if any affected in this disease, does not partake in its occurrence. In this way the greater number of patients of the cardiac form die, in acute or chronic asystole, from rapid dilatation of the ventricles, and others die from progressive exhaustion of the muscle.

Another aspect of death in agony is observed by the diminution of the idio-ventricular beats, with long diastolic pauses. We have observed one case of this kind in which the ventricular rhythm fell slowly to the minimum of five pulsations per minute or with diastolic pauses of twelve seconds.

These are the commonest conditions of death in the cardiac form.

We have only considered the facts of greatest frequency and have left aside other occurrences such as fatal accidents in children with symptomatic tachycardia, deficiencies of conductivity with partial block, profound alterations of contractibility, etc. Death may here result from various conditions aside from those most frequent ones, as is not difficult to understand when we know the intense lesions that attack the muscle.

#### Influence of atropine on the alterations of cardiac rhythm in the disease.

The results of the experiments performed by one of us relative to the action of

atropine on the arrhythmias of the disease have been very interesting. As the result of a large number of cases we have concluded that the dromotropic action of that remedy is very marked and that its habitual chronotropic action is very small and even unappreciable in many cases. Here in some way there occurs the physiologic dissociation of the fibers of the vagus, and the atropine acts predominantly on those that interfere in the conductivity of the cardiac muscle.

Several cases of complete block, others of partial block and many of extrasystoles were the subject of the experiment.

In complete block the dromotropic action of the remedy was nil and the independence between the sino-auricular and ventricular rhythms remained unaltered. In the same cases the chronotropic action made itself felt very slightly, and often in a negative sense, that is, by causing the paradoxical effect of diminishing the number of beats of the auricle.

The experiments relative to partial block were of greater interest. In this case the elective action of the atropine on the conductivity was notable. In the majority of the experimented cases the remedy regulated the rhythm, that is, normalized the deficient conduction. The chronotropic action was unappreciable or at times acted in a negative sense, diminishing the number of auricular beats.

How is the restoration of conduction by atropine in the cases of heart block to be interpreted? Must the nervous origin of the alterations of conductivity be admitted here? No. The muscular nature of such alterations is clear and is demonstrated by the direct proof of the lesions of the myocardium. Furthermore, the cases of complete block, which represent only a more advanced degree of arrhythmia and whose pathogenesis is identical to theirs, was not modified by the action of the atropine, which excludes the entirely nervous nature of the disturbance of rhythm.

No doubt could exist about the only possible interpretation of these results. The lesions of His' bundle make it more excitable and give rise to the increase of physiologic tone of the vagus with the consequent alterations of conductivity that can be corrected by atropine. If these lesions were more intense, the atropine would not act in the same way, for there the block is already independent of the nervous action and is associated exclusively with the pathologic process of the muscle.

Moreover, the influence of anatomic changes of the conducting bundle on the inhibiting effects of the vagus is demonstrated in the experiments on the action of digitalis, although in a sense antagonistic to that referred to the action of atropine.

According to Mackenzie, digitalis exerts no action on the conductivity of normal beats, but with the presence of lesions of the muscle that remedy, even in a therapeutic dose, increases the time of conduction of the sinus stimulus to the ventricle, eventually producing partial block. We know of no case reported of total digitalis block in man, and therefore the importance of one of our cases increases in which the action of crystallized digitalin determined the appearance of a total block with the nervous symptoms of the syndrome. When the use of the remedy was suspended, the total block was transformed into a partial one, and the radial pulse rose from 35 to 50. Simultaneously the nervous symptoms disappeared and other symptoms associated with the block diminished. However, in this case the action of the digitalis caused a considerable increase of the vagus tonus on the injured His' bundle. When the use of the remedy was stopped, the altered dromotropic function returned to its former condition.

It is, without doubt, less easy to interpret the paradoxical effect of the atropine on the chronotropic function, especially appreciable in the cases of partial block. Similar facts are reported in the medical literature in cases of alteration of heart rhythm; but

in these cases there is a lack of acceptable interpretatious, nor do we possess any facts that can serve as a basis for hypotheses that can explain that phenomenon.

Although our experiments were performed on a large number of cases, we can state nothing decisive in regard to the influence of atropine on the extrasystoles. We can state nothing from the occurrence of negative cases which indicate the absence of any action of the remedy beside others in which the rhythm was regulated. Furthermore, the inconstancy of extrasystolic beats is well known, as they often disappear for long periods even in clinical cases in which their frequency is greatest.

#### Allorhythmias.

In the tracings of the cardiac form of the disease we have found anomalies of rhythm that are repeated regularly and periodically, thus giving uniform appearances which can be grouped under the denomination of allorhythmias. Various factors enter into their origin and hence the principal interest is trying to recognize the conditions that determine them.

The most characteristic of such appearances are the bigeminism and trigeminism that may result in the same case or in different cases from differences of cardiac rhythm, isolated or combined.

The bigeminism usually results from extrasystoles which are repeated in all the cardiac cycles and the trigeminism from two extrasystolic contractions; further, both the appearances may depend upon alterations of conductivity or upon these associated with extrasystolic contractions. Only the analysis of each tracing in concrete cases can determine the relations between the allorhythmia and the facts that cause it.

Aside from these we have met other appearances of allorhythmia in which the irregularities are periodic and associated with different conditions, such as auricular fibrillation, and the interposition of extrasystoles which succeed one another regu-

larly. Such facts are exemplified in some of our tracings and their semiology can there easily be seen.

The cardiac form of the disease being thus described in its essential outlines, the interest of this new chapter of human pathology is evident and the great pathologic curiosity of the new trypanosomiasis in this clinical phase becomes apparent. It is clear that the subject is far from being exhausted in this first summary description of the cardiac form; there is much here for further investigation in the interpretation of the symptoms and for an exact knowledge of other cardiac conditions of the disease.

Aside from the present clinical observations the description here written is based on the works of pathologic anatomy and histology begun by the lamented Gaspar Vianna and completed by our eminent friend Professor Bowman C. Crowell and our companion Magarinos Torres.

The clinical observations that have been presented represent a small, selected, number of the large group of cases that have been studied. However, by the uniformity of the cardiac syndrome made manifest by them, they show the etiologic unity of the morbid process localized in the cardiac muscle.

This condition of the disease, in which cardiac symptoms predominate over all others, is generalized in the zones of endemic trypanosomiasis, and it is there observed with a maximum intensity and extension, thus forming the clinical characteristic *par excellence* of the American trypanosomiasis.

The certainty of the etiology of all the clinical observations here presented cannot be contested, although in many of the patients neither the parasitologic diagnosis nor the necroscopic proof has been made.

In the cases in which necropsy was possible, already a considerable number, the symptomatology was well studied and was in every point identical to those here reported. This assures with absolute certainty and irrefutable scientific precision the etio-

logy and pathogenesis of the numerous clinical cases of the cardiac form that we possess. Furthermore, the localization of the parasite in the heart muscle is a constant occurrence in the infections by the *Trypanosoma cruzi* not only in man but also in laboratory animals as well.

On the other hand the more recent histopathologic studies of Dr. Crowell show lesions that are considered by him as characteristic of the action of the parasite on the myocardium in the chronic process.

It may also be stated that the studies of Dr. Crowell have shown well localized lesions in the primitive cardiac bundle, which explains the anomalies of rhythm shown by the physical examination.

#### Observation no. 1.

*Cardiac insufficiency. Total bradycardia. Sinus arrhythmia.*

J. P. — White, 21 years, male, laborer, single, resident at Santo Antonio da Lagôa.

The patient has always been strong and mentions no former ailments. For the last few months he has a feeling of fatigue and gets tired after exertion. He came however to consult us on account of nocturnal delirium. In appearance the patient is strong, muscular and well built. There are no subjective signs to be noticed. Cardiac area enlarged, apex beat in the 5th intercostal space, outside the mamillary line. Heart sounds quite audible, no murmurs. Pulse arrhythmic, the beats now slow, now fast, at times simulating extrasystolic beats. Number of beats per minute: lying down 50; standing 82. Tmx.—140. Liver slightly enlarged. Spleen not enlarged. Cervical and inguinal glands slightly enlarged. Thyroid gland hypertrophied.

#### Record no. 1.

The radial and cardiac tracings show that between the first and fourth cycle the interval diminishes; the diastolic pause lengths suddenly from the fourth to the fifth

cycle and diminishes again gradually until the seventh. At the seventh the same succession of sudden lengthening of the diastolic phase with gradual shortening every four beats begins anew. The long diastoles are however not strictly equal nor are the short ones so that the pulse is very arrhythmic. The amplitude of the pulse wave is in proportion to the length of the preceding interval. On analysis, the venous tracing shows the same irregularity in the succession of the auricular waves; it is the auricular rhythm which is altered in the first instance. The *a c* interval remains normal and there is no change in the conductivity. The regular succession of long and short diastolic phases every four beats shows that the arrhythmia is of respiratory origin, although the curve does not register the oscillations of the respiratory rhythm. The pulse is that found in total bradycardia, 50 beats per minute.

#### Observation no. 2.

*Total bradycardia. Spasm of the esophagus.*

A. S., negro, 23 years, male, single, resident at Santo Hipolyto, near Lassance. Examined June 23, 1916. The patient came to the hospital on account of an *entalo* (spasm of the esophagus) which he has had for four years and which started after a fever which lasted about fifteen days. The patient has difficulty in swallowing both liquid and solid food; it "goes down with difficulty and stops in the throat"; the patient finds deglutition painful and often has spasms of pain after it. Sometimes while swallowing the food is regurgitated. The difficulty is not continuous, but rather periodic and irregular. At times the patient swallows both liquid and solid food easily, at others, he has to take a draught of water after each particle so as to be able to swallow it, and, at others he cannot swallow even water. Certain foodstuffs, such as beans and peppered food, seem to bring on the spasm whilst farinaceous ones do not. The pa-

tient retains his appetite, but feels burning in the stomach, which is allayed by draughts of cold water. For about a year now, he gets easily tired and has palpitation after making any effort. The patient also mentions a feeling of weakness and pains in the legs, and slight vague pains in the body. At times, when obliged to drink much water so as to swallow, he vomits his food.

The only former ailments the patient mentions are attacks of fever, the first of which appeared six years ago and the last about two months ago.

The patient is well built and strong looking. On both sides of the parotid region, there are soft masses about the size of almonds, which seem to be due to a hypertrophy of the parotid glands. The patient states that their size varies, increasing at times and diminishing at others. Heart not enlarged; apex beat 7.5 cm. from the mid-sternal line, the right margin 3 cm. from the same line. Heart sounds clear. The second sound increased and reduplicated at the pulmonary area. Pulse slow, 44 lying down and 52 standing, accompanying the heart beats. After slight exercise, 70. Katzstein test positive; Tmn.=75. Tmx.=115.

Liver not enlarged, not painful on pressure. Thyroid gland enlarged, with a cyst about the size of a walnut in the middle, and smaller local ones. Inguinal glands slightly enlarged. Nervous system negative. Intelligence of a low order.

An X-ray examination of the process of swallowing was made. A bismuth emulsion was easily swallowed, but corn mush containing bismuth was swallowed very slowly and stopped several times owing to a spasm of the esophagus, provoking a feeling of discomfort and pain. The spasm was stronger at the cardia; as the patient put it "the stomach does not want to let food in".

Record no. 2 and 2-A

1) Pulse as in total bradycardia, as may be seen by the jugular and venous tracings.

The *a c* interval not lengthened; the dominant rhythm regulated by the auricular waves. The venous tracing shows the *b* waves of Hirschfelder well. Sudden pressure on the eye balls produces a stoppage of the pulse for 4:5 seconds.

II) It is also a total bradycardia tracing like the former one and shows the effect of slow ocular pressure. The pulse has become much slower and the retarding influence seems to make itself felt after the pressure has stopped. It is interesting to note that after the compression has ceased the ventricle goes on beating with its own idio-ventricular rhythm, independently of the auricular rhythm, which is slower and the waves of which make themselves felt at the systolic ventricular phase by very acute rises.

The auricular beats gain in speed gradually until they dominate the rhythm. The last beat in the tracing belongs to the auricular rhythm. The last but one shows a fusion of the *a* and *c* waves.

This shows that though the diminution of excitability produced by ocular compression acts on all the points of origin of the cardiac contractions, it has a much stronger influence on the sino-auricular ones than on the starting-points of the idio-ventricular rhythm.

### Observation no. 3.

#### *Simple tachycardia.*

G. do N., negress, 30 years resident at Lassance.

Examined at

Previous history of no special importance; the patient states that she has always been well, and has had no disturbances other than those which go with gestation. She has three children one of which was born prematurely at seven months. She has been ill for three months with loss of appetite and a feeling of fullness in the stomach after even moderate eating; poor digestion. Is easily fatigued and has "ave-xame", agony in the heart and a feeling of

anguish. Palpitation with rapid beats, which condition sometimes lasts an hour and is accompanied by a feeling of agony ("avexame").

Record no. 3 and 3-A.

Taken at a crisis of palpitation. The tracing is perfectly regular only the rhythm is accelerated, 120 beats per minute. We were unable to follow the transition between this and the slower rhythm of 3 which accompanied the disappearance of the subjective sensation of palpitation and agony. Nor can we affirm whether the greater rate was brought on by auricular extrasystoles or by the simple acceleration of the normal rhythm.

#### Observation no. 4.

##### *Tachycardia. Palpitation.*

F. P., negro, male, 25 years, resident at Lassance.

The patient came to be treated on account of strong and uncomfortable heart beats and agony ("avexame"), and states that he often gets frightened without any reason. This condition is accompanied by palpitation and agony ("avexame") and causes him much discomfort; it has lasted for over a year.

Signs of slight cardiac insufficiency. The heart is not enlarged. Heart sounds clear, without murmurs, Thyroid enlarged, with moderate sized goiter. During palpitation the heart beats are frequent and violent so as to shake the thoracic wall; the respiratory movements are more frequent and the breathing anguished. There are no lapses of the pulse either at the time of the palpitation or in the intervals.

The tracing shows an extrasystole at the end of an attack of palpitation.

Record no. 4.

Taken at the final phase of an attack of palpitation. A ventricular extrasystole is shown, but it was not possible to take trac-

ings showing the real nature of the acme beats during palpitation.

#### Observation no. 5.

##### *Asystole.*

R. M., white, male, 17 years, resident near Lassance.

The patient suffers from palpitation, is easily fatigued and has attacks of dizziness almost always followed by fainting. He has become thin. No edema. Signs of cardiac insufficiency. Pulse arrhythmic, at times with heart beats in bigeminal and trigeminal groups. Heart beats 84, which is more than that of the radial pulse, 73, because not all the extrasystoles are shown in the pulse. Tmx.=105. Thyroid gland hypertrophied, specially the middle lobe. Many cervical glands.

This patient was put in hospital during a crisis of cardiac asystole. At the time there was generalised edema with intense dyspnea and visceral congestion. The patient died of cardiac collapse. The histopathologic examination made by Prof. CROWELL showed parasitic foci and intense lesions of the myocardium.

#### Observation no. 6.

##### *Ventricular extrasystole. Cardiac insufficiency. Palpitation. Agony.*

M. A., mulatto, 23 years, female, married, resident at Pirapora.

Previous history of attacks of intermittent fever, and a little while ago arthritis of the wrist after a gonococcal infection which was cured. For some time the patient has been feeling nervous excitability, palpitation and fatigue on exertion. Nocturnal dyspnea with palpitations. These symptoms have become more pronounced in the last fifteen days; she has also gastric pains, a feeling of sickness and abundant salivation. Palpitation with agony ("avexame") almost constant.

Precordial beats very violent, with very marked apex shock. Cardiac erectism. Anex



## — 19 —

beat in the 4th intercostal space, 7.5 cm. from the midsternal line; right margin 3.5 cm. from the midsternal line; no increase of the cardiac area. First sound muffled; second reduplicated, with pulmonary accentuation. No murmurs. Pulse very visible in the veins of the neck. Pulse full and unstable, accelerated on any emotion. Extrasystolic arrhythmia. Number of pulsations varying from 96 to 85 when lying down, the extrasystoles being more numerous when the pulse is more rapid. Standing, the number of pulsations rises to 100 and after slight exercise to 108. Tmx=140.

Liver not enlarged. Spleen slightly enlarged. Thyroid enlarged, with slight exophthalmus. Peripheral glands not enlarged. Menstruation regular, generally accompanied by slight pains. There are signs of double oaritis.

July 15, 1913. General condition without noticeable change; but the indefinite malaise, agony and following palpitation continue. 88 beats per minute. Tmx=130.

**Record no. 5.**

The radial tracing shows that extrasystoles interrupt the dominant rhythm frequently and that the latter is also variable; the *a* waves not being perfectly rhythmic. On the right side of the tracing the arrhythmia of the *a* waves and of the pulse are accentuated by the movements of deglutition; acceleration at the moment of swallowing and subsequent retardation.

The extrasystoles are ventricular with complete compensating period. This tracing was taken at a time when the patient complained of palpitation with strong feeling of agony ("avexame").

**Observation no. 7.***Ventricular extrasystole.*

E. A., Syrian, 20 years, male, single, resident at Lassance for the last two years.

Examined July 20, 1910.

The patient is a native of Syria and has been in Brasil for two years. About three

weeks before being examined he noticed that his thyroid had become enlarged and felt uncomfortable. There were no other morbid phenomena, or fever.

Pulse regular, 64; the rhythm interrupted by extrasystoles. Slight signs of cardiac insufficiency, with positive Katzenstein test.

**Record no. 6.**

The rhythm of the radial tracing interrupted by a feeble extrasystolic beat which according to the analyses of the jugular tracing seemed to be an interpolated extrasystole (marked *c*).

**Observation no. 8.***Interpolated ventricular extrasystoles.*

E. A., resident at Santa-Maria.

April 2, 1911.

Large goiter. Liver enlarged. Signs of cardiac insufficiency. 57 pulse-beats, when lying down. Tmx—100. Frequent extrasystoles.

**Record no. 7.**

Radial tracing rhythmic and regular, with extrasystolic interruptions. Slow pulse, 53 beats per minute. The jugular tracing shows that the extrasystoles are of ventricular origin. There are two extrasystoles to be seen in this tracing; the first rather anticipated the *c* rise coinciding with the *a* wave: the second still more anticipated the *c* rise coinciding with the ascending phase of the *a* wave. Auricular rhythm unchanged. The *a c* interval lengthened after the extrasystoles.

Summary: ventricular extrasystole, slow heart. At the extreme right of the tracing an interpolated extrasystole.

**Observation no. 9.**

*Ventricular extrasystoles. Cardiac insufficiency.*

M. R., negress, 30 years, resident at Santa Rita.

Signs of marked cardiac insufficiency; rate 82 per minute, with frequent extrasystoles. Tmx=110. Large goiter. Thyroid much increased in size.

This woman is the mother of the patient Geraldo, who was in the hospital with diplegia.

Record no. 8

The only remarkable thing about this tracing is the extrasystoles of ventricular origin.

#### Observation no. 10.

*Ventricular extrasystole. No signs of cardiac insufficiency. Atropine test.*

B. C., white, male, 44 years, married, farm laborer, resident at Trahyras.

Examined March 23, 1913.

Previous history as in the preceding case; only intermittent fever. This patient came to consult us on account of a strong facial neuralgia which had lasted for 5 days. He is moderately tall and well built. No subjective symptoms. Heart not enlarged. Heart sounds without noticeable alterations, with the exception of tympanism of the second sound in the aortic area. Pulse with numerous extrasystoles. Pulse 64 when lying down, standing 75. The atropine test accelerates the pulse and makes it more regular. Liver and spleen not noticeably enlarged. Thyroid enlarged, with a cystic nodule.

Records 9 and 9-A.

I) The radial tracing shows frequent extrasystolic beats, which interrupt the rhythm. The extrasystoles are ventricular, as may be seen in the venous tracing.

II) An hour after injection of 0,001 of atropine the pulse is perfectly regular and slightly accelerated.

#### Observation no. 11.

*Ventricular extrasystole. Dilatation of the heart. Atropine not modifying the extrasystoles.*

C., white, male, 13 years, resident at Muquem.

Examined October 24, 1913.

Previous history. Malaria with recent attacks of fever. This patient complains of gastric pains, a feeling of gastric fullness and sometimes has attacks of giddiness. He does not complain of dyspnea, palpitation or any other symptom. Heart enlarged, apex beneath the fifth rib in the mammillary line, 8,5 cm. from the midsternal line. First sound muffled. Second reduplicated. Mesosystolic murmurs in pulmonary area. Pulse 84 per minute, with frequent extrasystoles. Tmx.=110. The atropine test accelerates the heart beats (105 per minute). Liver not enlarged. Spleen enlarged and painful on pressure. Thyroid increased in volume. Inguinal glands enlarged.

November 24, 1913. Pulse rate 85. No change in the physical signs of the heart. Numerous extrasystoles.

January 15, 1913. No modifications in the physical signs of the heart. Numerous extrasystoles. Number of beats 90 when lying down and 104 standing; the extrasystoles are as numerous in one position as in the other.

Record no. 10.

The rhythm of the pulse is interrupted by extrasystolic beats of ventricular origin. There is also a slight sinus arrhythmia.

#### Observation no. 12.

*Ventricular extrasystole; the atropine test makes the rhythm regular.*

V. D., mulatto, 35 years, widow, resident at Lassance.

Examined April 18, 1913.

Previous history, only attacks of intermittent fever.

Complains of occasional attacks of palpitation. No other subjective symptoms.

Heart increased in volume, apex beat in the fourth intercostal space, in the mammillary line, 8, 5 cm. from the midsternal line.

No noticeable change in the heart sounds. Pulse 76, with frequent extrasystoles.

Katzenstein	{	before—76 ps. ? Tmx. 130.	
		during—82	> 120.
		after—80	< 125.

Pulse 92 standing. Liver not enlarged. Spleen enlarged, with a thin, hard margin. Glands not hypertrophied. Thyroid with moderate goiter. Her husband died suddenly.

Records no. 11 and 11-A.

1) Radial pulse full, rather slow, rhythmic, the dominant rhythm interrupted by extrasystoles with ample compensating period. Rate little less than average, 68 per minute. Extrasystoles frequent and scattered irregularly in the tracing. The venous pulse with strongly accentuated carotid waves; *a* waves well marked. *v* waves slightly marked.

Corresponding to the extrasystoles of the radial pulse there are exaggerated rises of the jugular pulse due to the simultaneous contraction of auricle and ventricle. The auricles contract rhythmically; the contraction of the ventricles is anticipated. Ventricular extrasystoles.

II) Taken after injection of 0g,001 of sulphate of atropine. Rate increased; from 68 to 92. Disappearance of the extrasystole. Radial pulse rhythmic and regular. Venous pulse with carotid appearance. Ventricular extrasystoles in the heart, rather slow; disappearance of the same half an hour after atropine, with moderate acceleration, 68; 92.

#### Observation no. 13.

*Ventricular and nodal extrasystoles, Palpitation.*

A. C., mulatto, 40 years old, male, single, laborer, resident at Beltrão.

Examined March 3, 1913. In his history there is only a reference to intermittent fever that he had some months previously, from which there remains pain in the right hypochondrium. At present, aside from this

pain, he complains of attacks of palpitation which are transient and infrequent. No other subjective symptoms elicited. Heart not enlarged. Heart-beats interrupted in their rhythm by extrasystoles in bigeminal series. Sounds normal. Pulse 78, one beat being strong and one extrasystolic. Tmx. 110. After the injection of 0,001 g. atropine the pulse becomes regular, 92 lying down and 115 standing. Liver and spleen are a little enlarged. Thyroid enlarged with a voluminous goiter.

Records no. 12, 12-A and 12-B.

(I This tracing shows a type of bigeminal pulse caused by ventricular extrasystoles which succeed each other in alternating cycles. The legend explains itself.

II) Tracing taken fifteen minutes after injection of 0g,001 of atropine. The succession of bigeminal beats is interrupted by a trigeminal group. This group seems to be formed by the addition of an auriculo-ventricular extrasystole to the ventricular extrasystole. The *a* wave which is fused with the *c'* wave of the first extrasystole belongs to the dominant rhythm; the second *a c* is due to the fusion of two synchronous extrasystolic waves. The auricular rhythm regains its rate from the extrasystolic auricular wave.

III) Taken one hour and twenty minutes after atropine. The pulse has become regular and the rate somewhat increased.

#### Observation no. 14.

*Ventricular extrasystoles. Cardiac insufficiency. Palpitation.*

J. L., mulatto, 34 years, male, married, farm laborer, resident at Bagre.

Examined April 14, 1913.

The patient had convulsive attacks up to the age of 18 when they ceased. He also had intermittent fever about twelve years ago. There is nothing worth mentioning in the previous history of this man who was strong and hardworking until the beginning of his present illness, about a year ago. After an attack of "Dysentery" has suffered

from pains in the legs and vague pains in the body. These were followed by palpitation, precordial pulsation which extended to the veins of the neck and were felt in the ears: the beats are strong and provoked by emotion or exertion, or come on even while the patient is quiet or during sleep, so that he wakes with a start. He is fatigued by the slightest exertion and scarcely able to walk 20 or 30 meters without fatigue accompanied by palpitations and cold sweat. Abundant sweating even when quiet. Gastric disturbances; the ingestion of food causes much agony ("avexame").

Cardiac percussion area not increased. Apex beat at the fifth intercostal space, 7.5 cm. outside the midsternal line; right margin 2.5 cm. from the midsternal line. Heart sounds without noticeable change. No murmurs; 76 beats with numerous extrasystoles in bigeminal series.

Katzenstein { before—76 ps. Tmx. 130  
during—82 " " 130  
after—72 " " 130

Atropine test. Pulse 108 standing.

Liver not enlarged nor painful on pressure. Spleen not enlarged. Thyroid not noticeably enlarged. Inguinal glands slightly enlarged. Further examination on July 13, 1913. For some time the patient showed marked improvement, but a fortnight ago he became worse again. The old disturbances appeared anew with increased edema of the face. Cardiac area not modified. First sound reduplicated; the second accentuated in the pulmonary focus. 70 pulsations with extrasystoles. Tmx.=135. Liver slightly enlarged and painful.

July 24, 1913.

Pulse in vertical position, 100. Occasional extrasystoles.

Katzenstein { before—72 ps. Tmx. 145.  
during—72 " " 140.  
after—78 " " 140.

Record no. 13.

The radial pulse is irregular on account of the interpolation of numerous ventric-

ular extrasystoles, which are easily seen by the legend.

13 a) After the injection of atropine the number of extrasystoles diminished considerably, only one being recorded in a number of tracings. It was of ventricular origin.

#### Observation no. 15.

*Ventricular extrasystoles. Fainting attacks.*

S. A., 36 years, female, resident at Santa Rita.

Examined April 2, 1911.

Marked melanodermia. Absence of arteriosclerosis. Large goiter. Cervical glands enlarged. In the last few days the patient has had fainting fits. Liver not enlarged.

Katzenstein { before—91 ps. Tmx. 105  
during—78 " " 105  
after—91 " " 105

Numerous extrasystoles.

Record no. 14.

The radial and cardiac tracings show strong arrhythmia, but the dominant rhythm is to be seen in the group of pulsations to the right of the central vertical line. This rhythm is interrupted by numerous extrasystolic beats. The combined analysis of the 3 tracings elucidates the nature of these extrasystoles. In group I, II, III, IV. The beat IV is of ventricular extrasystole as the legend shows. The group a, b, c, d, f, is more complex. To 5 auricular beats there are 6 ventricular ones. This is because the extrasystolic beats c and d succeed each other rapidly. The a III wave falls within the refractory period of the cycle and is blocked. The premature beat c is anterior to a IV being very much anticipated and does not prevent the excitation of the latter being transmitted to the ventricle, increasing only the time of conduction. The beat of cycle (d) might be considered dependent on a III, with very much delayed rate of conduction of the stimulus. The polygraphic tracing is not sufficient to elucidate the case. The

beats marked on the left of the tracing are susceptible of the same interpretation.

**Observation no. 16.**

*Ventricular extrasystole. Cardiac insufficiency. Spasm of the esophagus.*

J. G., white, male, 39 years old, resident in Beltrão.

April 7, 1911.

The patient complains of palpitation, fatigue on exertion and nocturnal attacks of suffocation and giddiness. He also has difficulty in swallowing solid food, spasms of the esophagus, which oblige him to drink water after every mouthful. Well-marked bronze coloring. Large goiter. Spleen slightly enlarged. 110 beats when lying down, 130 standing. Tmx. 115. Numerous extrasystoles.

Record no. 15.

April 7, 1911.

Radial pulse with regular dominant rhythm, with slightly increased rate, 83 per minute; interrupted by extrasystolic beats which occur irregularly. The extrasystolic beats have a complete compensating period of rest. Jugular pulse; the *a c v* waves occur in the normal succession; wave *c* in some points hardly noticeable. Wave *a* not raised. In the cycles interrupted by extrasystoles, the latter only appear synchronously with the auricular contraction, whence the fusion of waves *a* and *c* indicated by the legend. Auricular rhythm not modified except slightly by the respiratory movements. The extrasystoles are of ventricular origin and more or less premature.

Summary: ventricular extrasystoles occurring irregularly.

**Observation no. 17.**

*Ventricular extrasystole. Bigeminism.*

M.M.; 38 years old, female, resident at Porto-Faria.

April 19, 1911.

Complains of lumbar pains and pains

in the stomach. Frequent attacks of palpitation. Large goiter. Melanic pigmentation well-marked. Liver increased in size; 90 heart beats with extrasystoles in bigeminal series. Tmx.=125.

Record no. 16.

This is a tracing of bigeminism of heart and pulse with an intercalated trigeminal group. The bigeminism is produced by the regular succession of ventricular extrasystoles with compensating period of rest. The trigeminal group is formed by the intercalation of an interpolated extrasystole in the cycle. The *a c* interval which corresponds to the beat of normal cycle which succeeds the extrasystole is very much increased and the next *a* wave is blocked.

**Observation no. 18.**

*Ventricular extrasystole. Bigeminism. Spasm of the esophagus (Mal de engasgo—Difficulty in swallowing.)*

Examined May 23, 1913.

Previous history; all that is worthy of notice are pains in the joints which appeared when the patient was 18 years old, and which recur on cold and damp days. For about three years the patient has had palpitation. Feeling of limppness in the body and pains in the legs. Dyspnea on exertion and inability to work as well as his fellow-laborers, being easily tired. Nocturnal dyspnea. Giddiness. Sensation of distension of the stomach with acid eructations. Choking. Sometimes the patient cannot swallow his food without the help of water. Heart slightly enlarged. Apex beat in the fifth intercostal space a little inside of the nipple, 9.5 cm. from the midsternal line. Apex shock large and strong. No noticeable change in the heart sounds. Pulse 65 per minute, ample, full, and unstable, the number of beats changing from one moment to another. Acceleration of the pulse after swallowing. Frequent extrasystoles, at times isolated, at others in bigeminal series.

## Record no. 17

The waves of the radial and of the venous pulses are found in this tracing: The radial pulse shows a very clear bigeminism. At the right side of the tracing there are regular waves of the dominant rhythm to be seen. The bigeminism arises from the succession of ventricular extrasystoles in alternating cycles. The venous tracing confirms this interpretation, the auricular waves fall rhythmically; at one time the ventricular wave preceding the normal beat at, another succeeding that of the premature one, falling in the final phase of the systole of the latter.

## Observation no. 19.

*Bigeminism from nodal extrasystoles. Interpolated extrasystole. Atropine test with change of conductivity.*

J. Q. R.; white, 25 years, old, male, tradesman, resident at Sant'Anna dos Alegres. Previous history, merely different attacks of colds and bronchitis *a frigore*. Denies having had venereal or malarial history. About five years ago a beginning of *ankylostomiasis* with pains in the legs and fatigue, which was cured. He has felt ill for about a year, and has had attacks of precordial strong and rapid beats. At first short and far between, these attacks have become more intense, more frequent and of longer duration. They are brought on by the slightest emotion or effort or even come on without any provocation. They are independent of meals. Sometimes they come on at night and the patient wakes up with a start. They are very uncomfortable and bring on uneasiness, spots before the eyes, sweating, trembling, labored breathing and strong agony (avexame). The patient does not mention giddiness. For about two months he has had a feeling of fatigue after any effort, even after the slight exercise of walking, which brings on tiredness, palpitation and pains in the legs. He does not mention edema, nor has he any. Heart enlarged, apex beat in the fifth

intercostal space outside the mammillary line. Right margin 2,5 cm. from the midsternal line. Sounds without noticeable change. No murmurs. Extrasystoles with bigeminal appearance. 72 to 80 pulsations- Tmx.=135. Atropine test. Liver not enlarged. Thyroid enlarged. Inguinal glands not enlarged. Nervous system negative.

## Record no. 18.

Tracing I was taken before the injection of atropine. The tracing of heart and pulse which are analogous show waves in bigeminal groups interpolated with regular waves of the dominant rhythm between. The second wave of the bigeminal group is of extrasystolic appearance; the jugular tracing shows that they are "nodal extrasystoles"; the auricular and ventricular contractions are premature and synchronous. The dominant rhythm is slow; the jugular curve tracing is peculiar as it shows a bifid V wave and very clear Hirschfeld C waves. The a wave of the dominant rhythm which follows the extrasystole is slightly anticipated.

Summary: bigeminism caused by nodal extrasystole.

## Record no. 18-A

Taken fifteen minutes after the injection of atropine.

The pulse has become regular, but not entirely so. The a waves do not succeed each other in perfectly regular rhythm; an extrasystole corresponding to c' v' of the venous curve is to be seen.

## Record no. 18-B

Taken one hour after atropine. The beats are slightly accelerated and are becoming rhythmic.

## Record no. 18-C

Taken four hours after atropine. The pulse has again become irregular though it still is accelerated. The a waves succeed each other irregularly. Some are blocked,

which explains the lapses of the radial pulse. The change in conductivity which appears many hours after the action of the atropine is interesting; this is not seen in other tracings. Here also the variations of the dominant rhythm are much greater. Some beats (*a' r'*) are probably auricular extrasystoles.

#### Observation no. 20

*Interpolated extraventricular systoles. Palpitations. Cardiac insufficiency.*

Examined December 29, 1912.

M. F., mulatto, 40 years, female, married, resident at Santa Rita. For some months the patient has suffered from "agony" with great fatigue, anxiety and uncomfortable heart beats. Dyspnea when lying down. Palpitation; attacks of strong and rapid beats, sometimes provoked by exercise, by standing or even coming on when the patient is quiet without any special reason. Sometimes the beats are slow and strong. Gastric uneasiness after swallowing, the ingestion of food provokes agony. She feels better when she is fasting. Frequent and abundant eructations. A feeling of depression and general weakness. Lack of appetite. Heart but slightly enlarged, measuring 10,5 cm. at the base; apex beat 8 cm. from the midsternal line, a slight downward dislocation of the heart; Sounds clear, the second somewhat tympanic at the aortic area. Beats rhythmic, the rhythm interrupted by extrasystoles, either in series or singly. Pulse 60 per minute. Tmx. 140. Pulse small and hard. Liver much enlarged. Spleen without noticeable enlargement. Thyroid gland with cystic goiter.

Further examination January 1, 1913.

Frequent attacks of giddiness. Buzzing in the head, vague pains in the body. Frequent palpitation, sometimes attacks of strong rapid beats, at others strong and slow beats. At the time of examination, the patient complained of agony and had strong slow beats but the objective examination revealed nothing abnormal. Pulse 50 beats per minute: no dyspnea. Sometimes the beats were

so rapid that the heart seemed to tremble. Condition of the heart same as before. Generalised edema. Liver still much enlarged.

January 19, 1913.

No more edema. Liver a little smaller. Improvement of the subjective symptoms. Physical state of the heart unaltered.

June 4, 1913.

After a period of improvement the patient, being worse, came to consult us again. There was nothing, however, which called for special interest. After a few days treatment she got better.

Record no. 19.

This tracing is interesting because it shows trigeminal rhythm caused by the interpolation of ventricular extrasystoles every four cycles, with a quartan rhythm.

The indication of the waves shows that the extrasystoles are interpolated,

#### Observation no. 21.

*Interpolated ventricular extrasystoles.*

M. I. do N., white, female, 27 years old, married, field-laborer.

Examined October, 1914.

The patient has been married for thirteen years and has had three miscarriages at three months and five children born at term; she lost a child of three from sore throat. The last child is 18 months. First menstruation at the age of 12, regular and painless. Has had intermittent fever. Heart beats, fatigue and agony, she feels worse at rest and improves with exercise. The heart-beats accompanied by giddiness and tremblings. Vague headaches. Trembling.

Heart. Apex beat in the fourth intercostal space, 7,5 cm. from the midsternal line. Tmx=150. 74 pulsations per minute. Extrasystoles frequent after exercise and exertion. Liver extending 19 cm. from mammillary line. Spleen not palpable. Goiter with cysts of different sizes.

**Record no. 20.**

An interesting formation of trigeminal rhythm by the regular intercalation of ventricular extrasystoles. They appear every 3 cycles, in tertian rhythm. Compare with record 19.

**Observation no. 22.***Ventricular extrasystoles in series.*

P. F. S., white, male, 45 years, resident at Coração de Jesus. Signs of cardiac insufficiency, Katzenstein's test positive. Heart sounds muffled. Frequent extrasystoles. Liver enlarged and painful on pressure. Thyroid much enlarged. Cervical glands enlarged.

**Record no. 21.**

The dominant rhythm is interrupted by a series of six consecutive extrasystolic beats. These beats are due to extrasystoles of ventricular origin; in another part of the tracing is seen an isolated extrasystole which is also ventricular.

**Observation no. 23.**

*Ventricular extrasystole. Post-extrasystolic alternation. Palpitation. Marked dilatation of the heart.*

C. C. da S. mulatto, male, 27 years, married, farm laborer, resident at Porto Faria.

Examined September 12, 1912.

No subjective signs, except occasional passing attacks of palpitation. The patient is tall, above middle height, well-built and of robust appearance. Heart not enlarged, apex beat in the fifth intercostal space outside and below the nipple, 14 cm. from the midsternal line. Right margin 6 cm. from the midsternal line. Heart sounds without any marked alteration. No murmurs. Pulse lying down 82, standing 107.

Katzenstein { before - 81  
                  { during - 92  
                  { after - 92

Tmx = 125.

Pulse with numerous extrasystoles. Liver slightly enlarged. Spleen not noticeably enlarged. Goiter, thyroid gland moderately enlarged.

**Record no. 22.**

Besides the falling out of the radial pulse corresponding to the slight beats of the cardiac tracing, there is a very marked alternation in the beats which follow the lapses, which are extrasystoles and are not registered in the pulse. These are ventricular.

**Record no. 22.**

The sphygmogram registers the interruption of the rhythm by extrasystolic beats and lapses. The alternation of the pulse is also noticeable and more apparent in the pulsations that follow an extrasystole. The extrasystoles are ventricular.

**Observation no. 24.**

*Ventricular extrasystoles. Alternation of the pulse.*

T. X., male, 31 years, resident at Beltrão.

The patient came to consult us on account of fatigue, palpitation and gastric disturbances.

Heart enlarged, apex beat in the sixth intercostal space outside the mammillary line, the base measuring 16,3 cm. Pulse arrhythmic, with lapses which correspond to the extrasystolic beats in bigeminal series. Pulse 76 lying down, 74 standing up. Tmx 110. Thyroid enlarged with cystic goiter of the middle lobe; cervical and axillary glands enlarged. The patient came back to consult us three months later and was put in hospital as he showed intense signs of cardiac insufficiency, which brought on asystole.

He was observed by a commission of professors who were there at the time. This case was considered very interesting from a clinical point of view and one of the best examples of the cardiac form. Furthermore



an autopsy of this case was performed and showed for the first time the presence of parasites in the chronic form of the disease.

Record no. 23.

In the radial tracing were seen extrasystoles with complete compensating repose, possibly ventricular, and marked alternation.

#### Observation no. 25.

*Extrasystole. Palpitation. Post-extrasystolic alternation.*

C. L. A., mulatto, female, 30 years, resident at Contendas.

Examined January 1, 1913.

Has been ill for a year until which time she was strong; there is no history of previous disease. For about a year she has had frequent headaches, lack of appetite, difficult digestion, gastric pains, to which were added later on limpness, pain in the legs, weariness and heart palpitation, provoked by the slightest effort. At present it is the palpitation that disturbs most, as it comes on the least exertion or even while at rest. Neither nocturnal dyspnea, nor edema. Heart not enlarged. First sound unchanged, second with a pulmonary accentuation. Mesosystolic murmur at the pulmonary area. Cardiac erectism, with very visible pulsation of the veins of the neck. Pulse unstable, the number of beats varying from 98 to 112. Tmx.=125. Very numerous extrasystoles at the beginning of the examination afterwards diminishing. Liver and spleen not enlarged. Thyroid enlarged.

Record no. 24

Radial pulse with dominant rhythm interrupted by ventricular extrasystolic beats; in the venous tracing the *a* wave of the auricular rhythm and the *c'* wave of the premature ventricular beat are fused. The interval *a c* unchanged. In the radial tracing a post-extrasystolic alternation is indicated.

#### Observation no. 26

*Ventricular extrasystole, Post-extrasystolic alternation. No subjective symptoms.*

F. R. A., white, male, 26 years, widower, farm laborer, resident at Bebedouro.

Examined December 7, 1912.

Previous history: about 10 years ago was jaundiced, edematous, with easily brought on fatigue and palpitation; he was cured. The patient has also had several attacks of ill defined fever.

At the present date he is strong, inclined to work, without dyspnea on exertion. No edema. He came to consult us on account of a traumatism of the thorax which left a local pain, about 20 days ago. No enlargement of the cardiac area, apex 7, 5 cm. from midsternal line, below and within the nipple; the right margin 3,5 cm. outside the midsternal line. Tachycardia: Pulse 102, with numerous extrasystoles. During the examination he complained of uncomfortable heart-beats (emotion). Liver not enlarged. Thyroid much enlarged.

Record no. 25.

The radial tracing shows very marked alternation of the pulse principally after the extrasystoles, which are ventricular as shown by the venous pulse. The cardiac tracing shows, besides the respiratory oscillations, very marked auricular waves besides the ventricular waves.

The jugular tracing is not disturbed; the *a* waves succeed each other in even rhythm. The high points which are seen on the tracing arise from the fusion of *a* and *c'*. Ventricular extrasystoles coinciding with the auricular systole.

Summary: Ventricular extrasystole with marked alternation.

#### Observation no. 27.

*Ventricular extrasystole, Post-extrasystolic alternation.*

F. X., white, male, 55 years old, resident at Beltrão.

Examined May 4, 1911.

The patient complains of vague pains in the extremities and palpitation. Very marked bronze coloring. General emaciation. Pulsation; 76, with occasional extrasystoles. Tmx. 100. Pulse standing, 108.

Record no. 26.

The appearance of the radial tracing is that of a series of rhythmic beats, interrupted by lapses and slight extrasystolic beats. The lapses and the extrasystolic accidents take in the space of 2 or 3 normal beats, according as to whether there are 1 or 2 extrasystolic beats; full compensating period of rest. The post-extrasystolic alternation is well marked and lasts during many beats after the extrasystole. It is well marked on the whole of the right side of the tracing; 20 beats after the extrasystolic one.

#### Observation no. 28.

*Ventricular extrasystoles.*

M. L., de M. mulatto, male, 28 years resident at Santa Maria.

Examined April 29, 1911.

He complains of giddiness, palpitation and precordial pains. Pulse arrhythmic, with frequent extrasystoles, sometimes in bigeminal series. Pulse 62: Tmx. 110. The extrasystoles are of ventricular origin; the a-c intervals lengthened, as may be seen in the tracing. Thyroid very much enlarged, with goiter.

Record no. 27.

The radial pulse is interrupted in its rhythm by premature beats of ventricular origin, shown in the venous tracing by high waves; fusion of *a'* and *c'*. A slight lengthening of *a c* interval is also noticed; this is a sign of a slight alteration of conductivity.

#### Observation no. 29.

*Extrasystoles. Lengthening of a-c. Sudden death.*

L. J. V., mulatto, male, 35 years, laborer, single, resident at Urucuaia.

Previous history: patient only mentions having had intermittent fever several times. Denies venereal disease. Robust constitution, apparently strong. Skin pale, slight generalised edema, more marked in the face. Has been feeling ill for about eight years. His legs are weak and he has cramp at night. Palpitation, coming on sometimes when at rest, at other times on exertion; precordial pulsation, also in the veins of the neck; these beats are strong and uncomfortable; dyspnea on exertion and nocturnal dyspnea. Frequent cough. Constant sensation of gastric fullness, with great discomfort and respiratory difficulties, increased by taking food, however small the quantity. These symptoms have gradually increased so that patient can no longer work. Heart considerably enlarged. Apex beat in the sixth space, 15 cm. from the midsternal line, reaching to the axillary line; right margin 5 cm. from the midsternal line. Precordial shock diffuse, apex shock ample and intense. Heart sounds muffled, especially at the base. No murmur. Bigeminal beats; the second beat has at times two tones, at others only one, simulating the auricular systolic beats which are not transmitted, being very muffled. Pulse slow; sometimes the extrasystolic beats of the bigeminal group are felt in the pulse, at other times this is not the case. Pulse 46; Tmx.=135. The number of beats varies but slightly with the difference of position or on exertion. Lying down 55, standing 58, after exercise 56. Atropine test: bigeminism not modified, beats accelerated: 80 per minute (v. tracing). Left lobe of liver slightly enlarged and painful on pressure. Spleen enlarged, not painful. Thyroid enlarged with cystic nodules.

August 17, 1913. Edema disappeared and all the symptoms improved without any change in the physical condition of the organs. August 20, 1913. Gastric uneasiness more intense. Strong palpitation. Increase of dyspnea on exertion. 58 beats when standing lying down 56. Bigeminism. Tmx.=120. Physical condition of organs unchanged. On going out from the hospital for a short walk this patient died suddenly.

The histopathologic examination of the heart was made by Professor B. C. Crowell, who found lesions peculiar to trypanosomiasis, this case being one of those which enabled him to establish the histopathologic characteristics of the cardiac lesions in the chronic form of Chagas' disease.

**Record no. 28 and 28-A**

I) The radial tracing is that of a slow arrhythmic pulse, with cycles varying very much in length; in some there are extrasystolic beats.

The cardiac tracing is of bigeminism; the groups of bigeminal beats vary in their succession. Some of the auricular waves are well marked in some points of the cardiogram.

The first beat of the extrasystolic group is of the dominant rhythm. The jugular pulse shows that it is always preceded by an auricular wave and that the *a-c* interval is lengthened. The second beat of the bigeminal group is extrasystolic. The origin of the extrasystoles is in some points frankly auricular. Others seem to be auricular, like that which accompanies the radial beat II and that which is marked in the right half of the tracing. Others are probably nodal, like those which are registered by acute and high waves in tracing II.

II) The rate of the auricular waves is arrhythmic and some are blocked. The causes of the arrhythmia of the pulse are consequently multiple and very difficult to analyse. Atropine had no appreciable action to be seen on the tracing, except acceleration.

**Observation no. 30.**

*Extrasystole. Lengthening of the a-c interval.*

D. M. da C.; negress, 60 years old, widow, resident in the neighborhood of Lassance.

Examined March 9, 1913.

Previous history obscure, intellect of very low order, so that it is very difficult to question the patient. She complains of

palpitation, dyspnea on exertion, dyspnea when lying down and at night, so that she cannot sleep. No edema. Heart much enlarged, apex beat outside the mammillary line at 11 cm. from the midsternal line. Right margin 4 cm. outside the midsternal line. Irregular beats with numerous extrasystoles sometimes in bigeminal series. Sounds muffled, no murmurs. Pulse 56, irregular and arrhythmic. Tmx.—145 Left lobe of liver slightly enlarged. Spleen not palpable. Nervous system negative. Thyroid enlarged.

Reexamined April 19, 1913. Dyspnea on exertion, when lying down and at night. Sleeplessness. Generalised though slight edema. Bases of the lung congested. Frequent cough. Heart enlarged; apex beat in the fifth space on a level with the anterior axillary line. Heart sounds muffled, principally the first. Marked swelling of the neck veins, with scarcely noticeable pulsations. Pulse 55. Liver rather enlarged.

**Record no. 29**

The radial and cardiac tracing show bigeminism, with some beats of the dominant rhythm at the right side of tracing. The second beat of the bigeminal group is extrasystolic; the extrasystoles are nearly all ventricular. The marking of the tracing indicates our interpretation of it; *a c* interval lengthened so that the conduction of the contractile stimuli is delayed.

**Observation no. 31.**

*Ventricular extrasystoles. Lengthening of the a-c interval.*

M. P. dos S.; mulatto, female, 33 years, married, resident at Lassance.

Examined April 18, 1913.

Has been ill for about twelve years and thinks her illness began after child birth, when she had fever for fifteen days. Her subsequent confinements aggravated her condition and after the last, a year ago, she became much worse. Present condition: Slight icterus. Cyanosis. Edema of the lower, extremities and trunk, however not very

marked. Headache and vague pains in the body. Cardiac palpitation, dyspnea on exertion and even attacks of dyspnea when at rest and at night so that she cannot sleep. Refractory cough, the last few days bloody sputum. She has had edema of the legs. Patient feels that the stomach is swollen. For the last few days has had attacks of vomiting accompanied by great anxiety. Nearly incessant cough and dyspnea. Lack of appetite. Constipation. Heart much enlarged, apex beat in the sixth space, slightly within the axillary line, 15 cm. from the midsternal line. Right margin 5 cm. from the midsternal line. Precordial region with a rounded prominence. Strong precordial shock, shaking the thoracic wall, its violence being especially noticeable in the fourth, fifth and sixth spaces. First heart sound muffled with slight murmur at the apex, without propagation. Second sound accentuated in the pulmonary area. Pulse weak, soft and empty. Extrasystolic arrhythmia. Number of pulsations varying from 88 to 92. Tmx=110. Liver much increased in size, painful on pressure. Spleen without noticeable enlargement. Thyroid enlarged. Congestion of the bases of both lungs, the right more marked.

The patient was reexamined on June 20, 27 and 28, and on July 3 and 5. She was only slightly better and did not come back for consultation after the fifth. On that day her condition was as follows: Dyspnea as well as general condition improved. Pulse 82, sometimes in bigeminal series. No more vomiting.

Record no. 30

The radial pulse is entirely arrhythmic but not that of complete arrhythmia. Analysis of the venous and pulse tracings shows that the arrhythmia is produced by different causes. The first is a change in the auricular rate, the *a* waves appearing irregularly spaced. The conductivity is changed, the *a-c* interval lengthened; this induces a delay in the conduction of the contractile stimulus.

Extrasystolic beats of ventricular origin. The legend of the tracings shows these alternations, as well as their interpretation clearly.

**Observation no. 32.**

*Ventricular extrasystole. Lengthening of the a-c interval. Marked cardiac insufficiency.*

O. N. C.; mulatto, male, 38 years, farm laborer, resident at S. João da Ponte.

Examined September 12, 1912.

He has been ill for about two months; fatigue on exertion gradually increased. Pale, slight edema of face and lower extremities. Dyspnea on exertion and at night. Cardiac area much enlarged. Apex beat in the fifth intercostal space, 12 cm. from the midsternal line. Right margin 4.5 cm. from the midsternal line. Systolic murmur at apex, replacing the first heart sound with propagation towards the axillary line. The first sound can be heard in the tricuspid area. Second sound reduplicated with pulmonary accentuation. Pulse 88; seated 99. Numerous extrasystoles. Tmx.=105. Liver enlarged painful on pressure. Spleen with noticeable enlargement. Thyroid enlarged, with voluminous goiter.

Record no. 31.

The radial pulse shows very clear alternation, extrasystolic lapses and beat with compensating complete repose. The jugular pulse shows the premature beats *c'* of ventricular origin, coinciding with the auricular beats *a* of the dominant rhythm.

It can be seen that the conductivity is altered, there being delaying of the conduction which is indicated by the lengthening of the *a-c* interval.

**Observation no. 33.**

*Ventricular and nodal extrasystole. Tachycardial crises. Lengthening of the a-c interval. Ventricular escape.*

P. A. S.; mulatto, male, 39 years, married, resident at Contria.

Examined February 17, 1913.

Previous history of only blenorragia and intermittent fevers. Until about two and a half years ago the patient was strong and hard working. About that time he began to feel fatigue on exertion, dislike for work gastric fullness almost always present, increased by the ingestion of food. Dyspnea on exertion and when lying down. Attacks of dyspnea even when at rest. Nocturnal dyspnea which interrupts the sleep. Frequent palpitation; attacks of strong, rapid, inconvenient, uncomfortable, and at times painful, heart beats coming on without noticeable cause even during sleep, causing him to wake with a start. These attacks are quickly over, not lasting more than half an hour. Frequent giddiness, but not enough to make him fall. As to the feeling of gastric fullness, the patient states that sometimes he feels "as if he had a ball in his stomach which came up to his throat and choked him". The patient is below average height, of cretinised appearance, his skin of a dirty yellow color; large goiter. Generalised edema. Heart much dilated. Apex beat in the sixth space, a little within the anterior axillary line. Right margin 4.5 cm. from the midsternal line. Precordial area with a rounded prominence. First sound silent at the apex, replaced in the tricuspid area by a systolic murmur. Second sound reduplicated, with pulmonary accentuation. Arrhythmic pulse, with frequent extrasystoles. Pulse 88 to 90. Tmx.=120.

Arteries slightly hardened. Liver enlarged and painful on pressure. Spleen slightly enlarged. Examination of lungs negative. Examination of nervous system negative.

Feb. 21. All the subjective phenomena are better. Diminished edema. Physical signs not changed. 76 radial pulsations with numerous extrasystoles.

Feb 25. The patient is better and the edema has largely disappeared. Size of heart very little changed. No more tricuspid murmur. Pulse arrhythmic, with attacks of tachycardia. Liver not noticeably enlarged. He came to consult us again on March 9, 1913. Palpitation diminished. There had been no

more dyspnea. There is no change in the area of cardiac dulness. Pulse 72 with numerous extrasystoles. Tmx.=115. Liver not noticeably changed. Heart sounds muffled, with very clearly heard tricuspid murmur.

March 11, 1913. General condition better. No more tricuspid murmurs. Arrhythmic beats in bigeminal series, alternating with series of rapid beats. Liver slightly diminished.

March 14, 1913.

Slight aggravation of the subjective symptoms. The tricuspid murmur had reappeared.

March 15, 1913.

Improved again, Diminished palpitation. The improvement is more evident, and the patient left three days later.

We heard that he died some months afterwards in asystole.

Records nos. 32, 32-A, 32-B, 32-C.

1) The radial tracing is very arrhythmic, also the cardiac one.

The arrhythmia is of very complex origin and only the joint examination of the three curves can explain it.

At the left in the center, and at the right side of the radial tracing are seen groups of beats of the dominant rhythm, with a rate of 83 beats per minute, but the cycles are not perfectly equal. The examination of the waves of these cycles on the venous tracing shows the *a c* interval to be much lengthened, which indicates an alteration in conductivity. In the cardiogram the auricular wave is clearly marked in the diastolic phase of the ventricles. The first extrasystolic beat which appears after the fifth beat of the normal cycle is an extrasystole, intervening between the fifth and sixth beats of the dominant rhythm. The *a c* interval of the sixth beat is lengthened; the ventricular systole is so retarded that it falls in a refractory phase and is blocked, leaving a long pause between the sixth and seventh beats. The interval between the fifth and seventh beats in the dominant rhythm is perceptibly equal to three times

the normal cycle. The following extrasystole is ventricular. The beat which follows the extrasystole begins a series of beats of the dominant rhythm; its cycle is lengthened by the retardation of the following ventricular systole, on account of the delay in the conduction of the contractile stimulus. The *a c* interval is lengthened.

Thus the arrhythmia comes from ventricular extrasystoles, interpolated or otherwise, and from the alteration of the conductivity.

II) The tracing shows a tachycardial crisis with a rate of 130 beats per minute. The radial pulse shows a very noticeable alternation. Jugular pulse with high rhythmic waves at the same rate as those of the radial pulse, which are the auricular waves coinciding with the ventricular waves of the anterior cycle that are marked at the origin of the *a* waves. The tachycardial crisis is therefore probably due to a succession of auricular extrasystolic waves at a rapid rate transmitting themselves to the ventricle with delay. The *a c* interval much lengthened. At the right side of the tracing are seen some beats of the dominant rhythm and many extrasystolic beats.

III) This shows bi and trigeminal rhythm from ventricular extra-systoles.

IV) Tracing 32-c shows the effect of digitol.

The effect on the conductivity is manifest; the *a c* interval is much lengthened, having apparently at some points "ventricular escape". Numerous extrasystoles in bi and trigeminal groups.

#### Observation no. 34.

*Ventricular extrasystole. Lengthening of the a-c interval. Cardiac insufficiency.*

J. D., mulatto, male, laborer, married, resident at Contria. Previous history only mentions intermittent fevers. For a long time he has been subject to attacks of palpitation, without having his general condition affected. About a year ago the patient began to feel weakness in the legs and dyspnea on exer-

tion which increased gradually, preventing him from working. Lately he has had dyspnea from lying down, also at night, a cough, and edema of the lower extremities and face. The palpitation has considerably increased in frequency and intensity; it may be even brought about by drinking water. Heart much enlarged. Apex beat in the sixth space, near the anterior axillary line, 13 cm. from the midsternal line. Right margin 4, 5 cm. from the midsternal line. Precordial shock intense and wide. Epigastric beats intense. First sound very muffled, with slight murmur at the apex. Second sound muffled. Pulse very irregular, with frequent extrasystolic lapses. The number of pulsations is more or less 82 per minute. Tmx. -120. Pulse 95, standing. Liver considerably enlarged. Spleen not enlarged. Thyroid enlarged, with voluminous cysts of the lateral lobes. Edema. Bronchitis. Glands enlarged.

After a few days in hospital the patient was discharged as he was much better. He came back on June 5, 1913. Edema. Intense dyspnea after the slightest effort. Nocturnal dyspnea. Frequent palpitation. Heart continues much enlarged. Apex 12,5 cm. from the midsternal line, within the anterior axillary line. Right margin 4,5 cm. from the midsternal line. Precordial shock ample and violent, shaking all the precordium. First sound muffled, second reduplicated, with strong pulmonary accentuation. Cardiac beats very irregular, with slight repeated crises of tachycardia; number of beats varying between 75 and 82 per minute. Tmx. -110. Turgescence of the veins of the neck. (See tracings). Liver much enlarged. Spleen not palpable. Slight improvements only; the treatment was interrupted. We heard that he died in asystole a month after leaving the hospital.

Records nos. 33 and 33-A.

May 11, 1913.

1) The radial pulse shows beats of the dominant rhythm, their sequence interrupted by extrasystolic cycles. The beats proper of

the dominant rhythm are not perfectly rhythmic, there being variations; the examination of the jugular pulse shows them to arise from different causes.

First of all, the rate of the *a* waves is not regular, sometimes more rapid, sometimes slower. Some waves are so much anticipated that they seem to be rather auricular extrasystoles than beats of the dominant rhythm.

The conduction of the stimulus retarded, and the delay of the conduction also contributes to the arrhythmia. The extrasystoles are generally ventricular. II) Tracing 33-*a* was taken 15 days after the anterior one, and does not differ from it substantially. The rate is more rapid and the conduction slower; the *a* waves often fall in the systolic phase of the previous cycle.

The extrasystoles are numerous and of ventricular origin, and in the first part of the tracing an interpolated extrasystole is seen.

#### Observation no. 35.

*Partial block. Rhythm of 2:1 and of 1:1.*

J. C. de A., mulatto, male, 28 years old, laborer, married, resident at N. S. da Gloria. Previous history of attacks of malaria nearly every year. Some attacks of bronchitis with chills. He does not mention venereal disease or rheumatism. This patient smokes and takes coffee; formerly he drank spirits, but he has stopped doing so for the last two years. About two years ago he had palpitation, strong rapid and uncomfortable beats and fluttering of the heart. The palpitation came on in attacks sometimes after an emotion and sometimes without any apparent reason. Great irritability and nervous excitability; he cannot stand being with many people; any loud talking, or rapid movements or effort provoke an attack of palpitation. This condition is accompanied by trembling and a sensation of cold; the patient says he feels a ball in his stomach which rises to the chest and throat, stopping his breath and causing agony (*avexame*). Frequent giddiness without causing him to

fall. General weakness. Inability to work. The slightest exertion fatigues him and brings on palpitation and agony (*avexame*). He has good appetite, but the ingestion of food causes uneasiness and abundant eructations. No edema.

Heart enlarged. Apex beat in the fifth space on a level with the mammillary line, 9.5 cm. from the midsternal line. Right edge 4 cm. from the midsternal line. Shock diffuse. Pulse arrhythmic, with frequent pauses which are not extrasystolic. The jugular tracing shows the presence of a wave during the long pauses of the ventricle. Pulse ample, empty, soft, from 43 to 55. Tmx. = 125. The number of beats rises to 92 when standing and 100 after exercise. The neck veins are not turgid; the jugular waves are very visible. We proceeded to the atropine test. The analysis of the tracings may be studied. Liver enlarged, painful on pressure. Spleen not palpable. Thyroid without noticeable enlargement. Inguinal glands slightly increased. Nervous system negative. Intellect normal.

#### Record no. 34

I) The radial pulse is arrhythmic, not only on account of the lapses of the pulse after three or four beats of the dominant cycle, but also because the cycles of the dominant rhythm are not exactly equal. In the venous pulse, *a* waves are seen in regular succession. There is also no ventricular systolic wave in the venous pulse at the points which correspond to the lapses of the radial pulse. The lapses come from the block of auricular waves. Immediately after a blocked wave, the *a c* interval of the following cycles is normal, but it lengthens gradually in the following cycles until a new block occurs; this goes on in succession. The gradual retardation of the ventricular systoles by the changed conductivity explains the variation in the rhythm of the radial pulse.

#### Record no. 34-A.

II) In the tracing, which was taken half an hour after the injection of a milligram of

atropine, the pulse has become regular, the conductivity being reestablished. The *a c* interval is normal. The pulse was a little accelerated.

**Observation no. 36.**

*Ventricular extrasystoles. Partial block.*

T. M. P., 58 years resident at Pilar.

Examined June 2, 1911. Complains of palpitation with continual giddiness. Pulse 59 with frequent lapses. Hypertrophy of the thyroid.

**Record no. 35**

The pulse is arrhythmic, the arrhythmia being caused by complete lapses and premature beats which interrupt the dominant rhythm irregularly. The cardiac tracing does not furnish any indications that can be used, as the respiratory movements affect it a great deal. The collective analysis of the tracings shows that the lapses of the pulse are caused by the irregular block of auricular waves. Thus between the beat III and IV an *a* wave is seen in the jugular pulse; this wave is seen in the cardiac tracing as well is in the catarcotic wave of beat III, but there is no corresponding ventricular systolic wave. The same is repeated in beat VIII—IX and in other parts of the tracing.

Beat X is premature, as a result of a ventricular extrasystole which falls at the same time as the auricular systole of the dominant rhythm. Other extrasystoles are seen in the tracing, all of them ventricular. The *a* waves appear rhythmically in the jugular pulse, the *a c* interval lengthening slightly and gradually until the block, as may be seen in beats IV to VIII.

**Observation no. 37**

*Partial block. Rhythm 2:1 and 1:1, alternating irregularly. Giddiness.*

A. D., negro, male, 27 years old, laborer, married, resident at Piedade.

Has had intermittent fevers for many years. A year ago he had milkpox. Has gon-

orrhoea and venereal chancres. He has been ill for a long time, with an undefined uneasiness, which however did not prevent him from working. Has frequent attacks of giddiness, sometimes vertigo and falls. Rarely has palpitation. Dyspnea on exertion. These symptoms have become worse lately; the last few days he has had edema of face and abdomen. Heart not enlarged. Apex 7 cm. from the midsternal line and right margin 3 cm. Apex beat below and within the nipple. Heart sounds muffled. Pulse ample, strong, arrhythmic and irregular, accompanying the heart beats. Series of frequent beats interrupted by slow series. In the long ventricular diastoles is heard a sound which is probably auricular. Jugular pulse hardly visible. Pulse 56 per minute, varying, however, according to the number of the slow beats. Tmx.=140. Atropine test. (See tracings). Liver, left lobe enlarged. Spleen not palpable. Thyroid enlarged. Inguinal glands not enlarged.

**Record no. 36.**

The radial tracing shows beats sometimes more rapid; the interval between the systoles of the slow beats is perceptible, but not strictly equal to twice the rapid beats. The cardiac tracing shows, besides the identical rhythm, very clear *a* waves which are followed or not by ventricular systolic waves. The *a* waves which are not accompanied by ventricular systoles correspond to the catarcotic phase of the pulse waves of the slow rhythm. In the jugular tracing are seen *a* waves which succeed each other in regular intervals. They are not all, however, followed by a ventricular systole, some waves being blocked. In the beats I to IV the block occurs in the rhythm of 2:1. The beats V and VI follow in the rhythm 1:1, with gradual increase of the *a c* interval and the rhythm that of partial block; 2:1 reoccurs following the VI beat. The gradual lengthening of the *a c* is marked.



**Record no. 36-A**

A quarter of an hour after the injection of 0.5 mg of atropine the pulse has become regular, there remaining a perceptible lengthening of a *c* interval. The acceleration of the rhythm is as follows 77:83.

**Observation no. 38.***Partial block. Bi- and trigeminal rhythm.*

E. S., male, about 30 years old, Previous history obscure. Cretinised appearance. Mouth half open, with saliva running down at the corners. Defective speech with marked general trembling. Bilateral dysbasia, the patient admitting previous paralytic condition.

Patellar reflex on both sides very much exaggerated. Intellect much below the normal. Liver and spleen much enlarged. Numerous glands in the neck, in the axilla and in the inguinocrural region. Thyroid not noticeably enlarged. Pulse arrhythmic, with bigeminal appearance, sometimes trigeminal, sometimes with beats in regular succession; there appear to be extrasystoles. Pulse lying down 52; standing 57. Tmx.=135. Signs of cardiac insufficiency; partial fatigue on exertion; giddiness and uncomfortable palpitation which prevent him from working.

**Record no. 37.**

The tracing of the heart and pulse have bi- and trigeminal appearance, interrupting a succession of slow beats. This is caused by the partial and irregular block of auricular waves. The auriculo-ventricular rhythm is sometimes 1:1, sometimes 2:1. The slow beats show the rhythm of the block to be 2:1 and 3:1. The origin of some beats, as for instance X, is doubtful; it is perhaps heterogenetic, not depending on a 13 as might also be interpreted. The polygraph is not enough to decide this question.

**Observation no. 39.**

*Partial block; irregular rhythm 2:1 and 1:1; Cardiac insufficiency; Sudden death.*

G. N., mulatto, male, 40 years old, laborer, married, resident of Burytys. November 11, 1913. Previous history includes attacks of malaria, gonorrhoea and probably syphilis. Does not mention rheumatism. For some time past has suffered from palpitation, rapid, strong and annoying beats, with respiratory difficulty, localized in the precordium and the vessels of the neck, coming on in attacks provoked by emotion or without perceptible cause. Dyspnea on exertion and at night. He is always short of breath. Gastric pains and headaches. This patient has had attacks of intermittent fever and has frequent giddiness.

He is above middle height and of strong constitution.

Intense jaundice; at present he has no edema, nor does he mention any in the past. General trembling, when excited very intense from emotion, afterwards diminishing. Heart much enlarged, apex beat in the fourth space, 13 cm. from the mid-sternal line. Right margin 6 cm. from the mid-sternal line. Precordial shock ample, outside the nipple, the third and fourth intercostal spaces retracted in the precordium, First heart sound very muffled, followed by murmur with an area inside apex. Second sound reinforced in the pulmonary area. Rhythm of three beats at apex, the additional tone clearly separated from the first murmur. Pulse slow, irregular, arrhythmic with frequent lapses; the number of beats varies from 52 to 56. In the long pauses of ventricular systoles is heard a shock, and also a sound synchronous with the venous wave of the jugular; auricular systole not transmitted. The beating of the neck veins is clearly seen as also that they are more numerous than those of the pulse; clearly perceived are also the venous waves which coincide with the cardiac sound as well as a slight shock, without ventricular contraction. Tmx.=110. Liver and spleen much enlarged. Thyroid enlarged; has cystic nodules.

November 13, 1912. After resting and treatment this patient got much better. All his symptoms diminished. Cardiac area per

ceptibly reduced. Apex at 10,5 cm. from the midsternal line and right margin at 4,5 cm. The pulse remained irregular. Sometimes longer and sometimes shorter pauses. Number of beats varying from 50 to 52. The atropine test regulated the pulse, as is seen in the tracings, though there appeared rare occasional extrasystoles. Liver and spleen still enlarged. We did not see the patient any more, but heard that he died suddenly in July, 1913.

Records no. 38 and 38A.

These tracings were taken on successive days and show the same characteristics.

The radial pulse shows occasional, perceptibly rhythmic, beats, whose sequence is interrupted by shorter cycles, which appear irregularly. The cycles of long pauses are twice less than those of short pauses. All the heart-beats are amply represented in the radial pulse.

In the venous pulse the auricular waves are rhythmic and more frequent than the ventricular ones; not all the auricular waves are followed by the corresponding ventricular wave. Thus *a I* and *a III* are block *d*, not being accompanied by ventricular systolic wave. *a II* corresponds to radial beat *I* with the *a c* interval lengthened with retarded conduction of the stimulus.

In the radial beats 2 to 3 and 4 to 5 the *a* waves are successively accompanied by ventricular *c* waves, with the *ac* interval gradually lengthening from one cycle to another.

Collectively the tracing registers a partial block in rhythm 2:1, with irregular return to rhythm 1:1.

The tracings 38 b, 38 c, and 38 d show the action of 0g 00075 of atropine.

In tracing III may be seen extrasystolic beats with complete compensating period of rest. They are ventricular extrasystolic beats. The stimulus is conducted through all the auricular waves but the *a c* interval is lengthened.

In tracings 38 c and 38 d the pulse is perfectly rhythmic, but the lengthening of *a c* continues.

The elective action of atropine on the conductivity must be noticed, and there is no perceptible acceleration of the auricular beats.

#### Observation no. 40.

##### *Partial block.*

J. S., male, 11 years, white, resident at Lassance.

First consultation March 3, 1913. Born at term; normal development. Family history obscure. Former illness: repeated attacks of malaria. This patient complained of fatigue and general weakness. Skin discolored and slight general edema. His face was swollen with marked subpalpebral infiltration; base of the thorax enlarged; abdomen flaccid and voluminous. Liver enlarged, passing the costal margin by two fingers and measuring 11 cm. in the mammillary line; the edge sharp and hard and not painful on pressure. Spleen enlarged and hardened. Epigastrium prominent with marked gastric tympanism. Thyroid enlarged. Cervical and inguinal glands enlarged. Bronchitis of the larger bronchial tubes diminishing. Nothing noteworthy in nervous system. Circulatory system: Heart enlarged, apex beat in the fifth space outside the mammillary line, 9 cm. from the midsternal line; right margin 4 cm. from the midsternal line; upper margin reaching the second rib. Arrhythmic beats, with frequent lapses; no sounds to be heard during the lapses. The first sound not perceptibly changed except that it is slightly muffled. Mesosystolic murmur at apex, musical, not propagated. Second sound reduplicated, with pulmonary reinforcement. Number of beats lying down 82; standing 118. Tmx.=105. Katzenstein: before compression of the femorals 82 beats; arterial tension 105; during compression 86 beats; tension 105; after 82 beats. An injection of 3/4 of a milligram of neutral sulphate of atropine produced the following modifications; 104 beats per min

ute; the pulse became regular one hour after the injection; arterial tension unchanged. The analysis of the tracing shows the details of the arrhythmia, and the influence of atropine on the cardiac rhythm. Progress of disease: on the day following the first examination gave 70 beats lying down, and 60 standing, as the lapses were more frequent in the latter position. Pills of quinine and belladonna were prescribed.

5, 3, 1913.

Infiltration considerably diminished, abdomen less voluminous. Arrhythmia persisting and mesosystolic murmur at apex is audible when the patient is lying down, and not when standing.

6, 3, 1913.

Standing 87 beats; lying on his back 76. General condition much improved.

7, 3, 1913.

Size of heart diminished; apex a little below and outside the mammillary line, 7,5 cm. from the midsternal line. Right margin 3,5 cm. from the midsternal line. Beats 85 lying down, the pulse ample, regular and rhythmic. Liver measuring 10,5 cm. at the mammillary line. Spleen unchanged. Stomach dilated, prominent in the epigastric region. The patient took the medicine referred to on the third, fourth, and sixth.

23, 3, 1913.

General condition of the patient much improved so that he can run about 200 meters without fatigue. Size of heart diminished; transverse diameter 10,5 cm. Number of beats lying down 96; standing 124; pulse arrhythmic, with frequent lapses.  $T_{mx} = 110$ . The patient was not seen for a month and a half and only returned on the fifth of June, 1913. His general condition was good, and he no longer had fatigue or edema. Heart-Apex in fourth intercostal space on a level with the mammillary line. 7,5 cm. from the midsternal line. Right margin 3,5 cm. First sound slightly muffled; mesosystolic murmur at apex. Pulse regular and arrhythmic. Beats lying down 70; standing 82; after exercise 96; decreasing rapidly to 82. The

patient was re-examined in January 1919, about six years later. He had signs of slight cardiac insufficiency, dyspnea on exertion, acceleration of the pulse after slight exercise and change of position. Heart enlarged, apex beat outside the mammillary line. Precordial shock wide and somewhat violent. First heart sound slightly muffled and lengthened. No murmur. Pulse rhythmic, with no discordancy between the cardiac and radial beats. The enlargement of the heart was confirmed by an X-ray examination made by Dr. R. Duque-Estrada.

Record no. 39.

The radial pulse and heart tracing show frequent lapses which correspond to each other; they appear irregularly, sometimes alternately, sometimes after two or three beats, followed by the dominant rhythm. These also do not occur in perfectly equal cycles. In the venous pulse the *a* waves are at a rapid rate, 115 per minute and rhythmic. The *a c* interval is variable, augmenting gradually after every lapse of the pulse, as may be seen more clearly from *a XX* *c* onwards. The lapses of the pulse are due to the irregular block of the auricular waves.

Record no. 39-A, 39-B, 39-C, 39-D, 39-E, 39-F. II, III, IV, V, IV

Show the effect of half a milligram of atropine. In tracing II there is nothing noteworthy, besides what has already been said of I, except that the rate of the auricular wave beats is less rapid.

Record no. 39-B (III).

Taken 20 minutes after the injection of atropine shows that the rhythm of the radial beats is already reestablished, and the *a c* interval is normal. Acceleration of the beats is minimal, 103 to 109, and the action of the atropine on the conductivity lasted an hour, although it is to be noticed that the rate is slower, 103 to 100.

Record no. 39-F (VI).

Shows that the effect of the atropine on the conductivity is diminishing; the *a c*

interval is already much lengthened, being equal to four tenths of a second. On the other hand, the rate is much less than before the injection of atropine, 92 to 103. The conductivity is kept in good condition by the use of belladonna with the rate comparatively slow: 85 beats per minute.

**Record no. 39-H (VIII).**

Shows a return to the former state of partial block, with varying lapses in the conduction. The patient had left off taking belladonna some days before this tracing was taken.

**Record no. 39-I (IX).**

Taken about six weeks after the last; this tracing is quite normal: rhythmic beats; conductivity reestablished as indicated by an *a c* interval of normal length.

**Record 39-J (X).**

This tracing was taken six years after the preceding one. The pulse is perfectly rhythmic, the restored conductivity continues. Compression of the eye-balls retards the cardiac beats very much and remains after the compression has ceased. The *a c* interval is normal even after ocular compression.

**Observation no. 41.**

*Partial block. Rhythm 2:1.*

M. P. F., mulatto, male, 30 years old, laborer, single, resident at Andrade Quicé.

Examined May 4, 1913. The patient had always been well until about two years ago when his present illness began. Fatigue and palpitation with heavy heart thumps. He had edema which disappeared. Some two years ago the patient had malaria. A few days before he came to consult us he had caught cold and had catarrh in the nose and bronchi at the time of examination. Liver and spleen much enlarged and painful on pressure. Thyroid very much enlarged. Glands generally enlarged. Heart much increased in size. Apex 12 cm. outside the

midsternal line; right margin 4 cm. Precordial shock large being perceptible in the third, fourth, fifth and sixth. Apex in the sixth space, and passes the mammillary line by 2,5 cm. First sound lengthened and muffled. Mesosystolic murmur, not propagated. Second sound tympanitic and accentuated in the pulmonary area. Pulse ample, full and slow. Beats of the neck veins very easily visible, twice more rapid than the radial pulse. Atropine test. (See records).

May 5, 1913.

Yesterday's examination was made after a long journey and an attack of malaria. After a rest and quinine

Heart perceptibly diminished in size. Apex in the fifth space, a little outside and below the nipple, 11,5 cm. from the midsternal line. First sound clearer, with inconstant murmur when lying down, which disappears when the patient is standing. Number of beats lying down 70; standing 40; When standing, the beats are regular and slower; during the long pauses there are auricular contractions to be heard. After the patient has been standing for some time they become irregular; there appear rapid and slower series in succession. Number of beats variable, ranging from 66 to 82.

This takes away the value of the Katzenstein test, during which the following interesting fact was noticed; at the beginning of the compression of the femorals the heart became perceptibly dilated; apex beat in the sixth space. When the compression was continued for five minutes, it returned to the fifth space as before compression.

**Record no. 40.**

*Partial block. Ventricular and nodal extrasystole.* The venous tracing shows rhythmic *a* waves at a rate of 107 per minute. The *c* waves follow each other alternately after each *a* wave, the *a c* interval lengthened. The retarding of the ventricular systole thus caused, and the frequency of the auricular rhythm, make the *a* waves fall alternately in the refractory phase of the former systole, so that they are blocked.

The block is consequently in 2:1 rhythm. In some cycles, for example in F, the rhythm returns to 1:1 with the *a c* interval much lengthened.

The beats of cycle P are probably extrasystolic and of ventricular origin.

Record no. 40-A (II).

The injection of 1 milligram of atropine did not improve the conductivity; the block persists in 2:1 rhythm.

Record no. 40 B (III).

The auricular rate has become slower - 84 instead of 107 beats; conductivity improved, cycles of 1;1 rhythm with *a c* interval much lengthened. At some points the block reappears in 2:1 rhythm. Some beats, such as those of cycle XIII, are frankly extrasystolic and of nodal origin, both the auricular and ventricular beats being premature. On the heart tracing the auricular waves are seen very clearly.

#### Observation no. 42.

*Partial block 2:1. Cardiac insufficiency. Sudden death.*

M. D. M., white, male, 52 years, married, resident at Porto Manga.

Examined October 14, 1912. Previous history. The patient mentioned attacks of malaria and venereal chancres, but not rheumatism. He has been ill for about 12 years with fatigue, edema and sensation of gastric distension. He has had no attacks, or palpitation, either now or before, and is a well-grown man of robust constitution. Very marked paleness; general edema, more marked in face and lower limbs. Coughs and has dyspnea on exertion. Feels no discomfort when lying down. Frequent giddiness. Heart enlarged, apex beat in the fifth space 11,5 cm. from the midsternal line. Right margin 3,5 cm. from the midsternal line. Base: 15 cm.; height 8 cm. First sound preceded by a sound and substituted by a prolonged murmur during the whole systole, propagated towards the axillary line and not

audible at the back. Second sound clear. In the middle of the ventricular diastole is heard a tone accompanied by a slight shock with venous wave in the veins of the neck. These and those of the arms and thorax are turgid. Pulse 36, not varying or only very slightly in different positions. 37. Tmx. = 160. The atropine test produced a slight modification of pulse, as can be seen in tracings Liver and spleen very much enlarged with moderate goiter.

This patient stayed three days in Laspance and returned afterwards to his home, three leagues away. On arriving he died suddenly.

Record no. 41.

October 14, 1912.

This is a tracing of partial block. There are three very clear waves to be seen in the jugular tracing; 2 of them form an *a c* group which is repeated in regular periods of 17 tenths; the *a c* interval is variable; sometimes there are 2 tenths, sometimes slightly more or even 3. In the midst of each interval between 2 *a c* groups appears an *a'* wave which is not transmitted to the ventricle so that the ventricle beats just twice less often than the auricles. The V wave is slightly marked and in some places does not even show. At some points the wave V is however clear so that it can be marked precisely. The seventh and eighth beats of the tracing show rather anomalous intervals. The seventh is shorter and the ninth longer; one might suggest an extrasystole followed by a compensating period of rest. The analysis of the jugular pulse shows, however, that it is really a variation in the time of production of the stimulus. The auricular waves appear clearly in regular succession; they are slightly accelerated in group 7 and retarded in group 8. Tracing 3a taken 20' after injection of 1,001 of atropine shows nothing noteworthy except that the atropine has had no influence either on the auricular or ventricular beats. This has also been noticed by some authors without a satisfactory explanation. In tracing IV taken 80

minutes after the atropine injection there is some improvement in the conductivity; there appear 2 beats in 1:1 rhythm. It is remarkable that far from the auricular rhythm being accelerated, it is on the contrary slackened, 70: 65.

#### Observation no. 43.

*Partial block, 1, 2, 3. Agony. (avexame).*

I. N. C., mulatto, male, 20 years old, laborer, single, resident at Jatobá.

About ten years ago he had intermittent fevers and mentions nothing else. This patient has had fatigue, pains in the legs, pain in hypochondrium, attacks of palpitation with very rapid precordial beat accompanied by agony. Giddiness, especially when getting up. He does not mention attacks. Has had edema but not at the time of examination.

Under-sized individual. Marked paleness. Heart enlarged. Apex in fourth space in the mammillary line. Right margin 4 cm. from the midsternal line. Precordial shock diffuse and strong, shock double as if reduplicated in the pulmonary area. First sound prolonged, weak, without murmur. Second sound reduplicated and accentuated in the pulmonary area. Mesosystolic murmur in the pulmonary area. Pulse irregular, arrhythmic and very variable. Sometimes slow, about 50 beats, sometimes rapid, with extrasystoles chiefly brought on by emotion. Number of beats lying down 52; standing 62; after exercise 66. Beat of neck-veins very clear with more waves than the radial pulse. In the ventricular pauses is heard a muffled tone of auricular contraction which is not transmitted.

Katzenstein { Before - 65 Tmx. 135.  
During 68 Tmx. 145  
After - 54

When standing the number of pulsations rises to 76, and after exercise to 84.

Liver not enlarged. Spleen enlarged. Marked gastric dilatation. Thyroid much en-

larged. Inguinal and epitrochlear glands slightly enlarged.

Records nos. 42 and 42-A.

The tracings are identical, varying only as to the velocity of the record.

The tracings of heart and pulse are analogous and show irregular and arrhythmic beats, the origin of which can be traced by the analysis of the jugular pulse. Here the *a* waves are seen succeeding each other very frequently; some of them are blocked. The block is irregular, sometimes in the proportion of 2:1, sometimes 3:1. At some points, as at beat XI, it is difficult to decide whether the rhythm has returned to 1:1 with a greater lengthening of the *a c* interval or whether the beat is extrasystolic.

#### Observation no. 44.

*Partial block. Stokes-Adams' syndrome. Harmful action of digitalis.*

A. A. C., male, 39 years, resident at Curvelo.

Examined December 12, 1914.

The patient does not mention lues nor are there any signs of it. He has had palpitations now for four years, and for the last two has had passing giddiness. About one month ago he had giddiness causing him to fall and lose consciousness; the giddiness lasts for some seconds but occurs rarely. After the use of digitalis had giddiness more often.

Pulse slow, 34 radial pulsations to the minute. Sometimes cardiac bigeminism, the second beat not being perceptible in the pulse. Cardiac area frankly increased.

Liver enlarged.

This patient came back to consult us six weeks after the first examination. He has had no more giddiness. Pulse more rapid, 60 beats. There are lapses in the radial pulse which correspond to long cardiac diastoles in which a tone, probably of blocked auricular systole, is heard. In the in-

terval between the two examinations the patient stopped taking digitalis.

Record no. 43.

The radial pulse is irregular and arrhythmic. In the jugular tracing the *a* waves follow one another regularly but are irregularly blocked, sometimes with rhythm 2:1, and sometimes with 3:1.

**Observation no. 45**

*Total block. Stokes-Adams' syndrome.*

M. A. L., male, 54 years of age, resident at Curvelo.

Examined October 22, 1914. Previous history unclear; no sure indication of syphilitic infection, of which there are no traces. The patient complains of epigastric anxiety, sensation of oppression and vague pains in the precordial region. For seven months he has had attacks of giddiness for a minute or more, without convulsions, brought on by a short run or any other effort, sometimes coming on at short intervals for some hours on stretch. Copulation always brings on these attacks. Abundant eructation with aerophagy. Pulse slow, 32 beats, lying down or standing. Cardiac auscultation during the long pause reveals a short tone of blocked auricular contraction at varying intervals from the cardiac systoles.

Record no. 44.

The radial pulse accompanies the cardiac tracing in slow beat—32 a minute. The waves are regular and rhythmic. The venous tracing shows more frequent auricular waves, 65 per minute, but not in constant relationship to the ventricular systolic waves. The block is total, the ventricle following its own rhythm.

**Observation no. 46.**

*Total block. Stokes-Adams' syndrome.*

J. O., male, white, 12 years, resident at Gustavo de Silveira.

Examined July 9, 1912.

Family history: Mother strong, 45 years old; father died suddenly; he suffered from heart trouble. Eleven brothers and sisters alive and strong; one brother died at the age of three and one was still-born. Personal history; the patient was strong until seven months ago and does not mention having had any illness until then. About seven months ago he began to have dyspnea on exertion, at first only when he had to walk far and fast; now he has it even when he walks slowly on flat ground. Weakness in the legs. Giddiness. No edema. Has had fainting fits and loss of memory, sometimes with convulsions.

The boy is well developed, pale and has myxedema in a slight degree. No edema. Heart enlarged; apex beat in fifth space, 9 cm. from the midsternal line. Sounds quite audible. First sound is accompanied by musical systolic murmur within the apex not propagated. Second sound reduplicated and reinforced in the aortic area; at times an isolated tone of auricular systole, which is not transmitted, is to be heard at the ventricular diastole, 37-38 a minute. Liver enlarged. Spleen not enlarged. Thyroid enlarged. Nervous system negative. Respiratory system negative.

July 19, 1912.

Between the two examinations the patient had three attacks. Slight edema of face and limbs. Pulse 37; physical condition of the heart unchanged.

Record no. 45.

A classic total-block tracing. The radial waves and the apex beats succeed each other rhythmically; pulse slow; 37. In the jugular tracing the *c* waves show no stable relation to the *a* waves; they are more numerous, 100 per minute. The *a* waves succeed each other rhythmically; sometimes they are elevated, at others less marked, according to whether they do or do not fall within the ventricular systolic period. C. V. (E interval). No atropine test.

**Observation no. 47***Total block. Stokes-Adams' syndrome.*

P. C. G., male, white, 18 years old, resident at Morro da Garça.

The patient says he had ill-defined attacks when a child; he has frequent attacks of giddiness and about six months ago convulsions. Six months ago he had milk-pox. Complains of gastric pains with sensation of weight in the stomach. Intestinal functions normal. Liver enlarged and painless. Spleen slightly painful and enlarged. Heart much enlarged, measuring 16 cm. at base. No murmur, but after each normal systole is heard a muscular sound, apparently due to the contraction of the auricle, which is irregularly heard. Pulse arrhythmic; slow; sometimes there seem to be extrasystolic waves. 29 pulsations a minute. Tmx. = 135. Pulse lying down 36; standing 44.

**Record no. 46.**

July 5, 1911. Pulse slow and rhythmic, 34. Cardiogram more frequent than the pulse, not full, with the auricular waves well marked in the diastolic phase and falling at varying distances from the ventricular systoles. The jugular tracing shows the *c* waves placed in varying relations to *a*, there being no dependence upon the latter. The *a a* waves are frequent and rhythmic, 93 per minute. The *v* waves show nothing noteworthy. It is a record of easily interpreted complete block.

**Observation no. 48.***Ventricular extrasystole evolving towards complete block.*

J. C. F. R., male, white, 17 years old, native of Lassance. This patient, who has a goiter with a generalized enlarged thyroid, came to the Hospital for the first time in May, 1911. He had slight indications of cardiac insufficiency and extrasystolic arrhythmia. In January, 1915, about four years later, he came back to consult in an asystolic crisis, with slow and arrhythmic pulse

The asystolic symptoms were improved, the edema disappeared, but the arrhythmia remained, with slow pulse. Heart much enlarged. No murmur, or valvular lesions.

**Records no. 47 and 47-A.**

The records show the evolution of the arrhythmia which is wholly extrasystolic in the first record, and three years and a half afterwards has become a complete block with extrasystoles.

I) The collective record rhythmic, the dominant rhythm interrupted by premature beats of ventricular origin, with complete compensating period. *a c* interval not lengthened. Nothing else worth mentioning.

II) Taken three years and a half after the former.

The radial pulse is slow and irregular; there are a few extrasystolic beats. The cardiac record is defective, and furnishes few data. In the jugular record *a* waves are seen succeeding each other regularly and much more numerous than the ventricular beats *c* waves. The relation between *a* and *c* varies every moment; at times they fall together, at others *a* comes before *c* in varying time, sometimes it comes after *a*. The *c* waves of the ventricular extrasystole interrupt the succession of *a* and *c* which are regular, without any accidental connection which might be attributed to the auricular waves. The record is of complete block, with ventricular extrasystoles.

**Observation no. 49.***Alteration of conductivity with extrasystole. Evolution of morbid process till complete block.*

M. F., male, 23 years old, white, resident at Lassance.

He came to consult us stating that periodically he has vertiginous crises with loss of consciousness. Previous history unknown. Lives in a house infested by *Triatoma*. Family history: His parents had extrasystolic arrhythmia and hypertrophy of thyroid gland. Three brothers with goiter and al-



ternation in the functioning of the heart. One brother with goiter, extrasystolic arrhythmia and cardiac insufficiency. Four daughters with signs of *trypanosomiasis*. Wife of healthy appearance, has had no miscarriages.

At time of examination: Robust appearance, below medium height, well-proportioned, muscular. Hypertrophy of thyroid gland. Liver and spleen enlarged. No edema. Extrasystolic arrhythmia. In this phase the extrasystoles were frequent after groups of five, six or seven normal systoles.

April 9, 1910.

Cardiac pulsations 62; radial 45. The patient only came back to consult us on the 22nd of November; he had rare extrasystoles, evident alterations of conductivity; pulse lying on his back 48; standing 45.

At present no crises of giddiness.

February 7, 1911.

The alterations of conductivity are very distinct. Pulse 44. The patient was not seen, again until 1913, when he came back on the fifth of March with the following symptoms: Dyspnea on exertion and when lying down so that he can only rest propped up. Nocturnal dyspnea marked. General weakness, no giddiness, nor vertiginous crises. Appetite good. Liver enlarged and painful on pressure in the epigastric region. Spleen slightly enlarged. Heart: apex in sixth space, below and outside the nipple, 11 cm. outside the midsternal line. Right margin 5 cm. outside the midsternal line. Precordial shock ample, with perceptible beats in fifth and sixth intercostal spaces. First sound very muffled, accompanied by inconstant murmur in the strong beats, with slight propagation towards the axilla. In the long intervals after the second sound are heard short slight tones without repercussion on the radial pulse, coinciding with the rises of the neck veins. The second sound reduplicated with pulmonary accentuation, muffled in the aortic area. Pulse ample, slow and regular. Extrasystoles at long intervals. Forty-two beats. Venous pulse very clear.

Like the cardiac beats, it shows that there is complete disconnection between the auriculo-ventricular beats.

May of the same year.

Condition of the heart the same. Liver diminished. Subjective signs much better.

July of same year.

Fatigue on exertion and walking. The patient sleeps well and has no dyspnea at night or when lying down; some attacks of giddiness. Examination of heart: Apex in the sixth space a little outside the mammillary line and 10 cm. from the midsternal line. Shock but slightly perceptible. Right margin 4 cm. from the midsternal line. First sound muffled but with irregular tone, sometimes being much higher and more intense. Auricular tone audible in different phases of diastole, sometimes nearer and sometimes further from the next ventricular systole. The coincidence of the auricular and ventricular beats seems to explain the greater intensity of the sound at times. Pulse: lying down 42; standing 46. Tmx. 135. Liver slightly enlarged, painless. Thyroid perceptibly enlarged.

September 9, 1913.

Dyspnea on exertion, even when walking normally at ordinary pace and on even ground, much worse when he goes uphill. No nocturnal dyspnea. Heart much enlarged, first sound lengthened and muffled. Second sound also muffled, sometimes reduplicated. The auricular beats are also heard well and are not followed by ventricular contractions. 40 beats with a few extrasystoles. Terminal phase: The patient was not seen for some months. In May, 1914, he came back in asystole with general edema, dyspnea, congestion of the bases of the lungs, turgid neck veins, liver enlarged, etc. Heart greatly enlarged with dilatation of all the cavities. He died at home in this state, and a post-mortem was not made.

Records no. 48, 48-A, 48-B, 48-C, 48-D.

These tracings show the evolution of alteration of the rhythm from extrasystole to complete block.

I) Radial record, on the right side, in which is seen the dominant rhythm is rapid, 100 a minute.

In this record are seen slow beats occupying the space of two cycles of the dominant rhythm; they are probably due to extrasystoles which are not represented in the radial pulse. At some points they are shown by slight beats. The third beat is succeeded by two consecutive extrasystoles.

II) Taken about six months after the first; radial record similar to the cardiac one, slow beats interrupted in their succession by cycles of shorter diastolic phases. The long diastolic phases are perceptibly twice as long as the short ones

In the cardiac record small waves of auricular contraction are to be seen in the long diastolic phase, but none of ventricular systole.

In the jugular pulse the *a* waves are marked rhythmically. They do not however all have a corresponding ventricular wave as many are blocked. The block is in 2:1 rhythm corresponding to the slower ventricular beats and returns to 1:1 in the rapid ventricular beats. The *a c* intervals, where the rhythm is 1:1, as in cycle XIX, perceptibly lengthened.

III) About two years later; the tracing is already that of complete block. The ventricles beat regularly at the rate of 40 per minute; nothing noteworthy in the radial and cardiac tracings.

In the phlebogram are to be seen auricular waves at an accelerated rate of 100 per minute; there is no constant relation between the auricular and ventricular rhythms.

IV) After an injection of 0,001 g. atropine there was no change in the relation between the auricles and ventricles, nor in the cadence. There appeared however a ventricular extrasystole at the left of the tracing.

V) Tracing taken little more than a year later, during an asystolic crisis. Auricular waves in the venous pulse show increased rate, 120 per minute. *A* and *c* waves completely independent. On the left side of the

tracing the ventricular beats marked in the radial pulse and in the cardiogram; they are rhythmic and at a rate of 40 per minute. On the right side they are irregular, with numerous extrasystolic beats. The patient complained of uncomfortable heart-beatings at the time.

#### Observation no. 50.

##### *Total block.*

J. M. S., mulatto, male, 38 years old, widower, laborer, resident at Areias. (near Curvello).

Examined June 26, 1913. Previous history only intermittent fevers. He has been ill for about three months. Until then he worked regularly without fatigue. At the time he had violent giddiness, with darkened field of vision, but without loss of consciousness or fall. This giddiness did not return but there appeared dyspnea on exertion, and agony with weight in the stomach. Lack of appetite; the taking of food in even small quantities often provoked a feeling of fullness, anxiety and fatigue. These symptoms became gradually worse, and lately he has had dyspnea when lying down and at night, preventing him from sleeping, and also edema of lower extremities. Does not complain of palpitation, and does not feel the heart beats. The patient is of medium height, well built and robust.

At present edema of the lower extremities, neck veins turgid. Abdomen distended. Dyspnea on lying down so that the patient cannot occupy a horizontal position. Very emotional, much impressed by the examination. Heart much enlarged. Apex beat in the sixth intercostal space, between the mammillary and axillary lines. Right margin 4 cm. from the midsternal line. Transverse diameter 15,5 cm. Precordial area very prominent. Precordial shock slow, diffuse and undulated. First sound muffled and lengthened. Second sound reduplicate, with pulmonary accentuation. No murmur. Beats arrhythmic with extrasystoles and long pauses. During the long pauses

es sometimes a muffled sound to be heard; it coincides with wave in the veins of the neck and not to a ventricular contraction; an auricular contraction sound. During the examination numerous extrasystoles occurred, almost all of them not shown in the radial pulse. Heart beats 59. Pulse 36.

Katzenstein { before - 59 Tmx. 160  
 during - 66 Tmx. 160  
 after - 69

The extrasystoles were probably due to the strong emotion brought on by the examination. Liver enlarged and painful on pressure. Spleen also (Previous malaria). Thyroid enlarged, with large goiter.

Examined June 27, 1913. Patient calmer. Occasional extrasystoles. Auricular sound very audible. Pulse varying between 32 to 35. Standing: 40.

Katzenstein { Before - 36 Tmx. 168.  
 During - 44.  
 After 44.

The increasing of the beats after compression of the femorals is due to the numerous extrasystoles. Atropine test: While the effect lasted the pulse became regular. Iliac compression hardly alters the number of beats.

Before compression: 36

During , " : 36

It is interesting to note that emotion and compression of the femorals brings on extrasystoles.

Record no. 49.

February 27, 1913.

Pulse interrupted by a beat of a lesser cycle followed by the dominant rhythm. The cardiac record shows the same succession of beats with the same rhythmic cycle of 9, interrupted by a lesser one of 6. In the diastolic phase are seen diastolic rises corresponding to the rises of the jugular record. Jugular record with a series of rises of equal cycles not in constant relation to the *c* waves; some are not accompanied by

ventricular contraction. They are *p* waves which are not transmitted to the ventricle. Total block.

Taken 35 minutes after 0,001g atropine.

The number of ventricular beats has not changed much; 34:35. The number of auricular beats diminished 100:76. The independence between auricular and ventricular contractions continues.

**Observation no. 51.**

*Complete block. Sudden death.*

A. F. C., male, white, 29 years, old, laborer, married, resident at Maquiné.

Previous history: attacks of intermittent fever and gonorrhoea some years before. Has been feeling ill for about a year, fatigue on exertion, cannot walk fast, nor go up-hill, as he is so easily tired. He could however do ordinary farm work. About five months ago he became considerably worse, fatigue increased, his stomach seemed to have swelled and has pains like a belt round his stomach and gastro-intestinal pneumatosis. The dyspnea has become gradually worse and comes on after the slightest effort or even when at rest, specially when lying down and at night, so that he can only sleep propped up. At times cannot sleep at all on account of nocturnal dyspnea and cough. Lately, he has had edema of lower limbs, which afterwards extended. Palpitation with uncomfortable heart beats. Has an uncomfortable feeling on account of the extrasystoles which he says "makes his heart beat twice in one beat" and is accompanied by uncomfortable feeling of fatigue. At times he feels rapid, strong and very uncomfortable beats.

Present condition, general edema. Dyspnea which gets worse after the slightest effort or when lying down.

Turgidity of neck veins with well-marked pulsation. Prominent swelling of the precordial region. The area of cardiac dullness very much increased. Apex beat in sixth space, beyond the anterior axillary line, 18 cm. from the midsternal line. Pre-

cordial shock ample and slow. First sound lengthened and muffled, substituted in the tricuspid area by a systolic murmur which is hardly audible at the apex. Second sound muffled in the pulmonary and aortic areas. Cardiac rate slow, 48. At the beginning of the examination there were numerous extrasystoles which became rarer in the course of examination. Beats of the neck veins more frequent than the ventricular systoles. Venous pulse positive with systolic thrill in the veins at the right side of the neck. In the intervals of the ventricular systoles, at times an isolated tone is heard; it is synchronous with the venous wave of the jugular, without ventricular contraction, at times producing a slight diastolic impulse; isolated systoles of the auricles. Pulse irregular and arrhythmic on account of the extrasystoles which are sometimes perceptible in the jugular pulse and at others not. Liver enlarged. Slight peritoneal effusion. Bronchopulmonary edema. Thyroid enlarged, principally the right lobe.

October 31, 1913.

Improvement of all the symptoms, both subjective and objective. Dyspnea decreased, as also palpitation and edema. The patient still feels his heat "*beat twice in one stroke*". No more tricuspid murmur. Area of dullness much diminished: apex 12,5 cm. from the midsternal line; right margin 5,5 cm. Cardiac beats irregular and arrhythmic with frequent extrasystoles; 47 beats per minute, but the number varies according as to whether there are more or fewer extrasystoles.

November 3, 1913.

Improvement continues. Ascites diminished, though not entirely gone. Slight edema of body. Cardiac dullness not modified in relation to last examination.

Tricuspid murmur again to be heard. Heart beats 33, 44, or 46 according to the number of extrasystoles. At beginning of examination extrasystoles in bigeminal series.

November 5, 1913.

Improvement more marked. No more tricuspid murmur. Heart area reduced, principally at the right side. Cardiac beats slow and regular.

November 6, 1913.

Improvement. Cardiac area reduced; apex 11.5 cm. from the midsternal line; right margin 4 cm. from the same. Cardiac beats regular and slow. Sounds more distinct. No murmur. Neck veins no longer turgid. Extrasystoles, sometimes in bigeminal series 50 beats. The reduplication of the first and second sounds clearly heard, the latter with pulmonary reinforcement. Palpitation rare.

November 10, 1913.

After a relapse brought on by neglect of treatment, the patient improved again. He was not observed for about two months.

Examined January 12, 1913.

Condition like at the last examination with symptoms of asystole. Number of beats varies around 50, according to the greater or lesser frequency of extrasystoles.

January 16, 1916.

General condition improved without reduction of the area of dullness. Number of beats: 46 per minute. On the 20th when going to the Hospital, he died suddenly. A histopathologic examination of the heart was made by Professor B. C. Crowell who confirmed the existence of the lesions characteristic of Chagas' disease, which he has described in his paper on the subject.

Record no. 50.

The beats of the cardiac and pulse tracing show a slow rate with some extrasystolic beats, which are not all marked on the latter, producing long pauses of the pulse. The extrasystoles are ventricular as is shown by the venous record. In this the *a* waves are seen completely dissociated from the *c* waves. It is a case of complete block with frequent extrasystoles which the patient felt as uncomfortable beats.

Records no. 50-A, 50-B.

They show that atropine had no influence on the conductivity, accelerating the auricular beats slightly. The ventricular rate slower owing to the lesser number of extrasystoles.

### Observation no. 52.

*Complete block. Stokes-Adams' syndrome.*

I. F., mulatto, female, 20 years, single, resident at Bananal, near Lassance.

Less than average height. Earthy paleness. Cretin-like appearance with slight exophthalmia. No noticeable asymmetry of face. Complains of fatigue, giving way of legs, general trembling which prevents her from working. Strong, measured heart beats, bringing on agony, a feeling of oppression, agony in the chest and the throat. Almost constant feeling of depression and discouragement with weeping fits without any real cause. She has had giddiness and vertigo, sometimes with loss of consciousness. Constant uncalled-for sadness, always agony; general limpness. During the examination, the emotion brought on an attack of strong and uncomfortable beats. The rate and rhythm of the beats, however, did not differ from those observed at other times. Dyspnea on exertion and when lying down. She has been ill for a long time, having grown worse in the last three months.

Does not mention edema before, nor has she any at present

Heart much enlarged, apex beat in the sixth space at the level of the anterior axillary line. Right margin 4,5 cm from the midsternal line. Transverse diameter 16,5 cm. Precordial shock strong and diffuse. First sound lengthened and accompanied by murmur audible in the whole of the cardiac area, with slight propagation towards the axilla. Second sound reduplicated. Pulse slow and ample, the number of beats varies from one moment to another, oscillating between 27 and 32. Different polygraphic records were taken. The atropine test

was also made and did not increase the number of pulse beats. Liver enlarged, painful on pressure. Spleen slightly enlarged (previous history includes malaria). No marked digestive trouble. Appetite good; digestion good; does not complain of indigestion. Thyroid enlarged, with large goiter. Regular menstruation at right time, scanty, accompanied by abdominal pains and colics, general condition being much worse at such times. Feeble intellect. Apathetic. Uneasy and uncertain movements. Patellar reflexes slightly exaggerated. During the two and half months in which the patient was under observation there was little change in her condition. The "agony" continued and also the inability to work, frequent fits of weeping, undefined and constant sadness. Sleeplessness. Profuse perspiration especially of hands and feet. Cardiac area unchanged. Pulse varying between 27 and 36.

Examined March 7, 1911

Complains of general indisposition, headache, profuse perspiration, pains in her legs, giddiness even when lying down; all these symptoms have become worse in the last few days. On the day of examination she had bilious vomiting with marked epigastric feeling of anxiety. Icterus. Furry tongue, with constant bitter taste. The patient complains of heat although the temperature does not rise above 36,8. Rapid emaciation in the last few days. No perceptible change in heart as compared to the result of former examinations. Cardiac area not modified. Pulse, 32 beats. Liver enlarged, but not very much. Urine: no albumen. Abundant bile pigments. This state, with a slight change for the worse until ninth. From the ninth to the tenth frequent convulsions came on with loss of consciousness. Pulse feeble, oscillating between 25 and 28. Superficial respiration interrupted by deep sighs. The attack came on at ever shorter intervals, the patient comatose, the coma lasting for about twelve hours. During the coma the pulse was irregular, sometimes slower, sometimes more rapid, at times very slow with pauses of from 10 to 15 seconds.

Convulsions, fits of agitation, with intervals of rest. Death followed from heart-failure. A histopathologic examination of the heart was made by Professor Crowell, this being one of the cases which he has used for his description of the specific lesions of the heart in the chronic form of Chagas' disease.

**Record no. 51**

Pulse and cardiac tracing slow, 32 beats. The phlebogram shows that the *a* waves appear more frequently than the *c* waves, without keeping up constant relations. Total auriculo-ventricular disconnection.

**Record no. 51 A.**

The disconnection persistent. The injection of atropine half an hour previously did not improve the conductivity. The number of auricular beats diminished a little, 61 beats, instead of 66, as in the former tracing.

**Record no. 51-B.**

An hour after the atropine injection the auricular rate has returned to 66 per minute without changing the auriculo-ventricular dissociation.

**Observation no. 53.**

*Total block. Stokes' syndrome.*

M. R. L., white, female, 38 years old, resident at Curvello.

The patient states that she has had undefined attacks of fever for about five years. About a year ago she had fever again, with edema. Traces of hypoovarianism, deficient menstruation. Very marked bronze coloring. Thyroid slightly hypertrophied. Convulsive crises, which come on at irregular intervals of a week or more. During the crises the convulsions sometimes recur every five or ten minutes. Painful sensations. A feeling of pain and prickling over her heart. Pulse slow, 33 beats, accompanied by cardiac beats. Sometimes extrasystoles. The analysis of the tracing shows that it is evidently a case of total block.

**Record no. 52.**

Radial pulse ample, slow, beating at unequal intervals and with unequal amplitude. A perfect analysis of tracing cannot be made as the marking of the time was defective. Heart tracing ample, the auricular waves with exceptional rises; it is only by their location in different points with relation to the rises of the ventricular systoles that the diagnosis of cardiac block can be made. The jugular pulse confirms this diagnosis. The *a a* waves are very frequently repeated, and rhythmically, not in relation to the *c c* waves. For each group of 10 *c c* waves there are more or less 26 *a a* waves. The block is total.

**Observation no. 54.**

*Total block. Stokes-Adams' syndrome.*

G. S., white, male, 50 years old, married, resident of a place near Lassance.

First examined April 9, 1910. Previous history obscure; he only mentions vague attacks of fever. For about ten years he has had giddiness and fainting fits which last from fifteen to twenty minutes. Hypertrophy of the lateral lobes of thyroid. Pulse slow, 37 beats; number of heart beats the same. On auscultation there seems to be a murmur added to the second sound, probably auricular.

April 13, 1910.

Pulse beats equal to heart beats; that is 29. General condition middling. Dyspnea on exertion, after walking quickly, or heavy work. When walking at ordinary pace the patient can however do four leagues and more without much fatigue. No dyspnea when lying down and sleeps well in horizontal position. No edema and no more giddiness. Heart enlarged, apex beat in fifth intercostal space at the level of mammillary line. Transverse diameter 14 cm. First sound lengthened and muffled. Systolic murmur at apex with small area of propagation. Second sound reduplicated with pulmonary accentuation. During the diastole a

muffled isolated tone is heard corresponding to auricular systole. Pulse rate: standing 25; lying down 24.

Katzenstein { before - 24 ps. Tmx. 105.  
                  { during - 25 ps. Tmx. 100  
                  { after - 25 ps.

Liver and spleen not enlarged  
Examination August 17, 1913

General condition middling. Subjective symptoms almost nil. No edema. Heart enlarged. Transverse diameter: 15,5. Pulse rate 29, not changing in different positions. Tmx. = 130. Sounds muffled. Auricular tone with non-transmitted auricular systoles, distinctly audible during the ventricular diastole. Beats of neck veins very visible. Liver slightly augmented, not painful on pressure. The patient died suddenly in 1916 whilst at work.

Records nos. 53, 53-A and 53-B

I) The radial and cardiac records similar; beats slow and rhythmic, rate 30 per minute.

In the venous record there are more frequent auricular waves, one ventricular wave to every three auricular waves, of which two are blocked; there is regular block in the rhythm of 3:1. Is it block or simply coincidence that the auricular is three times more accelerated than the ventricular one? It is impossible to decide this point by the record of the tracing.

II) and III) These records taken at intervals of one or two years from the preceding clearly show the complete block. The ventricles beat at their own idioventricular rhythm. In record II the beats are not rhythmic, there being slight variations between one cycle and the other.

**Observation no. 55.**

*Total block.*

J. C. B., white, male, 30 years old, resident at Paraopebeba.

Previous history obscure. The patient complains of dyspnea on exertion and gid-

diness. No vertigo. Lateral lobes of thyroid hypertrophied. Liver enlarged. Pulse slow and regular, accompanying the heart beats. Rare extrasystoles. Pulse rate 34 beats. The simple inspection of neck veins already shows distinct signs of alterations of conductivity.

Examined August 24, 1912

General condition middling, with relative compensation. Good appetite, normal digestion. No dyspnea either at night or when lying down. Dyspnea on exertion. No giddiness or seeming epileptic fits. No edema. The patient states that his feet and hands go to sleep and feel cold. Heart enlarged; apex beat 11.5 cm. from the mid-sternal line. Right margin 4 cm. from the same. Sounds muffled. In the ventricular diastoles is heard a short tone of isolated contraction of the auricles, without fixed relation to the ventricular systoles. 38-40 beats to the minute. Tmx. = 110. Liver enlarged, hard, painful on pressure.

Records nos. 54 and 54-A.

February 12, 1911

Cardiogram and sphygmogram of slow regular rhythm, exactly corresponding to one another. In the diastolic phase on the cardiogram are seen auricular waves which are not in relation to the ventricular systole. These waves are also marked in the catacrotic phase of the pulse. It is these characteristics that allowed us to affirm that there is a total block which is confirmed by the analysis of the venous record. The *a* waves more frequent than the ventricular waves which do not depend on them. The ventricles beat according to their own idioventricular rhythm. Record 54 is not to be distinguished from the preceding; it shows the persistence of the block at an examination made a year and a half later.

**Observation no. 56.**

*Auricular tachysystole (auricular flutter)*

F. N., male, 25 years old, resident at Lassance.

May 15, 1911

Sign of cardiac insufficiency Palpitation Rate standing 32, lying down 64. Arrhythmic pulse, with numerous lapses Liver enlarged. Peripheral glands enlarged. Considerable hypertrophy of thyroid.

June 22, 1911.

General condition without perceptible change. Cardiac beats more regular, 44 when standing, 40 lying down Tmx. = 125.

In July, 1912, he came back to consult us, complaining of strong dyspnea and palpitations.

Heart greatly enlarged, apex beat in fifth space outside the nipple Tachycardia with arrhythmic pulse, number of pulsations varying between 120 and 130 Cardiac excitability. A rapid examination was made, and we decided to move the patient to the Hospital. On the following day we heard that he died suddenly at his own house in syncope.

Records nos. 55-A and 55-B.

I) The cardiac beats and those of the radial pulse at slow rate, 55 beats, very arrhythmic, the diastolic pause varying from one cycle to the other, although within narrow limits. In the radial record the *a* waves accelerated, 230 a minute, not all accompanied by ventricular systole. A great number blocked very irregularly, sometimes in 3:1, sometimes 4:1 rhythm. The change in the rhythm of the block explains the irregular pulse.

II) Taken 1 month after the former.

Pulse slower, 42 beats; some beats of extrasystolic aspect. The duration of the diastolic phase is very variable. The auricles beat with the same frequency, 230 to the minute. The block is more intense, the rhythm being 4:1 or even 7:1. The most frequent is 4:1.

III) About a month later another record was made; it is not worthy of special mention. The frequency of the auricles is increased to 250. This is a case of auricular tachystole with block of varying rhythm.

Observation no. 57.

*Auricular tachysystole (auricular flutter)*  
*Cardiac insufficiency.*

M. A., mulatto, female, 45 years old married, resident at Curralinho.

Examined Sept. 16, 1912.

Until about two months ago she had only waves of heat with abundant perspiration. Five months ago menstruation, which until then was quite regular, ceased. For the last two months this patient has had nervous excitement and sleeplessness. Dyspnea at night and when lying down so that she can only sleep propped up; sleep is agitated and broken by starts. Dyspnea on exertion. General edema more marked and in lower extremities and lower part of body. Constant dyspnea and cough.

Heart greatly enlarged. Apex beat 15 cm. from the midsternal line on a level with the axillary line and much lower. Right margin 5 cm. from the midsternal line. Systolic murmur at apex, audible at the back. First sound audible in the tricuspid area. Second sound reduplicated. No murmur in basal area. Pulse entirely arrhythmic Tmx 115. Liver much enlarged, painful on pressure. Thyroid enlarged, with cystic goiter.

April 18, 1912

Improvement of all the symptoms. Edema nearly disappeared. Dyspnea improved, so that the patient lies down. The cough has almost disappeared. Little change in the physical state of heart. Complete arrhythmia. Incipient bigeminism. 64 radial pulsations. Tmx = 120.

September 22, 1912

After she was discharged and getting ready to leave the Hospital, she died suddenly. The post mortem showed that death was due to a rupture of the anterior wall of the right ventricle with intrapericardial hemorrhage. The histopathologic examination was made by Professor Crowell.



Records no. 56 and 56-A.

I) The heart and pulse records show marked ventricular arrhythmia, so that the dominant rhythm could not be fixed. The beats are frequent and completely irregular; in the jugular record are seen auricular waves in rhythmic succession and with great frequency: 290 to the minute. The ventricle does not answer to all excitations, many being blocked in a variable way from one to another cycle. Some beats apparently extrasystolic though it is impossible to say if they really are.

II) Taken three days after the latter; the patient had taken digital. The number of auricular beats diminished a little, from 290 to 260. The auricular waves well marked; in the venous pulse they are irregularly blocked and the digital has intensified the block; in some points there are 7 auricular beats to 1 ventricular one. The ventricles beat more slowly on account of the more intense block, but still very irregularly.

**Observation no. 58.**

*Auricular tachycardia with transition to fibrillation. Cardiac insufficiency.*

A. M., mulatto, female, 35 years old, living in Pirapora.

Signs of cardiac insufficiency Heart enlarged; 62 beats with extrasystoles and alterations of conductivity. Tmx.=100 Liver enlarged. Large goiter. Strong bronze coloring.

Examined April 19, 1912.

She complains of general uneasiness with great sadness. Dyspnea on exertion which has increased gradually to such a point that it appears even when resting; it is accompanied by a cough. Lately edema appeared. She has vertigo sometimes with falls. Heart greatly enlarged, the base line measuring 16 cm. The heart beats shake the thoracic wall; and the rate is sometimes 107. Many systoles are not perceptible in the pulse, where 56 beats are to be count-

ed. Systolic murmur at apex, propagating itself to axilla. Tmx.=120. Tmn =95. Liver much enlarged. Spleen enlarged and hardened. Thyroid with some hard nodules. Congestion of pulmonary bases especially the left. The condition varies; the patient is sometimes better, sometimes worse

July 23, 1913.

General condition worse. Stitch in left side. Intense dyspnea. Cyanosis. Bloody sputum. Slight edema of lower extremities. Cardiac beats very irregular, now slow, now fast, sometimes very frequent, with trembling that cannot be counted. Pulse varying, on an average 56 beats. Heart much enlarged. Apex seventh space, 14 cm from the mid-sternal line Right margin 2 cm. from middle line. Liver enlarged. Signs of pulmonary engorgement at the right base.

July 28, 1912.

Pleurisy with effusion on the right. Bloody sputum. Cardiac bigeminism (digitalic) 78 heart beats; pulse 39. No perceptible change in the size of the heart. No murmurs. Sleepiness. Vomits Cough with bloody sputum. Pain at the right side of thorax. Cyanosis. Slight edema of lower limbs. Pleural effusion increased. Bigeminism continues. 68 cardiac beats; radial pulse 39 The pleural fluid was extracted, and was serohemorrhagic. Patient got alternatively better and worse, and died on August 22, 1912 in syncope.

Records nos. 57, 57-A, 57-B and 57-C.

I) Examination of the three records shows first the great irregularity of the radial pulse and of the cardiac beats which succeed each other arrhythmically, at a rate of more or less 93 beats. The auricles beat perceptibly twice as often as the ventricles, 170; auricular *a* waves are seen in the jugular pulse. The irregularity of the pulse comes from the block of the auricular waves, in varying numbers, from one cycle to another, and perhaps from extrasystoles.

II) This record was made about a year after the other and shows the radial pulse with the appearance of a completely ar-

rhythmic pulse. In fact there is no method whatever in the order of beats which succeed each other in a completely arrhythmic and irregular way; the cycles vary in duration from one to the other and the amplitude is not in direct proportion to the duration of the preceding pause. In the jugular pulse are seen little waves which recur with great frequency, about 500 a min, ute. These represent auricular contractions—almost fibrillation, which appear in the following record.

III) Was made about one month after the last one. In the jugular pulse it is seen that the ventricular waves appear as acute rises in some points and that the signs of movement of the auricles are marked by small undulations. The pulse is completely arrhythmic.

IV) Two days afterwards, under the influence of digitol, the venous pulse has the appearance of a ventricular venous pulse; there are series of bigeminal pulsations, one of which is seen in the record.

### Observation no 60

*Auricular fibrillation. Cardiac insufficiency.*

E. J. M., mulatto, 50 years old, married, laborer, resident at Lassance.

Examined December 8, 1912. Previous history, malaria. For about five months he has been feeling ill with fatigue on exertion, which he had never felt before. No dyspnea on lying down or at night, sleeps well. He has had slight and transitory edema. His legs feel heavy. Giddiness at times very marked. Attacks of palpitation which come several times a day; strong and rapid heart-beats, coming on without apparent cause and causing agony. Sometimes the beats are strong and slow, "measured"; his heart seems to be "pushing". At present edema of legs and abdomen. Heart much enlarged; apex in the seventh space on a level with the midaxillary line, 16 cm. from the midsternal line. Inside apex there is systolic retraction of the fifth, sixth and

seventh spaces. Right margin 4 cm. from the midsternal line. First sound lengthened, dull, without murmur. Second sound reduplicated. Beats arrhythmic and slow. Precordial shock strong, shaking the whole precordium

Katzenslein { before—51 Tmx 125  
during 52 Tmx.  
after—48

Liver enlarged and painful on pressure. Spleen same. Thyroid much enlarged.  
Dec. 9, 1911.

Palpitation during the night and early in the morning; 47-48 beats. Complete arrhythmia. Tmx.=125. Atropine did not perceptibly modify the pulse.

December 10, 1912

Slight improvement

December 12, 1912.

More marked improvement; was discharged. He died months later in asystole

Record no. 59.

Pulse absolutely irregular. The beats succeed each other in varying spaces, so that it cannot be foreseen where any given beat will fall. There is also no direct and constant relation between the preceding pause and the amplitude of the beat. At first sight it seems to be a bi- and trigeminal pulse, but there are many variations. In some points there are pauses which seem to be compensating pauses and do not appear in other points. The jugular pulse has the characteristic appearance of a ventricular venous pulse. The only really distinct waves are *c* and *v*. The *a* wave does not appear on the record. Rate of beats slow. At some points of the long diastolic phases (before and after the beat) are seen small undulations, which might be considered as the auricular fibrillations which exist in these cases. The same aspect of fibrillation is seen in the heart record. It is a case of complete arrhythmia, with ventricular venous pulse and auricular fibrillation. The records I, II, and III show slow rate with complete arrhythmia and ventricular

venous pulse, which I compared with II and III shows that atropine does not appear to have modified the arrhythmia.

**Observation no. 61.**

*Complete arrhythmia. Cardiac insufficiency. Spasm of esophagus.*

P. N. A., black, female, 41 years old, single, living in Vargem da Palma.

Examined August 24, 1913.

General slight edema. Turgidity of neck veins. Gastric disturbances. Lack of appetite. Spasm of esophagus, great difficulty in swallowing solid food so that she is obliged to drink water after each mouthful. Dyspnea on exertion and when lying down.

Heart much enlarged, apex beat beyond the anterior mammillary line. Right margin 5 cm. outside the midsternal line. First sound accompanied by systolic murmur, audible at the back. Number of beats lying down 66; seated 72; standing 82. It is difficult to count as there is complete arrhythmia. Tmx.=135. Liver much enlarged. Spleen not enlarged. Thyroid with large goiter.

August 28, 1912.

Improvement of all the symptoms by treatment; no change in cardiac area.

**Record no. 60.**

The radial, cardiac and jugular tracings are similar; the latter has the aspect of ventricular venous pulse. The waves are bi- and trigeminal but the intervals between them are most irregular. It is a tracing of complete arrhythmia of auricular flutter; the *a* waves do not appear on the jugular tracing.

**Observation no. 62.**

A. S., male, white, 33 years old, widower, laborer, resident in the neighborhood of Lassance.

Examined April 13, 1913.

Very short but robust. Marked paleness of skin with special coloring. Mucous membranes rather discolored. Slight not con-

stant edema of face. Previous history; nothing worth mentioning. Had gripe during the great epidemic. For about three years he has had a feeling of fatigue on the slightest exertion; he gets tired after quick walking or climbing up hills, or even when at his usual work. Sometimes has palpitation and feels as if his heart were stopping. He is subject to giddiness, which comes on after exertion or even without any perceptible cause. Heart not enlarged. First sound slightly muffled; second not altered; there is mesosystolic murmur in the pulmonary area. 76 beats, with frequent extrasystoles, which appear either isolated or in long bigeminal series. Arteries not hardened. Thyroid enlarged, with cystic lobules. Examination of other organs negative.

In her house were found numerous infected specimens of *Triatoma*.

Several electrocardiographic records were taken of this patient. We give n. 1 and 2 Complement fixation reaction positive (with heart of a dog infected by *Tryp. Cruzi* as antigen).

**Record no. 61.**

Was made with derivation 1 (right arm—left arm). The time marked is 1/25 of a second. The derivation of the galvanometer is 2 cent. to 0.001 volts. The left side of the record shows a succession of rhythmic regular contractions, in which note the deviations P. Q. R. S. and T. The PP. waves have nothing interesting about them. The space PQ is within the normal limits, less than one fifth of a second. S phase does not appear. T is inverted in all the cycles. At the right side of record are seen 4 extrasystolic beats in bigeminal series. The extrasystoles are of ventricular origin and of the type which springs from the area situated in the right ventricle. The variation of the auricular systole appears in the diphasic variation of extrasystole in normal time.

Record 2 of the same patient. Derivation III (left arm—left leg). Time 1/50 of a se-

cond. The tracing shows a succession of extrasystolic beats recurring alternatively with normal cycle. The derivation *R* is bifid. *S* appears in this deviation and *T* leaves of being inverted. The extrasystoles are of ventricular origin, probably from the right ventricle. The deviations *P* keep their rhythm marked in the diphasic variation of the extrasystoles.

**Observation no. 63.**

F. Mor., mulatto, male, 30 years old, married, laborer, resident in the neighborhood of Lassance.

Examined April 13, 1921.

Is of medium height, well-built and of robust appearance. He did not come to consult a doctor and was only examined as he had a daughter under our care, who had an acute form of trypanosomiasis, with numerous parasites in the peripheral blood. He lives in a house infested with infected triatomas. Previous history: nothing worthy of notice. There are no subjective symptoms except rather easily brought on fatigue, and sometimes lapse of the pulse, though he did not pay much attention to this. The objective examination reveals a slight increase of the cardiac area, and numerous extrasystoles, without other perceptible alterations of circulatory system. Thyroid enlarged, with hard cysts of different sizes not being bigger than a walnut. The examination of other systems proved negative.

Complement fixation reaction positive (with heart of a dog infected by *Tryp. Cruzi* as antigen).

Several electrocardiographic tracings were taken; we give Ns. 3, 4, 5 and 5a.

Electrogram no. 3 was made with derivation I. T— $\frac{1}{50}$ " ; 1 cm. 0.001 volt. Two extrasystoles are seen on the right side of record, which interrupt the regular succession of the heart beats. In the beats of the normal cycles are marked waves *P*, *Q*, *R*, and *T*. The space *PQ* is normal. *T* is inverted in all the cycles; *S* does not show. The waves *P* succeed each other regularly; they are seen in the extrasystolic variation where they are marked. The extrasystoles are ventricular and come from the right ventricle. Record no. 4 came from patient taken in derivation II (right arm—left leg). Two extrasystoles are seen on the left of the record, both probably originating in the right ventricle. In the beats of the normal cycles it may be seen that *P* is frankly bifid. In the cycle which follows the second extrasystole *P* is inverted, without there being premature auricular contraction. *T* is inverted in all the cycles. It is clearly more marked in the cycles which follow the extrasystolic beats which is a common fact. *S* is deeper in this derivation, and that corresponds to the predominance of V E. Records 5 and 5-A were taken at the same time as the former ones but in D III. *P* is much more elevated; it is still bifid. The *PP* waves are arrhythmic. *S* is less deep. *T* still appears inverted. In both the records are seen extrasystoles of ventricular origin. The last of both the records comes from the left ventricle, the others come from the right ventricle.



Ano 1922  
Tomo XV  
Fasciculo I

**MEMORIAS**  
DO  
**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

Numero Commemorativo  
DO  
Centenario da Independencia do Brasil

Rio de Janeiro - Manguinhos



# Descoberta do *Tripanozoma* *Cruzi* e verificação da *Tripanozomíase* Americana

## RETROSPECTO HISTÓRICO

pelo

**DR. CARLOS CHAGAS**

Director do Instituto Oswaldo Cruz.

Na descoberta da *trypanozomíase* americana, e principalmente nas indicações de raciocínio que ahí nos valeram resultados definitivos, encontramos nova directriz para pesquisas experimentaes similares, destinadas a esclarecer problemas obscuros de pathologia humana.

Foi essa uma verificação biologica realizada sob moldes inteiramente diversos daquelles que, de regra, conduzem ao reconhecimento etio-pathogenico das doenças, ou augmentam a nozologia de novas entidades morbidas. E porque assim é, uma vez que nessa descoberta verificam-se aspectos interessantes e incidentes aproveitaveis á orientação dos pesquisadores, vimos referir os factos de modo minudente e exacto, delles salientando os pontos de maior valia.

Á verificação da doença precedeu aqui a descoberta do parazito que a occasiona, e quando no sangue peripherico

de uma creança febricitante, observamos o flagellado pathogenico, de sua biologia já possuíamos noção completa, adquirida em demorados estudos anteriores.

Mais vale, para maior clareza e elucidação deciziva do assumpto, referir os factos em sua sequencia ininterrupta:

A occurrencia de grande epidemia de malaria em operarios do Governo, nos Trabalhos de construção da Estrada de Ferro Central do Brasil, no valle do Rio das Velhas, fez com que fosse solicitada, pelo Ministro MIGUEL CALMON, providencias a OSWALDO CRUZ. Este attendeu pressuroso á solicitação e, empenhado em proseguir nas campanhas anti-paludicas, com exito executadas em outras regiões do paiz, resolveu confiar-me o encargo das medidas sanitarias.

Em companhia do Dr. BELISARIO PENNA, por mim convidado para auxi-

liar da missão, segui para os sertões mineiros e lá nos installamos nas margens do Rio Bicudo, onde permaneciam, retardados pela intensa epidemia, os trabalhos da via-ferrea. Iniciamos ahí a prophylaxia da malaria e della conseguimos resultados dos mais propicios, o que permittiu o proseguimento regular dos serviços de construcção.

Mais de um anno permanecemos naquella zona, sem que houvessemos sabido da existencia allí, nas choupanas dos regionaes, de um insecto hematophago, denominado vulgarmente barbeiro, chupão ou chupança. Já nessa epocha tivemos opportunidade de realizar vasta observação clinica, e de estudar numerosos casos morbidos nos habitantes da região, tanto naquelles sujeitos á infecção paludica, porque residiam em valles de grandes e pequenos rios, quanto ainda em outros, que habitando zonas mais ou menos elevadas e montanhosas, nenhum signal apresentavam de malaria.

E desde então foi-nos penosa a absoluta impossibilidade de classificar, no quadro nozologico conhecido, muitos dos casos morbidos que se offereciam a nosso estudo. Nem valiam, para elucidação do diagnostico, os recursos experimentaes do laboratorio, e nem decidiam os elementos da semiotica mais segura e meditada. Alguma cousa de novo, nos dominios da pathologia, ahí perdurava desconhecida, e se impunha a nosa curiosidade.

Numa viagem a Pirapora, e quando pernoitavamos, o Dr. BELISARIO PENNA e eu, no acampamento de engenheiros, encarregados dos estudos da linha ferrea, conhecemos o *barbeiro*, que nos foi mostrado pelo Dr. CANTARINO MOTTA, chefe da commissão de engenheiros.

Referidos, que nos foram os habitos domiciliarios do insecto, sua hematophagia e abundante proliferação em todas as habitações humanas da região, fica-

mos desde logo interessados em conhecer o barbeiro na sua biologia exacta, e principalmente em verificar a hypothese, surgida immediatamente, de ser elle, acaso, o transmissor de algum parasito ao homem, ou a outro vertebrado.

O papel de diversos hematophagos na trasmissão de doenças humanas, e na de algumas trypanozomíases de mamíferos, orientou agora meu raciocinio e levou-me a conseguir novos exemplares do insecto, afim de pesquisar no tubo digestivo delles, ou nas glandulas salivares, qualquer parasito, do qual fosse o barbeiro o hospedador intermediario. Dissecando os insectos, *no intestino posterior de cada um encontrei numerosos flagellados, que apresentavam as characteristics morphologicas de crithidias*. Esta verificação conduziu-me a duas hypotheses: Ou seria o flagellado observado parasito natural do insecto, sem qualquer acção pathogenica, ou representaria estadio evolutivo de um hemoflagellado de vertebrado, quiza do proprio homem.

Anteriormente havia eu encontrado nova especie de trypanozoma nos macacos do genero *callithrix* (*callithrix penicilata*); e dada a frequencia da infecção dos saguis pelo *trypanozoma minasense*, especie por mim descripta de modo minucioso, suspeitei fossem as crithidias, observadas no intestino posterior do barbeiro, phase evolutiva desse trypanozoma, que seria então transmittido pelo insecto. E como na região todos os macacos se mostrassem parasitados, as experiencias da transmissão, visando a hypothese formulada, não poderiam ser realizadas, em virtude de uma causa de erro inevitavel. Foi essa a razão de haverem sido enviados por mim diversos insectos ao meu inolvidavel mestre OSWALDO CRUZ, afim de que fossem elles alimentados em macacos do genero *callithrix*, e que estivessem livres de infecção pelo trypanozo-



ma minasensi. Decorridos 20 ou 30 dias, quando de regresso a Manguinhos, examinei o sangue de um dos macacos, que estivera em contacto com os barbeiros, e no sangue peripherico delle *verifiquei a presença de um trypanozoma*, supposto, no primeiro momento, e antes da caracterização morphologica pelos methodos de technica, ser o *trypanozoma minasensi*. Immediatamente após a verificação do flagellado no estado de vida, pelo exame do sangue entre lamina e laminula, fiz preparações microscopicas fixadas e coradas, no intuito de reconhecer a especie ou de caracterizal-a como nova. E dest'arte verifiquei que o trypanozoma observado apresentava aspecto morphologico diverso do observado no trypanozoma minasensi, e não mostrava semelhança com qualquer outra especie do mesmo genero. Tratava-se, sem duvida, de um trypanozoma novo, caracterizado principalmente pelo tamanho de seu blepharoplasto, o mais volumoso de quantos eu conhecia, situado na extremidade posterior do flagellado (lado opposto ao do flagello livre).

Depois de haver estudado a morphologia do novo parasito, iniciei pesquisas relativas a sua biologia. Em experiencias repetidas, consegui novas infecções de laboratorio, não só em macacos do genero callithrix, quanto ainda em cobayas, coelhos e pequenos cães. Taes infecções, algumas vezes obtidas pelas picadas do insecto, sobretudo o foram pela inoculação dos flagelados encontrados no intestino. Assim, e em demoradas pesquisas, caracterizei definitivamente o trypanozoma como especie nova e estabeleci, em experiencias irrecusaveis, o papel transmissor do barbeiro. Por outro lado, reconheci as propriedades pathogenicas do trypanozoma, que occasionava a morte, em tempo variavel, dos pequenos animaes de laboratorio, as mais das vezes por septicemia, sem que os parazitos desapparecessem do san-

gue peripherico. Outras pesquisas realizei sobre o assumpto, concernentes ao duplo cyclo evolutivo do trypanozoma, nos vertebrados e no insecto transmissor, ás formas evolutivas no intestino do barbeiro, á cultura artificial do protozoario, etc.

E foi depois disso, depois de adquirido amplo conhecimento do trypanozoma, na sua morphologia, na sua biologia geral, na sua acção pathogenica, que iniciei a segunda parte de minhas pesquisas, aquella de resultados mais salientes no que respeita á pathologia humana.

A nova especie de trypanozoma foi por mim denominada trypanozoma cruzi, em homenagem ao Mestre, de inapagavel recordação, a quem tudo devo na carreira scientifica, e que neses estudos me foi o orientador de largas vistas, o conselheiro de todos os momentos, o espirito de luz e de bondade, sempre pressuroso em dispensar-me os beneficios de seu saber e em abrigar-me na grandeza de seu affecto. É mais d'elle do que meu o pequeno patrimonio da minha vida profissional, e nesses trabalhos quanto exista de proveitoso, eu attribuo, com ufania e sinceridade, á valia de seus ensinamentos ao exemplo de sua fé, á influencia decisiva de seu animo forte e de sua alma abnegada sobre quantos tivemos a boa ventura de encontral-o na vida e d'elle receber o influxo bemfazejo, que decidiu de nossos destinos.

Eis a verdade exacta, no que respeita á descoberta do trypanozoma cruzi conhecido até aqui apenas como trypanozoma de vertebrado, de especie desconhecida, e transmittido pela picada de um insecto. Este foi reconhecido como *triatoma megista* Burm. pelo Dr. ARTHUR NEIVA, que d'elle esclareceu, em demorados trabalhos, toda a biologia.

Nesta primeira phase de nossos tra-

balhos, ha que salientar, como de maior interesse, o reconhecimento, pela primeira vez, do papel de um hemiptero na transmissão de parasitas. Foi essa uma verificação do mais alto alcance para a biologia geral, e por si constituia já aquisição scientifica de real importancia.

Passo agora a referir a descoberta do trypanozoma cruzi no homem, e a verificação da nova doença.

Voltando ás regiões infestadas pelo triatoma, era meu intuito reconhecer o hospedador vertebrado do trypanozoma cruzi, porquanto o macaco, inicialmente infectado pelo insecto, e os animaes de laboratorio nos quaes eu havia realisado pesquisas, todos elles representavam infecções experimentaes, que não determinavam o hospede habitual do parasito.

A difficuldade no interpretar os casos clinicos da região, e a suspeita, fundamentada em cuidadosa observação e em demoradas pesquisas de laboratorio, da existencia de um estado morbido que escapava á identificação com qualquer doença do quadro nozologico conhecido, esses factos, sobre os quaes vinha eu de longe raciocinando, e que me levaram a hypothese de um factor etio-pathogenico ignorado, constituiram o ponto de partida das pesquisas realisadas. Accrescia a circumstancia primordial de ser o triatoma megista um insecto domiciliario, cujo habitat é constituido, talvez de modo exclusivo, pelas residencias humanas, e cuja alimentação é realisada de preferencia no homem, durante o repouso nocturno. Sendo assim, e raciocinando com elementos fornecidos pela biologia dos hemo-parazitos, era de admittir que o flagellado do tubo digestivo do hematophago, cuja alimentação principal é o sangue humano, fosse experimentando lenta e progressiva adaptação ao meio sanguineo, e num dado momento de sua evolução philo-

genetica pudesse tornar-se parasito do homem. Até aqui lidava eu em pleno dominio de hypotheses, fundamentadas sem duvida, em razões biologicas exactas, mas, que exigiam confirmação decisiva. Faltava-me então o conhecimento valioso, posteriormente adquirido, da frequente enfecção de tatus (tatusia novemcincta) mesmo em regiões deshabitadas, pelo trypanozoma cruzi. Esta verificação, completada pelo achado do *triatoma geniculata*, infectado pelo trypanozoma nos buracos de tatu, levou-me a convicção, justificada em argumentos varios, de que o hospedador natural e ancestral do parasita é realmente o tatú, representando a infecção humana o resultado de uma adaptação posterior.

De accordo com este ponto de vista, difficilmente combativel, porque militam em favor delle não só factos de observação positiva, quanto ainda argumentos irrecusaveis de ordem biologica, ficaria explicada a existencia de triatomas infectadas, em regiões onde a doença é desconhecida. Alguns observadores allegam, de facto, no intuito curiosissimo de recusar acção pathogenica ao trypanozoma cruzi, que o barbeiro tem sido observado em algumas zonas do Brasil, e em outros paizes, com flagellados no tubo digestivo inoculaveis em pequenos animaes de laboratorio, e que apesar disso, a doença não foi verificada me taes regiões.

Em primeiro lugar, seria de bom aviso, referir as pesquisas clinicas e experimentaes, que demonstram a inexistencia da doença, cujo diagnostico parasitario, nas formas chronicas apresenta difficuldadse reaes, e, as mais das vezes, só poderá ser realisada post-mortem. E quanto aos casos agudos, para surprehendel-os, tornar-se-hia necessario alguma permanencia nas regiões citadas. Mais valeria ahi, para excluir a existencia da trypanozomiase, realizar observações clinicas minuciosas, baseadas em

conhecimentos exactos dos signaes semióticos, que caracterizam a doença nas suas principaes modalidades. Só depois disso poder-se-ia affirmar que nesta ou naquella zona, neste ou naquella paiz, existe o triatoma infectado, com parasitos inoculaveis em pequenos animaes de laboratorio, sem que a infecção humana seja verificada.

Admittamos, porém, que seja de todo ponto verdadeira a observação dos oppositores e desaffectedos da trypanozomiase americana; nessa hypothese a menos que se pretenda chegar ao absurdo de insistir em que a doença é um mytho, apesar do acervo immenso de observações clinicas, de verificações de necropsias e de dados experimentaes que demonstram, de sobra, seu interesse scientifico e sue importancia social, a menos que assim seja, devemos interpretar o facto referido e aparentemente contradictorio de minhas conclusões, admittindo que em taes regiões não se verificou ainda a adaptação do trypanozoma ao homem, e que as raças do parazita ahi observadas no organismo do hematophago, não apresentam virulencia para a especie humana. Seja como fôr, é essa uma questão a esclarecer, e jamais poder-se-á, de boa fé, e dentro dos limites da logica e da razão scientifica, ahi encontrar argumento demolidor de factos positivos, adquiridos pela observação e pela experiencia.

Assim orientado, iniciei, a nova phase de meus trabalhos pela pesquisa do trypanozoma naquelles individuos, cuja condição morbida obscura escapava a minha interpretação. Quantas tentativas de principio realizei, visando encontrar o trypanozoma, foram sempre negativas, facto posteriormente explicado pela ausencia do parazita, do sangue peripherico, e sua localização exclusiva na intimidade dos tecidos, em taes doentes. As minhas observações foram realizadas em residencias humanas. abundantemen-

te infestadas de triatomas e numa dellas quando insistia na pesquisa do protozoario. encontrei um gato, evidentemente doente. em cujo sangue verifiquei a presença do trypanozoma cruzi. Nenhuma conclusão definitiva, porém, autorizava esse achado, porquanto, sendo o gato um animal domesticco que pernoita nas residencias humanas, deveria ser tambem sugado pelos insectos e não poderia constituir maior surpresa sua infecção. E, aliás, em pesquisas posteriores, repeti multiplas vezes a mesma verificação, o que me levou a considerar aquelle animal um reservatorio do parazito. e por isso mesmo um elemento epidemiologico da doença.

Insistindo em meus trabalhos, e devo affirmar que o fazia com fundamentada segurança de exito, tive oportunidade de surprehender febricitante uma creança, residente na casa onde eu havia verificado a infecção de um gato. É de referir que talvez 15 ou 20 dias antes, pernoitara eu na habitação daquella doentinha, e ahi tive ensejo de observar grande numero de insectos picando os habitantes, inclusive a creança agora febril, e que então se apresentava absolutamente hygida.

Entre os principaes signaes clinicos, apresentados pela creança, cuja febre tivera inicio 8 ou 10 dias antes de meu exame, figuravam como de maior saliencia, os seguintes: Temp. axillar 40°; baço augmentado de volume e palpavel sob o rebordo costal; figado tambem augmentado; pleiades ganglionares; periphericas engurgitadas, etc. Era sobretudo de apreciar na doentinha uma infiltração generalizada, mais accentuada na face, que não apresentava os caracteres de edema renal, porém antes se impunha como infiltração mixedematosa. Este ultimo signal, que mais tarde veiu a constituir uma das melhores characteristics da doença na phase aguda, denunciava, desde logo, qualquer altera-

ção funcional da glandula thyreoide, acaso attingida pela acção pathogenica do parasito.

*O exame do sangue entre lamina e laminula, revelou a presença de flagellados, em numero regular e a coloração de frottis, após fixação, tornou possível caracterizar o parasita, na sua morphologia e identifiçal-o como trypanozoma cruzi, primeiro observado, sob a fórma de crithidias, no intestino do triatoma, transmittido, pela picada do insecto e pelas inoculações dos flagellados do tubo digestivo, primeiro ao sagui (callithrix pennicillata) e em seguida a diversos dos pequenos animaes de laboratorio.*

*Estava assim verificada a existencia de uma nova trypanozomiose humana, a segunda conhecida, e cujo parasito apresentava caracteres morphologicos e biologicos bem definidos, e inteiramente diversos dos conhecidos nas outras especies do mesmo genero. Era transmissor da nova doença, de accordo com as experiencias irrecusaveis de laboratorio, um heteroptero, do genero triatoma—o *Triatoma Megista*.*

Restava agora proseguir em estudos demorados, que viessem esclarecer a pathogenia, a symptomatologia, a epidemiologia e a distribuição geographica da doença, que eu havia verificado sob a modalidade clinica de infecção aguda. Seria sempre assim, ou apresentaria a doença fórmas chronicas bem caracterizadas?. Já pelo raciocinio clinico e principalmente pelo conhecimento da condição morbida extranha dos habitantes regionaes, era eu levado a admittir na trypanozomiose, além da fórma aguda verificada, modalidades chronicas, a reconhecer e a caracterizar.

Só alguns mezes decorridos da verificação inicial foi-me possível, reencetar meus trabalhos, visando agora o problema clinico e epidemiologico da doença, até então quasi inteiramente obscuro. Ainda aqui muito me valeu a observação anterior da nozologia regional, na

qual havia eu surpreendido incognitas indecifráveis. E voltando a estudar melhor os doentes, agora sob nova orientação, procurei systematisar os factos, afim de encontrar fundamento para generalisações possíveis. Na symptomatologia então verificada o que mais fundo me impressionou foi a frequência das alterações do rythmo cardiaco nos habitantes da região, especialmente naquelles de casas infestadas pelo *triatoma*. Era esse um signal de extrema frequência, e que se traduzia as mais das vezes em extrasystoles, e não raro em pulso lento. Devemos referir que, em virtude da frequência com que eram observadas alterações anatomicas da glandula thyreoide da região, alterações expressas em grande hypertrophia ou em augmentos apenas apreciaveis do orgão, acceditei, no primeiro momento, que as perturbaciones cardiacas seriam attribuiveis ao bocio. Entretanto, desde logo verifiquei não serem raros os doentes que apresentavam arhythmia do coração, cuja thyreoide se mostrava normal, observação contraria a primeira hypothese formulada. Assim raciocinava sobre os elementos colhidos na semiotica physica, quando tive ensejo de praticar a necropsia de uma creança na qual havia verificado, pela presença do parasito no sangue peripherico, a forma aguda da doença. O material das autopsias, enviado ao Instituto Oswaldo Cruz, ahi minuciosamente examinado pelo nosso saudoso companheiro GASPAR VIANNA, cuja alta capacidade technica e especial competencia em anatomia pathologica nos foram da maior valia.

GASPAR VIANNA verificara, no myocardio da creança, formas parazitarias muito curiosas, localizadas dentro das fibras cardiacas, que se mostravam em grande numero, transformadas em verdadeiros kystos. Aspectos identicos do parasita foram observados em outros orgãos.

Houve então, segundo me informou

OSWALDO CRUZ, alguma duvida no interpretar as formas parasitarias observadas, opinando VIANNA em que representavam de facto, estadios especiaes do Trypanozoma Cruzi. E toda indecisão desapareceu quando, em Lassance, o meu grande mestre OSWALDO CRUZ, mostrou-me cortes e frottis do myocardio, nos quaes reconheci, immediatamente, formas parasitarias identicas as por mim obtidas nas culturas artificiaes do trypanozoma. Nenhuma duvida portanto, poderia mais substituir relativamente á observação de VIANNA, na qual ficava demonstrada a localisação do parazita, sob formas especiaes, no myocardio, dentro das fibras cardiacas. E dahi surgia, desde logo a interpretação possivel de um dos signaes clinicos mais frequentes da doença, qual o constituído pelas arhythmias. De tal modo interessantes foram os resultados das pesquisas histopathologicas desta primeira autopsia, que OSWALDO CRUZ resolveu conhecer de perto meus trabalhos, e para tanto realizou penosa viagem aos sertões mineiros, onde permaneceu 6 ou 8 dias, na apreciação entusiastica de casos clinicos e de factos experimentaes, que vinham abrir novo capitulo na pathologia humana.

Cabe-me aqui referir uma causa de erro nas pesquisas iniciaes de laboratorio, destinadas ao diagnostico parasitario da doença.

Nos primeiros estudos sobre a biologia do trypanozoma cruzi, havia eu ligado ao cyclo evolutivo, no organismo dos vertebrados, formas parasitarias especiaes, encontradas com extrema frequencia no pulmão de cobayos infectados. Foi mesmo dessa interpretação, na qual tivemos o assentimento de PROWAZEK e de MAX HARTMANN, que resultou a creação do genero schizotrypanum, para nelle incluir a nova especie de flagellado. Em virtude desta verificação, aproveitei durante algum tempo,

como elemento de diagnostico parasitario, a presença das formas referidas no pulmão dos cobayos que haviam sido inoculados com sangue de doentes, supostos infectados. Entretanto, posteriormente foi verificado, primeiro pelo Prof. CARINI e por DELANOE e depois por alguns pesquisadores de Manguinhos, que as formas parasitarias dos pulmões de cobayos nada tinham a ver com o trypanozoma cruzi, e sim representam um outro parazito, o pneumocistis. Pelo que os diagnosticos parasitarios assim realizados, ficaram de todo ponto invalidados, e havia mister fundamentar de outro modo as nossas conclusões, no que respeita ás formas chronicas da doença. E foi o que fizemos em grande numero de autopsias, nas quaes as localizações do parazito em diversos orgãos, e as lesões por elle ocasionadas, amplamente justificaram o diagnostico clinico das principaes modalidades da trypanozomiase, e estabeleceram, de modo definitivo e irrecusavel, a ligação entre a causa e o effeito inevitavel. Referirei os factos com maiores minucias: Das formas agudas da doença, caracterizadas pela presença, facilmente verificavel, do trypanozoma no sangue peripherico, consegui, dentro de curto prazo, diversas observações clinicas, sobre as quaes nenhuma objecção será admissivel.

No que resta as formas chronicas não foram menos decisivas as nossas conclusões, fundamentadas no resultado de grande numero de autopsias, com a verificação parasitaria e o estudo histopathologico correlato. Dos casos clinicos em que predominavam signaes cardiacos, obtive, muito depressa, elevado numero de observações e tambem diversas autopsias. Nestas, pela uniformidade das lesões do myocardio e pela constancia ahi do parazita, verificado em casos chronicos, demoradamente estudados durante a vida, os signaes da semiotica encontraram definitiva e irrecusavel base

anatômica, e passaram a constituir uma das características clínicas da nova doença. Cumpre referir que, de acordo com as recentes verificações de CROWELL as lesões do myocardio na trypanozomíase americana, podem ser reconhecidas, independente mesmo da presença do parasita e constituem processo específico bem caracterizado.

Devemos salientar, de passagem, e para contrariar a afirmativa de que apenas conhecemos raros casos da trypanozomíase, que um doente com sinais cardíacos predominantes, é, num conceito geral da doença, um infectado pelo trypanozoma cruzi, no qual ao lado das alterações do rythmo, outras são verificáveis denunciando processos morbidos para o lado de outros aparelhos e systemas organicos. E avaliando o censo pelo numero de casos de forma cardíaca, seguramente os contraditores de nossos estudos haveriam os reconhecer que nada exageramos, apreciando elevadíssimo, como apreciam o índice endêmico da doença.

O reconhecimento da forma nervosa baseou-se igualmente em factos de observação clínica e verificação post-mortem de valor decisivo. Os casos numerosos de diplegia cerebral, de idiotia organica, de monoplegias, de aphasias, etc., observados nas zonas de nossos trabalhos, desde muito causavam funda impressão. A hypothese inicial de syphilis, factor etio-pathogenico a que, de algum modo, poderiam ser referidas aquellas condições morbidas, foi bem depressa excluída, por todos os methodos de diagnostico, tanto clinicos, quanto experimentaes, da lues. E aliás, a syphilis ao contrario da falsa tradição, constitue occurrence de extrema caridade entre os regionaes do interior do paiz, onde só é levado pelos recém-vindos de zonas mais civilizadas e contaminadas. Desse assumpto cuidamos em outra publicação, na qual referimos, com segurança e larga

experiencia, ser a lues desconhecida em certas zonas remotas do nosso hinterland, para onde é levada, de regra, pelas vias ferreas de penetração.

Seriam os phenomenos nervosos observados attribuiveis ao cretinismo endêmico, conceito posteriormente emitido por KRAUS? De certo que não, porque muito se distanciavam elles, para quem os observasse como pathologista e sob o criterio de exactas doutrinas semiologicas, das manifestações nervosas classicas, consideradas por diversos observadores como determinações do cretinismo. E nem hypotheses poderiam ahi decidir, senão elementos seguros de verificação anatomo-pathologica. Esta foi realizada, inicialmente, num caso de diplegia cerebral, datando de 22 annos. Tratava-se de uma doente paralytica desde os 3 annos de idade, segundo referencias da familia, e que apresentava tambem idiotia organica, com phases de excitações. O accidente de uma queimadura determinou a morte, e pela autopsia foi verificada a presença do parasita e tambem lesões cerebraes em fóco, bem caracterizaveis. Os estudos histo-pathologicos, realizados pelo saudoso GASPAR VIANNA, não deixaram duvida a respeito do factor etio-pathogenico dos phenomenos nervosos estudados. Em seguida a esta, outras autopsias foram realizadas e entre ellas a de casos de meningoencephalite aguda, nos quaes as localizações do parasita no cerebro, e as lesões por elle produzidas amplamente fundamentaram o reconhecimento da forma nervosa da trypanozomíase, e vieram esclarecer aspectos obscuros da nozologia regional.

Não havia, dahi, em conceito scientifico bem baseado, como recusar a existencia de perturbações nervosas da doença, perturbações attingindo a motilidade, a intelligencia, a palavra, etc., e o grande numero de casos de paralyisia, de idiotia organica, de aphasia, obser-

vados nas regiões infestadas pelo triatoma, casos nos quaes se reproduziam symptomas de outros similares autopsiados, deveriam, logicamente, ser interpretados de accordo com as verificações realizadas e ser attribuidas ao mesmo factor etio-pathogenico. E, para maior fundamento de nosso conceito veiu depois a experimentação em animaes, na qual foram produzidas, em experiencias e estudos de EURICO VILLELA e de MAGARINOS TORRES, paralyrias em cães e macacos, com a verificação do parasito e de lesões no systema nervoso central.

A infecção pelo trypanozoma cruzi, e como elementos residuaes de infecção adquirida nas primeiras idades, senão com toda probabilidade, como consequencias de infecção hereditaria, ligamos o infantilismo e outras dystrophias, frequentemente observadas nas regiões onde é endemica a doença. Faltam-nos aqui elementos de convicção decisiva? Mas como ligar á syphilis o infantilismo, a não ser pela illação logica dos factos e pelo raciocinio bem dirigido? E, além d'isso, possuímos a verificação parasitaria em casos de dystrophia occasionada pela trypanozomiasse.

O trypanozoma cruzi, quanto o germen da syphilis, apresenta localizações bem verificadas em diversos orgãos do grande systema endocrinico, cuja interferencia nos phenomenos geraes do desenvolvimento não mais se contesta. Assim é que nas capsulas supra-renaes, do homem e dos animaes de experiencias, as localizações do parasito e as lesões por elle occasionadas, foram de sobra demonstradas. Assim tambem nos testiculos, ovarios e glandula thyreoide. E, si taes orgãos reagem, como se verifica, á aggressão parasitaria, logico é admittir as consequencias physio-pathologicas de taes alterações anatomicas. Ainda aqui, em recentes experiencias, vão sendo de alta valia as pesquisas de EURICO VILLELA, que demonstram factos de ence-

phalite hereditaria, com a presença do parazita, em cães recém-nascidos, de cadelas infectadas.

Deste assumpto, que requer larga explanação, não poderemos aqui tratar, senão referir os fundamentos essenciaes de nossa convicção relativa á etio-pathogenic do infantilismo e de outras dystrophias, nas regiões da trypanozomiasse endemica.

Na primeira phase de nossos trabalhos admittimos relação de causa e effeito entre a trypanozomiasse americana e o bocio *endemico nas regiões onde grassa a doença*. Foram diversos os elementos de convicção que a tanto nos levaram, alguns de ordem pathogenica, e outros baseados na epidemiologia e na distribuição geographica da trypanozomiasse. Inicialmente foi a nossa attenção despertada pela frequencia do bocio, ou de simples alterações da glandula thyreoide com hypertrophia parcial de alguns dos seus lobos, em doentes com outros symptomas. E logo nos impressionou a infiltração observada em todos os casos agudos, infiltração caracterizavel como mixedema, e que constitue signal constante de todos os doentes, na primeira phase da infecção. Tratava-se, portanto, de uma infiltração mixedematosa peculiar á trypanozomiasse, na qual se traduzia a participação da glandula thyreoide no processo pathogenico. Exames posteriores, em casos agudos, demonstraram a localização do parazita na glandula, dentro mesmo das cellulas vesiculares, e mostraram ainda processos reaccionarios iniciaes, caracteristicos de formação do *struma*. E, mais ainda, a observação demorada de alguns doentes, desde a phase aguda, permittiu acompanhar o desenvolvimento progressivo do bocio, que em alguns individuos attinge grandes proporções, e em outros fica limitado a simples hypertrophia, totaes ou parciaes, da thyreoide. Por outro lado, a ausencia absoluta do bocio, nos casos agudos, com a presença

delles, em creanças da mesma idade, e que teriam sido infectadas em epocha anterior, constituia ainda outro argumento, de grande valia, para estabelecer relação de causa e effeito entre o bocio e a trypanozomiase. Não só esses, e ainda outros argumentos de ordem pathogenica e epidemiologica, orientaram ahi conclusões. No que respeita a distribuição geographica do bocio e da trypanozomiase, verificamos, não só de observação pessoal, quanto pelas referencias de outros pesquisadores, ser constante a presença do bocio nas regiões infestadas pelo barbeiro e sua ausencia naquelles onde não existe o insecto. E nas zonas onde estudamos, foram em grande numero os individuos, entre elles creanças, livres de hypertrophia da thyreoide, porque residiam em casas onde não é encontrado o triatoma. Ao contrario, todos os habitantes das residencias infestadas mostram o bocio ou apresentam signaes de alteração thyreoidiana. E de impressionar, no interior do paiz, o indice elevado do bocio nas choupanas ruraes, mesmo naquellas situadas em torno das cidades, e a auencia de lesões das glandulas, nas pessoas residentes em casas confortaveis das cidades ou povoados, casas que não offerecem condições propicias, á proliferação do barbeiro. Os factores mais vezes responsabilizados pelas endemias do bocio, e entre elles a agua, ficavam excluidos, na nossa observação, de qualquer acção no processo. Da mesma agua usavam os individuos com bocio, principalmente creanças, e outros em condições de vida absolutamente semelhantes, alimentando-se de modo identico, e que residindo em casas livres do triatoma não mostravam alterações da thyreoide. Estes factos e outros muitos, cuja referencia não é aqui opportuna, levaram-me a considerar o bocio nas regiões de

trypanozomiase, como um elemento mais da doença. E até agora, porque nenhuma prova definitiva veio modificar nosso ponto de vista permanecemos convencidos de que o bocio, das regiões onde grassa a trypanozomiase, constitue um elemento mais da doença. Entretanto, na impossibilidade de trazer ao assumpto a mesma demonstração positiva, que decidiu de outros aspectos de trypanozomiase, desde 1916, quando synthetizamos os processos pathogenicos da doença, consideramos o bocio questão a parte, sobre a qual poderia exercitar-se a divergencia entre os pesquisadores. E nestes termos consideramos ainda hoje o discutido ponto, aguardando pesquisas que invalidem nosso conceito ou que o tornem definitivo.

E de salientar aqui a actual tendencia dos pesquisadores modernos para admitir a natureza infectuosa do bocio e a hypothese de ser elle occasionado pela acção de um germen filtravel. E devemos ainda emittir nosso conceito contrario ao absurdo de se querer considerar como unico o facto etio-pathogenico do bocio, observado em diversas regiões do mundo, apesar da diversidade evidente de suas consequencias physio-pathologicas.

Ainda sobre o bocio, sobre as questões de doutrinas concernentes a sua etio-pathogenia, e principalmente sobre as relações, que consideramos existentes, de causa e effeito, entre elle a trypanozomiase americana, poderíamos aqui expender argumentos mais demorados baseados na epidemiologia e na distribuição geographica, e baseados ainda nos aspectos physio-pathogenicos do bocio endemico, nas regiões em que estudamos. Este assumpto, porém, será objecto de novas contribuições posteriores.





**Ano 1922**  
**Tomo XV**  
**Faciculo I**

**MEMORIAS**  
**DO**  
**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

Numero Commemorativo  
**DO**  
Centenario da Independencia do Brasil

Rio de Janeiro - Manguinhos



# The Discovery of *Trypanosoma Cruzi* and of American Trypanosomiasis

Historic retrospect

by

**DR. CARLOS CHAGAS**

Directeur of the Instituto Oswaldo Cruz.

The discovery of american trypanosomiasis and chiefly the methods of reasoning which led to definitive results, furnish a new line of action for conducting similar research-work yet to be undertaken with a view to solving other obscure problems of human pathology.

This biological observation was carried out in a way completely different to that usually employed in recognising the etiology and pathology of diseases or in describing new ones. Furthermore, as in this discovery there are to be found interesting aspects and incidents which may be of use to other research workers, there follows an exact and minute description of the facts especially those concerning the more important points.

The discovery of the parasite here preceded the recognition of the disease and when in the blood of a feverish

child I found the pathogenic trypanosome I had already acquired a complete notion of its biology.

But for greater clearness it is more advisable to expose the facts in their uninterrupted order :

As a consequence of the outbreak of a malaria epidemic amongst Government workmen on the Central Railway of Brasil, in the valley of the Rio das Velhas (State of Minas Geraes) the Minister MIGUEL CALMON applied to OSWALDO CRUZ for steps to be taken. OSWALDO CRUZ immediately complied, intent as he was on proceeding with the anti-malarial campaigns successfully undertaken in other parts of the country and decided to entrust me with the sanitary measures.

Together with Dr. BELISARIO PENNA whom I invited to be assistant in this commission, I started out for the interior of Minas Geraes and installed

myself on the banks of the Rio Bicudo where the works on the railroad lingered belated by the epidemic. The malaria prophylaxis was undertaken with the most satisfactory results and regular work on the railroad was once more begun.

We remained more than a year in this region without becoming aware of the existence in the local huts, of a blood-sucking insect known popularly the name of *barbeiro*, *chupão* or *chupança*. By this time we had already had the opportunity of carrying out locally a good deal of clinical observation and of studying a great number of cases not only amongst those subject to malarial infection, in the valleys of big and small rivers but also among the inhabitants of mountainous regions who were entirely exempt of this disease.

And from that time on, experimental laboratory methods and the most careful semiotic consideration of the cases were alike of no avail in diagnosing some of the cases submitted to us. In these here remained unknown something new in the dominion of pathology to stimulate our curiosity.

On a journey to Pirapora and while spending the night in an engineers' camp Dr. BELISARIO PENNA and I first made the acquaintance of the *barbeiro*, shown to us by Dr. CANTARINO MOTTA, chief of the engineering committee.

Once we had heard of the blood-sucking habits of this insect and of its proliferation in human dwelling-places, we became very interested in knowing its exact biology and above all in ascertaining if by any chance it were as I immediately supposed, a transmitter of any parasite of man or of another vertebrate.

The rôle of several blood-sucking insects in the transmission of human diseases and of several trypanosomiases of mammals, directed my line of thought and led me to obtain some more specimens of the insect, so as to search

for the parasites which it might harbour in its digestive tube and salivary glands. Dissecting the insect, I found in the posterior intestine of each one numerous flagellates with the appearance of crithidias. This fact elicited two hypotheses: either the flagellate was a harmless natural parasite of the insect, or else it represented a stage in the evolution of a hæmo-flagellate of some vertebrate perhaps even of man.

Previously I had found a new species of trypanosome in the monkey *Callithrix* (*Callithrix penicillata*) and given the frequency of the infection of monkeys by *Trypanosoma minasense*, the species I described, I supposed the crithidias seen in the intestine of the *barbeiro* to be a phase in the evolution of this trypanosome which would then be transmitted by the insect. And as all the monkeys of the region proved to be infected the experiments of transmission with the purpose of confirming this hypothesis could not be carried out for obvious reasons. For this reason I sent some of the insects to my unforged table chief OSWALDO CRUZ, so that they should be allowed to suck healthy monkeys of the genus *Callithrix*. 20 or 30 days later when once again back in Manguinhos, I examined the blood of one of these monkeys that had been sucked by *barbeiros* and found in it a trypanosome, which at first sight and before examining it by the technical methods I took to be *Trypanosoma minasense*. After having seen the flagellate alive, between cover-glass and slide I made some fixed and stained preparations in which it was seen to show characters entirely distinct from those of *Trypanosoma minasense* and to show no similarity to any other trypanosome. It was undoubtedly a new species whose chief character lay in its blepharoplast, the biggest I had yet seen and located at the hind end (the end opposed to the free flagellum).

After having studied the new parasite's morphology I started to work on its biology. In repeated experiments, I obtained new laboratory infection not only in monkeys of the genus *Callithrix*, but also in guinea-pigs, rabbits and puppies. These infections were obtained in some cases by the stinging of the insect but mostly by inoculation of the flagellates taken from its intestine. Lengthy experiments thus allowed me to characterise the trypanosome as a new species and to established the part played by the *barbeiro* in its transmission. Besides this I made sure of the pathogenic properties of the trypanosome which brought about the death, in a variable period, of small laboratory animals, generally by septicæmia and without the disappearance of the parasite from the peripheric circulation. The remainder of the experiments I carried out related to the double evolutive cycle of the trypanosome in the vertebrates and in the insect transmitter, the forms of evolution in the intestine of the *barbeiro*, the artificial cultivation of the protozoon etc.

And it was then after having acquired ample knowledge of the parasite, in its morphology, general biology and pathogenic action that I undertook the second part of my research-work that was to give the more remarkable results as regards human pathology.

To the new species of trypanosome I gave the name of *Trypanosoma Cruzi*, in honour of my unforgettable leader, to whom I owe everything in my scientific career, and who in these studies was to me the most broad-minded of counsellors: to the impersonation of scientific capability and kindness, always ready to let me partake of the benefits of his knowledge and to harbour me in the warmth of his friendship. What little work has been accomplished by me in my professional career

is more his than mine, and what there may be of useful in this work I attribute with pride and sincerity to the value of his teaching and to the example of his high faith, to that decisive sway of his strong personality and great abnegation upon all those who had the good-fortune to encounter him during their lifetime and to reap the benefits of that influence that shaped their careers.

This is the exact truth concerning the discovery of *Trypanosoma Cruzi*, known up to this point only as a parasite of a vertebrate of unknown species and transmitted by the sting of an insect. The latter was determined as *Triatoma megista* BURM. by Dr. ARTHUR NEIVA who in lengthy studies described its whole biology.

In this first period of our work the most interesting point was the observation of a hemipteron as a transmitter of parasites. This observation was far-reaching as regards general biology and was by itself a scientific fact of real importance.

I will now proceed to describe the discovery of *Trypanosoma Cruzi* in man and the observation of the new disease.

Returning to the triatoma-infested regions, it became my object to ascertain the vertebrate host of *Trypanosoma Cruzi*, inasmuch as the monkeys and laboratory animals I had worked upon were all of them experimentally infected and did not demonstrate the ordinary host of the parasite.

The difficulty of interpretation of the local clinical cases together with the supposition based on careful observation and lengthy research-work of the existence of a pathological condition that escaped identification with any established disease, facts which I had reflected on for some time and which made me suppose an unknown etiologic cause, became the starting-point for the work I then undertook. To add to this was

the primary circumstance of the triatoma's being a domestic insect with habitat, perhaps confined to human dwelling-places, and preferring to nourish itself on human blood during sleep. Under these circumstances, and to judge by the biology of blood-parasites it was to be admitted that the flagellate of the intestine of the blood-sucker, whose food is chiefly human blood, should undergo a gradual adaptation to the blood-medium and, at a given moment of its philogenetic evolution, become a parasite of man. Up to this point I was frankly in the realm of hypotheses, undoubtedly based on exact biological reasons but that nevertheless still awaited confirmation. Furthermore I was at that time unaware of the important fact that even in uninhabited regions, armadillos (*Tatusia novemcincta*) are frequently infected with *Trypanosoma Cruzii*. This observation, completed by the finding of *Triatoma geniculata*, infected with trypanosomes in armadillo-holes led me to the conviction, justified by various arguments that the natural and ancestral host of the parasite is really the armadillo and that the human infection is the result of a later adaptation.

This point of view hardly to be opposed, since it has in its favour positive facts of observation as well as undeniable biological arguments, would explain the existence of infected triatomata in regions where the disease is unknown. As a matter of fact, some people, with the curious object of denying *Trypanosoma Cruzi* any pathogenic action, state that the *barbeiro* has been found in some regions of Brasil and other countries carrying in its digestive tube flagellates that could be inoculated into small laboratory animals and that nevertheless the disease had not been reported in these regions.

Now, in the first instance it would be advisable to relate the clinical and experimental researches proving the inexis-

tence of the disease, whose parasitological diagnostic is not an easy matter and as a rule is possible only post-mortem. And as for acute cases, to happen upon them it would be necessary to remain some time in the region. It would be of more use in excluding the existence of trypanosomiasis to carry out minute clinical observations based on an exact knowledge of the symptoms that characterise the different forms of the disease. Only after this had been done could one claim, that in this or that country, in one or another region, there were triatomata infected with parasites that could be inoculated in small laboratory animals without there having been observed any human infections.

But granting the opinion of those who disbelieve in american trypanosomiasis, unless we want to deny the existence of the disease altogether, which would be absurd in view of the exactness of the clinical observations, the post-mortem findings, and the experimental results, demonstrating in full the scientific interest and social importance of the disease, we are obliged to accept the above-mentioned apparently contradictory fact, taken from my conclusions, namely that in these regions the adaptation of the trypanosome to man is not yet accomplished and that the races observed in the blood-sucking transmitter are not virulent for human beings. In any case this is a question in itself, but under no circumstances will it be possible to find bona-fide and logic arguments to displace the evidence of facts acquired by observation and experiment.

It was along these lines, that I started a new phase of my work by searching for trypanosomes in those patients for whose disease I had found no interpretation.

At first all attempts gave constantly negative results a fact which was later explained by the absence of parasites

in the peripheric circulation and their existence in the tissues of these patients. My observations were made in human dwelling-places abundantly infested by triatomata. In one of these I found a cat evidently ill and in whose blood upon examination, was found *Trypanosoma Cruzi*. This did not, however, allow of a definite conclusion, since the cat, being a domestic animal, passes the night in human dwelling places and is consequently exposed to being sucked by the insects, so that its infection could be no surprise. And besides, from later examinations I came to the conclusion that the cat is a reservoir for trypanosomes, and for this very reason a factor in the spreading of the disease.

Pursuing my work, and I must admit I did it with a well-founded certainty of success, I had the chance of finding in a feverish condition a child from the house in which I had found the infected cat. Now, a fortnight or twenty days before, I had spent a night in the house and had seen a great number of insects stinging the dwellers including the little girl who now lay feverish and who at the time had been in perfect health.

Among the chief clinical symptoms of this child, whose fever had come on some eight or ten days before examination, were the following: Axillary temp. 40°C.; spleen enlarged and to be felt under the edge of ribs; liver also enlarged; groups of peripheric lymphatic glands swollen etc. Most noticeable was a generalised infiltration, more pronounced in the face, and which did not show the characters of renal oedema but rather of myxœdema. This last symptom, which I later found to be one of the most characteristic of the acute form of the disease, already then revealed some functional alteration of the thyroid gland, perhaps affected by the pathogenic action of the parasite.

*Examination between cover-glass*

*and slide revealed the existence of flagellates, in good number and the fixing and staining of blood-films made it possible to characterise the parasite's morphology and to identify it with Trypanosoma Cruzi, first seen in crithidia-form in the intestine of Triatoma and transmitted by the sting and by inoculation of the flagellates taken out of the intestine, first to the monkey Callithrix (Callithrix penicillata) and then to several small laboratory animals*

*Thus was proved the existence of a new trypanosomiasis of man. This was the second one known; its parasite showed well defined morphologic and biologic characters distinguishing it from any other known trypanosome. The transmitter of the new disease as shown by undeniable laboratory experiments was a heteropteron of the genus Triatoma, Triatoma megista.*

There remained now to be carried through careful studies as to the pathogenesis, symptomatology epidemiology and geographic distribution of the new disease which I had discovered in its acute form. Was it always like this or did it show well-defined chronic forms? My clinical experience and knowledge of the unusual diseased condition of local inhabitants led me to admit that in this trypanosomiasis, besides the known acute form, other chronic ones awaited detection and description.

I was only able to take up again these researches some months later, with the clinic and epidemiologic problems of the disease, up to then almost entirely obscure, now as my object. In this also my knowledge of the local nosology, in which I had come upon conditions impossible to understand, was of great use to me. Returning to the study of the disease with a better grasp of the problem, I tried to systematise the facts so as to get a starting-point for possible generalisations. Among the symptoms what most impressed me was the fre-

quency of alterations in the rhythm of the heart-beat among the local inhabitants especially among those who lived in *triatoma*-infested houses. This was extremely common and generally took the form of extrasystoles frequently with slow pulse. I must mention that in view of the anatomical alterations of the thyroid commonly observed in these patients, either as a great hypertrophy or as an almost inappreciable enlargement of the gland, I at first believed these cardiac perturbations to be ascribable to goitre.

Soon, however, I made sure that patients showing an unrhythmic heart-beat had not infrequently a normal thyroid. About this time I got the opportunity of practising a post-mortem on a child in whom I had diagnosed the acute form of the disease with trypanosomes in the peripheric circulation. The material I obtained I sent to the Instituto Oswaldo Cruz where it was examined by the regretted GASPAR VIANNA, whose high technical ability and great competence in the field of pathological anatomy were of the greatest help to us.

GASPAR VIANNA described, within the cardiac fibres of the child's myocardium some very curious parasitical forms, very numerous and taking the form of actual kysts. Similar aspects of the parasite were observed in other organs.

There was at the time, as I heard from OSWALDO CRUZ, some doubt as to the interpretation of these parasitic forms, VIANNA believing them to be special stages of *Trypanosoma Cruzi*. All doubts were dispelled, however, when, at Lassance, OSWALDO CRUZ, showed me sections and smears from the myocardium, in which I recognised parasitic forms identical to those I had obtained in artificial cultures of the trypanosome. No doubt could be left over, therefore, as to VIANNA's observations

of the localisation of the trypanosome, under a special form in the myocardium, within the muscle-fibres. This furnished the acceptable interpretation to one of the most frequent clinical symptoms of the disease, disturbance of the rhythm of the heart. The histopathological results of the first autopsy were so interesting that OSWALDO CRUZ decided to become better acquainted with my work and made with this purpose the fatiguing journey to the interior of Minas Geraes where he remained for a week in the enthusiastic appreciation of the clinical cases and experimental facts which were opening a new chapter in human pathology.

I must here allude to a cause of error in the first laboratory work for the diagnostic of the disease.

In the earlier studies on *Trypanosoma Cruzi* I had connected with the evolutive cycle of the trypanosome in vertebrates, special forms found with great frequency in the lungs of infected guinea-pigs. It was from this interpretation, in which I had the assent of PROWAZEK and MAX HARTMANN, that came the forming of the genus *Schizotrypanum* in which to place the new species of parasitic flagellates. In view of this observation I for some time made use of these forms found in the lungs of the guinea-pig as a factor in the diagnostic of patients whose blood had been inoculated in guinea-pigs. It was later observed, first by Prof. CARINI and DELANOË and then by some research-workers of the Institute, that the parasitic forms from the lungs of the guinea-pig had nothing to do with *Trypanosoma Cruzi* and were really another parasite, *Pneumocystis*. This parasitologic diagnostic was thereby rendered valueless and we had to base on other grounds our opinion regarding the chronic forms of the disease. Numerous post-mortems in which the parasites were seen localised



In different organs and the lesions for which they are responsible amply justified the clinical diagnostic of the different forms of the disease by establishing beyond doubt its cause.

But to proceed to the detail: Of the acute forms of the disease, characterised by the easily observed existence of the trypansomite in the peripheric circulation within a short period. I obtained several clinical observations to which no objection can be made.

As to the chronic forms, my conclusions were no less conclusive, based as they were on a great number of post-mortems with parasitological and at the same time histo-pathological study. Of the clinical cases in which cardiac symptoms dominate, I quickly obtained a great number of observations and also several post-mortems. In the latter the uniformity of the lesions of the myocardium and the constant occurrence of the parasite in it founded on anatomical reasons the diagnostic of chronic cases, carefully studied while alive. The clinical diagnostic of these lesions became one of the characteristics of the new disease. Recent researches of CROWELL prove that the cardiac lesions in american trypanosomiasis can be recognised independently of the finding of trypanosomes and are to be considered as a well characterised specific lesion.

Contrarily to what those who say we only know a few cases of american trypanosomiasis, a patient with dominant cardiac symptoms is, according to the acceptation of the disease, infected with *Trypanosoma Cruzi*: besides the rhythm other symptoms indicating lesions of other organs can be found. And judging the number of cases by the cardiac forms our opponents would certainly admit that there has been no exaggeration in estimating as very high the number of endemic cases.

The ascertaining of the nervous forms was also based on clinical observation and post-mortem findings of undoubted value. The numerous cases of cerebral diplegia, of organic idiocy, of monoplegias, of aphasias etc., observed in the regions where we worked had long since impressed me. The first supposition of syphilis to which these lesions might have been attributed was quickly dispelled by all clinical and laboratory methods of syphilis-diagnostic. And contrarily to the fallacious tradition, this disease is an extremely rare occurrence amongst the inhabitants of the Interior, where it is taken only by new comers from more civilised and contaminated zones. In another publication we will speak of this subject proving that in the remote zones of the interior syphilis remains unknown until it is introduced with the advent of the railways.

Could the nervous phenomena be attributed to endemic cretinism as KRAUS later proposed? Certainly not, since under the most strenuous observation, they were far from showing, what several authors have considered to be the classical nervous manifestations of cretinism. And this is not a question to solve by hypotheses but rather by the surer methods of pathological anatomy.

The first post-mortem was carried out on a case of cerebral diplegia that had lasted for 22 years. According to information given by the family, the subject had been paralytic since she was 3 years old and had suffered from organic idiocy with excitable phases. Death ensued from accidental burning. Autopsy showed the existence of trypanosomes and well defined cerebral lesions distributed in foci. Histo-pathological studies carried out by GASPAR VIANNA left no doubt as to the etiological cause of the nervous phenomena studied. After this, other post-mortems followed and among them those of cases of acute me-

nyngo-cephalitis in which the seat of the parasite in the brain and the lesions produced amply justified the recognition of a nervous form of the disease, casting light on numerous obscure points of the local nosology.

This precludes the basing on sound scientific reasoning of the denial of nervous forms of the disease, with disturbances affecting motility, intelligence, speech etc. and the great number of cases of paralysis, organic idiocy, aphasia, observed in *triatoma*-infested regions cases which reproduce the symptoms of those which were submitted to post-mortem examination, and must consequently be attributed to the same etiological cause. As an additional confirmation of this way of thinking, experiments made by EURICO VILLELA and MAGARINOS TORRES elicited paralyses in dogs and monkeys with the consecutive finding of the trypanosome and lesions in the central nervous system.

Infantilism and other dystrophies frequently seen in the regions where the disease is endemic, I ascribe to infection by *Trypanosoma Cruzi*, either as a residual form from infection in first childhood or what is still more probable as a consequence of hereditary infection. Are there any reasons wanting for conviction? How but by logical deduction from facts has syphilis been connected with infantilism? *Trypanosoma Cruzi* like the treponeme is found localised in the different organs of the endocrinic system whose rôle in the general phenomena of development: os no longer contested. In the adrenals of man and of experimentally infected animals for instance, the trypanosome and the lesions it produces have been amply demonstrated. The same, as regards testicles, ovaries and the thyroid gland. And if these react, as has been observed, it is logic to admit the physio-pathological consequences of these anatomical alterations. Here also recent

experiments of EURICO VILLELA are being of great value. E. VILLELA observed new-born puppies of an infected mother with hereditary cephalitis and trypanosomes.

This subject, which needs detailed explanation, cannot be gone into tully in this work, in which I only desire to outline the essential motives for my convictions concerning infantilism and other dystrophies of the regions in which trypanosomiasis is endemic.

In the first phase of our work we took trypanosomiasis to be the cause of the *endemic goitre of the regions where the disease prevails*. The reasons we had were based, some of them on the pathogenesis, others on the epidemiology and geographic distribution of trypanosomiasis. At first, the frequency of goitre or of a simple alteration in the thyroid with partial hypertrophy of some of its lobes in patients with other symptoms called my attention. What further impressed us was the infiltration observed in all acute cases and having the characters of myxœdema. This was a constant symptom in the first phase of the infection, and was to be considered as a myxœdematous infiltration peculiar to trypanosomiasis and expressing the part the thyroid played in the pathogenic process. Posterior examinations on acute cases showed the seat of the trypanosome in the gland, right inside the vesicular cells, and also showed the inicial reaction-processes that characterise the formation of the stroma. Furthermore a prolonged observation of some patients, from the acute phase, permitted to follow the progressive development of the goitre, which in some subjects attains a considerable size, while in others it limits itself to hypertrophy, complete or partial, of the thyroid. The absolute absence of goitre in acute cases and the existence of it in children of the same age that might have got infected earlier were another argument

in favour of this way of thinking. Other reasons were of a pathogenic and epidemiologic order. Regarding the geographical distribution of goitre my experience like that of my informers, was that goitre was constantly seen in *triatoma*-infested regions and unknown in those where the insect is not found. And in the regions where we studied, persons, among them children, without any hypertrophy of the thyroid and living in houses in which there were no *triatoma* where common whilst those living in infested houses all showed goitres or hypertrophied thyroid glands. The high percentage of goitre in the rural huts, even in the ones round the cities and the absence of any lesions on the glands of the towns and villages the people dwelling in good houses, which do not offer the *barbeiro* favourable conditions for its proliferation, cannot fail to strike one. The factors usually held to be responsible for endemic goitre, among them the drinking-water, were excluded in this case seeing that both the persons who had goitres, chiefly the children, and the persons who living under the same conditions, using the same food, had no goitres and lived in houses in which there were no *triatoma*. These facts as well as many others which I do not refer to in this work, lead me to consider the goitre as one more element of the disease in *trypanosomiasis*-regions. And up to

now no definitive proof to modify our point of view in regarding the goitre as part of *trypanosomiasis* in the parts of the country in which this disease is prevalent. Yet, as we cannot give a positive demonstration for this as we gave for other aspects of the disease in 1916 at the time we were synthesising the pathology of the disease, we will consider the goitre a question apart, on the subject of which there may exist diverging opinions. And on this footing we stand as regards this discussed point, while we await research-work which will displace our way of thinking or will confirm it in a positive way.

Of late there has been a tendency, with a view to admitting the infectiousness of goitre, towards attributing the goitre to a filterable virus. And here I must point out that I think it absurd to consider only one etiologic cause of goitre, seen in different parts of the world and having very varied physio-pathological consequences.

Concerning opinions on the etiology and pathogenesis of goitre, and specially in *trypanosomiasis* as its cause I might give some lengthier arguments based on the epidemiology and geographic distribution and based also on the physio-pathology of endemic goitre in the regions in which I studied it. I will, however, return to the subject in later publications.



**La Trypanosomiase Américaine**  
**Étude du parasite et de son insecte intermédiaire**

par le

**Dr. CARLOS CHAGAS**

Directeur de l'Institut Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brésil.



1923



## Définition de la maladie et un résumé de sa découverte.

La trypanosomiase américaine est une maladie, transmise par les insectes hématophages du genre *Triatoma*, et due à l'infection par le *Trypanosoma cruzi*.

Dans sa symptomatologie générale on observe deux phases distinctes d'évolution — l'infection aiguë et l'infection chronique. L'infection aiguë se caractérise au point de vue parasitaire par la facilité, avec laquelle on peut reconnaître le protozoaire dans le sang circulant sous la forme de flagellés, et au point de vue symptomatologique par la présence des symptômes d'une maladie aiguë, spécialement de la fièvre. Dans l'infection chronique, au contraire, le parasite disparaît de la circulation ou y diminue considérablement en nombre, en se localisant dans les tissus, qui forment les grands systèmes organiques.

La plupart des cas d'infection aiguë est représentée par des petits enfants de quelques mois, ou, tout au plus, d'un an — ce qui est important pour les conditions épidémiologiques de la maladie.

Dans les zones infestées le *Triatoma* est abondant dans toutes les habitations humaines, et l'indice d'infection des insectes hématophages y est très haut. Pour cela les nouveaux-nés sont déjà exposés dès les premiers jours à l'inoculation du parasite, ce qui limite les infections aiguës presque exclusivement à la première enfance. La phase aiguë de la maladie est courte, et quand les symptômes caractéristiques de la maladie commencent à s'atténuer et que la fièvre disparaît, on ne trouve plus de trypanosomes dans le sang circulant à l'examen direct, et le malade passe à l'état chronique.

Dans la phase chronique les symptômes cliniques sont l'expression d'altérations permanentes dans les divers systèmes et organes du corps. Ces aspects de la maladie est indépendant de l'âge, du sexe de la race et de tout autre facteur individuel, et les malades de cette catégorie représentent des infections plus ou moins reculées.

La découverte de la trypanosomiase

américaine fut faite dans des conditions, qui diffèrent du cours habituel des événements en pathologie. Dans notre cas la connaissance du parasite précéda celle de la maladie qu'il cause, et c'étaient les données, obtenues à l'égard de la biologie de l'insecte intermédiaire, qui suggèrent les investigations, dont il résulta la découverte d'une nouvelle entité nosographique. Le premier cas d'infection humaine par le *Trypanosoma cruzi* fut observé dans l'État de Minas Geraes, dans l'intérieur du Brésil. Nous y étions, en mission de l'Institut Oswaldo Cruz, chargés de la campagne anti-paludéenne, quand nous apprîmes pour la première fois l'existence d'un insecte hématophage, qui abonde dans toutes les maisons. Cet insecte est un suceur de sang, qui vit dans les fissures des murs, d'où il sort, quand il fait noir, pour se nourrir de sang humain. Pendant le jour l'insecte reste dans sa cachette habituelle, mais quand la lumière a été éteinte, et les gens sont couchés, il vient attaquer l'homme à la recherche de sa nourriture.

En examinant des exemplaires de cet insecte nous trouvâmes dans les canal digestif des flagellés qui ont la morphologie de *Crithidia*, et, en prévoyant la possibilité de transmettre les parasites de l'insecte à des vertébrés, nous envoyâmes quelques-uns de ces insectes hématophages à notre maître, le Dr. OSWALDO CRUZ, qui les fit sucer des singes du genre *Callithrix*. Quinze à vingt jours après le contact avec l'insecte, un de ces singes montra des symptômes d'infection parmi lesquels une kératite aiguë. En examinant le sang de cet animal, nous découvrîmes un trypanosome, qui, comme des expériences ultérieures l'ont démontré, est transmis par l'insecte hématophage, trouvé dans les domiciles humains. Nous inoculâmes alors les flagellés de l'intestin de l'insecte chez des cobayes et d'autres animaux domestiques, et réussîmes à reproduire constamment des infections par un parasite iden-

tiques à celui observé dans le singe de notre première expérience, ce qui prouva évidemment que les formes de flagellé, trouvées premièrement dans l'insecte hématophage, représentent des phases évolutives d'un trypanosome des vertébrés.

Afin de trouver l'hôte habituel du parasite, nous fîmes de nouvelles investigations dans les régions où l'insecte hématophage intermédiaire avait été trouvé. Comme nous avions déjà prévu, l'habitat habituel de l'insecte hématophage est le domicile humain, ce qui aida beaucoup à l'orientation de nos études, en nous indiquant de bonne heure le siège probable de l'animal, parasité par le trypanosome. Le résultat de nos premiers travaux sous ce rapport était la découverte du parasite dans le sang périphérique des chats des maisons infestées par l'insecte hématophage; en outre, nous observâmes chez les habitants de ces maisons des symptômes d'une maladie, dont le complexe défiait toute interprétation diagnostique et qui semblait indiquer une maladie pas encore comprise dans le tableau nosographique. Voilà les points de vue qui nous amenèrent à des recherches plus persistantes, vu que les individus montraient des conditions morbides. L'examen de malades chroniques apyrétiques était toujours négatif, mais l'infection aiguë fébrile d'un enfant de trois mois facilita notre travail, en élucidant des faits obscurs. L'examen direct du sang périphérique de ce petit malade, dont la maladie datait de quelques jours, nous révéla la présence d'un grand nombre de trypanosomes, dont la morphologie était identique à celle du trypanosome, inoculé par l'insecte hématophage dans les singes, et à celle du trypanosome, hématophage dans les singes, et à celle du trypanosome, transmis à divers animaux de laboratoire par l'inoculation de matériel provenant du canal digestif de l'insecte. Il s'agissait donc d'une nouvelle trypanosomiase humaine, dont l'étu-



de ultérieure a montré des aspects pathologiques de la plus haute importance au point de vue de la pathologie générale, et, spécialement, de la physiologie pathologique de quelques-uns des principaux organes.

#### ÉTUDE DU PARASITE.

Le parasite circule dans le sang périphérique de l'homme.

Le *Trypanosoma cruzi*, qui est l'agent de cette nouvelle maladie, n'est trouvé dans le sang périphérique du malade que dans la phase initiale de l'infection. Après cessation des symptômes aigus et diminution ou disparition de la fièvre, les trypanosomes se localisent dans les tissus des organes, ce qui rend difficile la découverte du parasite, laquelle ne peut être faite quelquefois qu'à l'autopsie. Diverses observations de cas aigus nous montrent que la permanence du parasite dans le sang est toujours courte, ne durant, l'un portant l'autre que dix à vingt jours, et que les cas sont rares, où nous pouvons encore trouver le trypanosome, à l'examen direct du sang circulant, après un mois. La morphologie de ce trypanosome est assez saillante pour le distinguer facilement de toute autre espèce du même genre: son meilleur caractère spécifique est la grandeur et la position du blépharoplaste, qui est ici plus grand que chez tout autre trypanosome connu et est situé exactement ou à peu près à l'extrémité postérieure du parasite. Dans le sang périphérique de l'homme et d'autres animaux sensibles on observe deux aspects morphologiques différents du parasite: dans le premier aspect le trypanosome a une formation filiforme générale, et, ce qui est particulièrement caractéristique, montre dans les frottis, colorés au GIEMSA, un noyau allongé en forme d'un bâton placé longitudinalement; dans l'autre aspect le parasite se remue plus lentement par des mouvements plutôt serpentineux que progressifs, son proto-

plasme est plus large; et son noyau à forme elliptique est situé plus ou moins dans la partie centrale du parasite.

Nous interprétons ces deux types morphologiques du trypanosome, trouvé dans le sang périphérique, comme un dualisme sexuel, dont la forme mince représente le trypanosome mâle, et la forme la femelle. Ce dualisme sexuel est, en outre, bien démontré par la fécondation, qui a lieu dans l'intestin grêle du triatome, où le trypanosome à forme mince s'attache à l'autre, qui vient de prendre la forme ronde. Ce phénomène de fécondation, qui est d'un si grand intérêt pour la biologie des trypanosomes, fut, il y a peu, observé accidentellement dans sa phase initiale. Des investigations postérieures ont élucidé complètement l'évolution du parasite dans l'organe de l'insecte intermédiaire. En outre, ce dualisme sexuel avait déjà été déduit par la structure même de ces deux formes du trypanosome et par les conditions biologiques de chacune d'elles: la forme mince, beaucoup plus riche en chromatine, d'une structure plus délicate, à mouvements plus rapides se caractérise comme l'organisme mâle, tandis que l'autre forme, plus large, plus pauvre en chromatine et à mouvements lents, représente les conditions de l'autre sexe.

#### LE PARASITE DANS LES TISSUS DE L'HOMME. LES PRINCIPAUX ORGANES ET SYSTÈMES, DANS LESQUELS LE PARASITE SE LOCALISE.

Dans l'organisme humain et dans celui de tous les vertébrés sensibles l'évolution du *Trypanosoma cruzi* montre deux phases successives, qui ont lieu dans le sang circulant et dans l'intérieur des tissus. Contrairement aux autres espèces du genre *Trypanosoma*, on n'observe pas ici de division binaire dans le sang, mais la multiplication se fait dans les tissus. Dans les phases initiales des cas aigus de la maladie, ainsi que dans

--- 6 ---

toute la période des cas chroniques, l'autopsie révèle une grande abondance de parasites dans certains systèmes, qui constituent le siège de prédilection du parasite. Ici le trypanosome se présente sous la forme de corpuscules ronds ou pyriformes, dépourvus de flagellum et pourvus d'un noyau central et d'un blépharoplaste, situé près du noyau ou à la périphérie. C'est sous cette forme que le parasite augmente en nombre par de successives divisions binaires, qui produisent des agglomérations parasitaires, qui se composent quelquefois de nombreuses unités. Ces corpuscules leishmaniformes ronds prennent ensuite la forme de trypanosome typique, pourvu d'un appareil flagellaire complet, et, en quittant alors les tissus, retournent à la circulation. Voilà comment dans les infections récentes, c'est-à-dire dans les cas aigus de la maladie les flagellés augmentent en nombre dans le sang. Dans les cas chroniques les trypanosomes sont détruits, pendant leur passage des tissus au sang circulant, par des phénomènes d'une immunité sanguine relative, provenant de la longue durée du processus infectieux. Ce n'est qu'en admettant cette immunité que nous pouvons comprendre l'absence de flagellés de la circulation chez les malades chroniques, dont l'autopsie a démontré la présence de nombreux parasites dans les tissus.

Si l'infection dure beaucoup d'années (et il a été amplement prouvé qu'elle peut durer aussi longtemps) et si des formes sans flagellum, qui existent dans les tissus, se développent en flagellés typiques, qui retournent au sang, comment doit-on alors expliquer l'absence du trypanosome du sang dans les infections anciennes? Seule l'hypothèse d'une immunité sanguine relative peut expliquer ce fait, qui a été fréquemment observé dans l'aspect parasitaire de ce trypanosome.

Quoiqu'à peu près tous les tissus des vertébrés atteints montrent des trypanosomes, les systèmes les

plus fréquemment parasités sont le système musculaire — tant les fibres lisses que les fibres striées — le système nerveux et divers organes glandulaires. Les muscles striés de l'homme et des animaux de laboratoire constituent le siège constant de la localisation du trypanosome, qui s'y est établi en agglomérations de nombreux corpuscules leishmaniformes. Le même est observé dans les organes à fibres musculaires lisses. Cependant, c'est dans le cœur, que le parasite est trouvé spécialement, c'est-à-dire dans la propre fibre cardiaque, qui en est envahie et occupée dans toute sa longueur et largeur. Ainsi la fibre cardiaque se transforme en une simple gaine du parasite, qui est complètement contenu dans l'espace limité par la membrane extérieure de la fibre. Si la fibre se rompt, les protozoaires tombent dans le tissu interstitiel de l'organe. A travers toute la grosseur du myocarde on trouve des fibres parasitées, et les coupes histologiques d'une région quelconque de l'organe montre des fibres cardiaques envahies par le protozoaire, les unes n'ayant que peu de corpuscules, les autres en étant remplies. Seul le muscle est attaqué; jusqu'à ce jour on n'a pas encore observé de parasites dans l'endocarde, dans le péricarde ou dans les valves. Chez l'homme et chez les animaux susceptibles à l'infection, le cœur est le siège constant du protozoaire. L'autopsie montre d'abondants trypanosomes dans le myocarde dès les phases initiales de la maladie. Dans les cas chroniques, dans une infection, acquise depuis longtemps, l'autopsie révèle le même fait. Nous démontrerons l'importance de cette localisation du protozoaire, quand nous étudierons les processus pathologiques et la symptomatologie générale de la trypanosomiase.

Le système nerveux est un autre siège fréquent du *Trypanosoma cruzi*. Ici le parasite se cache au début dans le plasma de la cellule névroglique, se multiplie sous la forme de corpuscules sans

---

 7
 

---

flagellum, détruit la cellule, et, en continuant à augmenter en nombre, forme, en dedans de la propre substance nerveuse, des agglomérations parasitaires, identiques à celle observées dans le myocarde. Ainsi se forment des foyers parasitaires, répandus à travers tout le système nerveux central et localisés tant dans la substance grise que dans toutes les régions du cerveau et de la moelle épinière. Ces foyers parasitaires du système nerveux n'ont pas de relations avec le système vasculaire; on les voit dans toutes les régions, même dans les profondeurs de la substance nerveuse, sans aucune dépendance anatomique des vaisseaux sanguins. De cette phase de localisation du parasite dans le système nerveux il résulte des caractères pathologiques différentiels entre la trypanosomiase et la syphilis, car le tréponème de la syphilis est subordonné, quant à ses premières localisations dans le système nerveux, à la distribution du système vasculaire. Dans les cas aigus chez l'homme le trypanosome a été observé dans le système nerveux dans diverses autopsies. Des localisations du trypanosome dans le système nerveux pendant les infections aiguës, il résulte une condition extrêmement sérieuse, manifestée par des phénomènes de méningoencéphalite aiguë, à issue fatale rapide.

Chez l'homme les procès pathologiques généraux de la maladie sont en rapport direct avec les localisations du protozoaire dans les divers organes et systèmes.

#### LA TRANSMISSION DU *TRYPANOSOMA CRUZI* AUX ANIMAUX.

Le *Trypanosoma cruzi* est transmissible à divers animaux de laboratoire, ce qui facilite beaucoup le diagnostic de la maladie et l'étude biologique du protozoaire. Entre les animaux, employés dans les expériences, la cobaye, le chien et le chat montrent la plus grande susceptibilité à l'infection. Le lapin est moins

susceptible, et les infections y sont toujours relativement faibles. Les chiens et les chats adultes sont plus résistants, et les flagellés du sang y sont toujours moins nombreux. La résistance des rats blancs à cette espèce de trypanosome est notable, et l'inoculation y est fréquemment infructueuse, même quand provenant directement de l'insecte intermédiaire. Dans les jeunes cobayes, les chiens et les chats l'infection atteint une intensité notable après quelques passages du parasite à travers des individus de la même espèce, mais dans la première inoculation, quelle que soit l'origine du parasite, le nombre des flagellés dans le sang est toujours petit.

#### LE CYCLE DU PARASITE DANS L'INSECTE INTERMÉDIAIRE.

Après avoir piqué l'homme ou quelque autre animal avec des parasites dans le sang circulant, l'insecte intermédiaire devient infectieux pour d'autres vertébrés après une période, dont on n'a pas encore pu déterminer la limite minimum. L'insecte hématophage garde la propriété infectieuse longtemps, peut-être pendant toute la durée de la vie, et même pendant ses métamorphoses évolutives. On n'a pas encore bien déterminé la période de la permanence de la propriété infectieuse du trypanosome, mais nous croyons qu'elle est indéfinie à cause de la continuation de la multiplication du protozoaire dans le canal digestif de l'insecte.

La première phase du développement exogène du trypanosome a lieu dans la partie chylifique de l'intestin grêle du triatome, ou les formes flagellées, remplies de sang absorbé, subissent les changements morphologiques, que nous passons maintenant à décrire en détail.

Dans la partie intestinforme de l'intestin grêle on trouve, vingt-quatre heures après la piqûre infectieuse, de nombreux parasites, dont la majorité a la structure de flagellés du genre *Crithidia*.

Ces parasites restent dans cette portion du canal digestif pour un temps indéfini, en augmentant toujours en nombre par multiplication binaire, spécialement quand l'insecte est nourri régulièrement de sang de vertébrés. Les flagellés montrent ici une grande variété d'aspects: il y a toutefois prédominance des formes allongées à noyau central et à blépharoplaste, situé latéralement et en avant du noyau par rapport à l'extrémité antérieure. Ces formes parasitaires sont mobiles et facilement reconnaissables tant dans du matériel retiré de l'intestin que dans les fèces, évacuées spontanément, où les *Crithidia* sont observées en abondance. Ces formes de *Crithidia* sont constamment observées dans tous les insectes nourris sur des vertébrés ayant des parasites dans le sang; toutefois, elle ne constituent pas le dernier stage évolutif du trypanosome dans le canal digestif de l'insecte hématophage. En effet outre les *Crithidia*, on observe plus tard des parasites qui montrent la morphologie typique du trypanosome, où le blépharoplaste est situé derrière le noyau central par rapport au flagellum libre. Dans ces trypanosomes le noyau est très caractéristique et se présente comme un bâton de chromatine, situé dans la partie centrale du plasma. Ces trypanosomes sont des for-parasitaires très caractéristiques, à plasma plus étroit que celui des *Crithidia*, à mouvements serpigneux, facilement reconnaissables entre les flagellés critidi formes dans les fèces de l'insecte.

Nous devons attirer l'attention sur l'inconstance de l'apparition de ces derniers flagellés dans les insectes hématophages nourris sur des vertébrés infectés. Tandis que les parasites à aspect de *Crithidia* sont toujours trouvés quand l'insecte absorbe du sang contaminé, les formes trypanosomiques apparaissent d'une manière moins régulière, ce qui nous admettre un déterminisme, pas encore établi pour l'occurrence de cette

phase évolutive du protozoaire dans l'insecte transmetteur.

Pour expliquer cette dualité d'apparition des flagellés dans l'intestin du *Triatoma*, nous admettons l'hypothèse de deux formes évolutives du parasite. Dans l'une de ces deux formes le trypanosome passe par des mutations morphologiques identiques à celles trouvées dans des milieux artificiels de culture, c'est-à-dire, par de simples procès de division du plasma, sans aucun procès de fécondation initiale. Il résulte de cette évolution comme stade final le parasite crithidiforme, qui représente jusqu'à un certain point le retour de trypanosome à sa condition larvaire primitive. L'autre forme évolutive représente, selon cette hypothèse, le vrai cycle biologique du trypanosome dans l'organisme de l'insecte intermédiaire. Ici y a, selon cette hypothèse, comme phénomène initial, un procès de fécondation dans l'intestin grêle de l'insecte entre des formes flagellées, provenant du sang du vertébré. Cette fécondation produit, dans ce cas, des formes parasitaires, dont la condition d'évolution complète est représentée par les trypanosomes, trouvés dans le gros intestin. Si cette hypothèse est vraie, elle explique la diversité des aspects entre les flagellés de la partie postérieure du canal digestif de l'insecte hématophage: car, dans ce cas, dans l'évènement du phénomène initial de fécondation, qui dépend des conditions spéciales du trypanosome dans le sang du vertébré, le stage final de l'évolution est représenté par des flagellés à morphologie trypanosomique, et, dans l'absence de ce phénomène sexuel, les parasites arrivent au stage final de *crithidia* et continuent tels quels dans l'intestin de l'insecte. Jusqu'ici l'observation directe ne nous donne pas le droit de considérer cette doctrine comme définitive, mais nous permet seulement de la présenter comme une simple hypothèse. Dans des travaux récents nous avons déjà montré la première phase

de fécondation du trypanosome dans l'intestin grêle du triatome, et nous espérons pouvoir élucider plus tard le développement du parasite dans l'organisme de l'insecte intermédiaire.

L'évolution du *Trypanosoma cruzi*, décrite ici, a été étudiée chez des insectes adultes, nés et élevés dans le laboratoire et infectés par l'intermédiaire de l'homme ou des animaux avec des parasites dans le sang circulant, mais on observe les mêmes procès chez les insectes recueillis dans les maisons des régions où la trypanosome existe. Les triatomes provenant de domiciles humains sont ordinairement infectés dans tout stade de leur évolution, et l'indice d'infection de l'insecte varie selon les conditions endémiques de la maladie. Chez les insectes hématophages l'examen parasitologique montre toujours une plus grande abondance de flagellés dans le gros intestin, où on les voit quelquefois sous la forme de *crithidias* et d'autres fois sous celle de trypanosomes. L'intensité de l'infection est bien variable: chez quelques insectes hématophages les parasites sont nombreux dans le gros intestin et dans les fèces, évacuées naturellement, tandis que chez d'autres insectes le nombre des flagellés est très petit. Les formes parasitaires du gros intestin ne constituent pas de dernier stade évolutif du trypanosome chez l'insecte intermédiaire. Outre ces formes, on a trouvé des formes à aspect très caractéristiques dans les glandes salivaires, et ce sont ces formes qui représentent les formes parasitaires inoculables dans le vertébré. Cette découverte été très difficile, et jusqu'à ce jour n'a été vérifiée que rarement; son importance n'en est pas moindre, parce qu'elle démontre l'exact mécanisme de la transmission du parasite. Dans les glandes salivaires le parasite a été vu dans le tissu interstitiel entre les cellules glandulaires. Ici il est allongé avec un noyau ressemblant à un bâton, placé longitudinalement, et a des dimensions

beaucoup plus petites que celles des formes du gros intestin, avec lesquelles il ne peut être confondu. C'est cette forme qui est le stade final du cycle exogène du parasite, équivalant aux sporozoïtes de l'impaludisme ou d'autres protozoaires, transmis par des insectes hématophages.

#### ÉTUDE DE L'INSECTE INTERMÉDIAIRE.

L'hôte intermédiaire de la trypanosomiase américaine est un *hémiptère hétéroptère*, de la famille *Reduviidae* et du genre *Triatoma*. La première espèce reconnue comme intermédiaire de la maladie est le *Triatoma megista*, mais, outre cette espèce, les autres espèces du même genre peuvent aussi effectuer la transmission, comme il a été prouvé pour le *Triatoma sordida*, *infestans* et *geniculata*. Selon notre opinion, le *Triatoma megista* est l'intermédiaire spécifique par excellence, c'est-à-dire, l'hôte dans l'organisme duquel l'évolution du *Trypanosoma cruzi* s'accomplit le mieux.

Nourri artificiellement à la température des régions tropicales, le triatome a besoin d'au moins deux cent soixante-onze jours pour son évolution de l'œuf à l'image. Dans des conditions naturelles cette évolution ne montrera tout au plus que des variations insignifiantes dues à des accidents de nutrition de l'insecte. Dans le laboratoire, le triatome vit plusieurs mois et nous en avons déjà observé des exemplaires, nourris périodiquement et en pleine activité, qui ont vécu cent-cinquante jours. Comme l'insecte hématophage peut transmettre le parasite dans toutes ses trois phases, c'est-à-dire, comme larve, comme nymphe et comme insecte ailé, nous pouvons, en additionnant la durée des trois périodes, regarder la période, pendant laquelle un triatome peut exercer son rôle de transmettre de la maladie, comme plus ou moins de quatre cents jours. Ce fait met en relief l'importance épidémiologi-

que d'un seul exemplaire de l'insecte hématophage, car, une fois contaminé il peut être le propagateur du parasite pendant longtemps, contrairement à ce qui arrive à d'autres insectes, transmettant divers germes pathogènes, car la vie de ces derniers insectes est en général courte, ce qui restreint l'importance épidémiologique de chacun de cas d'insectes hématophages.

#### MECANISME DE L'INOCULATION DU TRYPANOSOME.

#### INFECTION PAR PIQÛRE ET INFECTION PAR LES FÈCES.

Le procès naturel de l'inoculation du *Trypanosoma cruzi* dans l'organisme du vertébré est la piqûre de l'insecte, comme cela arrive dans la plupart des parasites, transmis par des insectes hématophages. La transmission par piqûre fut démontrée expérimentalement par les recherches de MAGARINOS TORRES, qui, en se préservant de toute cause d'erreur, obtint l'infection de divers animaux de laboratoire, en les faisant piquer par l'insecte. Dans ces expériences seule la proboscide de l'insecte hématophage entra en contact avec le vertébré, et toutes les possibilités de transmission du parasite moyennant les fèces ou par tout autre moyen avaient été exclues. Dans diverses expériences de laboratoire avec des insectes, recueillis dans les domiciles humains et avec d'autres élevés et infectés dans le laboratoire, MAGARINOS TORRES a mis la transmission par piqûre hors de doute. En outre, la présence du flagellé avait déjà été vérifiée dans la glande salivaire de l'insecte, ce qui représente une démonstration décisive du procès d'inoculation par piqûre. Il est vrai que les recherches du flagellé dans les glandes salivaires n'ont pas donné de résultats aussi constants qu'il serait à désirer; au contraire, rarement nous avons réussi à vérifier ce stade final d'évolution du protozoaire dans l'or-

ganisme de l'insecte intermédiaire. Néanmoins il n'y a plus de doute possible à l'égard du procès naturel de la transmission du parasite, d'autant plus que dans d'autres infections protozoaires, et même dans des trypanosomiasés, qui sont évidemment inoculés par piqûre, il n'a pas été possible de vérifier des parasites dans les glandes salivaires de l'insecte, et quelquefois il était même impossible de reconnaître les organismes d'inoculation. Dans le cas du *Trypanosoma cruzi* l'inoculation par piqûre de l'insecte se trouve amplement démontrée par les expériences répétées de MAGARINOS TORRES, faites avec une rigueur technique, qui excluait complètement tout autre mécanisme de transmission. Cependant, la piqûre est-elle la seule mécanisme d'inoculation du parasite? Pas du tout, car il a été parfaitement prouvé que les fèces d'insectes infectés, placées sur les membranes muqueuses d'animaux susceptibles produisent constamment l'infection par le trypanosome.

Comme nous avons déjà dit, le flagellé est observé dans les fèces du triatome sous la forme de crithidias et de trypanosomes typiques. L'inoculation sous-cutanée de fèces, évacuées naturellement, produit l'infection à coup sûr chez les animaux de laboratoire. Ces faits, à côté de l'inconstance de l'infection par piqûre amenèrent quelques investigateurs à propager l'idée que la transmission naturelle du *Trypanosoma cruzi* est accomplie par les fèces, et non pas par la piqûre de l'insecte. D'après BRUMPT et PIRAJÁ DA SILVA, l'inoculation s'accomplit de la manière suivante: le triatome dépose les fèces sur la peau d'un individu, qui, à cause de la démangeaison produite par la piqûre gratte la région attaquée, en produisant par les ongles de petites abrasions, qui représentent les points d'entrée du parasite. Selon cette théorie, l'inoculation s'effectue ou de cette manière-là ou par défécation directe sur les muqueuses des yeux ou de la

— 11 —

bouche. BRUMPT, qui a montré que le *Trypanosoma cruzi* passe facilement à travers les muqueuses, veut généraliser les procès d'inoculation à travers la peau ou les membranes muqueuses à d'autres ou à tous les trypanosomes. D'un autre côté il considère la transmission par piqûre ou comme inexistante ou seulement comme un fait accidentel ou exceptionnel. Quant au *Trypanosoma cruzi* l'opinion du célèbre investigateur ne nous semble pas acceptable. En premier lieu, l'inoculation par piqûre a été démontrée expérimentalement comme possible, et le trypanosome a été vérifié dans la glande salivaire de l'insecte. En outre, il ne faut pas oublier que les fèces de l'insecte hématophage se dessèchent rapidement après l'évacuation, ce qui cause la mort des flagellés. Pour cela, l'infection à travers la peau ne peut se faire qu'à la condition que les fèces soient déposées sur une région préalablement excoriée, de la surface cutanée. En tout cas, les expériences répétées de BRUMPT ont démontré la difficulté de la pénétration du flagellé à travers la peau intacte, même chez des animaux nouveaux-nés. Quant aux excoriations, produites par les ongles, il faut remarquer que la piqûre de l'insecte est indolore et ne provoque aucune démangeaison. Deux faits principaux constituent une objection décisive à la doctrine de BRUMPT concernant le *Trypanosoma cruzi*, c'est-à-dire, le dessèchement rapide des fèces de l'insecte après l'évacuation, et la difficulté de la pénétration du parasite à travers la peau intacte. Pour cela il n'y resterait comme procès de transmission du parasite que la pénétration à travers les membranes muqueuses en conséquence d'une défécation accidentelle sur la membrane muqueuse des yeux ou de la bouche. Nous ne mettons pas cette dernière occurrence en doute, car elle a été bien démontrée dans les expériences de BRUMPT et dans d'autres expériences, faites postérieure-

ment dans notre laboratoire. Cependant, ce qui ne nous semble pas raisonnable, c'est de considérer ce mécanisme accidentel de transmission du parasite comme la règle et le procès biologique de la piqûre comme secondaire; quoi qu'il en soit, les expériences de TORRES, en démontrant que l'infection du vertébré par la piqûre de l'insecte contaminé est possible et fréquente, ont mis fin à la discussion.

D'après BRUMPT, l'infection de vertébrés par quelques espèces de trypanosomes, transmises par des insectes, hématophages est réalisée par l'engloutissement de l'insecte intermédiaire. A cet égard cet investigateur met en relief l'importance des fèces pour la transmission du trypanosome, et, plus tard, il explique l'infection des rats par le fait que ces rongeurs mangent les puces ou lèchent les poils, contaminés par les déjections de celles-ci. En premier lieu, cette doctrine ne peut être appliquée à la transmission de la trypanosomiase aux grands mammifères par les glossines du continent africain. Selon notre ferme opinion, acquise par des expériences et observations décisives, la transmission naturelle du *Trypanosomum cruzi* s'effectue par la piqûre du triatome. Sans doute, les fèces peuvent être un facteur accidentel directement sur les membranes muqueuses; cependant, si les défécations de l'insecte ont lieu sur la peau intacte, la pénétration du parasite, ne s'effectue point, surtout à cause de la mort des flagellés, amenée par le dessèchement des fèces.

#### RÉSERVOIR DU PARASITE DANS LE MONDE EXTÉRIEUR.

Le *trypanosoma cruzi*, trouvé premièrement dans le canal digestif du *Triatoma megista* et dans le sang de l'homme et du chat, a été trouvé plus tard dans l'intestin d'une autre espèce de Triatome, savoir, du *Triatoma geniculata*. Cet insecte hématophage a, con-

trairement au *Triatoma megista*, des habitudes presque exclusivement sylvestres, en vivant dans des trous dans la terre, où s'abrite un vertébré, très commun au Brésil, le tatu ou armadille. D'une manière semblable à ce qui arrive dans le cas du flagellé du *Triatoma megista*, le parasite trouvé dans le *Triatoma geniculata* représente des formes évolutives d'un trypanosome, dont l'hôte vertébré est l'armadille. Dans le sang périphérique du *Tatus novemcinctus*, capturé dans les trous, où on avait recueilli des *Triatoma geniculata* infectés, nous avons trouvé des trypanosomes à morphologie identique à celle des trypanosomes, trouvés chez l'homme, et qui reproduisent dans des cobayes des infections identiques à celles causées par le parasite humain. De l'autre côté, ce qui identifie mieux l'espèce du trypanosome et établit la nature exacte de l'infection de l'armadille, c'est le fait que l'inoculation des parasites du canal digestif du *Triatoma geniculata*, recueilli en nature, provoqua chez tous les animaux susceptibles des infections par des trypanosomes, parfaitement identiques, quant à leur morphologie et biologie, à ceux, trouvés, chez l'armadille et chez l'homme. Ainsi l'existence d'un hôte vertébré du *Trypanosoma cruzi* et d'un intermédiaire spécifique du parasite dans le monde extérieur, se trouvait bien établie. Ce trypanosome cause donc, outre une infection domiciliaire, une infection sylvestre, naturellement par l'intermédiaire d'espèces différentes. Des investigations postérieures ont prouvé que, outre le *tatus novemcinctus*, encore d'autres espèces sont parasitées par le même trypanosome, qui est fréquemment trouvé dans le *dorypus sexcinctus* et dans le *dorypus uncinatus*. En outre, on a parfaitement démontré que les armadilles infectés ne sont pas exclusivement ceux recueillis dans les régions habitées par l'homme et après des domiciles humains, car des espèces, capturées dans des con-

trées distants et entièrement inhabitées, montrent aussi le trypanosome. On a aussi démontré la grande fréquence du parasite chez les armadilles, et, dans certaines endroits, ces animaux montrent un haut indice d'infection.

Ces faits, à côté de la position basse, occupée dans l'évolution biologique, par les *Daripodidae*, qui ont probablement précédé l'homme dans les régions de l'intérieur du Brésil, où la trypanosomiase est endémique, nous amenèrent à conclure que les armadilles représentent l'hôte primitif du *Trypanosoma cruzi*, qui est maintenant un parasite humain grâce à l'adaptation biologique, qu'il a effectuée au cours du temps. Les armadilles constituent encore un réservoir permanent du trypanosome dans le monde extérieur, ce qui a une grande importance épidémiologique pour les raisons suivantes: le trypanosome, qui infecte l'armadille, a comme transmetteur spécifique entre les animaux de la même espèce le *Triatoma geniculata*, un insecte hématophage, maintenant adapté à la vie dans les trous où s'abritent les armadilles; ce triatome fréquente toutefois accidentellement des domiciles humaines, où nous le trouvons quelquefois, ce qui rend possible la contagion de l'homme par le trypanosome de l'armadille. Il en résulte que le *Triatoma geniculata*, qui perpétue l'infection par le *Trypanosoma cruzi*, dans le monde extérieur, est peut-être le porteur de la maladie de sa condition sylvestre jusqu'au domicile, où elle est perpétuée par le *Triatoma megista*, comme intermédiaire. BRUMPT eut aussi l'occasion de démontrer la présence du *Trypanosoma cruzi* dans le canal digestif d'une nouvelle espèce de *Triatoma*, découverte par lui et nommée *Triatoma chagasi*. Cet insecte hématophage a été trouvé dans les trous, fréquentés par l'armadille et par d'autres animaux.

BRUMPT suggère l'hypothèse que ce triatome est intermédiaire primitif du trypanosome, dont l'hôte spécifique dans



le monde extérieur serait le *cerodon rupestris*; toutefois, la doctrine de BRUMPT n'a pas été confirmée par les investigations de longue durée de MAGARINOS TORRES, qui n'a jamais rencontré le parasite dans le *cerodon rupestris*.

Ainsi nous continuons à croire que l'hôte primitif du *Trypanosoma cruzi* est l'armadille, qui constitue aujourd'hui un réservoir du parasite dans le monde extérieur.

#### ASPECT CLINIQUE DE LA TRYPANOSOMIASE.

La trypanosomiase américaine est observée sous deux aspects essentiels: l'infection aiguë et l'infection chronique. Dans l'infection aiguë sont compris les cas de la première phase de la maladie, quand ils présentent la symptomatologie initiale, où prédomine la réaction fébrile. Cette condition de la maladie est principalement caractérisée par la présence de flagellés dans le sang périphérique. L'infection chronique comprend les individus infectés, qui ont survécu à la première phase de la maladie, et qui montrent des symptômes cliniques prédominant du côté de certains appareils ou systèmes organiques conformément aux localisations du parasite et aux lésions, causées par lui.

Nous traiterons de l'infections aiguë dans ses traits généraux. Cette infection est presque toujours observée chez des enfants dans les premiers mois de leur existence, ou, tout au plus, dans la première année. La raison pour laquelle l'infection aiguë se présente presque exclusivement chez des enfants est parfaitement expliquée par le caractère domiciliaire de la maladie et par le haut indice d'infection des insectes hématophages dans les domiciles humains.

Immédiatement après la naissance, l'enfant se trouve exposé aux piqûres du triatome, et, conséquemment, à l'inoculation du parasite; c'est pourquoi il est promptement infecté. Y-a-t-il transmis-

sion héréditaire du parasite? Jusqu'ici nous ne possédons pas assez d'éléments pour résoudre définitivement cette question, qui est très importante pour l'épidémiologie de la maladie, mais nous croyons que la transmission de la maladie par contagion utérine s'effectue fréquemment, quoique jusqu'ici nous n'ayons pas réussi à en obtenir l'évidence incontestable. Nous le croyons, parce qu'autrement beaucoup de faits, observés communément, resteraient inexplicables, par exemple, le fait d'un individu présenter des symptômes évidents de la maladie sans avoir souffert aucune attaque aiguë antérieure. En considérant le fait que la trypanosomiase dans sa pathogénie une similitude appréciable avec la syphilis, il ne serait pas étonnant si elles se ressemblent aussi sous ce rapport.

La durée de l'évolution des cas aigus oscille, dans nos observations, entre dix et trente jours. Un des deux événements suivants peut alors se présenter: ou le cas cas termine par la mort dans peu de jours ou il passe à la forme chronique, dont l'évolution peut être quelquefois si longue, que l'individu infecté peut arriver à un âge, avancé, bien qu'avec des anomalies appréciables dans quelques-uns des systèmes organiques.

Dans la forme aiguë il y a toujours un complexe de symptômes pathogénomiques, qui sont absolument constants et ne peuvent être confondus avec ceux d'autres maladies. La symptomatologie de ces cas est la suivante: fièvre continue, qui dure tant qu'il y a des flagellés dans le sang périphérique, et qui, dans les cas plus graves, peut s'élever à 40° avec d'insignifiantes remissions matinales: la rate et le foie toujours augmentés de volume, augmentation glandulaire générale: les glandes du cou peuvent être appréciées en grand nombre et celles de tous les plexus périphériques se trouvent augmentées. Finalement, un signe plus caractéristique est la face enflée, de sorte que le malade paraît gonflé, et

cette apparence est si caractéristique de la trypanosomiase, qu'elle constitue un symptôme des plus sûrs pour le diagnostic des formes aiguës, en faisant déjà soupçonner la nature de l'infection même à distance. Ce dernier symptôme, il faut y insister, est un des plus particuliers de la trypanosomiase; quelques jours après l'apparition de la réaction fébrile et que l'enfant se montre malade, les parents notent l'apparition de cette tuméfaction, qui est plus marquée dans la face que dans d'autres régions du corps, et pour cela elle est en général le symptôme, qui attire la plus forte attention et amène les parents à chercher le praticien.

L'investigation clinique prouve facilement que ce symptôme n'est pas la conséquence d'un œdème rénal, mais plutôt d'une infiltration myxoédémateuse, de myxoédème généralisé, ce qui est confirmé par l'examen histologique du tissu cellulaire sous-cutané, où les réactions de la mucine sont appréciables. Dans les formes aiguës de la trypanosomiase on observe donc un des éléments de myxoédème avec une fréquence extrême, ce qui indique une altération fonctionnelle de la glande thyroïde dans cette phase initiale de l'infection. Les autopsies des cas de cette nature, en montrant la présence du parasite et des procès histopathologiques dans cette glande, fournissent des fondements à ce symptôme et rendent évidente l'attaque du parasite contre la glande thyroïde.

Au point de vue de la prognose, les cas d'infection aiguë se divisent en deux groupes: dans l'un de ces deux groupes il y a des symptômes indiquant l'implication du système nerveux et ces malades montrent des signes bien appréciables de méningite aiguë; tandis que dans l'autre groupe ces signes ne sont pas observés. Dans le premier groupe la gravité est beaucoup plus grande et la terminaison par la mort y est la règle; dans ces cas l'autopsie montre des lésions considérables dans le cerveau et

dans les méninges et la présence du parasite dans la substance cérébrale. Les signes anatomo-pathologiques y sont ceux d'une méningo-encéphalite aiguë, et les foyers parasitaires peuvent y être rencontrés toute part dans le cerveau. Dans ces cas cliniques l'abondance plus grande des parasites dans le sang périphérique mérite aussi d'être mentionnée. De l'autre côté, dans les cas aigus sans symptômes méningo-encéphaliques la mort apparaît rarement, et les malades passent en général à l'état chronique.

Nous passons maintenant à traiter des aspects principaux de l'infection chronique. La prédominance de quelques syndromes à cause de la localisation du parasite dans certains organes nous permet d'admettre quelques formes cliniques principales dans l'infection chronique, mais nous confessons qu'il n'y a pas de limites nettes entre ces formes, parce que dans toutes ces formes il y a quelques symptômes, qui y sont constamment présents et constituent le caractère essentiel de la maladie. Cependant, dans quelques cas, la symptomatologie est plus accentuée du côté de certains systèmes organiques, ce qui justifie la division de la maladie en quelques groupes, où certaines altérations fonctionnelles prédominent. Nous traiterons des principaux de ces aspects cliniques d'une manière générale, car il est impossible d'entrer ici en tous leurs détails.

#### FORME CARDIAQUE DE LA MALADIE.

Un fait des plus notables dans la pathologie de cette maladie est la localisation du parasite dans le myocarde de l'homme et des animaux de laboratoire, au-dedans de la propre fibre du myocarde. Ainsi on peut comprendre que les symptômes cardiaques prédominent quelquefois dans l'expression clinique de la trypanosomiase. Les altérations cardiaques représentent dans cette maladie un

aspect des plus curieux, où nous trouvons beaucoup de faits, qui élucident les questions encore obscures de la pathologie cardiaque, parce qu'à l'aide de l'altération fonctionnelle, mise en évidence par des méthodes cliniques, il n'est pas difficile d'en vérifier l'étiologie et la pathogénie, qui sont représentées par la présence du parasite dans la cellule myocardique et par les lésions, que celui-ci produit dans tout le muscle.

Dès le début de nos études cliniques, notre attention avait été attirée sur l'arythmie cardiaque chez de jeunes individus sans aucun signe de sclérose généralisée et sans symptômes d'aucun procès inflammatoire dans les reins. Les cas de cette nature, que nous avons observés dans un espace de temps relativement court chez une population diffuse, étaient nombreux. Sans doute, hors des conditions épidémiologiques des régions de nos études, on n'a jamais observé d'altérations du rythme cardiaque chez un nombre si élevé de jeunes gens. Chez ces malades on trouve toujours d'autres symptômes d'infection, mais ici les altérations de l'appareil circulatoire prédominent.

Les premières autopsies des cas de cette maladie expliquèrent de bonne heure ce fait, constamment observé, en démontrant la présence du parasite dans le myocarde et les lésions, y causées par lui dans des cas aigus et chroniques de la trypanosomiase. De nombreuses expériences, faites sur des animaux de laboratoire, montrèrent aussi la prédilection du parasite pour la fibre cardiaque. Les propriétés de la fibre myocardique les plus attaquées sont l'excitabilité et la conductibilité conformément à de nombreuses observations, que nous possédons aujourd'hui.

Les altérations de l'excitabilité comprennent des extrasystoles, qui se présentent ici avec une fréquence extrême et sous les formes les plus variables.

On y voit des extrasystoles très caractéristiques, les unes d'origine auriculaire, les autres d'origine ventriculaire. Au point de vue de la fréquence de l'extrasystole, on en voit aussi la plus grande variété, car quelquefois elles sont peu fréquentes entre les systoles normales, et d'autres fois elles se répètent dans tout cycle cardiaque, en donnant au pouls l'aspect classique du bigéminisme. Beaucoup d'autres aspects sont encore observés, ici, où toutes les variations du rythme cardiaque peuvent être caractérisées.

Il est digne d'être mentionné que ces altérations rythmiques sont observées, à tout âge, même chez des enfants de six ou huit ans, et il faut noter aussi que, malgré l'abondance des parasites dans le myocarde dans les cas aigus, il n'y a pas ici d'altérations rythmiques, mais plutôt une grande insuffisance de l'organe. Nous croyons que ces altérations dépendent de procès d'une myocardiite diffuse avec sclérose interstitielle de l'organe, c'est-à-dire, d'une condition anatomique, encore absente dans les phases initiales de la maladie et seulement dans les formes chroniques.

Après les arythmies, provenant des d'extra-systoles, imputables à des désordres d'excitabilité, viennent en premier lieu, en ordre de fréquence, les altérations de la conductibilité du myocarde. Ici on observe tous les degrés de désordres de la fonction, dès son déclin initial jusqu'à l'élimination complète, où le rythme ventriculaire est indépendante du rythme auriculaire. Dans les dépressions initiales de la fonction il est intéressant de noter les cas, où dans le courbes de temps en temps une systole auriculaire n'est pas transmise au ventricule, en provoquant ainsi des interruptions intermittentes dans le pouls radial, ce qui explique les nombreux cas observés dans les régions de la trypanosomiase, d'un pouls relativement lent,

avec moins de soixante pulsations par minute.

Quand le faisceau de His est attaqué, s'accompagnant de profondes perturbations de la conductibilité du muscle, on voit des cas de blocage cardiaque complet, le vrai syndrome de Stokes-Adams, où il n'y manque point les perturbations nerveuses concomitantes. Le nombre des malades avec ce syndrome est très grand, et nous pouvons affirmer que, sous ce rapport, la trypanosomiase présente une condition pathologique tout-à-fait spéciale, parce qu'il n'y a pas d'autre maladie, où le pouls lent soit observé aussi fréquemment. Ce qui est aussi très remarquable ici, c'est que le blocage cardiaque est observé même chez de jeunes individus de huit à douze ans.

Sans doute, la forme cardiaque représente un aspect clinique des plus curieux et des plus fataux dans les formes chroniques de la nouvelle maladie. L'issue fatale de cette condition morbide est en général produite par l'asystolie provenant de l'affaiblissement progressif du cœur. Ces malades présentent alors un oedème généralisé et progressif, congestion viscérale et d'autres symptômes caractéristiques de l'asystolie cardiaque.

La mort subite par syncope cardiaque est aussi très fréquente dans les zones infestées par la trypanosomiase. L'occurrence de la mort subite est surprenante dans toutes les régions où nous avons étudié la maladie, de jeunes individus relativement en bonne santé meurent subitement, quelquefois même pendant le travail, sans aucun symptôme récent de la maladie qui pût faire prévoir l'événement. Le mécanisme exact de cette mort a été l'objet d'observations de longue durée dans nos études, et on peut interpréter l'accident selon deux hypothèses: ou ce sont des cas de blocage cardiaque complet, où la mort apparaît pendant les longues pauses entre les pulsations cardiaques, ou il s'agit

d'un phénomène de fibrillation auriculaire, qui n'a pas encore été bien expliquée chez l'homme. Nous possédons une observation curieuse en faveur de cette dernière hypothèse, mais dont le rapport ne peut être inclus dans cette description sommaire. Quoi qu'il en soit, la mort subite est très fréquemment observée dans les cas de trypanosomiase et y. est associée avec les altérations profondes du myocarde, causées par la présence du parasite.

#### FORME NERVEUSE.

Des études histopathologiques d'autopsies, faites sur des individus, qui avaient montré des symptômes nerveux à côté d'autres symptômes de la maladie, ont établi la présence du parasite dans le système nerveux central et des lésions ici causées par lui. Dans ce résumé nous ne pouvons traiter de tous les divers et curieux aspects de la forme nerveuse de la maladie, et nous préférons dédier notre temps à ses phases plus intéressantes. Dès le début de nos études cliniques nous avons observé de nombreux individus, qui montraient des affections organiques du système nerveux à côté d'autres symptômes de la maladie.

Le haut coefficient des syndromes nerveux dans les zones infectées par la trypanosomiase, les cas de paralysie, d'aplasie, d'idiotie, observés principalement chez des enfants ou chez des individus à développement retardé devint vite une de nos plus grandes surprises cliniques, en indiquant une de nos plus grandes surprises cliniques, en indiquant au même temps la haute importance pathogénique du parasite dans le cas, où il serait possible de prouver qu'il est l'agent étiologique de ces altérations nerveux. La présence d'autres symptômes cliniques de la trypanosomiase chez les malades mentionnés et le résultat négatif de toutes les investigations, faites pour en trouver un autre facteur étio-

gique—réaction de WASSERMANN négative, absence de signes physiques de syphilis—toutes les études exactes excluaient l'interférence du tréponème de SCHAUDINN dans ces altérations—nous amenèrent naturellement à associer les syndromes nerveux avec la trypanosomiase.

La première autopsie d'un enfant, mort avec des symptômes de méningo-encéphalite aiguë, nous fournit une base anatomique à nos observations cliniques et justifia la création de la forme nerveuse de la maladie. Le principal caractère anatomique de la présence du parasite dans le système nerveux central et des lésions, produites par lui, est qu'elles sont situées dans de multiples foyers, répandus dans de différentes zones du cerveau, de l'écorce cérébrale, du bulbe etc., sans aucune relation avec le système artériel. Cette multiplicité de localisations est bien exprimée par les diverses formes, sous lesquelles le syndrome nerveux se présente dans les cas cliniques. Le type plus fréquent des perturbations motrices est la diplégie cérébrale, dans laquelle les phénomènes spasmodiques prédominent généralement sur les phénomènes paralytiques. Toutefois, ces diplégies, qui sont en général les conséquences d'une infection acquise dans l'enfance, présentent au point de vue de l'extension et de l'intensité de la maladie, de grandes variations d'aspect depuis la simple dysbasie bilatérale, expressive de cicatrices anatomiques de lésions peu étendues, jusqu'aux formes de rigidité généralisée, la vraie syndrome de LITTLE.

Dans toutes ces formes nerveuses de la maladie, les données historiques rejettent le début des altérations nerveuses sur des attaques aiguës probablement de méningo-encéphalite dans la première enfance, mais nous connaissons des cas de localisation primitive du parasite dans le cerveau, où la maladie évoluait dès

le commencent sans symptômes d'une méningo-encéphalite aiguë.

L'intelligence est toujours défectueuse dans les formes nerveuses de la maladie; on y trouve depuis l'idiotie la plus complète jusqu'à la simple retardation, mais il n'y a pas de relation obligatoire entre l'insité des perturbations motrices et le degré de la décadence mentale. Beaucoup de cas d'idiotie complète montrent des altérations motrices insignifiantes, exprimées simplement par l'exagération des réflexes tendineux, dysbasie, etc., de l'autre côté, il y a des cas de profondes perturbations motrices avec conservations relative de l'intelligence.

Des altérations de la parole ne sont pas rares, et il y a un grand nombre de diplégiques, qui montrent une aphasie totale. Ces altérations, qui s'accompagnent, de l'autre côté, presque toujours de perturbations motrices, constituent pourtant quelquefois la manifestation la plus saillante chez des malades avec d'insignifiantes altérations de motilité. Des convulsions généralisées ou partielles sont aussi fréquemment observées et expériment des lésions de l'écorce cérébrale. Elles ont été observées dans tous les aspects cliniques de la forme nerveuse de cette maladie. Beaucoup de fois on observe aussi une paralysie supra-bulbaire, qui existe quelquefois dans les cas de diplégie, en amplifiant la syndrome nerveuse et en constituant quelquefois des manifestations paralytiques isolées chez des individus, qui montrent d'autres signes de la maladie, mais qui ont la motilité générale et les réflexes tendineux normaux. Il n'est pas difficile de comprendre la présence de ces paralysies supra-bulbaires, quand on connaît déjà la diffusion et la multiplicité des foyers parasitaires dans le névraxe.

Après avoir décrit en résumé les effets de la trypanosomiase sur le système nerveux, nous passerons maintenant à expliquer légèrement quelques autres

aspects de la maladie, par rapport auxquels il y a encore certains objections en relation ou avec leur association avec l'infection ou avec la méthode d'interpréter leur pathogénie exacte.

#### INFANTILISME.

Les cas de croissance retardée avec arrêt total du développement physique sont très fréquents dans les zones de la trypanosomiase. Beaucoup d'individus de ce groupe représentent les types classiques d'infantilisme myxoœdémateux avec évidente hypofonction de la glande thyroïde; d'autres individus sont toutefois, loins de ce type et ne montrent pas de signes appréciables d'hypothyroïdisme. Devons-nous établir des relations de cause et effet entre cet infantilisme et l'infection, causée par le *Trypanosoma cruzi*? Biensûr: En premier lieu, outre l'arrêt du développement, on trouve chez ces individus d'autres symptômes de la maladie, et dans quelques autopsies de ces cas le parasite a été trouvé dans ses sièges de prédilection. En outre, nous insistons sur le fait que le parasite se localise dans les organes et systèmes endocrines essentiels, comme, par exemple, dans la glande thyroïde, dans les organes génitaux, dans les capsules surrénales etc. Ici il se localise et cause des lésions, qui altèrent les corrélations fonctionnelles entre ces systèmes où en dé- truisent l'antagonisme nécessaire. Il est donc impossible de nier l'influence de ces altérations sur le développement physique total de l'individu.

Il n'y a pas non plus de raison pour s'étonner du fait que l'infantilisme fait part des résultats de l'infection, causée par le *Trypanosoma cruzi*. Le pathologie de la syphilis montre des analogie notables avec la trypanosomiase, et la syphilis ne compte-elle pas l'infantilisme parmi ses conséquence? Pourquoi le même ne serait-il pas vrai pour la trypanosomiase américaine, dont la contagion peut aussi

avoir lieu pendant la vie utérine ou dont l'infection peut être acquise pendant les premiers mois ou même pendant les premiers jours de l'existence? Pour moi il est hors de doute que dans les zones du «barbeiro» l'infantilisme est un résultat de la maladie, mais, en tout cas, on est en train de faire des investigations pour mieux élucider cette question.

#### GOITRE ENDÉMIQUE ET TRYPANOSOMIASE.

Un autre point contestable est ce qui a été dit à l'égard des relations, si il y en a au moins, entre la trypanosomiase américaine et le goitre, qui est endémique dans les régions, où la maladie existe. Nous expliquerons, dans un court résumé, les raisons qui nous amènent à considérer le goitre, endémique dans les régions infestées, comme un résultat de l'infection par le *Trypanosoma cruzi*.

L'infiltration mucoïde du tissu sous-cutané est un symptôme clinique des plus saillants dans la forme aiguë de cette maladie. Elle est un symptôme constant et exprime indubitablement l'intervention de la glande thyroïde dans les conditions pathologiques. Il faut noter que, dans le grand nombre d'observations, que nous possédons, il s'agit d'enfants, qui étaient antérieurement exempts de tout signe de myxoœdème, lequel apparut comme une conséquence immédiate de la maladie. En outre, des autopsies de cas aigus ont montré le parasite dans la glande thyroïde, ce qui représente un autre argument en notre faveur.

De l'autre côté, dans de nombreux cas de goitre, étudiés dans les zones du «barbeiro», la co-existence de symptômes de la trypanosomiase est constante, et, s'il est facile de vérifier dans beaucoup de cas de la maladie, l'absence d'une hypertrophie appréciable de la glande thyroïde, il est difficile d'en vérifier l'inverse.

Les faits, de l'épidémiologie et de la

distribution géographique de la maladie fournissent aussi des bases à cette opinion. Ainsi, par exemple, dans les zones infestées le goitre n'est trouvé que chez des individus, qui demeurent dans des maisons où l'insecte transmetteur est rencontré, tandis que les habitants de maisons où l'insecte transmetteur est l'insecte hématophage ne montrent pas de lésions de la glande thyroïde, ni les effets du goitre, bien qu'ils vivent dans les mêmes conditions, se nourrissent de la même manière et boivent de l'eau de la même origine. Quant à la distribution géographique de la maladie et du goitre endémique dans les régions l'intérieur du Brésil, nos observations montrent plus qu'abondamment la co-existence du goitre et de l'insecte hématophage, qui transmet le *Trypanosoma cruzi*, et jusqu'ici nous n'avons pas vu une région, infestée par le triatome, où le goitre n'existe pas.

Il est vrai que la présence du goitre dans quelques-unes des zones le long du littoral du pays, où le «barbeiro» n'a pas été rencontré, semble contredire cet-

te doctrine; toutefois, il faut noter que nous n'avons jamais affirmé que le goitre est toujours une conséquence de l'infection par le trypanosome, ce qui serait simplement absurde. Nous croyons à la diversité des facteurs étiologiques du goitre, et même dans notre pays nous sommes convaincu de la diversité entre le goitre, observé dans certaines régions de la côte et celui, qui constitue les grandes endémies dans les zones, où la trypanosomiase existe. Pour récapituler notre idée à cet égard, nous déclarons que nous associons le goitre endémique, observé dans les régions de l'intérieur du Brésil infestées par le triatome transmetteur, avec l'infection, causée par le *Trypanosoma cruzi*. Nous possédons de forts arguments pour penser ainsi; néanmoins nous ne considérons pas cette question comme résolue définitivement et nous croyons qu'il en faut encore d'autres investigations que nous allons entreprendre afin de mettre notre doctrine hors de doute ou de la rendre insoutenable.





Sonderabdruck aus  
**HANDBUCH**  
 DER  
**TROPENKRANKHEITEN**

UNTER MITWIRKUNG VON

Prof. Dr. Upendra Nath Brahmachari-Kalkutta, Prof. Dr. Carlos Chagas-Rio de Janeiro, Prof. Dr. Miguel Couto-Rio de Janeiro, Prof. Dr. Hermann Dold-Marburg (Lahn), Geh. San.-Rat Dr. Adolf Eysell-Kassel, Prof. Dr. Edwin Stanton Faust-Basel, Prof. Dr. P. C. Flu-Leiden, Prof. Dr. Karl Justi-Marburg (Lahn), Prof. Dr. Paul Knuth-Landsberg (Warthe), Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Paul Krause-Münster, Oberstabsarzt Prof. Dr. Robert Kudicke-Kanton, Oberregierungsrat Dr. Paul Mantufel-Berlin, Prof. Dr. Martin Mayer-Hamburg, Dr. Karl Mense jr.-Kassel, Prof. Dr. M. Miyajima-Tokio, Prof. Dr. Juliano Moreira-Rio de Janeiro, Obermedizinalrat Prof. Dr. Bernhard Nocht-Hamburg, Prof. Dr. Albert Plehn-Berlin, Marineobergeneralarzt Prof. Dr. Filippo Rho-Turin, Prof. Dr. Henrique da Rocha-Lima-Hamburg, Marinegeneralstabsarzt Prof. Dr. Reinhold Ruge-Klotzsche b. Dresden, Marinestabsarzt Dr. Heinrich Ruge-Hamburg, Prof. Dr. Victor Schilling-Berlin, Prof. Dr. Wilhelm Schüffner-Amsterdam, Prof. Dr. Georg Sticker-Würzburg, Prof. Dr. N. H. Swellengrebel-Amsterdam, Dr. P. J. du Toit-Onderstepoort b. Pretoria, Prof. Eurico Villela-Bello Horizonte, Marinegeneralarzt Prof. Dr. Hans Ziemann-Berlin-Charlottenburg

HERAUSGEGEBEN VON

**PROF. DR. CARL MENSE**  
 KASSEL

DRITTE AUFLAGE

**F Ü N F T E R B A N D**  
 ERSTER TEIL

MIT 362 ABBILDUNGEN IM TEXT,  
 2 AUSKLAPP- UND 4 FARBIGEN TAFELN



1

9

2

9



Sonderabdruck aus  
**Handbuch der Tropenkrankheiten**

Herausgegeben von  
 Prof. Dr. Carl Mense, Kassel

3. Auflage, Band V.

# Amerikanische Trypanosomenkrankheit. Chagas-Krankheit.

Von

Prof. Carlos Chagas, Rio de Janeiro, Prof. Eurico Villela, Bello Horizonte  
 und Prof. H. da Rocha Lima, S. Paulo-Brasilien<sup>1)</sup>.

Mit 29 Figuren im Text und 1 farbigen Tafel.

## Bezeichnungen der Krankheit.

Amerikanische, südamerikanische oder brasilianische Trypanosomenkrankheit.  
 Molestia de Cruz e Chagas.

## Geschichte.

In der Geschichte dieser Krankheit ist die für die experimentelle Medizin bemerkenswerte Tatsache zu erwähnen, daß der Erreger entdeckt wurde, als die Krankheit selbst noch völlig unbekannt war, während sonst in der Pathologie die Kenntnis der Krankheit der Entdeckung des Erregers um viele Jahre oder Jahrhunderte vorangeht. Erst eine Darstellung der Begebenheiten ihrer Reihenfolge nach gestattet, einen klaren Einblick in die Geschichte dieser Entdeckung.

Bei der Bekämpfung der Malaria im Innern von Brasilien (im Tal des Rio das Velhas) fand CHAGAS in den äußerst primitiven Wohnungen der einheimischen Landbevölkerung eine eigenartige blutsaugende Wanze, *Triatoma megista* (*Conorhinus megistus*, Kegelnase), in großer Anzahl. In Spalten und Rissen der aus Holz und Lehm bestehenden Wände, im Dach und in sonstigen Verstecken dieser Hütten suchen sie Schutz für sich und ihre Brut. Bei Nacht nach Erlöschen der Lichter verlassen sie ihre Schlupfwinkel, um bei Menschen und Haustieren Nahrung zu suchen. Nur vom Blut dieser ernähren sie sich. Die Bedeutung von Blutsaugern als Krankheitsüberträgern veranlaßte CHAGAS nach Parasiten zu fahnden. Das führte zu dem Nachweis eines Flagellaten von der Gestalt der Krithidien im Hinterdarm dieses Insektes. Diese erste Entdeckung war der Ausgangspunkt aller anderen Untersuchungen.

Die so gefundenen Flagellaten konnten ebensogut ein ausschließlicher Parasit der Wanze, wie auch ein Entwicklungsstadium eines Wirbeltiertrypanosoms sein, das durch den Stich des Blutsaugers übertragen wurde. Zum Zweck der Nachprüfung der letzten Annahme wurden einige Wanzen OSWALDO CRUZ übersandt, zum Zweck von Übertragungsversuchen auf Affen in unserem Institut. In der

<sup>1)</sup> Der Abschnitt über die pathologische Anatomie ist von ROCHA LIMA, die übrigen sind von C. CHAGAS und E. VILLELA verfaßt.

674

C. CHAGAS, E. VILLELA und H. DA ROCHA LIMA.

Gegend, wo die Wanzen gefunden wurden, konnten derartige Versuche nicht unternommen werden, da sämtliche vorkommenden Affen mit einem von mir bereits beschriebenen *Trypanosoma minasense* infiziert waren.

Etwa 20 Tage nach dem Ansetzen der Wanzen im Instituto Oswaldo Cruz wurde bei einem Affen *Calithrix pennicillata* an einem Auge eine Keratitis beobachtet, und in seinem Blut stellte CHAGAS die Anwesenheit eines Trypanosoms fest. Spätere Untersuchungen und neue Versuche mit verschiedenen Laboratoriumstieren haben gezeigt, daß das im Affenblut gefundene Trypanosom durch den Stich von *Triatoma* übertragen wurde und das Endstadium der in der Wanze beobachteten Flagellaten darstellt. Es fehlte noch, den natürlichen Wirt des Trypanosoms unter den Wirbeltieren ausfindig zu machen. Richtunggebend für die späteren Untersuchungen, welche diesen Punkt aufklären sollten, sind zwei Beobachtungen gewesen: 1. Das ausschließliche Vorkommen der Wanze in der Behausung des Menschen und 2. die bei den Bewohnern dieser Häuser vorkommenden eigenartigen krankhaften Erscheinungen, die weder ätiologisch noch pathogenetisch noch pathogenetisch erklärt werden konnten. Diese letzte Beobachtung führte zu der Annahme einer bisher unbekannt Krankheit, und alles sprach dafür, daß es sich um eine Trypanosomenkrankheit des Menschen handelte.

Fig. 310



*Schizotrypanum cruzi* im peripheren Blut.  
GIEMSA-Färbung.

Durch diese Beobachtung orientiert, richtete CHAGAS seine Aufmerksamkeit auf die menschliche Behausung. Die ersten Beobachtungen bei chronischen Fällen verliefen negativ, was später durch die Seltenheit der Feststellung der Parasiten im Kreislauf bei diesen Fällen eine befriedigende Erklärung fand. Die erste positive Feststellung gelang bei einer Katze in einem mit Wanzen stark verseuchten Hause. Im Katzenblut wurden sehr viele Trypanosomen gefunden. Einige Tage später konnte CHAGAS bei der Untersuchung des Blutes eines leicht fiebernden Kindes mit anderen Zeichen einer akuten Infektion ein Trypanosom finden, das später mit dem Trypanosom identifiziert werden konnte, welches auf den

Affen durch den Stich der Wanze und durch die Einspritzung der im Darm der Wanze lebenden Flagellaten übertragen worden war.

So war die Entdeckung einer mit dem Stich des *Triatoma megista* übertragenen Krankheit des Menschen gelungen, die durch ein Trypanosom hervorgerufen wird, das zu Ehren von OSWALDO CRUZ, dem Gründer der experimentellen Medizin in Brasilien, *Trypanosoma cruzi* genannt wurde.

### Geographische Verbreitung.

Nach ihrer Entdeckung in Brasilien wurde die amerikanische Trypanosomenkrankheit in Zentralamerika (Salvador) Argentinien (Provinz Tucuman), in

Uruguay, Venezuela und anderen südamerikanischen Staaten festgestellt. In Brasilien, wo die Krankheit in verschiedenen Gegenden (Staaten Minas Geraes, S. Paulo, Goyaz, Matto Grosso, Rio Grande do Sul u. a.) angetroffen worden ist, fehlen bezüglich ihres Vorkommens in anderen Gebieten, in welchen der Überträger wie bekanntlich überall in diesem Lande, gefunden wird, noch genauere Beobachtungen und Untersuchungen. Unsere Kenntnisse über das Vorkommen der Krankheit in anderen Ländern sind noch sehr mangelhaft, so daß die Grenzen ihrer Ausbreitung in diesen Ländern unbekannt sind. In gewissen umfangreichen Gebieten Brasiliens ist der endemo-epidemische Index ziemlich hoch. Dagegen ist in anderen Gegenden, wo die *Triatoma* vorkommt, die Krankheit unbekannt. Demnach ist als sicher anzusehen, daß es, wie bei der Malaria und anderen durch Insekten übertragenen Krankheiten, Gebiete gibt, wo zwar *Triatomen*, aber nicht die amerikanische Trypanosomenkrankheit vorkommen.

### Ätiologie.

Der Überträger des *Trypanosoma cruzi* ist ein Hemipteron heteropteron aus der Familie der Reduviiden und der Gattung *Triatoma*, auch *Conorhinus*, Kegelnase, genannt. Die wichtigsten Arten dieser Gattung, die in südamerikanischen Ländern vorkommen, sind: *Triatoma megista*, *Triatoma infestans* und *Triatoma sordida*. In Brasilien ist in fast allen Krankheitsgebieten die *Triatoma megista* vorherrschend, so daß es als Hauptüberträger des *Trypanosoma cruzi* aufzufassen ist. Außer den genannten Arten kommt in Brasilien das *Triatoma geniculata* sehr häufig vor, welches,

Fig. 311.



Die „Cafuas“ genannten Eingeborenenhütten, deren Wände die Brutstätte von *Triatoma megista* sind.

wie wir später sehen werden, eine wichtige Rolle in der Epidemiologie der Krankheit spielt. (Entomologische Einzelheiten s. bei EYSELL, Bd. I dieses Handbuchs.)

Das in Brasilien unter dem volkstümlichen Namen „barbeiro“ (Barbier) und „chupao“ (Lutschfleck) bekannte und in anderen südamerikanischen Ländern „vinchuca“ genannte *Triatoma megista*, ist ein nur in menschlicher Behausung und niemals außerhalb derselben lebendes Insekt. Die Häuser von einfachen Bauern, die nur aus mit Lehmmasse ausgefülltem Gerüst und Strohdach bestehen und deren Wände zahlreiche Risse aufweisen, sind die bevorzugten Wohnstätten dieser Wanzenart, die sich darin lebhaft vermehrt. Auch besser gebaute Häuser können solche

Fig. 312.



*Triatoma megista* (*Conorhinus megistus*)  
BURMEISTER.

Wanzen beherbergen, wenn für sie geeignete Schlupfwinkel vorhanden sind. Auf verschiedenen Fazendas (Landgütern) haben wir in den Nebengebäuden des Gutshauses, wie Hühner- und Pferdeställen usw., die sich dort von Tierblut ernährende *Triatoma* gefunden. In den verseuchten Gegenden sind wir keiner von Wanzen verschonten Hütte begegnet. Auch konnten wir beobachten, daß selbst in weit entlegenen, neugebauten Häusern sehr bald die *Triatoma* erscheint. Sehr schnell vollzieht sich die Verseuchung von neuentstandenen Ortschaften. So haben wir beobachtet, daß in einem solchen Ort schon nach zwei Jahren fast alle Häuser *Triatomen* beherbergten. Diese Wanzen stechen bei Nacht, nach Erlöschen des Lichtes. Sie verlassen dann ihre Verstecke und laufen an den Wänden herab, um den Menschen aufzusuchen. Um dies auszuführen, können die erwachsenen Tiere innerhalb der

Häuser sogar einen kurzen Flug ausführen. Während des Tages verläßt die Wanze ihre Verstecke nicht. Aber wenn sich jemand an die Wand lehnt, kann er gestochen werden, so daß bei Besuchen dieser Häuser etwas Vorsicht in dieser Hinsicht geboten erscheint.

Der Stich der *Triatoma* ist fast schmerzlos und hinterläßt keine Spur, selbst nicht die leichteste Anschwellung. Sowohl als Larve — ein Puppenstadium fehlt — und als erwachsenes Insekt kann die Wanze das Trypanosom übertragen. Aber aus den Beobachtungen über das Vorkommen von akuten Fällen ergibt sich, daß dem erwachsenen *Triatoma* die Hauptrolle bei der Übertragung zufällt. Die Mehrzahl der frischen Infektionen fällt mit dem Überwiegen der erwachsenen Wanzen in den Häusern (April bis August) zusammen.

Die jungen Larven von *Triatoma* übertreffen an Größe eine gewöhnliche Bettwanze nicht und können wie diese mit Kleidern, Gepäck usw. mitgeschleppt werden, eine Tatsache, die bei den Bekämpfungsmaßnahmen mit in Betracht gezogen werden muß und die auch für die schnelle Verseuchung von selbst weit entfernt gelegenen Häusern eine Erklärung gibt. Es ist noch erwähnenswert, daß in den gutgebauten

Städten die „barbeiros“ niemals in den besseren Häusern der inneren Stadt gefunden werden. Dagegen kommen sie an der Peripherie, wo die primitiveren Behausungen der ärmeren Bevölkerung liegen, in großen Mengen vor. Dort werden auch die Krankheitsfälle beobachtet.

Fig. 313.



Nymphe der *Triatoma megista*  
(*Conorrhinus megistus*).

Fig. 314.



*Triatoma megista*. Eier nach dem Ausschlüpfen  
und Larven.

Die Verdauung des Blutes in den Larven und in den erwachsenen Tieren vollzieht sich sehr rasch und vollkommen. Alles verdaute Blut geht in der Gestalt von bräunlichen Massen in den Hinterdarm über. In den Nymphen dagegen geht die Verdauung langsam vor sich und eine beträchtliche Menge verbleibt stets als ein harter Block im Mitteldarm. Deshalb sind die Untersuchungen über die Entwicklung des Parasiten in den Larven und erwachsenen Tieren leichter auszuführen.

#### Das *Trypanosoma cruzi* beim Menschen und bei den Versuchstieren.

Im peripheren Blut des Menschen und der Versuchstiere weist der Erreger der amerikanischen Trypanosomenkrankheit charakteristische morphologische Merkmale auf, welche die Art *Trypanosoma* oder *Schizotrypanum cruzi* kennzeichnen. Es kann in zwei verschiedenen Gestalten auftreten, die einer geschlechtlichen Differenzierung entsprechen, was durch die Befruchtungsvorgänge in der Wanze bestätigt wird.

Die wichtigsten morphologischen Merkmale dieses Trypanosomas sind einerseits die Größe des Blepharoplasten und andererseits die Lage desselben am hinteren Ende des Parasiten (vgl. Fig. 315). Es ist die Trypanosomenart, welche die größten Blepharoplasten besitzt, und beide im Blut kreisende Formen weisen sie auf. Die weiblichen Parasiten (Fig. 315 Nr. 5—8) haben außerdem ein etwas breiteres Plasma, einen elliptischen Kern in der Mitte des Leibes, eine undulierende Membran von mittlerer Breite mit wenigen Wellen und eine freie Geißel auch von mittlerer Länge. Der Kern besitzt ein abgerundetes, verhältnismäßig kleines Karyosom, eine chromatinarme Zone von Kernsaft und eine schlaff konturierte Membran. Einen scharfen Unterschied zwischen beiden Formen finden wir in der Art der Bewegung. Bei den weiblichen Parasiten sind die Dreh- und Fortbewegungen um die eigene Achse langsamer, während bei den männlichen Parasiten (Fig. 315 Nr. 2—4) die Bewegung schneller ist und in einer einzigen Richtung vor sich geht, so daß der Parasit wie ein Pfeil das Gesichtsfeld durchkreuzt. Es ist kaum zu zweifeln, daß diese zwei Formen einer Geschlechtsdualität des Parasiten entsprechen. Einige Forscher fassen sie aber anders auf und betrachten die länglichen Trypanosomen

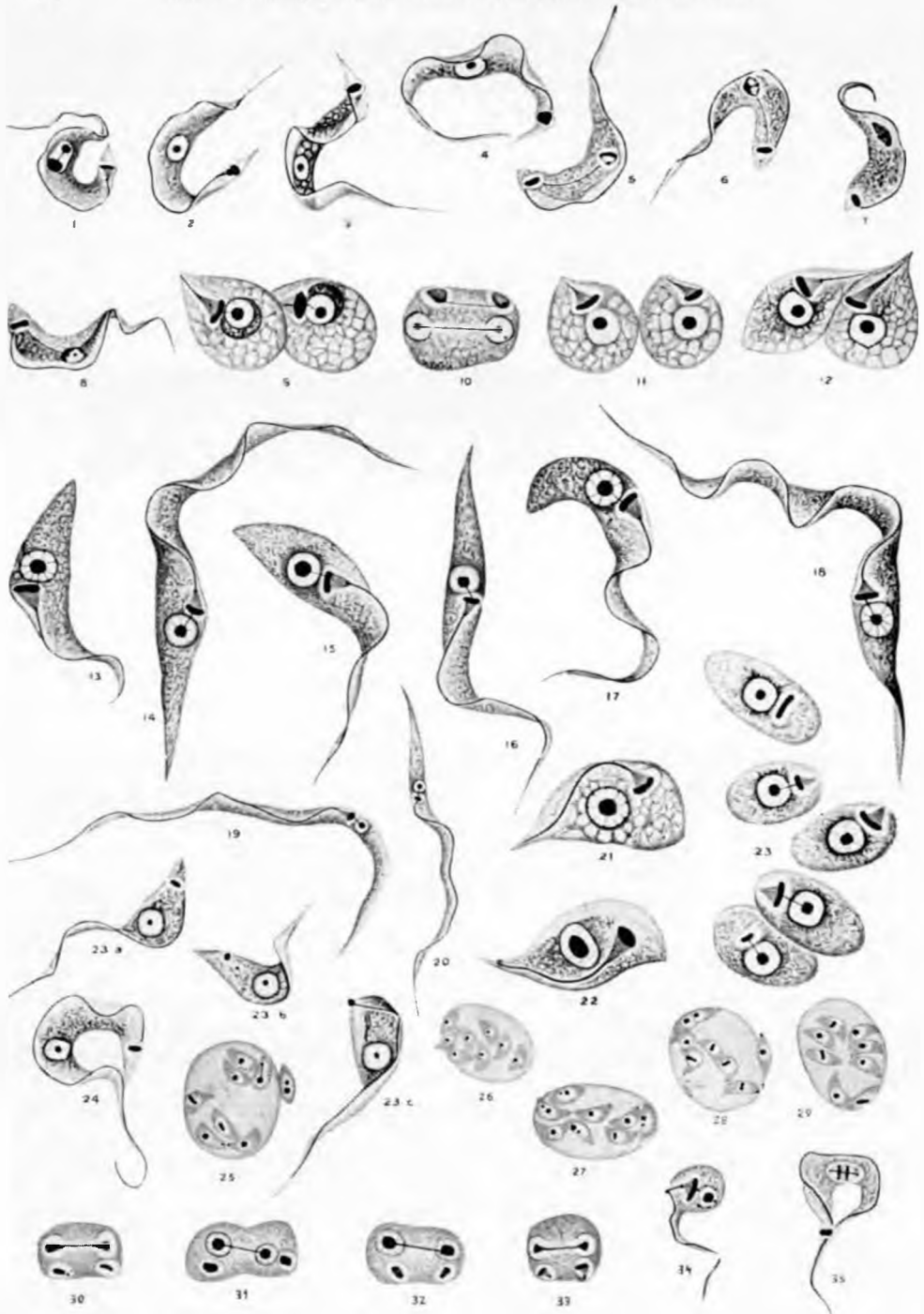


Fig. 315. *Schizotrypanum cruzi* in verschiedenen Entwicklungsstadien. Feuchte Fixierung, Eisenhämatoxylin  
Comp. oc. 18. Obj. Oelimm. 2 mm Apert. 1,30.

Nr. 1. *Schizotrypanum* im Blute von *Callithrix*. Teilung des Karyosoms. Struktur des Blepharoplasts. — Nr. 2-4 Männliche Formen. — Nr. 5-8. Weibliche Formen im Blute des Meerschweinchens in Kernteilung. — Nr. 9, 11, 12. Formen aus dem Mitteldarm von *Conorhinus*. Bildung der Geißel. — Nr. 10. Dasselbe. Endstadium der Mitose des Nukleus und Blepharoplasten. — Nr. 13-20. Formen aus dem Enddarme des *Conorhinus*. Kernstruktur der Blepharoplasten. Zentriol. Basalkörperchen. — Nr. 21-22. Formen aus dem Mitteldarm der *Conorhinus*larve, 21 Stunden nach



als Übergangsformen. Wir haben jedoch bei unseren Untersuchungen niemals Übergangsformen zwischen beiden finden können. Im Gegenteil, wir sind zu der Überzeugung gekommen, daß beide vollkommene morphologische Typen sind. Außerdem findet unsere Auffassung in der Befruchtung der weiblichen durch die männliche Form, worauf wir noch zurückkommen (Fig. 317), ihre Bestätigung. (Über Einzelheiten vergleiche man auch die Angaben in der Abhandlung über Protozoen im zweiten Teile dieses Bandes.)

Die morphologischen Eigenschaften des Trypanosoms sind bei Menschen und bei Tieren gleiche. Einen deutlichen Unterschied finden wir jedoch in dem schnellen Verschwinden der Parasiten aus dem peripheren Kreislauf des Menschen, während sie bei den Tieren längere Zeit dort verbleiben (Meerschweinchen, Hunde, junge Katzen, Affen der Gattung *Callithrix*). Im peripheren Kreislauf des Menschen wird das Trypanosom nur im frischen Präparat von akuten Fällen und hier auch nur während kurzer Zeit gefunden. Gleich nach der Entfieberung, manchmal auch früher, verschwindet der Parasit aus dem Blut. Bei den Versuchstieren verläuft die Infektion, wenigstens bei den jungen Tieren, bis zum Tod wie eine Septikämie. Diese Beobachtung spricht dafür, daß sich im Blute des Menschen eine relative Immunität ausbildet, welche für das Trypanosom ungünstig ist.

Das *Trypanosoma cruzi* (*Schizotrypanum cruzi*) (Fig. 315) vermehrt sich nicht im Blut durch Zweiteilung wie die anderen Arten dieser Gattung, sondern macht eine Reihe von Zweiteilungen außerhalb der Gewebszellen durch, wo sie größere oder kleinere Parasitenzysten bilden. Dieses ist eine nur bei diesem Trypanosom vorkommende biologische Eigenschaft, sodaß vielleicht die Bildung einer neuen Gattung *Schizotrypanum* für diesen Parasiten gerechtfertigt erscheint. Diese Gattung ist von v. PROWAZEK auf Grund von in der Lunge gefundenen Parasitenformen aufgestellt, welche sich jedoch später nicht als zum *Trypanosoma cruzi* gehörig herausstellten. Gegen die Bildung der Gattung *Schizotrypanum* kann man einwenden, daß es sich nicht um eine echte Schizogonie, sondern um wiederholte

Fig. 316 b.



Fig. 316 a.



Abgerundete und entgeißelte Parasiten in einer Retikulumzelle des Knochenmarks. (Nach MAYER & ROCHA-LIMA.)

Abgerundete und entgeißelte Parasiten in einer Herzmuskelfaser. (Nach MAYER & ROCHA-LIMA.)

Zweiteilungen im Gewebe handelt, welche zu zystenähnlichen Ansammlungen führt. Diese biologische Eigentümlichkeit trennt aber das *Trypanosoma cruzi* von anderen Arten scharf. Das *Trypanosoma cruzi* ist mehr ein Gewebsparasit als ein Blutscharotzer.

In den Geweben erscheint das Trypanosom in der Gestalt von rundlichen Parasiten, die mit einem Kern und einem Blepharoplast versehen sind, aber keine Membran und keine freie Geißel besitzen. In dieser Form sind sie den Parasiten der Gattung *Leishmania* sehr ähnlich und werden deshalb leishmaniforme Körperchen oder *Leishmaniaformen des Schizotrypanum cruzi* genannt.

In dieser Ansiedlung des Parasiten kann man einen Akt der Verteidigung erblicken, wodurch er den für ihn ungünstigen Einflüssen des schädliche spezifische Stoffe enthaltenden Blutes zu entgehen sucht. Der Verlust der Geißel und der undulierenden Membran konnte in der Weise erklärt werden, daß im Gewebe die Parasiten den Teil ihres Bewegungsapparates entbehren können, der nur unter den dynamischen Bedingungen des Blutes notwendig ist. Diese runden Formen des Gewebes stellen aber wiederum ein Vorstadium der Blutflagellaten dar, denn auch solche Parasiten mit vollkommenem Bewegungsapparat werden, wenn auch seltener, im Gewebe gefunden. Daher müssen wir darauf schließen, daß infolge von Antistoffen im Blut das Trypanosom sich dem intrazellulären Leben anpaßt, wo es sich manchmal nur bis zu einem Präflagellatenstadium entwickelt. Diejenigen aber, die ihre biologischen Eigenschaften intakt erhalten, entwickeln sich dort bis zu vollkommenen Trypanosomen. Es sind auch diese Zysten mit begeißelten Parasiten, welche die kleine Anzahl von Trypanosomen liefern, welche die Infektionsfähigkeit des Blutes bei den chronischen Formen erhalten.

Obwohl es sich in allen Organen und Geweben ansiedeln kann, hat das Trypanosom einige Lieblingstellen, wo es öfter und in großer Menge gefunden wird. Sowohl bei Menschen wie bei den empfänglichen Tierarten findet stets eine Ansammlung von Parasiten im Herzen statt, wo sie in die Muskelfasern eindringen und sich vermehren, so daß überall in der Muskulatur die Parasitenhaufen gefunden werden (Taf. IV Abb. 1). Dasselbe findet man im Zentralnervensystem, wo das Trypanosom sich in der Regel zunächst in einer Gliazelle ansiedelt (Taf. IV Abb. 4). Um diese Ansiedlung bildet sich ein Herd von einkernigen Leukozyten. Solche Entzündungsherde können an beliebigen Stellen des Gehirns und Rückenmarks gefunden werden. Andere häufig befallene Organe sind die Nebennieren, die Hoden, die Eierstöcke und die Schilddrüse. Auch in der Leber, wo oft eine hochgradige Verfettung gefunden wird, werden Parasitenherde angetroffen. Ebenso wird auch die Körpermuskulatur sowohl bei Menschen wie bei Tieren oft befallen. Aus diesen Ansiedlungen der Parasiten im Gewebe entstehen Läsionen, die verschiedenartige Krankheitserscheinungen zur Folge haben. Ein Zusammenhang zwischen der Ansiedlung von Parasiten mit den Gewebsveränderungen einerseits und den chronischen Syndromen andererseits kann vielfach festgestellt werden. Die chronischen Formen der amerikanischen Trypanosomenkrankheit finden dadurch eine befriedigende Erklärung.

Entwicklung des *Trypanosoma cruzi* im Überträger. Unsere Kenntnisse der Entwicklung des *Trypanosoma cruzi* im Körper von *Triatoma* weisen noch manche dunkle Punkte auf, welche neue Untersuchungen erfordern. Doch sind die wichtigsten von ihnen bereits geklärt. Es finden im Insekt zweierlei Entwicklungsvorgänge statt: Ein geschlechtlicher und ein ungeschlechtlicher Entwicklungszyklus.

Die geschlechtliche Entwicklung beginnt mit der Befruchtung im Mitteldarm von *Triatoma* zwischen männlichen und weiblichen, aus dem Blut des Wirbeltiers

stammenden Parasiten. Der weibliche Parasit rundet sich ab, verliert die Geißel und die undulierende Membran; in seinem Kern findet eine Reduktion statt, und er wird schließlich durch das Eindringen eines männlichen Parasiten befruchtet (Fig. 317). Dann entwickelt sich die befruchtete Form durch noch wenig bekannte Übergangsstadien zu dem schmalen, langkernigen Trypanosom, das in dem Zwischengewebe der Speicheldrüsenzellen gefunden wird. Es muß hervorgehoben werden, daß nicht immer dieser Befruchtungsvorgang bei Insekten, die Wirbeltierblut gesogen haben, beobachtet werden kann. Es tritt nur unter besonderen Umständen, wahrscheinlich nur, wenn beide Geschlechtsformen sich im Reifezustand im Blut befinden, in die

Fig. 318.



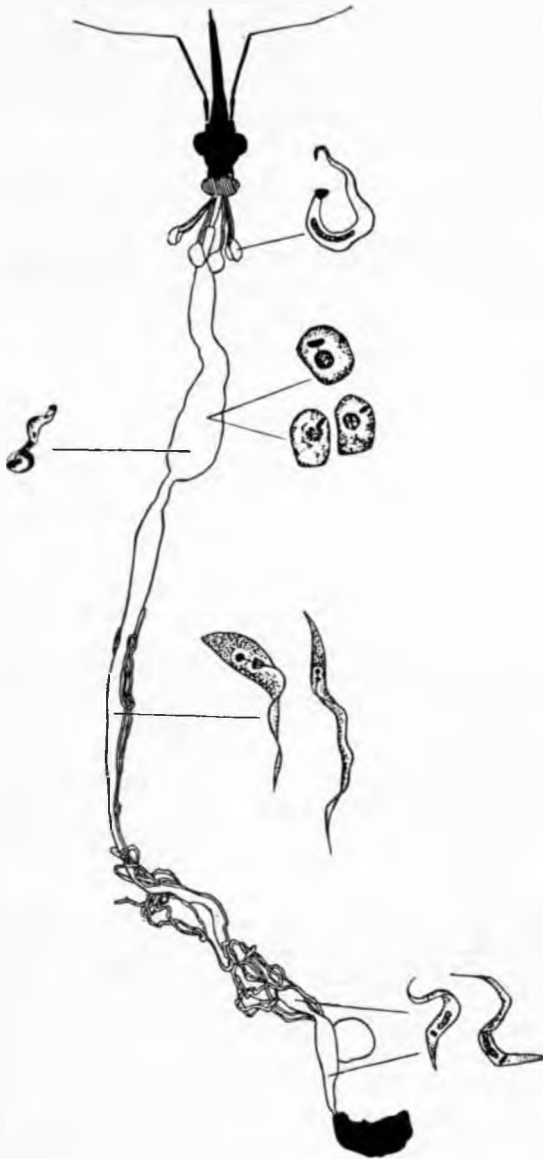
Erscheinung. Das entspricht auch meiner Erfahrung bei der Infektion von Anophelen mit Malaria-blut. Ich betrachte diese geschlechtliche Entwicklung als den wesentlichsten biologischen Vorgang, der erforderlich erscheint, damit das Insekt die Krankheit übertragen kann. Er ist also der Mechanismus, welcher der Erhaltung der Art dient.

Mir scheint die Ansicht derjenigen, welche diese geschlechtliche Entwicklung in Abrede stellen und die Fortentwicklung dieses Protozoons nur in der Gestalt von sich immer wiederholenden Zweiteilungen anerkennen, unzutreffend, denn es wäre dies eine Ausnahme in der Biologie. Bei einer anderen Gattung von zu den Binukleaten gehörigen Flagellaten (*Prowazekia cruzi*) habe ich eine der Entwicklung der Kokzidien analoge geschlechtliche Fortpflanzung festgestellt. Bei diesen Protozoen sind die Befruchtungsvorgänge denjenigen des *Trypanosoma cruzi* sehr ähnlich. So bietet dieser Parasit ein nicht abzuweisendes Beispiel der sexuellen Differenzierung und Entwicklung bei den Protozoen dieser Gattung.

Die ungeschlechtliche Entwicklung besteht in der einfachen Vermehrung der Flagellaten, so wie wir sie in den Blutagarkulturen beobachten, und führt zu den Krithidienformen, die im Hinterdarm des Insektes gefunden werden (Fig. 319). Die ungeschlechtliche Entwicklung ist ein selbständiger Vorgang, der beobachtet wird, wenn die Triatoma Blut von infizierten Tieren aufnimmt. Diese Entwicklung beginnt im Mitteldarm und die Trypanosomen machen folgende Veränderungen durch: Das im Hinterdarm liegende Blepharoplast rückt bis in die Nähe des Hauptkernes nach vorn, während sich der Parasit abrundet. Nach dem Verschwinden der Geißel und der undulierenden Membran teilt sich der Hauptkern und der Blepharoplast und zwar durch einen sehr deutlichen mitotischen Vorgang, dem die Teilung des Protoplasmas folgt, wodurch neue birnenförmige Parasiten entstehen, welche morphologisch zu den Krithidien gehören, denn ihr Blepharoplast liegt nun vor dem Hauptkern. Durch wiederholte Zweiteilungen bei Erhaltung von Protoplasmastreifen zwischen den Parasiten entstehen große Haufen von ungegeißelten Formen, die aber bald eine

Geißel erhalten. Weniger häufig beobachtet man eine wiederholte Teilung von Kern und Blepharoplast innerhalb eines einzigen Protoplasmaleibes, wodurch mehrkernige Formen entstehen, die einen echten schizogonischen Vorgang darstellen.

Fig. 319.



Organe von *Triatoma* und die in denselben gefundenen Entwicklungsstadien des *Schizotrypanum cruzi*.  
(Nach CESAR PINTO.)

Von dem Mitteldarm gehen die Parasiten zusammen mit dem halbverdauten Blut in den Hinterdarm über, wo sie sich weiter entwickeln. Schon einige Stunden nach der Aufnahme von parasitenhaltigem Blut kann man im Mitteldarm Krithidienformen und nach 24 Stunden im Hinterdarm zahlreiche ebenso gestaltete Parasiten finden, d. h. mit dem Hauptkern in der Mitte des Protoplasmas, dem Blepharoplast vorn und meist auch etwas seitwärts, einer kleinen undulierenden Membran und einer ziemlich langen freien Geißel. Die Krithidien stellen das letzte Stadium des ungeschlechtlichen Zyklus im Insekt dar und bedeuten die Rückkehr des Trypanosoms zu einem primitiven Larvenstadium. Diese Formen werden beständig im Hinterdarm von Triatomen aus menschlichen Behausungen gefunden, die an einer chronischen Form der Krankheit leidende Personen beherbergen.

Viel seltener findet man jedoch im Hinterdarm von Triatomen, die an infizierten Tieren Blut gesogen haben, eine andere Parasitenform, nämlich Trypanosomen (BRUMPT's metazyklische Formen). Es scheint sicher, daß solche schmalen, lebhaft beweglichen Parasiten mit länglichem Kern (Fig. 316) ein Stadium des geschlechtlichen Zyklus darstellen, und daß

aus ihnen die feinen, in den Speicheldrüsen gefundenen Formen stammen, die durch den Stich übertragen werden können. Diese Auffassung wird durch die Tatsache

bestätigt, daß die Bedingungen dieselben sind, unter denen die Befruchtung im Mitteldarm des *Triatoma* stattfindet. Diese Formen erscheinen nur, wenn das Insekt Blut saugt, welches beide Geschlechtsformen des Trypanosom enthält.

Züchtung. Das *Trypanosoma cruzi* ist leicht auf Agarblutnährboden und selbst in Traubenzuckerbouillon züchtbar. Die Entwicklung in den Kulturen ist der Entwicklung im Überträger durchweg vergleichbar. Auch hier haben die Endformen die Gestalt von Krithidien (Fig. 315). Auch können, wie im Darm, obwohl selten, typische Trypanosomen in den Kulturen gefunden werden. Diese Beobachtung gestattet die Annahme, daß in den Kulturen wie im Insekt das *Trypanosoma* eine geschlechtliche und eine ungeschlechtliche Entwicklung durchmacht.

### Übertragung und Epidemiologie.

Die Übertragung des *Trypanosoma cruzi* findet in der Regel durch den Stich der *Triatoma* statt. Doch glauben einige Forscher, die das Eindringen des Parasiten durch die Haut von jungen Ratten nachgewiesen haben, daß diese die gewöhnliche Art des Eindringens und so der Infektion des Menschen ist. Danach legen die *Triatomen* die Fäzes auf der Haut des Menschen ab, der durch Juckreiz zum Kratzen veranlaßt wird und so das Eindringen der Krithidien erleichtert. Es besteht kein Zweifel, daß die Krithidien sowohl durch die Haut, wie auch besonders durch die Schleimhäute in den Körper eindringen und so den Menschen infizieren können. Aber die Annahme, daß dieser der normale Weg der Infektion sei, steht im Widerspruch zu den wohl für alle durch blutsaugende Insekten übertragene Protozoen gültigen biologischen Regeln und würde die Beweiskraft entscheidender Experimente in Abrede stellen.

Die Übertragung durch den Stich ist schon durch das Vorhandensein des Parasiten in der Speicheldrüse angedeutet und in einwandfreien Versuchen ist MAGARINO TORRES die Infektion von jungen Katzen durch den Stich von Larven und erwachsenen Insekten gelungen, ohne daß Kot in Berührung mit der Haut hätte kommen können. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß der normale Weg der Infektion der Stich ist, wodurch die Parasiten der Speicheldrüse mit dem Speichel eingeführt werden. Die Infektion durch die Haut und die Schleimhäute, obwohl möglich, ist dagegen als eine Ausnahmeerscheinung zu betrachten.

Tierversuch. Virulenz und Übertragbarkeit des *Trypanosoma cruzi*. Das *Trypanosoma cruzi* kann auf künstlichem oder natürlichem Wege auf verschiedene Laboratoriumstiere übertragen werden. Die empfindlichsten sind junge Katzen und Hunde, Meerschweinchen und Affen der Gattung *Callithrix*. Die weißen und grauen Ratten dagegen widerstehen bis zu einem gewissen Grade der Infektion und erst nach wiederholten Passagen gelingt eine starke Infektion. Die Infektion der Versuchstiere kann ebenso durch Einspritzung von Blut anderer kranker Tiere und Menschen, wie durch die Einverleibung vom Inhalt des Hinterdarms der *Triatoma* oder von Kulturen erreicht werden. Die Virulenz des Parasiten schwankt sehr nach dem Stamm. Der virulenteste Stamm für Laboratoriumstiere wurde aus dem Tatú oder Gürteltier (*Tatusia novemcincta*), dem Wirt des Trypanosoms in der Außenwelt, gewonnen. Dieser Stamm erzeugt äußerst heftige Erkrankungen bei allen Tieren, hauptsächlich bei jungen Hunden, die in kurzer Zeit zum Tode führen. Die vom Menschen, vom *Triatomendarm* und von Kulturen stammenden Parasiten geben nur zu leichten Infektionen, mit nur langsam und spärlich im Blut erscheinenden Parasiten, Anlaß. Erst nach einigen Passagen nehmen die Erkrankungen an Schwere zu und enden in kurzer Zeit tödlich.

In den akuten Fällen beim Menschen ist die Zahl der Parasiten im peripheren

Blut im Vergleich zu dem Befund bei Versuchstieren verhältnismäßig gering. Manchmal sind langdauernde Untersuchungen von frischem Blut nötig, um den Parasiten zu finden. Bei einigen Fällen mit stärkerer Blutinfektion sind auch die klinischen Erscheinungen schwerer. Bei den chronischen Fällen beim Menschen ist das Trypanosom im Blut selten, so daß selbst die Überimpfung von Blut auf Versuchstiere vielfach negativ verläuft oder die Parasiten erst spät bei denselben erscheinen. Dies deutet auf eine starke Abnahme der Parasiten im chronischen Stadium der Erkrankung, zweifellos infolge der Wirkung von spezifischen Antikörpern.

Fig. 320.



Gürteltier (Tatú).

Virusreservoir. Von großer Bedeutung für die Epidemiologie der amerikanischen Trypanosomenkrankheit ist der Nachweis des *Trypanosoma cruzi* in dem Tatú (*Tatusia novemcincta*) aus dem Krankheitsgebiet (Fig. 320). Diese Gürteltiere findet man sehr häufig infiziert. Die im Blute dieses Tieres enthaltenen Parasiten sind meistens jedoch spärlich. Sie sind morphologisch denen des Menschen-

blutes gleich und verhalten sich auch im Gewebe wie diese.

Das Gürteltier bewohnt Erdlöcher, wo eine andere Triatomenart, *Triatoma geniculata*, gefunden wird, welches die gleichen Parasitenformen wie *T. megista* in seinem Darm beherbergt. Durch Versuche wurde die Rolle von *T. geniculata* als Überträger der Infektion unter den Tatús festgestellt.

Diese Triatomenart wird aber zuweilen auch in den menschlichen Behausungen gefunden, so daß die Übertragung der Krankheit vom Gürteltier auf den Menschen leicht dadurch erklärt werden kann, daß *Triatoma geniculata*, wenn das Tatú sein Loch auf der Suche nach Nahrung verläßt, bis zu den Menschenwohnungen wandern kann.

Das Gürteltier ist in Brasilien sehr verbreitet. Ich konnte in einigen Gegenden eine direkte Beziehung zwischen dem endemo-epidemischen Index und der Zahl der Tatús feststellen. Andererseits werden mit dem Schizotrypanum infizierte Gürteltiere auch fern von den Ansiedlungen des Menschen, selbst in gänzlich unbewohnten Orten gefunden. Da die *Tatusia novemcincta* ein seit den frühesten Epochen der Entwicklung des Tierreiches existierendes Wirbeltier ist, muß man annehmen, daß das Trypanosoma sich erst später dem Menschen angepaßt hat. Daher die außerordentliche Bedeutung dieses Tieres für die Epidemiologie der amerikanischen Trypanosomenkrankheit. Auch das Vorkommen der Krankheit in unbewohnten Gegenden wird dadurch erklärt. Die Anpassung an den Menschen ist durch die Übersiedlung der *Triatoma geniculata* von Tatühöhlen in die von Menschen bewohnten Hütten, wo sie sich von Menschenblut ernährt und die Trypanosomen auf den Menschen überträgt, ohne weiteres verständlich.

### Ätiologische Diagnose.

Bei den akuten Formen dieser Trypanosomenkrankheit bietet die Auffindung des Erregers im Blute keine Schwierigkeit, denn es genügt die einfache Untersuchung eines frischen Präparates von peripherem Blut, um den Flagellaten nachzuweisen. Bei

den chronischen Fällen dagegen ergibt die Untersuchung von frischen Blutpräparaten stets negative Resultate, selbst wenn nach Zentrifugieren im Bodensatz der Parasit gesucht wird. Die einzige Methode, die in solchen Fällen zu positiven Ergebnissen führen kann, ist die Einspritzung von etwa 10 ccm Blut in empfindliche Tiere, vorzugsweise in Meerschweinchen und junge Hunde und Katzen. In diesen Fällen erscheint der Parasit im Blut der infizierten Tiere stets sehr spät, manchmal erst 60 Tage nach der Überimpfung. Diese Verzögerung erklärt sich durch die Spärlichkeit der Parasiten im Blut der chronischen Kranken und auch durch die geringe Virulenz derselben. Bei den Untersuchungen von EURICO VILLELA über diese Blutüberimpfung bei chronischen Fällen ergab ein großer Prozentsatz der Fälle positive Resultate.

Eine andere diagnostische Methode, die auch in einem hohen Prozentsatz der Fälle positiv ausfällt, ist die zuerst von A. MACHADO in unserem Institut ausgearbeitete Komplementbindungsreaktion. Das Antigen ist eine Aufschwemmung von Milz oder Herz von stark infizierten jungen Hunden in Glycerin. Bei allen klinischen Formen der Krankheit erhält man positive Reaktionen. Die Kontrollversuche haben gezeigt, daß es sich um eine spezifische Reaktion handelt, die nur mit dem entsprechenden Antigen positiv ausfällt.

Ein anderes Verfahren für die ätiologische Diagnose ist die sogenannte Xenodiagnose, die in der Ernährung von Triatomen bei verdächtigen Fällen besteht. In dieser Weise gelingt es nach einiger Zeit Larven zu infizieren, so daß im Hinterdarm Flagellatenformen nachgewiesen werden können. Auf diesem Wege hat in einer Anzahl von Herz- und Nervenformen der chronischen Erkrankung mein Mitarbeiter MAGARINO TORRES die ätiologische Diagnose stellen können.

#### Neurotroper Stamm des *T. cruzi*.

Durch die Untersuchungen von E. VILLELA ist das Vorkommen eines neurotrophen Stammes des *T. cruzi* einwandfrei erwiesen, der beständig das Nervensystem der damit infizierten Versuchstiere angreift und Lähmungen hervorruft. Dieser Stamm wurde direkt vom Gürteltier gewonnen. Gleich bei der ersten Überimpfung auf junge Hunde erkrankten diese mit Lähmungserscheinungen. Auch bei den weiteren Passagen fehlten die Lähmungen niemals. Der histopathologische Befund entspricht der klinischen Beobachtung.

Auch andere, vom Menschen oder von der *Triatoma* herrührende Stämme können Lähmungserscheinungen hervorrufen, doch sind es seltene, vereinzelte Beobachtungen, die in keiner Weise dem neurotrophen Stamm des Tatú an die Seite gestellt werden können. Denn das wichtigste biologische Merkmal des letzteren ist die Neigung, sich im Zentralnervensystem anzusiedeln, wodurch schwere Veränderungen in Erscheinung treten.

Außerdem ist der neurotrope Stamm virulenter als die anderen. Die Tiere machen eine heftigere Erkrankung durch.

Gekreuzte Immunisierungsversuche haben zwar den Beweis erbracht, daß es sich nur um einen besonderen Stamm der gleichen Art handelt, aber während die durch den neurotrophen Stamm hervorgerufene Immunität gegen die anderen eine vollkommene ist, werden die mit diesen anderen Stämmen immunisierten Tiere nur wenig und vorübergehend gegen den neurotrophen Stamm immun. Der Unterschied des Virulenzgrades der Stämme gibt für dieses Verhalten eine befriedigende Erklärung.

Der Neurotropismus des Tatústammes bleibt auch in auf Nährböden gezüchteten Kulturen, selbst nach vielfachen Überimpfungen bestehen, was auf die Festigkeit dieser biologischen Eigenschaft hinweist. Unser Mitarbeiter SOUZA CAMPOS hat mit

70mal überimpften Kulturen wiederholt Lähmungen sowohl bei Hunden wie bei Kaninchen hervorgerufen.

#### Vererbung des *T. cruzi*.

Die Vererbung des *T. cruzi* ist durch die Untersuchungen von E. VILLELA festgestellt worden, und zwar durch Nachweis der Infektion bei von einer kranken Hündin geworfenen neugeborenen Hunden. Die Tiere waren voll entwickelt, wurden aber tot geboren und in ihrer Herzmuskulatur Ansammlungen des Parasiten gefunden. In die Muskulatur ihrer Herzen hatten sich die Parasiten eingenistet. VILLELA hat weiterhin festgestellt, daß sowohl in der Plazenta, wie in den Eihäuten die Parasiten in großen Mengen vorhanden sein können. Dadurch war der Mechanismus der kongenitalen Schizotrypanose klargestellt.

Auch beim Menschen werden in den Geschlechtsorganen, besonders im Hoden und Eierstock, vielfach Parasiten gefunden, jedoch ohne daß für die Annahme einer Vererbung ab ovo ein Anlaß vorliegt, da es nicht sehr wahrscheinlich ist, daß ein mit Parasiten beladenes Ei zur vollen Entwicklung kommen kann.

Die Feststellung der intrauterinen Infektion mit Enzephalitis bei den Versuchstieren ist von großem Wert für die Erklärung der nervösen Form der Krankheit beim Menschen. Die Erscheinungen auf seiten des Nervensystems bei der amerikanischen Trypanosomenkrankheit setzen sehr frühzeitig ein. Die akuten, besonders die Meningoenzephalitis, führen bei kleinen Kindern fast ausnahmslos zum Tode, sodaß die große Anzahl der chronischen Nervenformen nur durch die Annahme einer intrauterinen Infektion befriedigend erklärt werden kann.

### Klinische Formen.

Eine klinische Einteilung der amerikanischen Trypanosomenkrankheit in verschiedene Formen kann nur eine etwas willkürliche sein, denn die Krankheitserscheinungen, die den Begriff der Krankheit ausmachen, kommen mehr oder weniger ausgesprochen so gut wie bei allen Fällen vor. Doch das Vorherrschende einiger Symptome oder Syndrome gestattet die Abtrennung einiger, besonders auffallender Formen, ohne damit die Anwesenheit der übrigen Symptome auszuschließen.

Die erste Einteilung geschieht zwischen den akut und den chronisch verlaufenden Fällen. Die akute Form findet man bei frisch infizierten Individuen mit Fieber und Trypanosomen im peripheren Blut, die chronische Form kennzeichnet sich durch verschiedene Syndrome, je nach der Lokalisation der Parasiten und der von ihnen bedingten Schädigung der Organe.

#### Akute Form.

Die akute Form wird fast nur bei ganz kleinen Kindern (in den ersten Monaten oder Jahren) beobachtet. Damit ist nicht gesagt, daß es sich um eine ausschließlich bei Kindern vorkommende Krankheit handelt. Die Bevorzugung der Kinder hängt vielmehr mit der Hausinfektion zusammen. Gleich nach der Geburt sind die Kinder dem Stich der in den primitiven Häusern in großer Anzahl vorhandenen Barbeiroswanzen ausgesetzt und werden, wenn sie nicht bereits kongenital infiziert sind, sehr frühzeitig angesteckt. Bei Erwachsenen wird die Krankheit nur bei vereinzelt Fremden, die das Krankheitsgebiet aufsuchen, beobachtet.

Unter den vielen akuten Fällen bei den Einheimischen war das älteste Individuum nur 9 Jahre alt. Die Mehrzahl war aber nur einige Monate alt oder befand sich in den ersten Lebensjahren.



## Amerikanische Trypanosomenkrankheit. Chagas-Krankheit.

687

Fig. 321.



Akute Erkrankung. Myxödem.

Fig. 322.



Akute Erkrankung. Myxödem.

Die Krankheit beginnt mit Fieberanstieg, dem ein leichter Schüttelfrost vorausgehen kann. Das Fieber bleibt mit einigen Unterbrechungen während des ganzen Verlaufes des akuten Stadiums bestehen. Die Höhe des Fiebers wechselt außerordentlich, so daß es nicht möglich ist, eine bestimmte Kurve als typisch anzugeben. In der Regel ist die Temperatur um so höher, je mehr Trypanosomen im Blut vorhanden und je schwerer die klinischen Erscheinungen sind. Die Fälle mit vielen Parasiten im Blut führen stets zum Tode. Die Dauer der akuten Fälle beträgt durchschnittlich 10—30 Tage und endet entweder mit dem Tode oder mit Übergang in die chronische Form. Der Tod ist entweder die Folge einer allgemeinen Infektion oder der ausgedehnten Ansiedlung der Parasiten im Zentralnervensystem. In der Tat sind die meningo-enzephalitischen Erscheinungen bei der akuten Form nicht selten. Diesem folgt bald der Tod (Fig. 323).

Die wichtigsten Symptome bei den akuten Fällen sind folgende: Eine Vergrößerung der Milz bis unterhalb des Rippenbogens ist stets vorhanden. Der Milztumor erreicht niemals den Umfang wie bei der Malaria und bleibt auch nicht während des chronischen Stadiums bestehen. Es ist eine durch vorübergehende hyperämische Vorgänge bedingte Schwellung, die verschwindet oder nachläßt, wenn die akuten Erscheinungen aufhören.

Auch die Leber erscheint bei jedem Fall vergrößert. Diese Erscheinung ist der Ausdruck einer der Gelbfieberleber vergleichbaren hochgradigen Verfettung.

Ein anderes Symptom, das eines der charakteristischsten Merkmale der Krankheit ist, besteht in einer allgemeinen, besonders im Gesicht stark ausgeprägten Durchtränkung der Unterhaut. Einige Tage nach dem Beginn der Krankheit setzt diese Schwellung ein. Das Gesicht wird gedunsen, und die Kranken bieten ein eigentümliches Aussehen, das schon vor den üblichen Untersuchungen die Diagnose ermöglicht. Es handelt sich aber nicht um durch Nierenstörungen bedingtes Ödem, da dieses

Organ bei der Krankheit fast unverändert bleibt. Eiweiß wird fast nie ausgeschieden. Es handelt sich um eine mukoide Durchtränkung des Unterhautzellgewebes, wie sie nach Schilddrüsenentfernungen beobachtet wird. Die Kranken haben also eine flüchtige Form von Myxödem (Fig. 321, 322 u. 324). Diese Erscheinung ist von großer Bedeutung, weil sie dieser Trypanosomenkrankheit eigentümlich ist und auf die Wirkung des Parasiten auf die Schilddrüse hinweist, was bei einigen Obduktionen

Fig. 324.

Fig. 323.



Akute Erkrankung. Meningoenzephalitis.



Akute Erkrankung. Beingschwür.

festgestellt worden ist. Es muß noch hervorgehoben werden, daß dieses Myxödem stets bei den akuten Fällen vorhanden ist, schnell abnimmt und fast verschwindet, wenn die Krankheit in die chronische Form übergeht. Die Schilddrüseninsuffizienz kommt außerdem in diesem Stadium durch einen starken Haarverlust und andere Myxodemersehnungen zum Ausdruck. Wie kann dieses beständige Symptom der amerikanischen Trypanose erklärt werden? Vielleicht sind es hyperämische Vorgänge der Schilddrüse, die zu einer Funktionsstörung führen. Außerdem können die bei einigen Fällen nachgewiesenen Ansiedlungen des Erregers in der Schilddrüse diese Erscheinung erklären. Noch ein beständiges Symptom ist eine allgemeine Lymphdrüsenanschwellung, die besonders an den Hals-, Achsel- und Leistenrüssen erkennbar ist. Die Zervikaldrüsen bilden zuweilen Schnüre, die an akute luetische Infektion erinnern. Da die Obduktion auch die Schwellung der tiefer gelegenen Drüsen erkennen läßt, können wir bei dieser Krankheit von einer beständigen allgemeinen Polyadenitis sprechen.

Auf der Haut entstehen leicht Geschwüre, besonders Beingschwüre (Fig. 324). Der Verlauf der akuten Fälle, die dem Tode entgehen, endet mit dem Sinken der Temperatur und dem Nachlassen der üblen Symptome. Der Kranke wird lebhaft, die Eßlust kehrt wieder, das Fieber und die Schwellungen verschwinden. In diesem Stadium findet man die Parasiten nicht im Blut, sondern nur im Gewebe und so beginnt das chronische Stadium.

### Chronische Form.

Das Überwiegen einiger Symptome oder Syndrome gestattet die chronische Form in drei Gruppen einzuteilen: die kardiale, die nervöse und die suprarenale Form. Außer diesen gut gekennzeichneten Formen können auch andere Erscheinungen hervortreten, die aber nicht genügen, um eine besondere Form abzugrenzen. So bleiben die Kranken nach dem Ablauf des akuten Stadiums in einem besonderen Zustand mit deutlichen Zeichen von Hypothyreoidismus. Aber andere Erschei-

nungen, besonders auf seiten des Herzens, gestatten nicht, daraus eine besondere klinische Form mit Schilddrüsen-symptomen zu bilden. Außerdem weisen dieselben Kranken später schwere Störungen im Herzmuskel auf und werden dann der Herzform zugeteilt.

Als Folgeerscheinung der Krankheit entwickeln sich zuweilen sehr ausgeprägte dystrophische Zustände, die, obwohl keine eigene klinische Form darstellend, besonders betrachtet werden müssen, weil sie mit der intrauterinen Infektion in Zusammenhang gebracht werden. Die Fälle von Entwicklungsstörungen und Infantilismus gehören zu dieser Gruppe.

### Trypanosomenkrankheit des Herzens.

Bei allen empfänglichen Tieren und auch beim Menschen setzt sich *T. cruzi* mit Vorliebe im Herzen fest, indem es in das Innere der Zellen des Herzmuskels selbst eindringt. Dort vermehrt es sich und zerstört dadurch den normalen Bau der Muskelfasern, welche stellenweise geradezu in Anhäufungen von Parasiten, Parasitenzysten, umgewandelt werden. Ebenso wenig entgeht das interstitielle Gewebe seinem schädlichen Einflusse. Es spielen sich dort ähnliche Vorgänge ab, so daß wir schließlich eine doppelte Form von Myokarditis, eine parenchymatöse und eine interstitielle vor uns haben.

Der histopathologische Befund am Herzen ist durchaus eigenartig und gestattet sofort einen diagnostisch zuverlässigen Rückschluß auf Ätiologie und Pathogenese. Im folgenden beschreiben wir in kurzen Zügen die dort bei den akuten und chronischen Entwicklungsformen der Krankheit angetroffenen Veränderungen.

Akute schwere und ausgedehnte Myokarditis in Gestalt mechanischer und toxischer Zerstörungen der Muskelfasern und weitgehende Infiltration des Bindegewebes deutet auf einen akuten Verlauf des Krankheitsprozesses. Hierbei sind die Herzmuskelfasern in Massen zerstört und das ganze Gewebe ist weitgehend verändert.

Ferner beobachtet man bei dieser Form in dem ausgedehnten Infiltrate des Bindegewebes vorwiegend Makrophagen, Plasmazellen und Lymphozyten, welche ja stets einen wesentlichen Bestandteil der entzündlichen Veränderungen bei Protozoenkrankheiten bilden.

Makroskopisch zeigt das Herz eine mäßige Erweiterung seiner Hohlräume und als weiteres Anzeichen von akuter Myokarditis eine verminderte Festigkeit und leichte Verzerbarkeit.

Bei der chronischen Form der Myokarditis überwiegen die interstitiellen Veränderungen in Gestalt von Wucherung des Bindegewebes und Durchtränkung seines Stromas mit den gleichen Zellformen wie bei hitzigem Verlaufe.

Bindegewebswucherung und Infiltration mit Entzündungszellen findet man manchmal an denselben Stellen vereinigt. Nicht selten treten diese Erscheinungen jedoch auch getrennt auf.

Das wesentliche Merkmal des ganzen Vorganges ist seine Ausdehnung über den ganzen Herzmuskel, denn die Wandungen aller seiner Hohlräume sind krankhaft verändert.

Nach unseren Kenntnissen über den Ablauf aller entzündlichen Vorgänge ist es leicht begreiflich, daß die Gebiete ausschließlicher Bindegewebswucherung alter chronischer Myokarditis entsprechen, während das Zusammentreffen von Bindegewebswucherung und Exsudat erkennen läßt, daß eine chronische Myokarditis noch in der Entwicklung begriffen ist. Auf jüngere oder ganz frische Herzmuskelentzündung endlich kann man schließen, wenn die Infiltration mit zelligen Elementen überwiegt.

Besonders hervorzuheben ist, daß weder an den Klappen noch an den Ge-

faßen des Herzens irgendeine entzündliche Veränderung gefunden werden kann. Hierin liegt das wesentliche Unterscheidungsmerkmal der amerikanischen Trypanose von ähnlichen Vorgängen bei Syphilis, Arteriosklerose, akutem Gelenkrheumatismus und den Infektionen durch pyogene Kokken.

Bei der chronischen Form ist das Volumen des Herzens stets vergrößert, fast immer bedeutend. In der Regel sind die Wandungen des Herzens nicht verdickt, sondern die Hohlräume erweitert, was ja auch den klinischen Erscheinungen entspricht. Ebenso wenig beobachtet man Schwielenbildung im Herzmuskel, welche in der Regel eine Folge von Valvulitis und Arteriosklerose ist.

Die chronische Myokarditis bei der amerikanischen Trypanose ist also charakterisiert durch a) eine auf den verschiedenen Entwicklungsstufen über den ganzen Muskel sich erstreckende Schädigung, b) Fehlen der ASCHOFF'schen Knoten und der bei Syphilis vorkommenden Klappenerkrankung, c) Fehlen von Arteriosklerose, wodurch man solche Veränderungen erklären könnte, d) mononukleare Beschaffenheit des Exsudats, e) Unversehrtheit des Klappenapparats, f) Erweiterung der Hohlräume, fast immer ohne Wandverdickung.

Wir gehen nun kurz auf die diesem pathologisch-anatomischen Befunde entsprechenden klinischen Erscheinungen ein.

Anamnese und klinische Untersuchung ergeben so deutliche mit der Myokarditis zusammenhängende objektive und subjektive Symptome, daß durch sie die Diagnose bald gesichert werden kann. An erster Stelle sind hier die Abweichungen vom normalen Rhythmus der Herzstätigkeit zu nennen, welche wir unter den allgemeinen Erscheinungen und dem Entwicklungsgange des Leidens zu erörtern haben.

#### Allgemeinerscheinungen.

Im Anfange der allmählich sich entwickelnden Myokarditis liegen noch keine oder nur unbedeutende Anzeichen von Herzinsuffizienz vor; bald aber läßt eine sorgfältige Untersuchung funktionelle Störungen erkennen. In diesem Stadium können die Kranken noch ihre jeweilige Berufstätigkeit ausüben, klagen aber schon über subjektive, auf die beginnende Schwächung des Herzmuskels zurückzuführende Beschwerden. Mit der fortschreitenden Erkrankung, bald früher bald später, manchmal langsam, aber nicht selten auch rasch, werden die Kreislaufstörungen unverkennbar. Die Kranken ermüden leichter. Die anfangs unbedeutende Kurzatmigkeit bei körperlicher Anstrengung nimmt zu. Es stellen sich Schwindel, beständiges Herzklopfen, unbestimmte zusammenschnürende Schmerzen in der Herzgegend und andere Belästigungen ein, welche auf einen Entzündungsprozeß im Herzmuskel schließen lassen. Der landläufige Ausdruck im Innern von Brasilien, welcher alle diese Beschwerden zusammenfaßt, ist „avexame“, etwa „Beklemmung“. Wenn jemand über „avexame“ klagt, so meint er damit Schmerzempfindungen in der Herzgegend oder Magengrube, welche fast immer in die Brustbeingegegend ausstrahlen und mit jenem zusammenschnürenden Gefühle in der Kehle enden. Wirft dieses anamnestisch festgestellte „avexame“ ein klares Licht auf ganz bestimmte Vorgänge im Innern des Körpers? Wir müssen nach unserer Überzeugung die Frage mit „ja“ beantworten, denn es stellt den subjektiven Ausdruck für Zusammentreffen von Störungen der Herzstätigkeit und damit zusammenhängenden Zirkulationsstörungen dar, ohne wörtlich übersetzt werden zu können, und umfaßt die verschiedenartigsten Beschwerden. Unter „baticum“ versteht man im engeren Sinne das die Erkrankung stets begleitende Herzklopfen.

Mit der Weiterentwicklung der Myokarditis treten einige Symptome immer hervor, nämlich die oft recht beträchtliche Vergrößerung des Herzens, nur mäßige, fast immer auf die unteren Gliedmaßen beschränkte Ödeme, niedriger Blutdruck

und die verschiedenartigsten Schwankungen im Rhythmus der Herztätigkeit. Hervorzuheben ist, daß Erkrankungen der Nieren und allgemeine Arteriosklerose stets vermißt werden.

Die oft bis zum *Cor bovinum* sich steigernde Vergrößerung des immer unregelmäßig arbeitenden Herzens, die Geringfügigkeit der Ödeme, welche ganz fehlen können, die sehr niedrige, höchstens 80—90, oft noch weniger betragende, im Minimum fast immer normale arterielle Spannung, deren Unterschiede somit sehr unbedeutend sind und oft nur 2—3 cm betragen, ergeben ein auffallendes, man konnte fast sagen paradoxes Krankheitsbild. Wäre seine Ursache nicht bekannt, so könnte man unmöglich zu einer Diagnose kommen. So aber wissen wir, daß die Volumenzunahme des Herzens von einer Vergrößerung seiner Hohlräume, nicht oder fast nie von einer Verdickung seiner Wandungen herrührt und daß der niedrige Blutdruck auf entzündliche Herzmuskelschwäche zurückzuführen ist. Und die Geringfügigkeit der Ödeme können wir mit dem Fehlen krankhafter Veränderungen in den Nieren erklären. Somit sind sowohl die funktionellen Störungen wie die klinischen Symptome vollkommen verständlich.

Beide entwickeln sich gleichmäßig weiter.

Die Kreislaufstörung steigert sich zur schweren Asystolie, welche nur selten doch wieder vorübergeht, meistens langsam zum Tode führt. Plötzlicher Tod hat meistens eine andere Ursache. An der Spitze dieser ziemlich gleichmäßigen und bei der andere Krankheiten begleitenden Myokarditis beobachteten Symptome stehen die

#### a) Störungen der rhythmischen Herztätigkeit.

Die Arrhythmie als Ausdruck der anatomischen Veränderungen im Herzmuskel ist das größte und wichtigste klinische Hilfsmittel, um das Vorkommen der amerikanischen Trypanose festzustellen. Die verschiedenen Formen dieses Symptoms können auf folgenden funktionellen Störungen beruhen:

- a) Mängel in der Leitung der Reizung zur Ventrikelkontraktion,
- b) Bildung neuer Reizzentren,
- c) Steigerung der Reizbarkeit der spezifischen Zentren,
- d) Verminderung dieser Reizbarkeit.

In der Praxis kann eine scharfe Trennung dieser grundlegenden Störungen nicht aufrecht erhalten werden, weil meistens zwei oder mehrere derselben zusammenreffen, was bei der Schwere der histologischen Veränderung nicht erstaunlich ist.

Die unter a genannten Abweichungen von der normalen durchgehenden Reizung zur Ventrikelkontraktion rühren von tiefgehenden, häufig vorkommenden Veränderungen in dem der spezifischen Reizleitung dienenden Gewebe des Herzens her. Diese offenbaren sich in oft bei den Kranken beobachteten Veränderungen im Reizleitungssystem, dem Atrio-Ventrikularkomplex, und den aufgenommenen Kurven.

In Kammern und Vorkammern spielen sich auf pathologisch-histologischem Gebiete die gleichen Vorgänge ab, aber der geringeren anatomischen Vollkommenheit und minderen funktionellen Bedeutung entsprechend sind die Störungen in der Reizleitung bei letzteren weniger ausgeprägt. In den Vorkammern überwiegt die Schädigung der Erregbarkeit in Gestalt von Tachykardie und Flimmern.

Die krankhaften Veränderungen im Reizleitungssystem werden nie vermißt. Es kam kein Fall, bei dem sie fehlten, zur Beobachtung. Der Grad ihrer Ausbildung ist jedoch sehr verschieden. Bald findet man nur geringfügige, aber am größeren Tempo der Erregbarkeit erkennbare Abweichungen, bald stellt man ein Übergewicht des einen Ventrikels über den anderen fest. Sehr weitgehende Veränderungen endlich äußern sich in bedeutender Zunahme der Erregungszeit mit schweren

Störungen in der elektrisch erkennbaren Tätigkeit der Herzkammern, wodurch seltene, ja wunderliche Bilder hervorgerufen werden.

Die Kurven a—e des Elektrokardiogramms (Fig. 325) veranschaulichen diese Störungen. Sie stammen von Kranken, welche eines plötzlichen Todes starben und bei denen die Obduktion eine schwere Myokarditis und Parasitenzysten in verschiedenen Teilen des Herzmuskels ergab. Bei einem dieser Fälle bestand Vorhofsflimmern, und bei zweien ist die in den Kurven sich ausdrückende Reizleitung stark verändert.

#### b) Arrhythmien infolge Entstehung neuer Erregungszentren.

Bei der kardialen Form der amerikanischen Trypanose sind die Extrasystolen mit allen ihren graphischen Verschiedenheiten ebenfalls ein sehr häufiges Vorkommnis. In der Regel wird diese Anomalie zu Beginn der Krankheit beobachtet und entspricht in ihrer klinischen Form der Ausdehnung und Schwere der krankhaften Gewebsveränderungen im Herzmuskel. Anfangs liegen die Extrasystolen weit auseinander, werden nur von Zeit zu Zeit beobachtet und gehen nur von wenigen Herden aus. Mit dem Fortschreiten des myokarditischen Prozesses gewinnen sie an Häufigkeit, denn in der Regel nehmen die Krankheitsherde im weiteren Verlaufe des Leidens an Zahl zu. Sehr oft tritt Zwillingsrhythmus auf, bald in mehr oder weniger getrennten Schüben, bald dauernd. Bei ihrer Entstehung spielen multiple Herde, in dem einen oder anderen Ventrikel oder in beiden, eine Rolle. Bei sehr schwerer Myokarditis kann man oft mehr als eine Extrasystole während eines Herzschlages antreffen, bis zu fünf gehen schon die Beobachtungen, und dazu kommen bei einzelnen Kranken noch Anfälle von extrasystolischer Tachykardie.

Diese Störungen der regelmäßigen Schlagfolge gehen meistens von den Ventrikeln aus und lassen auf schwere, ausgedehnte und fortschreitende krankhafte Veränderungen in den Kammerwänden schließen. Gleichwohl stößt man auch, allerdings selten, auf Vorkammerextrasystolen. Woher sie auch stammen mögen, stets sind sie heterotopisch und niemals homotopisch, ein Beweis, daß kein außerhalb des Herzens liegender Einfluß bei ihnen mitspielt.

Die Elektrokardiogramme c und d zeigen die verschiedenen Formen der extrasystolischen Arrhythmie bei unserer Krankheit.

#### c) Arrhythmien infolge Steigerung der Reizbarkeit der spezifischen Zentren.

Die oft bedeutende Pulsbeschleunigung ist eine sehr häufige Erscheinung bei der amerikanischen Trypanosomiasis. Gleichwohl ist sie, mag sie atypisch oder typisch verlaufen, keine Folge von organischen Veränderungen im Herzen, sondern rührt von Störungen im endokrinen System her. Beschleunigung und Unregelmäßigkeit des Pulses werden meistens beim weiblichen Geschlecht angetroffen und zwar fast immer gleichzeitig mit Störungen in der normalen Tätigkeit der Ovarien. Wir müssen annehmen, daß diese Tachykardien in den meisten Fällen auf Veränderungen in den Eierstöcken beruhen. In der Tat sind beim Weibe und bei empfindlichen Tieren Parasitenherde mit der durch sie verursachten Schädigung dort nachgewiesen worden. Nach Ansicht anderer Forscher steht die Pulsbeschleunigung mit Erkrankung oder Versagen der Nebennieren in Verbindung.

Die Steigerung der Erregbarkeit der spezifischen Zentren rührt von dem Auftreten der Krankheitserreger im Herzmuskel her und äußert sich in Vorhofsflimmern und Tachysystolie, welche besonders im letzten Stadium häufig sind. Die ihnen zugrunde liegenden pathologisch-histologischen Veränderungen in der Muskulatur

Amerikanische Trypanosomenkrankheit. Chagas-Krankheit.

693

Fig. 325. Elektrokardiogramm.

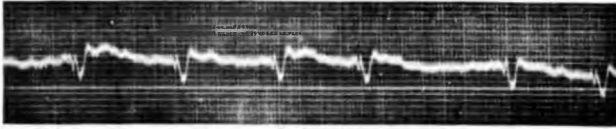


Fig. 325 a. M. M. Zeit 1/25", 1 cm-1 millivolt. (EINHOVEN'sche Normalspannung.) Aurikularflimmern und vollständige Unregelmäßigkeit des ventrikulären Rhythmus. Vollkommene Deformation des Ventrikularkomplexes (RS = 0",16).

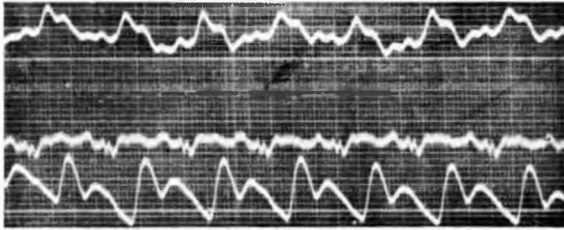


Fig. 325 b. A. F. N. Zeit 1/25", 1 cm-1 millivolt. Deformation der Ventrikularkomplexe (S = 0",16).

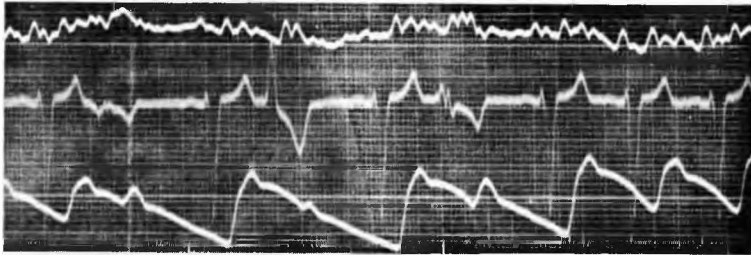


Fig. 325 c. Zeit 1/25", 1 cm-1 millivolt. A. R. Multiforme ventrikuläre Extrasystolen.

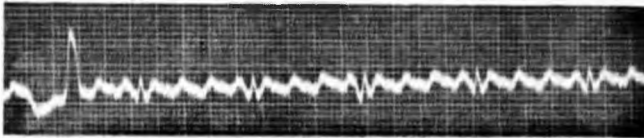


Fig. 325 d. P. N. Zeit 1/25", 1 cm-1 millivolt. Deformation der Ventrikularkomplexe. Aurikuläre Tachysystolie. Ventrikuläre Extrasystolen.

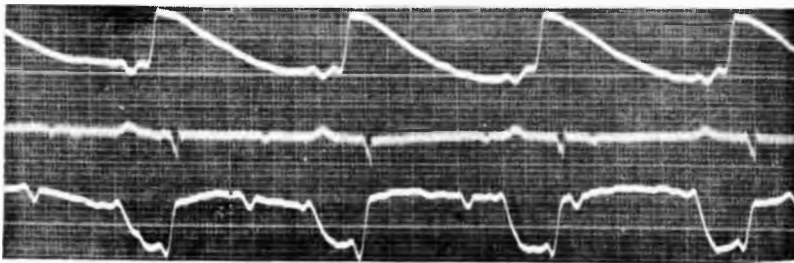


Fig. 325 e. F. P. Zeit 1/25", 1 cm-1 millivolt. Pulsus lentus permanens mit auriculo-ventrikulärer Diskordanz. Deformation der Ventrikularkomplexe.

und den Reizleitungszentren der rechten Vorkammer sind tiefgehend und ausgedehnt. Beide Erscheinungen treten aber nicht isoliert auf, sondern in Verbindung mit anderen Unregelmäßigkeiten der Ventrikelschlagfolge, welche ihnen ebenso vorausgehen, wie die anatomischen Veränderungen in den Herzkammern denen in den Vorhöfen vorausseilen.

d) Arrhythmien infolge Verminderung der Reizbarkeit der spezifischen Zentren.

Ein anderes häufig beobachtetes und auf einem Versagen der Selbststeuerung des TAWARA'schen Knotens beruhendes Symptom ist die Pulsverlangsamung. In ihrer allmählich fortschreitenden Entwicklung ist diese Erscheinung ein wesentliches Kennzeichen der kardialen Form der amerikanischen Trypanosomenkrankheit, denn keine andere Erkrankung des Menschen, kein anderes Herzleiden bewirkt so oft die Atrioventrikular-Dissoziation, d. h. Störung der Überleitung zwischen Herzkammer und Vorhof.

Alle Abstufungen der Arrhythmie kommen zur Beobachtung. Anfänglich ist die Schlagfolge nur teilweise ungleich 2 : 1, 3 : 1, 4 : 1, bald aber hört die gemeinsame Tätigkeit ganz auf, indem Herzkammer und Vorhof ganz unabhängig voneinander schlagen. Eine in vielen Fällen sich zeigende, auf der Rückwirkung dieses Zwiespalts auf den Blutkreislauf beruhende Erscheinung, das CHEYNE-STOKES-Atmen, geht oft dem plötzlichen Tode voraus.

Das Reizleitungssystem des ASCHOFF-TAWARA'schen Knotens ist häufiger in Mitleidenschaft gezogen als das des KEITH-FLACK'schen Knotens, daher bleibt bei der Atrioventrikulardissoziation, wie bei anderen krankhaften Zuständen der Rhythmus der Vorkammer entweder normal oder äußert sich im Sinne der Übererregbarkeit als Tachysystolie oder Flimmern. Von unseren zahlreichen Fällen zeigte nur einer einen Mangel in der Tätigkeit des KEITH-FLACK'schen Knotens, während bei der Mehrzahl, vorwiegend jüngeren Kranken, Ventrikularbradykardie als Anzeichen einer Störung im TAWARA'schen Knoten vorlag.

Als eine der hervorstechendsten Eigentümlichkeiten finden wir bei den an der amerikanischen Trypanose leidenden Kranken jeden Lebensalters den Pulsus lentus permanens.

Entwicklung der Herzerkrankung.

Die Entwicklung dieser Krankheitsform entspricht der Schwere und Ausdehnung der Entzündung des Herzmuskels und wird wesentlich beeinflusst durch das Auftreten krankhafter Veränderungen an bestimmten für die Arbeitsleistung des Herzens wichtigen Stellen, in den Vorkammern und Kammern.

Alles spricht dafür, daß die Schädigungen am raschesten in den Ventrikeln zur Ausbildung kommen, denn hier treten die oben geschilderten Abweichungen in der Schlagfolge zuerst zutage, als Extrasystolen der Ventrikel, als Störungen der Reizleitung, welche auch im Elektrokardiogramm erkennbar werden. Aber je weitere Fortschritte die Myokarditis macht, je schwerer die Herztätigkeit dadurch leidet, desto sicherer darf man bei einem und demselben Kranken verschiedene Formen der Arrhythmie erwarten.

Die Vorkammern werden dagegen erst später und langsam der Sitz krankhafter Veränderungen, so daß die Funktionsstörungen der oberen Herzhöhlen, Vorhofextrasystolen und -flimmern, Tachysystolie, erst im weiteren Verlaufe des Leidens auftreten und den Unregelmäßigkeiten in der Kammerschlagfolge nachhinken.

Wenn auch die Myokarditis sich ständig weiterentwickelt, so besteht andererseits ihr gegenüber eine bemerkenswerte, deutlich ausgeprägte Widerstandsfähigkeit



seitens des Kranken, welche bei einigen Jahre lang trotz aller Deutlichkeit der Symptome anhalten kann. Viele erreichen ein hohes Alter, obschon die Infektion langsam aber unaufhaltsam ihren Herzmuskel zerstört. Andererseits ist auch die Zahl der Todesfälle im mittleren Lebensalter bei der kardialen Form recht hoch.

#### Der Tod bei der amerikanischen Trypanosomenkrankheit.

Der Tod kann erfahrungsgemäß in zwei Formen eintreten; entweder unter fortschreitender Asystolie mit Todeskampf oder plötzlich. Der am häufigsten beobachtete Tod in Agonie erfolgt, weil infolge der fortschreitenden Myokarditis das geschwächte Organ den mechanischen Erfordernissen der Zirkulation nicht mehr genügen kann und schließlich in Asystolie ganz versagt.

Als Krankheitserscheinung beachtenswerter ist der plötzliche Tod. Im endemischen Verbreitungsgebiete der Krankheit ist die Zahl der unerwartet und mitten in voller Jugendfrische an Myokarditis sterbenden Menschen sehr groß.

Die Herzerkrankung kann in solchen Fällen vollkommen kompensiert erscheinen. Diese Tatsache drückte der Krankheit einen eigenartigen und geradezu tragischen Stempel auf. Man stößt selten auf Kranke, welche nicht von jähen Todesfällen in ihrem Familienkreise berichteten. Wir selbst beobachteten in unseren Hospitälern diese Todesart bei der kardialen Form wiederholt. Folgende Hypothesen zur Erklärung dieser Erscheinung klingen annehmbar. Der plötzliche Tod kann eintreten infolge:

- a) Versagens des Ventrikelautomatismus,
- b) Erschöpfung der Erregbarkeit und Kontraktilität des Herzmuskels,
- c) Vorhofflimmerns.

a) Eine wenn auch nicht die häufigste Ursache des plötzlichen Todes ist zweifellos die Pulsverlangsamung. Die Arbeitsleistung des TAWARA'schen Knotens sinkt immer mehr, die Zahl der Herzschläge nimmt beständig ab, bis endlich wegen Stockung des Blutkreislaufes das Leben entflieht. Wir verfügen über Beobachtungen, daß die Pulszahl einen Tiefstand von 10—8 in der Minute erreichte. Solche Kranke sterben plötzlich.

b) Die entzündlichen Vorgänge im Myokardium schwächen durch ihre Ausdehnung und Schwere den Muskel bis zur Erschöpfung. Die Elektrokardiogramme der letzten Lebenstage zeigen oft nur ganz winzige Ausschläge und lassen auf zahlreiche Herde der Erregbarkeit schließen, was in häufigen aber entstellten Extrasystolen zum Ausdruck kommt. Auch bis zur völligen Erschöpfung des Muskels gesteigerte Übererregbarkeit und deutliches Erlahmen seiner Kontraktilität ist in unseren Kurven erkennbar.

c) Bei vielen Fällen dieser Krankheitsform werden Anfälle von Herzkrämpfen beobachtet, ohne daß eine Störung in der Arbeit der spezifischen Zentren bemerkbar wäre. Hierbei fehlen sowohl der langsame Puls als auch das CHEYNE-STOKES'sche Atmen.

Die Unregelmäßigkeiten der Schlagfolge bestehen aus zahlreichen, von verschiedenen Herden ausgehenden Extrasystolen, welche sich vielfach in einem Herzschlage wiederholen und so Anfälle von paroxystischer Tachykardie hervorrufen. Dadurch wird es durchaus erklärlich, daß bei Andauer dieses Zustandes das ermüdete Organ den Erregungsreizen nicht mehr zu folgen vermag und in Kammerflimmern verfällt. Währt er nicht zu lange, so kann dieser Anfall, ohne daß Synkope und Krämpfe auftreten, überwunden werden, dauert die Störung aber auch nur einige Minuten, so erlischt das Leben plötzlich (vgl. Kurven).

### Erkrankung der Nebennieren.

Recht häufig sind die Fälle von Trypanosomkrankheit mit Symptomen, die auf eine Insuffizienz der Nebennieren hinweisen, wie z. B. Melanodermie der Haut und der Schleimhäute, mit Abmagerung, Kräfteverfall, Ermüdung und anderen Zeichen einer chronischen Insuffizienz dieser Drüsen. Es sind deutliche Fälle von Addisonkrankheit, die in der Ansiedlung von Parasiten in den Nebennieren ihre Erklärung finden. Anzeichen einer akuten Nebenniereninsuffizienz sind dagegen noch nicht beobachtet worden."

### Dystrophien.

Die Fälle von Dystrophien in Verbindung mit der Ansiedlung der Parasiten in verschiedenen Drüsen der inneren Sekretion kommen auch häufig vor. Die Schilddrüse, die Eierstöcke, der Hoden, die Nebennieren und die Hypophyse enthalten häufig Parasiten und dadurch entwickeln sich die dystrophischen Erscheinungen. Die Fälle von Entwicklungshemmungen mit Unterbrechung des Wachstums und psychischer Minderwertigkeit sind im verseuchten Gebiet sehr zahlreich und stellen vielfach die einzigen Krankheitserscheinungen dar. Häufiger sind aber diese Symptome mit anderen Erscheinungen, besonders mit Bewegungsstörungen verbunden. Außerdem werden Fälle von ausgeprägtem Infantilismus beobachtet, die auf die Insuffizienz verschiedener Drüsen zurückzuführen ist. Fast immer sind Anzeichen einer pluriglandulären endokrinen Erkrankung nachweisbar. Außerdem sind die Fälle dieser Gruppe mit überwiegenden Erscheinungen des Hypothyreoidismus nicht selten.

### Trypanosomenkrankheit und endemischer Kropf in Brasilien.

In früheren Veröffentlichungen habe ich die Ansicht vertreten, daß ursächliche Beziehungen zwischen der Trypanosomeninfektion und dem Kropf bestehen und daß wir infolgedessen in den verseuchten Gebieten es mit einem parasitären Kropf zu tun hätten. Die Gründe, die mich zu dieser Schlußfolgerung führten, sind schwerwiegender Natur, aber trotzdem kann die Frage noch nicht als endgültig gelöst betrachtet werden, so daß neue Untersuchungen notwendig sind, um die von mir angenommene Ätiologie des Kropfes über jeden Zweifel zu stellen.

Die Tatsachen, die für die Trypanosomeninfektion als Ursache des Kropfes im Krankheitsgebiet sprechen, sind folgende:

Im akuten Stadium der Krankheit ist das alles überragende Symptom die allgemeine mukoide myxödematöse Durchtränkung des Unterhautzellgewebes ohne jegliches Nierenödem, die auf Veränderungen der Schilddrüse hinweist. Dieses ist eine der amerikanischen Trypanose eigentümliche Erscheinung, die schon einige Tage nach der Erkrankung auftritt und das Befallensein der Schilddrüse ankündigt. Durch die mikroskopischen Untersuchungen haben wir andererseits die Häufigkeit der Parasiten und der von ihnen verursachten Läsionen in ihr kennengelernt. Das Trypanosom dringt zuerst in eine Epithelzelle ein, und dort sich vermehrend bewirkt es Zerstörung der Bläschen mit gleichzeitigen allgemeinen Entzündungserscheinungen in der ganzen Drüse.

In den akuten Fällen findet man noch keinen Kropf, was durch den kurzen Verlauf der Erkrankung ohne weiteres verständlich ist. In der großen Mehrzahl der Fälle beginnt die Schilddrüse sich schon allmählich zu vergrößern. Der Grund, weshalb die akuten Fälle noch keinen Kropf haben, während die gleichaltrigen, in gleicher Weise ernährten Kinder, die bereits früher infiziert worden sind, Schilddrüsenhypertrophie aufweisen, kann nur durch die Annahme erklärt werden, daß

der Kropf eine Folgeerscheinung der Trypanosomeninfektion ist und durch eine dem Initialreiz folgende allmählich fortschreitende Sklerose zustande kommt.

Die Hypertrophie der Schilddrüse, obwohl nicht immer vorhanden, ist jedoch eine sehr häufige Erscheinung bei allen klinischen Formen der Krankheit. Ist der Kropf in solchen Fällen nur eine, durch andere Faktoren bedingte Begleiterscheinung oder eine durch die Trypanosomeninfektion hervorgerufene Erscheinung? Mir scheint, daß die letzte Hypothese mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat. Die epidemiologischen Daten führen zum gleichen Schluß. Fast alle in den Häusern mit Triatomen lebende Kinder sind mit Schilddrüsenhypertrophie behaftet, während die im gleichen Alter stehenden oder älteren, in gleicher Weise ernährten, die gleiche Lebensweise führenden, aber in Triatom-freien Häusern wohnenden Kleinen keine Veränderung dieses Organs aufweisen. Nur ein Faktor ist in einem Fall vorhanden und in dem anderen nicht: der Überträger des *Trypanosoma cruzi*. Nach den bisherigen Feststellungen besteht im Innern von Brasilien eine vollkommene Übereinstimmung in der Verbreitung des Kropfes und der Triatoma, was auch im Sinne der parasitären Ätiologie des endemischen Kropfes in Brasilien spricht. Die Triatoma kann auch in irgendeinem Ort auftreten, wo kein Kropf vorkommt, wie diese Wanze auch in Gebieten vorkommen kann, wo die Trypanosomenkrankheit unbekannt ist.

Die Triatoma in diesen Gebieten ist dann nicht ansteckungsfähig, da es nicht infiziert ist.

Es bestehen auch Unterschiede zwischen dem endemischen Kropf in Brasilien und dem europäischen Kropf besonders in bezug auf die physiopathologischen Folgeerscheinungen. Die engen Beziehungen zwischen dem europäischen Kropf, dem Kretinismus und der myxödematösen Idiotie von BOURNEVILLE sind genügend bekannt.

Die Endemien von Kropf und Kretinismus kommen in denselben Orten vor, wo mehr oder weniger ausgesprochene Fälle von myxödematöser Idiotie häufig beobachtet werden. Der Kretinismus ist eine Form von Hypothyreoidismus und der Kropf wird für den Hauptfaktor des Kretinismus gehalten, denn er ist nicht nur bei diesen Kranken, sondern auch meistens bei deren Eltern vorhanden. Es besteht also eine vererbte Anlage zum Hypothyreoidismus, aus welcher sich die Fälle von europäischem Kretinismus entwickeln. In Brasilien wird trotz der hohen Zahl der Kropffälle der echte Kretinismus mit allen seinen Merkmalen nicht beobachtet. Auch die typischen Fälle von myxödematöser Idiotie als Ausdruck der gänzlich fehlenden Schilddrüsenfunktion treten in den in Frage stehenden brasilianischen Gebieten nicht auf. In diesen Kropfgebenden Brasiliens kommen zwar Fälle von Hyperthyreoidismus mit verwischem Myxödem als Folge einer mangelhaften Schilddrüsenfunktion vor, aber diese Fälle erreichen nie die höchsten Grade der Erkrankung, die in einer echten myxödematösen Idiotie zum Ausdruck kommen. Die vielen Fälle von Idiotie, Demenz und Imbezillität, die in den Kropf- und Triatomagebieten angetroffen werden, verdanken ihre Entstehung einer organischen Läsion des Zentralnervensystems, hervorgerufen durch das *Trypanosoma cruzi*. Dafür, daß die Idiotie in diesen Fällen mit den Gehirnveränderungen in Zusammenhang steht, spricht der Umstand, daß in der Mehrzahl der Fälle Motilitätsstörungen gleichen Ursprungs bestehen. Die Idioten sind meistens Fälle von zerebraler Diplegie oder weisen beschränkte Bewegungsstörungen auf, die auf die Ansiedlung der Parasiten im Gehirn zurückzuführen sind. Unbestimmte Erscheinungsformen der amerikanischen Trypanosomenkrankheit, bei welchen verschiedene Organe oder Organsysteme mehr oder weniger in ihrer Funktion beeinträchtigt erscheinen, aber wo keines derart überwiegt, daß man den Fall in eine der genannten klinischen Formen einzuordnen vermag, kommen auch zuweilen vor. Dasselbe kennen wir von der Syphilis her, so daß auch in dieser Beziehung beide Krankheiten eine gewisse Ähnlichkeit bieten. Wenn das akute Stadium in das chronische übergeht und noch keine das klinische Bild beherrschende Störung bestimmter Organe sich entwickelt hat, bieten die Kranken allerlei Zeichen einer relativen Schilddrüseninsuffizienz, mangelhafter Herzfunktion usw., aber keine Symptomengruppe überwiegt die andere. Die Krankheit befindet sich noch in einem Entwicklungsstadium, bei welchem die Läsionen noch nicht zur vollen Ausbildung gekommen sind.

Nicht selten treten während des Verlaufs der chronischen Form akute oder

subakute Erscheinungen mit unregelmäßigem Fieber auf, die auf eine vorübergehende Virulenzsteigerung des Parasiten zurückzuführen sind. In dieser Zeit gelingt die Übertragung der Krankheit auf Versuchstiere durch Blutüberimpfung leichter.

Wenn wir nun die klinischen Erscheinungen der chronischen Form der amerikanischen Trypanosomkrankheit zusammenzufassen suchen, ergeben sich folgende Hauptsymptome:

Eine Reihe wohlcharakterisierter klinischer Formen hängen mit den bald im Herzen, bald im Nervensystem und bald in den Nebennieren überwiegenden krankhaften Veränderungen zusammen. Außerdem kommen meistens vorübergehende Entwicklungs- oder Mischformen vor, die sich in der Mehrzahl der Fälle zu Herzformen weiterentwickeln. Die Veränderungen der endokrinen Drüsen haben dystrophische Läsionen zur Folge. Zum klinischen Bild der Krankheit gehört auch der in den verseuchten Gebieten sehr häufig vorkommende Infantilismus. Auch die Schilddrüse wird von dieser Krankheit befallen, und ich vertrete die Ansicht, daß der endemische Kropf in verschiedenen Gebieten Brasiliens eine Folgeerscheinung der Trypanosomeninfektion ist. Diese Ansicht wird jedoch von einigen anderen Forschern nicht geteilt und bleibt einstweilen noch ein umstrittener Punkt.

### Trypanosomenkrankheit des Nervensystems.

Allgemeine Betrachtungen: Die beträchtliche Zahl der Bewohner der verseuchten Gegenden, die Störungen auf dem Gebiet des Nervensystems vorwiegend in der Gestalt von Gehirnleiden des Kindesalters aufweisen, fiel mir schon vor der Zeit, als die Krankheit entdeckt wurde, auf. Als ich mich später von dem Zusammenhang dieser Erscheinungen mit der Trypanosomeninfektion überzeugte, erschien mir die Zusammenfassung derselben in eine besondere Form, die nervöse Form, unumgänglich.

Durch die spätere Feststellung der Vorliebe des Trypanosoms für das Zentralnervensystem, sowohl beim Menschen wie bei Tieren, erkannte man die Ursache für die vielfachen nervösen Störungen. In der Tat verursacht das *Trypanosoma cruzi* im Zentralnervensystem ausgedehnte und schwere Schädigungen, die sowohl in der weißen und grauen Substanz der Hirnwindungen, wie in den Zentralkernen in Erscheinung treten. Die Infektionsbedingungen bringen es mit sich, daß sich diese Veränderungen schon im frühen Lebensalter entwickeln, denn von der Geburt an sind die Kinder dem Angriff der Triatomen ausgesetzt. Außerdem kann die Infektion schon vor der Geburt stattfinden, was in vielen Fällen geschehen dürfte. Die kongenitale Infektion, wie sie bei Tieren experimentell nachgewiesen wurde, dürfte auch beim Menschen keine seltene Erscheinung sein.

So ist die Trypanosomeninfektion unter die Ursachen der Enzephalitis des Kindesalters einzureihen. Wenn die klinische Beobachtung nicht schon auf diese Syndrome gestoßen wäre, würde man sie suchen müssen.

Bei der akuten Form sind die enzephalomeningitischen Erscheinungen von denen der chronischen Form verschieden. Es handelt sich nicht etwa um Entwicklungsstufen eines und desselben Prozesses, denn die akuten nervösen Erscheinungen gehen nicht in die chronischen über. Sie haben bis jetzt stets zum Tode geführt. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, und einige Beobachtungen sprechen sogar dafür, daß Fieber und Krämpfe im akuten Stadium chronische Störungen hinterlassen können.

Verlauf. In der Regel beginnt die Erkrankung langsam und heimtückisch; sie bleibt unbemerkt, bis die nervösen Erscheinungen einsetzen. Die ätiopatho-

genetischen Betrachtungen über die anderen chronischen Formen sind auch hier anwendbar.

Manchmal werden schon in den ersten Lebensstagen Symptome von spastischer Steifheit bemerkt. Die Mutter berichtet, daß der Körper des Kindes steif sei, die Bewegungen schwierig und das Saugen an der Brust mangelhaft vonstatten gehe. Dieses frühzeitige Auftreten der nervösen Störungen hatte schon die kongenitale Infektion vermuten lassen. Als Beweis haben wir bereits auf die enzephalitischen Läsionen der neugeborenen Hunde hingewiesen.

Selbst im Falle einer angeborenen Erkrankung brauchen die Erscheinungen nicht immer frühzeitig bemerkbar zu werden, sei es, daß sie sich wirklich später, etwa im zweiten Lebensjahr, entwickeln, oder daß sie erst dann leichter erkannt werden. In der Tat ist es nicht so einfach, in Fällen von leichter Diplegie selbst bei aufmerksamer Beobachtung die Symptome zu entdecken, die sich nahe an die physiologischen motorischen Ausdrucksmöglichkeiten der Kinder in den ersten Lebensmonaten halten können. Der erhöhte Muskeltonus, die halbgebeugte Haltung, Steigerung der Reflexe, eine gewisse motorische Ungeschicklichkeit der Glieder-, Gesichts- und vor allem Augenmuskeln, der Speichelfluß, die Unfähigkeit sich zu setzen oder zu stehen und das BABINSKY'sche Phänomen können bei wenige Monate alten Kindern auch wohl mal normalerweise beobachtet werden. Die Kombination mehrerer solcher Auffälligkeiten oder die deutliche Ausprägung einer krankhaften Störung weisen dann auf das Pathologische der Erscheinungen hin.

In der Mehrzahl der Fälle werden, sei es, weil die Symptome undeutlich sind, sei es, weil die Beobachtung nur oberflächlich ist, die Krankheitserscheinungen erst spät, in der Regel erst im zweiten Lebensjahre bemerkt, wenn sich beim Kind das Sitzenlernen und die kombinierten Bewegungen, wie das Führen von Gegenständen zum Munde, verzögern, oder wenn im Gegensatz zum erreichten Alter das Stehenbleiben, das Laufenlernen, das Artikulieren der Worte ausbleibt. Die Anamnese ist sehr oft nichtssagend. Es kann jegliche Angabe über die Zeit des Krankheitsbeginns fehlen, was sowohl auf eine kongenitale Infektion, wie auf einen von vornherein chronisch milden Verlauf hinweisen kann. In manchen Fällen läßt sich anamnestisch eine vorangegangene akute Infektion mit Fieber und Krämpfen aufdecken. Wenn das akute Stadium erst nach der Entwicklung der assoziierten und koordinierten Bewegungen, nach dem Beginn der ersten Schritte und nach dem Lallen der ersten Worte eintritt, erkennt man es am Aufhören der Fortschritte oder am Verlust der bereits gemachten Anfänge. Wenn sich dazu Krämpfe gesellen, dann wird der Anfang der nervösen Störung selbst von schlechten Beobachtern nicht übersehen.

Damit soll nicht behauptet werden, daß die Krämpfe stets den Beginn der Infektion anzeigen. Sie können auch später, lange Zeit nach der Infektion in Erscheinung treten und dann nur das Alarmzeichen sein, daß die Aufmerksamkeit auf bereits bestehende, aber unbemerkt gebliebene Symptome zu lenken ist.

In der Vorgeschichte der Fälle von zerebraler Diplegie mit scharf ausgesprochenem LITTLE'schen Syndrom muß man selbstverständlich nach den ätiologischen Faktoren fahnden, die diesen Symptomkomplex herbeizuführen pflegen. Sowohl die frühzeitige Geburt wie die fötalen Fehllagen mit traumatischen und asphyktischen Begleiterscheinungen sind zu selten, um als Ursache der nervösen Erscheinungen aufgefaßt werden zu können. Das Vorkommen von mehreren Fällen der nervösen Form in derselben Familie ist eine häufige Erscheinung, die der Krankheit den Stempel einer familiären Erkrankung aufdrückt. Ob eine besondere Disposition des Bodens oder ein besonderer „Tropismus“ des Erregers in Frage kommt, bleibt dahingestellt.

Zweifellos gibt es Stämme vom *Trypanosoma cruzi* mit höherer Virulenz als andere; und zwar scheinen die aus dem natürlich infizierten Gurteltier nicht nur hochvirulent zu sein, sondern eine Vorliebe für das Nervensystem zu besitzen. Hier öffnet sich neues Feld für weitere Untersuchungen.

### Krankheitserscheinungen.

Mögen die nervösen Erscheinungen nun eine Folge einer kongenitalen oder einer in den ersten Lebensmonaten erworbenen Infektion sein, zumeist beginnen sie bei dieser Krankheit unter dem klinischen Bilde einer zerebralen Diplegie des Kindesalters.

Man begegnet der spastischen zerebralen Diplegie in allen ihren klinischen Variationen. Sehr häufig ist die allgemeine schwere Form, bei welcher die Kranken ans Bett gebunden sind und nicht einmal sitzen können; es besteht in der Muskulatur, besonders der Extremitäten, eine ausgesprochene Rigidität, die jede Bewegung unmöglich macht und zu Flexionskontrakturen führt. Das Gesicht hat einen starren blöden Ausdruck. Aus den halbgeöffneten Lippen fließt der Speichel, während Kau- und Schluckbewegungen erschwert sind. Die Sprache ist schlecht artikuliert und eintönig, ungenau und stoßend (Dysarthrie bis Anarthrie). Die schwerbeweglichen Augen schielen.

Von solchen schweren Fällen, denen mitunter das Aufrichten im Bett oder die Erhebung des Kopfes vom Kopfkissen und die Führung der Nahrung zum Munde unmöglich ist, gibt es alle Übergänge zu jenen leichten Formen, bei denen man nur eine gewisse Ungenauigkeit der feineren Bewegungen, einen Mangel an Sicherheit beim Gehen sowie eine Steigerung der Sehnenreflexe feststellen kann.

Fig. 326.



Chronische Erkrankung mit Kropf. Spastische zerebrale Diplegie mit Idiotie. (Trypanosomen zweimal durch Blutüberimpfungen auf Meerschweinchen nachgewiesen.)

Fig. 327.



Chronische Erkrankung. Spastische rigide Diplegie mit Athetose.

Die Verteilung der spastisch-paretischen und rigiden Störungen ist in der Regel nicht symmetrisch und wechselt von Fall zu Fall. Fast immer ist eine Seite stärker befallen als die andere, was am Gesicht am meisten auffällt, wo die Falten der einen Seite besonders beim Lachen oder Reden starker ausgeprägt sind.

Auch der Grad der Paresen kann in den einzelnen Fällen sehr verschieden sein; bei dem einen sind nur leichte Störungen angedeutet, und bei dem anderen sind die Erscheinungen so ausgesprochen, daß sie auf den ersten Blick eine Hemiplegie oder auch Paraplegie erkennen lassen.

Das pseudobulbäre Syndrom, das sich nicht selten der doppelseitigen Lähmung hinzugesellt, kann derartig überwiegen, daß es neben den verschleierten diplegischen Erscheinungen als einziges Krankheitsmerkmal hervortritt. Das Auftreten einer Pseudobulbär-Paralyse ist sogar ein für die zerebrale Diplegie der Chagas-Krankheit kennzeichnendes Merkmal.

Häufig werden auch daneben Paresen der Augenmuskeln beobachtet, die zum Strabismus führen und als Reste paretischer Störungen aufzufassen sind.

Die oberen Glieder sind in der Mehrzahl der Fälle am wenigsten befallen.

Fig. 328.



Chronische Erkrankung. Spastische rigide Diplegie mit Athetose.

Fig. 329.



Chronische Erkrankung. Spastische rigide Diplegie mit Athetose.

Das Zusammentreffen von Parese und spastischer Starre erfolgt im wechselnden Verhältnis, bald überwiegt die eine, bald die andere Veränderung. Die Bewegungsstörungen hängen vielfach mehr von der Starre als von der Parese ab.

Motorische Reizerscheinungen, assoziierte athetoseartige Bewegungen, stereotype und iterative Bewegungen, Beinschaukeln und andere Mitbewegungen gesellen sich nicht selten zu der Diplegie. Choreiforme Bewegungen sind dagegen nie beobachtet worden. Zitterbewegungen sind besonders in den Fällen mit Beteiligung des Kleinhirns vorherrschend.

Die Haltung in den verschiedenen Lagen und Stellungen wie auch der Gang hängen von der Stärke und Verteilung der spastisch-paretischen oder rigiden Symptome ab. In den schwersten Fällen ist nur die liegende Haltung mit allgemeiner Hemiflexion des Rumpfes und der Glieder möglich, bei anderen die sitzende Haltung mit starker Beugung und Adduktion der unteren Glieder (Fig. 330).

In mittelschweren Fällen können die Kranken stehen und zwar mit leichter Beugung der Beine und des Rumpfes über die Schenkel, mit leichter Rotation der Knie nach innen bei Equinovarus-Stellung der Füße oder leicht nach innen gedrehten Plattfüßen; der Rumpf ist dabei nach vorn gebeugt und der Kopf steht in halber Streckung, so daß die Beugung des Rumpfes ausgeglichen wird.

Die Verschiedenartigkeit des Ganges läßt sich nicht beschreiben. Bei den schweren Fällen ist das Gehen unmöglich, manchmal können die Kranken mit Unterstützung der Glieder kriechen wie Kinder, welche laufen lernen; auch watschelnder Entengang und — durch die plötzliche Streckung des beweglichen Fußes bei Berührung des Bodens hervorgerufen — ein hüpfender Gang, sowie andere Abarten des spastisch-paretischen oder rigiden Ganges werden beobachtet.

Die Dysbasie kann so leicht sein, daß sie sich nur beim schnellen Gehen, beim Springen und Laufen kundgibt, während sie beim normalen Gang unbemerkt bleibt.

Obwohl in der Regel bilateral, tritt die Dysbasie manchmal auf einer Seite mehr in Erscheinung, wobei freilich auch auf der anderen Seite bereits Störungen entwickelt zu sein pflegen.

Fig. 330.



Chronische Erkrankung. Zerebrale Diplegie mit Beugekontrakturen.

Dazu gesellen sich häufig ausgesprochene zerebellare Symptome wie der schwankende ataktische Gang, sowie andere Erscheinungen, von denen später die Rede sein wird.

Das Vorkommen von bald frühzeitig, bald später erscheinenden Krämpfen verdient hervorgehoben zu werden. Es handelt sich um tonische oder klonische, allgemeine, epileptiforme, mit Bewußtseinsverlust einhergehende Krämpfe, die sich bald in kurzen, bald in langen Zwischenräumen wiederholen.

Die Hautreflexe sind im allgemeinen lebhaft, die Sehnenreflexe in der Regel gesteigert. Manchmal sind sie schwer auslosbar infolge der Steigerung des Spasmus oder des Muskeltonus oder der Kontrakturen bei alten Fällen. Zuweilen ist die Steigerung der Sehnenreflexe die einzige sichtbare Spur der abgeschwächten Diplegie. Das BABINSKI'sche Zeichen ist manchmal, aber nicht immer vorhanden. Die pupillaren Reflexe sind ebensowenig gestört wie die Größe, Gestalt und Gleichheit der Pupillen.

Der Pharynxreflex kann herabgesetzt sein oder fehlen. Der Sphinkterreflex ist nicht verändert. Die Sensibilität ist zumeist ungestört; eine gewisse Abstumpfung kommt vor. Sie ist nicht leicht nachzuweisen wegen der Herabsetzung der geistigen Fähigkeit der Kranken. Unter den Sinnesorganen weist das Ohr die schwersten Störungen auf. Öfters sinkt das Hörvermögen unabhängig von der geistigen Minderwertigkeit. Diese Störung muß bei der Beurteilung der Sprachstörung in Betracht gezogen werden. Der Geschmacks-, Geruchs- und Gesichtssinn weist keine groben Veränderungen auf. Einzelne Fälle mit Geschmacksstörung hängen mit der Idiotie



Amerikanische Trypanosomenkrankheit. Chagas-Krankheit.

703

Fig. 331.

Fig. 332.



Chronische Form.  
Spastische zerebrale Diplegie.



Chronische Form. Zerebrale Diplegie mit  
Kleinhirnsymptomen.

zusammen. Das Tastgefühl ist nicht sehr scharf. Wenn die oberen Glieder Störungen erkennen lassen, fehlen vielfach die Feinheiten des Tastgefühls.

Die Sprachstörungen gehen in der Regel mit der Intensität der allgemeinen motorischen Störungen parallel, können aber auch wie bei den anderen Formen der Pseudobulbärparalyse ohne wesentliche Lähmungserscheinungen auf dem Gebiete der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur isoliert auftreten.

Die Dysarthrien sind bald leicht und äußern sich dann nur durch eine Verzögerung der Bildung der Worte, die langsam, eintönig und nasal werden; bald sind es nur einige Buchstaben, die schlecht artikuliert werden, bald beschränkt sich die Wortbildung auf einige der einfachsten Wörter. Manchmal ist die Anarthrie eine vollkommene. Der Kranke hört und versteht zwar das Wort, kann aber keine Laute aussprechen.

In diesen Fällen fehlt auch die Fähigkeit, kombinierte Lippenbewegungen, wie blasen, pfeifen usw. auszuführen. In diesem Zustand können die Chagaskranken längere Zeit verbleiben.

Ob neben solcher Anarthrie auch in manchen Fällen eine echte motorische Aphasie besteht, läßt sich schwer bestimmen, ebenso schwer ist die Diagnose einer sensorischen Aphasie, da stets eine Herabsetzung des Gehörvermögens gegeben ist,

die in Verbindung mit der vorliegenden psychischen Mangelhaftigkeit eine genauere Untersuchung der höheren Ausfälle unmöglich macht.

Die Körpergröße ist in der Regel geringer als in der Norm, was der mangelhaften Entwicklung, hauptsächlich der unteren Glieder, zuzuschreiben ist, so daß die Spannbreite der Arme größer ist als die Körperhöhe. Die halbgebeugte Haltung läßt diese Höhe noch geringer erscheinen.

Nicht selten entwickelt sich ein echter nervöser Infantilismus mit mangelhafter Entwicklung der Geschlechtsorgane und Abwesenheit der sekundären Geschlechtscharaktere. Auch hier finden wir sehr verschiedene Grade der Erscheinung, so daß manchmal die Entwicklung eine ziemlich normale sein kann. Außer den allgemeinen kommen auch partielle Dystrophien vor, so Gesichts- und Schädel-Asymmetrien und Schädeldeformationen.

Die Hypotrophie der unteren Glieder trifft ebenso für die Muskeln wie für das Skelett zu. Hier ist sie bei den distalen Segmenten stärker ausgesprochen. Die oberen Glieder bleiben auch, obwohl weniger, in der Entwicklung zurück.

Die psychischen Störungen beschränken sich auf eine Herabsetzung der geistigen Fähigkeiten, die manchmal nur angedeutet ist, in anderen Fällen sich bis zu schwerer Idiotie auswirken kann.

In der Regel, aber nicht immer, läuft die geistige Insuffizienz mit dem Grad der motorischen Störungen parallel. Zuweilen sind die geistigen Fähigkeiten bei hochgradigen spastischen Paresen nur wenig herabgesetzt, dagegen kann die Intelligenz schwer leiden bei nur leichten motorischen Störungen.

Die Idiotie ist in der großen Mehrzahl der Fälle eine stumpfe, während die Fälle von agitierter, eretischer Idiotie selten sind.

Den spastisch-paretischen Symptomen gesellen sich zuweilen zerebellare Erscheinungen hinzu: Langsame, nasale, monotone und leise Sprache, Nystagmus, erschwerte Assoziation der Augenbewegungen, allgemeines ataktisches Zittern, das durch die willkürlichen Bewegungen verstärkt wird, Gleichgewichtsstörungen, die bis zur Unmöglichkeit der aufrechten Haltung gehen, wackliger Gang, übertriebene hypermetrische Bewegungen, Dysmetrie, Adiadochokinesie sind Erscheinungen, die zusammen oder einzeln die zerebralen Störungen begleiten können.

Spastisch-paretische und rigide Störungen, trophische Störungen, geistige und sprachliche Defektsymptome können sich in sehr verschiedener Weise kombinieren.

Bei einer Einteilung der bisher beobachteten Fälle können mit Rücksicht auf die hervorstechendsten Erscheinungen folgende Gruppen oder klinische Modalitäten aufgestellt werden: diplegische, paraplegische, pseudobulbäre, zerebellare, rigido-athetotische, schlaffe, welche miteinander durch Übergangstypen verbunden sind.

Das Krankheitsbild neigt zum Stationärwerden oder auch zur Besserung von Einzelsymptomen im Laufe der Jahre. Bei einigen schweren Fällen können die Erscheinungen unverändert bleiben oder durch Kontrakturentwicklung zur Verkrüppelung des Körpers führen.

Die leichten und mittleren Fälle erscheinen zunächst schwerer, als es sich beim weiteren Verlauf herausstellt. Man kann die Besserungen nicht voraussagen. Die Symptome werden allmählich milder, häufig erwecken sie nur den Eindruck einer Verzögerung in der somatischen und geistigen Entwicklung des Patienten.

Nicht nur die spastisch-zerebrale Diplegie, sondern auch, obwohl sehr selten, die FORSTER'sche schlaffe Diplegie gehört zu den Symptomen der Chagaskrankheit.

Bei der letzteren Form der Diplegie gesellt sich zur Hypotonie noch ein erheblicher Grad von geistiger Minderwertigkeit.

Die infantile zerebrale Hemiplegie ist noch nicht mit genügender Sicherheit

als eine mögliche Erscheinungsform der Chagaskrankheit festgestellt worden. Dasselbe gilt für die Hemichorea und Hemiathetose.

Diese Darstellung der verschiedenartigen Erscheinungsformen der zerebralen Diplegie und des geistigen Defekts bei der amerikanischen Trypanosomenkrankheit läßt die einzigartige Rolle dieser Infektionskrankheit bei den Enzephalopathien des Kindesalters erkennen:

Diese Gehirnerscheinungen sind die wichtigsten in Anbetracht ihrer Häufigkeit, Verschiedenartigkeit und ihrer sozialen Folgen, sie umfassen aber nicht alle nervösen Krankheitserscheinungen der Chagaskrankheit.

Auch die Rindenepilepsie von BRAVAIS-JACKSON'schem Typus kann auf der Infektion mit diesem Trypanosom beruhen. Obwohl selten im Verhältnis zu den Diplegien kommt sie in den verseuchten Gebieten häufig genug vor, um einem aufmerksamen Beobachter aufzufallen.

Von den schon in der ersten Lebenszeit beginnenden Diplegien weicht die Rindenepilepsie schon dadurch ab, daß sie erst in der zweiten Kindheit, oder beim Erwachsenen auftritt.

Die drei klassischen Typen von BRAVAIS-JACKSON — der faziale, der brachiale und der krurale — werden in verschiedenen Intensitäts- und Ausdehnungsgraden angetroffen. Die Krämpfe, die im Gesicht oder an den oberen und unteren Gliedern beginnen, können lokal bleiben oder sich auf die Nachbarschaft oder die ganze gleiche Seite ausdehnen oder sich verallgemeinern.

Der Patient verspürt den Beginn der Krämpfe, denen in der Regel eine Aura vorangeht, in Form von Zittern, Kräfteverlust, Kälte- oder Hitzeempfindung, Ameisenlaufen, Verlust des Tastgefühls und der Sprache.

Die zunächst tonischen Krämpfe werden bald klonisch. Ihre Dauer ist sehr verschieden. Im Verlauf der Krämpfe kann manchmal eine Bewußtseinstrübung bis zu vollkommenem Bewußtseinsverlust eintreten. Die Krämpfe beginnen zumeist in einem wenigstens leicht paretischen Körpergebiete. Nach den Krämpfen verstärken sich die paretischen Erscheinungen, um später nachzulassen und auf den vorhergehenden Zustand zurückzukehren. Es kann aber auch die Verschlimmerung bestehen bleiben.

Bei einigen Fällen merkt man außerhalb der Anfälle keinen Verlust der Muskelkraft, aber der Kranke klagt über Kälte oder Ameisenlaufen oder Bewegungsunsicherheit. Wenn die rechte Hand befallen wird, kann der Patient linkshändig werden (erworbene Linkshändigkeit).

Die partiellen rechtsseitigen Krämpfe verbinden sich zuweilen mit der Aphasie und Dysarthrie, die nach den Anfällen verschwinden oder bestehen bleiben können.

Durch die allmähliche Ausdehnung der Parese tritt ein Übergang des monoplegischen zum hemiplegischen Typus ein.

Die gewöhnliche Form der Lähmung ist die spastische, sie macht manchmal aber ein schlaffes Stadium nach den Krämpfen durch.

Die Sehnenreflexe sind meistens verändert, in der Regel — aber nicht immer — gesteigert.

Bei alten Fällen können bei den spastischen Lähmungen Kontrakturen sich ausbilden, die fehlerhafte Stellungen, Dystrophien usw. mit sich bringen. Bei frühzeitigem Auftreten kann die Entwicklung der befallenen Teile beeinträchtigt werden, und zwar desto stärker, je früher und schwerer die Lähmung auftritt. Der geistige Besitzstand dieser Kranken ist bald normal, bald verschieden stark herabgesetzt, selbst bis zu einer Demenz, die Arbeitsunfähigkeit bedingt. Der Verlauf der Krankheit ist in der Regel langsam, neigt aber zu einer Verschlimmerung und Ausbreitung. Unmittelbare Lebensgefahr kommt in Frage, wenn die Anfälle kurz hintereinander

aufreten (Status epilepticus) und zu einem komatösen Zustand mit erhöhter Temperatur führen, dem bald der Tod folgt.

Andere Gehirnerkrankungen, wie z. B. Hemiplegien durch Herdläsionen vaskulären Ursprungs, sind nicht beobachtet worden. Auch ähnliche Erscheinungen wie bei der progressiven Paralyse gehören trotz mancher Analogie zwischen Trypanosomenkrankheit und Syphilis nicht zu den bei der Chagaskrankheit beobachteten Erscheinungen. Ebenso fehlen selbst leichtere Veränderungen des Rückenmarks oder der peripheren Nerven.

Die Häufigkeit der Krämpfe bei der Chagaskrankheit verdient besonders hervorgehoben zu werden. Sie sind ein Bestandteil sowohl des BRAVAIS-JACKSON'schen wie des ADAMS-STOKES'schen Syndroms, sie werden bei fast allen Diplegiefällen beobachtet, zum mindesten leiten sie die Krankheit ein. Sie kommen aber nicht nur bei den nervösen Formen vor, sondern sind als einzige nervöse Erscheinungen bei den anderen Spielarten der Chagaskrankheit bekannt. Bald lokal, bald allgemein, in ihren Erscheinungen verschieden, wiederholen sie sich in der Form von längeren oder kürzeren, zeitlich verschiedentlich getrennten Anfällen, die vielfach einen epileptiformen Charakter aufweisen.

Vielfach ist dabei die Schädigung des Nervensystems oder des Kreislaufs offenkundig, es kommen aber auch Fälle von dunkler Pathogenese vor. Sie können bezogen werden auf klinisch sonst latent bleibende Veränderungen des Nervensystems oder zusammenhängen mit endokrinen oder Stoffwechselstörungen, die sich auch gelegentlich kombinieren.

Die Lumbalpunktion liefert eine klare Flüssigkeit, vielfach unter erhöhtem Druck. Die Zellenzahl ist normal, auch die Globuline sind nicht vermehrt. Es sind negative Befunde, die an Bedeutung gewinnen, wenn wir sie dem Befund bei der Lues gegenüberstellen. Auf der and ren Seite ist die Komplementbindungsreaktion nach WASSERMANN negativ, während sie mit einem Schizotrypanumantigen positiv ausfällt

Die klinische Untersuchung läßt sehr häufig neben den nervösen Erscheinungen eine Hypertrophie der Schilddrüse erkennen. Den Veränderungen dieser Drüse entsprechend finden wir funktionelle und morphologische Störungen, die sich den nervösen Erscheinungen zugesellen. Vielfach ist es schwer, die einen von den anderen zu trennen.

Herzerscheinungen sind nicht selten. Sie sind bereits oben ausführlich besprochen. Andere Organe können auch erkranken, doch haben sie als Symptom dieser Krankheit keine Bedeutung.

## Prognose.

Die Prognose ist stets ernst bei den Fällen mit schwerer Lähmung. Wenn auch das Leben nicht durch die Erkrankung des Nervensystems selbst unmittelbar bedroht wird, so ist doch die Widerstandsfähigkeit der Kranken gegen interkurrierende Infektionen stark herabgesetzt und die Möglichkeit eines Status epilepticus ist jederzeit gegeben.

Die pseudobulbäre Paralyse ermöglicht das Eindringen von Fremdkörpern in die Atmungswege, was Schluckpneumonie zur Folge haben kann. Bei leichten Fällen, selbst wenn sich die Symptome zurückbilden, ist die Rückkehr zum normalen Zustand nie eine vollkommene.

## Diagnose.

Bei der Diagnose der amerikanischen Trypanosomenkrankheit muß die akute Form getrennt von der chronischen in Betracht gezogen werden. Bei der akuten Form drängt sich nicht nur schon die rein klinische Diagnose auf, sondern sie wird durch den Nachweis des Parasiten leicht bestätigt. Denn zu aus Fieber mit Milztumor und Lymphdrüsenanschwellung bestehendem Symptomenkomplex gesellt sich das Myxödem. Dieses in Verbindung mit dem Fieber gestaltet sich zu einem pathognomonischen Zeichen, da es bei keiner anderen Krankheit angetroffen wird.

Malariafälle mit unregelmäßigem Fieber könnte den Verdacht auf unsere Krankheit erwecken, besonders wenn, wie nicht selten ist, sich die Ankylostomiasis mit dem dyskrasischen Ödem dazu gesellt. Das Fieber, die Leber- und Milzschwellung und das Ödem erinnern an die akuten Fälle der Trypanose, man beachte aber den Unterschied zwischen Ödem und Myxödem und die Abwesenheit von Drüsenanschwellungen, die die Vermutung auf die Trypanosomenkrankheit ausschließt und zwar um so mehr als die Milzschwellung bei dieser Krankheit niemals so stark ist wie bei der Malaria.

Bei akuten Nephritiden treten Fieber und Ödem auf, und letzteres kann in dem festen und elastischen Bindegewebe des Kindes das Myxödem vortäuschen, doch fehlen dabei sowohl der Milztumor wie die Drüsenanschwellungen.

Dazu kommt die Untersuchung des Blutes. Bei den akuten Fällen bietet der Nachweis des Erregers keine Schwierigkeit: es genügt die Untersuchung eines Blutropfens zwischen Objektträger und Deckglas. Die Untersuchung von trockenen gefärbten Präparaten und die Blutüberimpfung auf empfindliche Tiere dienen dann der morphologischen und biologischen Feststellung der Art des Parasiten. Bei den in Heilung übergehenden Fällen oder solchen, bei welchen die kürzlich verschwundenen Symptome auf einen akuten Fall im Abklingen schließen lassen, sind die Trypanosomen im Blut sehr spärlich, zuweilen schwer nachzuweisen. In diesen Fällen empfiehlt es sich, das Blut zu zentrifugieren und den Bodensatz Versuchstieren einzuspritzen.

Bei den chronischen Fällen ist die Diagnosestellung eine viel schwierigere Frage. Wenn der Patient die üblichen Erscheinungen der kardialen oder nervösen Form, verbunden mit Kropf aufweist und aus einer Gegend kommt, wo die Krankheit endemisch herrscht oder die Triatomose sehr verbreitet ist, so ist die Wahrscheinlichkeit für eine positive Diagnose sehr groß. Bei sporadischen Fällen ohne die obigen unterstützenden Angaben ist die Diagnose ein schwieriges Problem, das erst in den Laboratoriumsuntersuchungen die gesuchte Lösung findet und zwar entweder durch den Nachweis des Parasiten oder durch serologische Reaktionen. Die mikroskopische Untersuchung des Blutes sowohl in frischen wie in gefärbten Präparaten ergibt wegen der Spärlichkeit der Parasiten stets negative Resultate. Es ist nötig, größere Blutmengen (10–20 ccm) den geeignetsten Versuchstieren (Meerschweinchen und junge Hunde) einzuspritzen. In diesen erscheint das Trypanosom erst spät, etwa 30 Tage oder mehr nach der Überimpfung. Außerdem kann, wie bereits erwähnt wurde, durch Zentrifugieren eine gewisse Anreicherung des zu überimpfenden Blutes erreicht werden.

Eine andere Methode des Parasitennachweises ist die sogenannte Xenodiagnose, die darin besteht, daß aus dem Ei im Laboratorium gezüchtete Triatomen bei dem Kranken angesetzt werden und einige Zeit später auf das Vorhandensein von Entwicklungsformen des Parasiten in seinem Magendarmkanal untersucht wird. Das erste Verfahren ist einfacher und sicherer.

Auch die Komplementbindungsreaktion findet bei der Diagnose der amerikanischen Trypanosomenkrankheit ihre Anwendung. Als Antigen verwendet man einen

wässerigen Extrakt mit Glycerinzusatz aus Herz und Milz von stark infizierten Versuchstieren. Die Methodik ist sonst die übliche. Die Reaktion ist eine spezifische. Sie fällt bei Lues, Frambösie, Leishmaniose und Malaria negativ aus. Bei der Schlafkrankheit hat sie noch nicht versucht werden können.

Bei den chronischen Fällen unserer amerikanischen Trypanosomkrankheit erhält man mit diesem Verfahren in 86% der Fälle positive Resultate. Diese Reaktion ist deshalb für die Diagnose der chronischen Fälle recht brauchbar, während sie sich im akuten Stadium als weniger zuverlässig erweist. Nach dem Verschwinden der akuten Erscheinungen fällt dann die Reaktion regelmäßig positiv aus. So ersetzt die Komplementbindung den direkten Parasitennachweis, wo er, wie bei den chronischen Fällen, manchmal versagt.

Das Antigen wird folgendermaßen hergestellt:

Herz- und Milzbrei . . . . .	1 Teil
Aqua dest. mit 0,5% Karbol . . . . .	2 Teile
Reines Glycerin . . . . .	1 Teil

Gut mischend und schüttelnd 3 Tage stehen lassen bei Zimmertemperatur. Durch Gaze oder grobes Filtrierpapier filtrieren. Das Antigen wird dann geprüft und für die Versuche die Hälfte der minimalen Hemmungsdosis genommen. Dieses Antigen ist nicht haltbar. Die Zeit seiner Brauchbarkeit beträgt durchschnittlich 1 Monat. Nur Organe, die nach mikroskopischer Untersuchung (Ausstrich) als reich an Parasiten befunden werden, dürfen für die Herstellung des Extraktes Verwendung finden.

### Behandlung.

Irgendein spezifisches Heilmittel gegen die Infektion mit *Trypanosoma cruzi* ist bis jetzt nicht bekannt. Alle die zahlreichen in dieser Richtung sich bewegenden Versuche, welche im Institut OSWALDO CRUZ zu Rio de Janeiro bei künstlicher und natürlicher Infektion angestellt worden sind, waren erfolglos.

Die Arsenobenzolverbindungen sind auf die Blutflagellaten kaum von Einfluß, eine sterilisierende Wirkung auf die in den Geweben befindlichen Krankheitserreger fehlt völlig. Wir können annehmen, daß die Lagerung der Gewebsschmarotzer, wie z. B. auch der Leishmanien, im Innern anatomischer Elemente ein bedeutsames Hindernis für die Einwirkung von Arzneimitteln darstellt. Die Arbeiten zur Auffindung eines spezifischen Medikaments gegen die amerikanische Trypanosomenkrankheit werden natürlich fortgesetzt.

### Pathologische Anatomie.

Die bisher gewonnenen Erfahrungen auf dem Gebiet der pathologischen Anatomie der Chagaskrankheit, so außerordentlich wichtig und interessant sie auch sind, genügen wegen der geringen Anzahl der untersuchten Fälle noch nicht, um alle umstrittenen Fragen, besonders in bezug auf die chronischen Formen, zu beantworten.

Die Frage, ob einige oder alle bei den zu dieser Krankheit gerechneten Fällen gefundenen Veränderungen wirklich durch die Trypanosomeninfektion hervorgerufen sind, oder ob manche derselben auf andere Ursachen zurückgeführt werden können, kann einstweilen noch nicht mit Sicherheit beantwortet werden.

Hier wie im klinischen Teil muß die akute Infektion mit dem *Trypanosoma cruzi* von den chronischen Formen der Krankheit scharf getrennt werden.

Die akute Form ist eine pathologisch-anatomisch scharf charakterisierte allgemeine Infektionskrankheit, bei welcher die mit dem spezifischen Erreger in Zusammenhang stehenden Läsionen den Hauptbefund darstellen. Bei den chronischen Formen dagegen sind Ursache und Wirkung nicht so leicht und nicht immer erkenn-

bar. Wir werden uns deshalb auf die Beschreibung der bisher bei den zu letzteren Formen zugerechneten Fällen gefundenen krankhaften Veränderungen beschränken und bezüglich ihrer Beziehungen zu den klinischen Erscheinungen auf den entsprechenden Abschnitt hinweisen.

Unsere Erfahrung über die akute Chagaskrankheit beruht auf fünf bis jetzt vorgenommenen Obduktionen. Es handelte sich bei allen Fällen um kleine Kinder, die nach kurzem Krankheitsverlauf, bei welchem der Erreger im Blute nachgewiesen wurde, starben: 1. A. 4 Monate alt, Krankheitsdauer 15 Tage. 2. D. 3 Monate alt, Krankheitsdauer 14 Tage. 3. P. Alter 7 Monate, Krankheitsdauer 17 Tage. 4. P. Alter 20 Monate, Krankheitsdauer 3 Monate. 5. G. Alter 8 Monate.

Bei allen diesen Fällen waren die erhobenen Obduktionsbefunde ziemlich gleich, so daß eine zusammenfassende übersichtliche Beschreibung derselben als typisches Bild der makroskopisch erkennbaren pathologisch-anatomischen Veränderungen der akuten Form der Chagaskrankheit gelten darf.

Bei der äußeren Besichtigung fällt zuerst eine allgemeine oder auf bestimmte Körperteile beschränkte eigentümliche Schwellung der Haut auf, die sich fest und elastisch anfühlt. Beim Falle 3 wurde jedoch dieses Ödem vermißt. Mit Ausnahme eines Falles mit leicht ikterischer Verfärbung der Haut und Augenbindehaut wurden niemals Zeichen von Ikterus beobachtet. Bei allen Fällen waren die Lymphdrüsen deutlich fühlbar und erwiesen sich bei der Obduktion als vergrößert. Nicht nur die Axillar-, Zervikal- und Inguinaldrüsen sondern auch die des Bauches und der Brust hatten, die einen mehr, die anderen weniger, an Umfang zugenommen.

Stets wurden in der Bauch- und Brusthöhle und im Herzbeutel erhebliche Flüssigkeitsmengen gefunden. Sie war klar und leicht gelbgrünlich. Das subkutane Fettgewebe wurde bei einem Fall als orangegelb mit öartigem fast gelatinösem Aussehen beschrieben. Die Muskulatur ist feucht und rot.

Das Herz ist vergrößert und teilweise erweitert. Diese Zunahme scheint vorwiegend auf Kosten der linken Hälfte zu geschehen. Abgesehen von einigen punktförmigen subepikardialen Hämorrhagien findet man weder im Epikard noch im Endokard irgendwelche Läsionen. Ebenso wenig bieten die Klappen und Gefäße irgendeine Veränderung. Die Herzmuskulatur hat eine rote und trübe Farbe und fühlt sich fest an. Herdförmige Veränderungen sind makroskopisch nicht erkennbar.

In den Lungen wurden außer einigen subpleuralen punktförmigen Blutungen und Stauungserscheinungen mit etwas Ödem in den tiefer liegenden Teilen keine nennenswerten Befunde erhoben. Bei allen Fällen wurde eine erhebliche Hyperämie und Vergrößerung der Schilddrüse festgestellt.

Die Leber überragt den Rippenbogen um mehrere Zentimeter, fällt durch ihre gelbliche Farbe auf und wurde deshalb von CHAGAS mit der Gelbfieberleber verglichen. Das Organ ist stets sichtbar vergrößert ( $14 \times 8 \times 5$  cm bei einem 8 Monate alten Kind) und von fester Konsistenz. Die Lebersubstanz, die auf der glatten Schnittfläche eine vorwiegend gelbliche Farbe mit roter Punktierung aufweist, ist brüchig. Die Läppchenzeichnung auf der Schnittfläche ist teilweise undeutlich, manchmal aber gut erkennbar. Die Gallenblase ist mehr oder weniger voll gelbgrüner Galle.

Die Milz war stets dunkelrot, vergrößert ( $8 \times 4,5 \times 2$  cm bei einem 8 Monate alten Kind) und von ziemlich fester Konsistenz. Die Schnittfläche ist glatt, die Pulpa nicht leicht abstreifbar. Die Follikel treten deutlich, das Gerüst wenig hervor. Die Nieren und Nebennieren bieten keine makroskopisch sichtbare Veränderung dar. Auch das Pankreas, die Harnblase und Genitalorgane zeigen keine Besonderheit. Das Knochenmark des Femurs ist rot. Der Magendarmkanal

weicht in der Regel nur durch die Schwellung der Mesenterialdrüsen von seinem normalen Aussehen ab.

Abgesehen von einer stärkeren Blutfülle und manchmal punktförmigen Blutungen in der Gehirns substanz wurden keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen im Zentralnervensystem gefunden.

#### Histopathologie.

Die ersten und grundlegenden Untersuchungen über die Ansiedlung des Schizotrypanum im Gewebe und die dadurch verursachten Veränderungen verdanken wie GASPAR VIANNA, dem so früh verstorbenen hervorragenden Mitglied des Instituto Oswaldo Cruz. Das Eindringen des Trypanosoms in Gewebszellen und dessen Umwandlung in Leishmaniaformen war jedoch bereits von HARTMANN an Ausstrichpräparaten beobachtet worden.

Den histologischen Untersuchungen von VIANNA folgten diejenigen, die ROCHA LIMA in Hamburg an Versuchstieren bei den gemeinsam mit M. MAYER unternommenen Experimenten ausführte, und bald darauf die wertvollen Beiträge von MARGAINOS TORRES, NOVAES, PINHEIRO CHAGAS und anderen.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß die Parasiten im Gewebe der Versuchstiere sich in gleicher Weise wie beim Menschen verhalten. Es mögen zwar Abweichungen in der Häufigkeit, der Lokalisation und im Grade der von den Parasiten hervorgerufenen Läsionen vorkommen, der Grundvorgang und die daraus entstehenden Veränderungen beim Menschen und Säugetieren stimmen aber im wesentlichen vollkommen überein. Die dabei gewonnenen Erfahrungen ergänzen sich zu einem einheitlichen Gesamtbilde.

Charakteristisch für die amerikanische Trypanosomkrankheit ist nur das Vorhandensein von Entwicklungsformen des Schizotrypanums innerhalb von Gewebszellen. Für die Feststellung dieses pathognomonischen Befundes ist es notwendig, daß zuerst Parasiten im Gewebe gefunden und dann, daß dieselben als *Schizotrypanum cruzi* erkannt werden.

Wir finden die Krankheitserreger innerhalb von Gewebszellen in der großen Mehrzahl der Fundorte als einen Haufen abgerundeter, geißelloser leishmaniaähnlicher Gebilde, die sich vielfach im Zustand der Teilung, und zwar der Zweiteilung, befinden. Daraus schließen wir, daß in der Regel je ein Trypanosom in die befallenen Zellen eindringt, sich dort zu einer Leishmaniaform abrundet und entgeißelt und sich dann durch wiederholte Zweiteilungen vermehrt, wobei die sich so vermehrenden Parasiten an Ort und Stelle verbleiben und Haufen bilden, die sich in ihrer Gestalt der Umgebung mehr oder weniger anpassen (Taf. IV Abb. 1 u. 2). Diese runden, geißellosen Parasiten sind zwar innerhalb einer und derselben Kolonie gleich groß, aber man kann unter den Kolonien solche mit kleinen und andere mit doppelt so großen Parasiten finden. Letztere sind bedeutend zahlreicher und können nur wenige oder viele Parasiten enthalten, während die Kolonien von kleineren Parasiten seltener und nur mit vielen Parasiten gefunden werden.

Dieser Befund spricht dafür, daß die in die Zellen eingedrungenen und abgerundeten Trypanosomen eine bestimmte Größe erreichen, die sie ungeachtet der Zahl der Teilungen während des ganzen Vermehrungsprozesses bewahren. Nur am Schluß, bei der letzten Zweiteilung, wenn diese runden Formen sich wieder in Trypanosomen umwandeln sollen, wachsen die kleineren, aus der Teilung entstehenden Leishmaniaformen nicht mehr zu der bisherigen Größe heran, sondern bleiben zunächst klein und wandeln sich dann in Trypanosomen um.

Dementsprechend findet man nicht selten, aber spärlich im Vergleich zu den aus runden Parasiten bestehenden Kolonien, andere, aber stets aus zahlreichen



Parasiten gebildete und den ersteren sonst vollkommen entsprechende Nester, die aber ausschließlich Parasiten mit Trypanosomengestalt enthalten (Taf. IV Abb. 5). Die spärliche Zahl dieser Kolonien und die Tatsache, daß sie sonst auch durch die Menge der Parasiten den am Ende der Entwicklung stehenden Ansiedlungen von Leishmaniaformen entsprechen, führen zu der Überzeugung, daß in der Tat die Kolonien von kleinen Leishmaniaformen sich, bevor die Parasiten die Zellen verlassen, um in das Blut einzudringen, in einen Haufen Trypanosomenformen umwandeln und daß im Vergleich zur Vermehrungszeit der Leishmaniaformen die Umwandlung der Trypanosomen und das Verbleiben dieser in den Gewebszellen nur eine kurze Zeit dauert. Die Entwicklung aller zu einer Kolonie gehörender Parasiten geht stets gleichzeitig vor sich, denn fast ausnahmslos haben alle Parasiten einer Kolonie dieselbe Größe und Form. Ob die Parasiten die Zellen verlassen oder von ihnen abgestoßen werden können, bevor sie diese Umwandlung in Trypanosomenformen durchgemacht haben, sich also außerhalb der Zellen weiter zu entwickeln vermögen, ist nicht bekannt. Scheinbar ist es nicht der Fall, denn die Leishmaniaformen werden niemals außerhalb der Gewebszellen gefunden. Andererseits könnte vielleicht die Seltenheit der Trypanosomenformen im Gewebe, wo sie fast nur in der Muskulatur gefunden werden, dafür sprechen.

Die Ansiedlungen der Krankheitserreger im Gewebe erwecken den Eindruck von kleinen Zysten ohne Membran, in welchen die Parasiten dicht und unmittelbar nebeneinander gepreßt liegen. Die Gestalt und Größe dieser Pseudozysten passen sich der Größe und Gestalt der sie beherbergenden Zelle oder Muskelfaser an (vgl. Taf. IV Abb. 2, 4 u. 5).

Bei schwacher Vergrößerung fallen sie als feinpunktierte Gebilde innerhalb der Gewebs Elemente auf. Sie erinnern sehr an die sogenannten MISCHEr'schen Schläuche der Sarkosporidiose. Bei stärkerer Vergrößerung ist die typische Struktur der einzelnen Parasiten mit rundem, großem Kern und kleinerem, stäbchenförmigem Mikronukleus (Blepharoplast) innerhalb eines hellen, meistens runden oder ovalen Protoplasmaleibes leicht erkennbar. Eine besondere Färbungs- und Konservierungsmethode ist dazu nicht nötig. Am wenigsten schrumpfen sie bei der Färbung im ZENKER'schen Gemisch zusammen, doch nur mit Sublimatfixierung erzielt man mit Sicherheit gute Romanowskyfärbungen mit der Giemsa-Lösung. Für die Erkennung der Parasiten genügt aber die Färbung Hämatoxylin-Eosin vollkommen.

Als Prädilektionsstelle für die Ansiedlung der Parasiten dient sowohl bei Menschen wie bei den Versuchstieren das quergestreifte Muskelgewebe und zwar sowohl die Skelettmuskeln wie die Herzmuskulatur. An zweiter Stelle kommen die Retikuloendothelien, die Gliazellen und bei Tieren die Fettzellen. Auch die glatte Muskulatur, das Bindegewebe, Drüsenepithelien wie Hoden-, Leber-, Nebennieren-, Schilddrüsenzellen und sogar Knorpel und Epidermiszellen können als Brutstätte des Trypanosoms dienen, doch handelt es sich hier offenbar sowohl bei Menschen wie bei Versuchstieren meistens um verhältnismäßig seltene Befunde.

Bei den Untersuchungen, welche die Befunde von G. VIANNA ergänzten und erweiterten, hatte ich feststellen können, daß bei einer und derselben Tierart, trotz gleichen Infektionsweges und gleicher klinischer Erscheinungen die Verteilung des Parasiten im Körper sehr verschieden sein kann. Für eine Gesetzmäßigkeit der Parasitenverteilung und der Beziehungen dieser zu den klinischen Erscheinungen sprechen weder diese bei Tieren erhobenen Befunde, noch unsere, allerdings noch lange nicht ausreichende Erfahrung bei menschlichen Obduktionen.

Von allergrößter und allgemeiner Bedeutung für die Pathologie der Chagas-Krankheit dürfte die Feststellung sein, daß die Zellen das Eindringen der Parasiten und deren Vermehrung in ihrem Leibe ohne Zeichen von

712

C. CHAGAS, E. VILLELA und H. DA ROCHA LIMA.

Reaktion oder Entartung vertragen können, obwohl der innere Druck der wachsenden Parasitenherde eine Verminderung des Protoplasmas oder der Muskelfasern vielfach zur Folge hat.

Diese zuerst von mir auf Grund der Untersuchung von Tiermaterial vertretene Auffassung fand ich bei der nachträglichen Untersuchung des im Instituto Oswaldo Cruz von CHAGAS gesammelten menschlichen Sektionsmaterials bestätigt. Es scheint mir nach wie vor notwendig, bei den pathologisch-anatomischen und pathogenetischen Betrachtungen der Krankheit die Ansiedlung von Parasiten von den etwaigen dadurch hervorgerufenen Gewebsschädigungen scharf zu trennen. Das Fehlen jeglicher Reaktion oder Degeneration bei den meisten befallenen Zellen schließt an und für sich die Möglichkeit nicht aus, daß an den betreffenden Stellen die Schädigung zwar noch nicht sichtbar, aber schon in Entstehung begriffen ist. Dieses ist offenbar von VIANNA angenommen worden, der zwar die parasitenhaltigen Zellen ohne Läsionen beschrieben, aber die Unschädlichkeit der sich normal entwickelnden Parasiten nicht anerkannt hat. Aus seinen und anderen Veröffentlichungen über diese Krankheit geht hervor, daß entweder die Ansiedlung von Parasiten an und für sich als Gewebsschädigung aufgefaßt wurde, oder angenommen wurde, mindestens seien die Stellen erkennbar, wo die Organveränderungen zu erwarten sind; so daß der Nachweis von Parasiten im Gewebe mit dem Nachweise von Organschädigungen gleichgestellt werden könne.

Gegen diese Auffassung spricht aber die Tatsache, daß vielfach Parasitenhaufen in verschiedenen Entwicklungsstadien ohne Schädigungen irgendwelcher Art in den Zellen und Fasern verschiedener Organe (besonders zahlreich in der Skelettmuskulatur) gefunden werden und daß oft nirgendwo sonst in diesen Organen, eine, sei es auch nur herdformige, Veränderung angetroffen wird. Diese erst würde uns die Annahme erlauben, daß, wie VIANNA es sich dachte, die Parasiten am Schluß ihrer Entwicklung die von ihnen besetzten Stellen verlassen und daß dann dort statt einer glatten *restitutio ad integrum* eine Schädigung in die Erscheinung tritt. Da die Parasitenkolonien in ganz verschiedenen Entwicklungsstadien in einem und demselben Organ gefunden werden, müßte man, wenn krankhafte Veränderungen stets der Ansiedlung von Parasiten folgten, sie mindestens an den verlassenen Brutstätten finden. Das Vorkommen von herdförmigen Entzündungen an und in den Parasitennestern ist als eine solche notwendige Folgeerscheinung der Ansiedlung aufgefaßt worden, was aber, wie aus den folgenden Ausführungen zu ersehen ist, unzutreffend sein dürfte.

Nachdem gezeigt wurde, daß vielfach die Ansiedlungen der Parasiten im Gewebe unabhängig von Läsionen, Reaktionen oder degenerativen Veränderungen verlaufen, können wir uns zu dem zweiten Hauptgegenstand der Chagaskrankheit wenden, nämlich der herdförmigen Entzündung in verschiedenen Organen, vornehmlich aber im Herzen und Zentralnervensystem, die im Anschluß an die Parasitenansiedlung, aber offenbar nur unter gewissen Bedingungen, entstehen.

Die Parasitenkolonien schädigen unter gewissen Umständen das Gewebe, in dem sie sich ansiedeln und rufen eine Ansammlung von Entzündungszellen herbei, die entweder die durch die Zerstörung der Gewebszellen entstehende Lücke ausfüllen und manchmal vergrößern, wie es im Herzmuskel die Regel ist, oder sich um die geschädigten Gewebs-elemente anhäufen, wie es im Gehirn zu geschehen pflegt. Welcher der Umstand ist, der die an sich unschädliche Parasitenbildung in eine zu solchem Entzündungsherde führende Noxe umwandelt, ergibt sich aus der systematischen histologischen Untersuchung dieser Läsionen. Wenn auch in vielen dieser Entzündungsherde nichts mehr nachgewiesen werden kann, was auf ihre Ursache hinweist, so finden wir in einer beträchtlichen Anzahl derselben Parasiten, und zwar

nicht mehr von normaler Gestalt und Größe, sondern offenbar geschädigte, kleine, undeutlich, mit pyknotischen geschrumpften Kernen und unsichtbarem Protoplasma, zwischen den Entzündungszellen verstreut. Nur geschädigte und zerstörte Parasiten werden in Zusammenhang mit den Entzündungsherden gefunden. Daher liegt es nahe, anzunehmen, daß die Parasiten, die unter normalen Umständen sich ohne Schaden für die Zellen in ihrem Protoplasmaleib entwickeln können, in höchstem Grade schädlich für die Wirtszellen und als Entzündungsreiz für die Umgebung wirken, wenn sie beschädigt oder zerstört werden.

Die Annahme, daß das *Schizotrypanum cruzi* nur durch Stoffe schädlich wirkt, die erst bei der Zerstörung der Parasiten frei werden, ist die aus diesen Befunden sich ungezwungen ergebende Schlußfolgerung, die außerdem mit den Erfahrungen bei anderen Protozoen in Übereinstimmung steht.

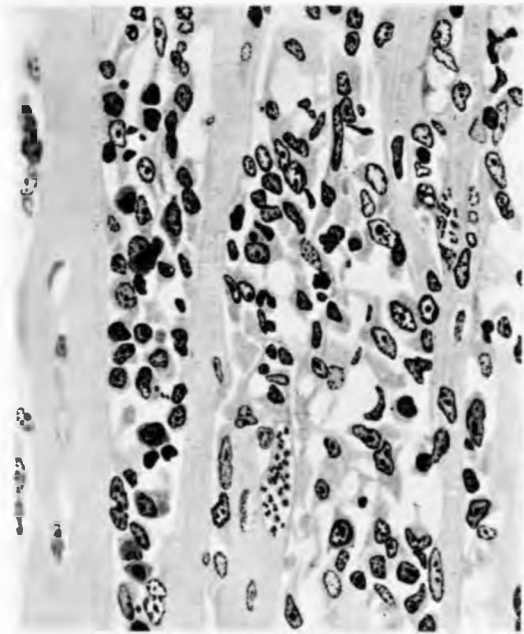
Außer diesen herdförmigen kommen bei der Chagaskrankheit diffuse Entzündungserscheinungen vor, die in keinem direkten Zusammenhang mit der Ansiedlung von Parasiten stehen, sondern als Folgeerscheinung einer im Blute kreisenden Noxe zu betrachten sind.

Die histopathologische Untersuchung der Chagaskrankheit hat sich also zunächst mit den drei wichtigsten Erscheinungen — Parasitenansiedlung, Entzündungsherde und diffuse Entzündung — und dann mit den übrigen Veränderungen zu beschäftigen.

**Herz.** Bei der akuten Form der Chagaskrankheit ist das Herz dasjenige Organ, das bei allen bisher untersuchten Fällen ständig ausgedehnte histologische Veränderungen aufweist. Schon bei der Betrachtung bei schwacher Vergrößerung fällt der außerordentliche Kernreichtum des interstitiellen Gewebes auf. Die starken Vergrößerungen lassen ohne Schwierigkeit die Parasitenhaufen in den Muskelfasern erkennen. Die Zahl der herdförmigen Entzündungsstellen ist dagegen nicht immer gleich groß (Fig. 333).

Die Parasiten werden fast ausschließlich innerhalb meistens spindelförmig gestalteter zystenähnlicher Räume in der Mitte der Muskelsegmente gefunden, umgeben von den durch das Wachstum derselben verdrängten Fibrillen. Im Anfangsstadium liegen die ersten Parasiten neben dem Kern, dann vergrößern sich die Kolonien mehr der Länge als der Breite nach und bilden längliche Spindeln oder Schläuche, die nach M. TORRES bis  $84 \mu$  lang werden können, aber durchschnittlich nur etwa  $11 \mu$  breit sind. Die Parasitenkolonien liegen ausschließlich im undifferen-

Fig. 333.



Myokarditis bei akuter Chagas-Krankheit (Zeichnung nach MAYER u. ROCHA LIMA).

zierten Plasma und schieben bei ihrem Wachstum die Muskelfibrillen nach der Peripherie, so daß diese schließlich gegen das Sarkolemm gedrückt werden. Entgegen den Angaben von G. VIANNA und von mir werden nach M. TORRES die Fibrillen nicht durch den Druck zerstört, sondern nur verschoben, wobei die COHNHEIM'schen Felder verschwinden, aber die Fibrillen erkennbar bleiben. Nur die KRAUSE'schen Membranen werden nach M. TORRES zerstört. Eine die Parasitenhaufen umgebende Membran wurde von keinem Untersucher festgestellt. Es kann deshalb dabei nicht von Zysten, sondern höchstens von Pseudozysten die Rede sein. Die Wand dieser Pseudozysten besteht aus auseinandergedrängten Muskelfibrillen. Häufig findet man zwischen den Parasiten noch einige Faserbündel, die den Raum in zwei oder mehrere kleine einteilen. Diese Fibrillen besitzen durchaus normale Streifung und Struktur.

Auch die Kerne der Muskelfasern behalten ihre normale Größe, Struktur und Färbbarkeit, selbst wenn sie von den wachsenden Parasitenhaufen eingedrückt sind oder wie eine Kappe auf deren Spitze aufsitzen (Fig. 316b).

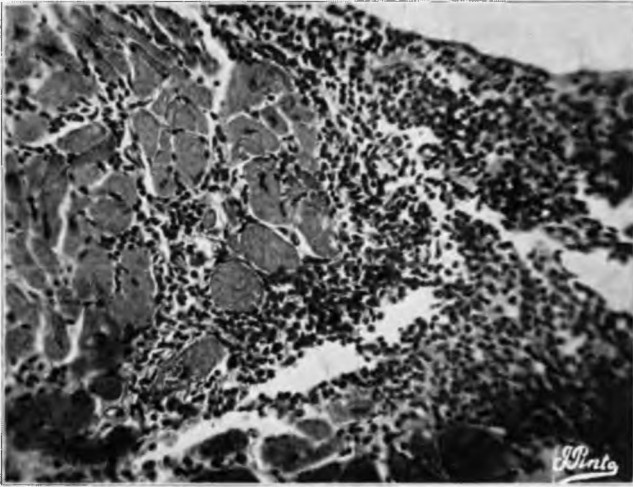
In welcher Weise die wieder die Trypanosomform erlangenden Parasiten schließlich ihre Brutstätte in den Herzmuskelfasern verlassen, um in das Blut zu gelangen, konnte noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden. VIANNA vertrat die Ansicht, daß durch Platzen der Sarkolemmembran die in den Muskelfasern angehäuften Parasiten in die Blutbahn entleert werden. Meine Erfahrungen sprechen dagegen für die Annahme, daß die Parasiten die Zellen so verlassen wie sie eingedrungen sind, d. h. durch Eigenbewegung ohne wesentliche Spuren zu hinterlassen. Dafür spricht auch der häufige Fund von Trypanosomen zwischen den Muskelfibrillen in der Umgebung von reifen Parasitenherden.

Irgendwelche Beziehungen zwischen fertigen gezeißelten Parasiten und Veränderungen im Herzmuskel konnten nicht nachgewiesen werden. In den herdförmigen entzündlichen Lücken in den Muskelfasern findet man in der Regel entweder keine oder nur runde Parasiten und deren Trümmer. Ihre Zahl steht in keiner Beziehung zu der Zahl der im Endstadium befindlichen Parasitenhaufen. Es besteht also kein Grund, zwischen der Auswanderung der fertigen Krankheitserreger und den herdförmigen entzündlichen Vorgängen eine kausale Beziehung anzunehmen. Diese Entzündungsherde stellen runde zylindrische oder elliptische Unterbrechungen einzelner oder mehrerer Fasern dar, die schon bei schwacher Vergrößerung durch die große Anhäufung von dunklen Kernen und Kerntümmern leicht zu erkennen sind. Der am häufigsten vertretene Zellentypus dieser Herde ist neben Fibroblasten der gelapptkernige Makrophage, der nach der Mitte zu immer mehr abgerundet erscheint. Hier findet man im Protoplasma zahlreiche Zelltrümmer, die mindestens zum Teil von phagozytierten Parasiten herkommen, denn häufig sind runde Parasiten ebenso in diesen wie innerhalb der polymorphkernigen Leukozyten solcher Herde deutlich erkennbar. Mehr oder weniger veränderte Parasiten werden auch häufig zwischen den Zellen gefunden, so daß kein Zweifel bestehen kann, daß derartige Herde in einer der oben erwähnten Ansiedlung von Parasiten in den Muskelfasern ihren Ursprung haben. In der Regel sind die an diese Entzündungsherde angrenzenden Muskelfasern unverändert. Doch findet man manchmal in ihrer unmittelbaren Nähe einen Verlust der Querstreifung oder hyaline Umwandlung der Muskelsubstanz.

Als dritter und offenbar wichtigster Befund ist eine ziemlich allgemeine, über die ganze Herzmuskulatur verbreitete, vornehmlich durch starke Vermehrung der Zellen zwischen den Fasern gekennzeichnete interstitielle Entzündung zu erwähnen. Ob alle diese Zellen unter den Begriff Fibroblasten fallen, oder vielmehr als gewucherte Retikuloendothelien aufzufassen sind, mag dahingestellt bleiben. Dagegen besteht keine Veranlassung einen myogenen Ursprung im Sinne SALTIKOWS und ANITSCHKOWS anzunehmen (Fig. 334).

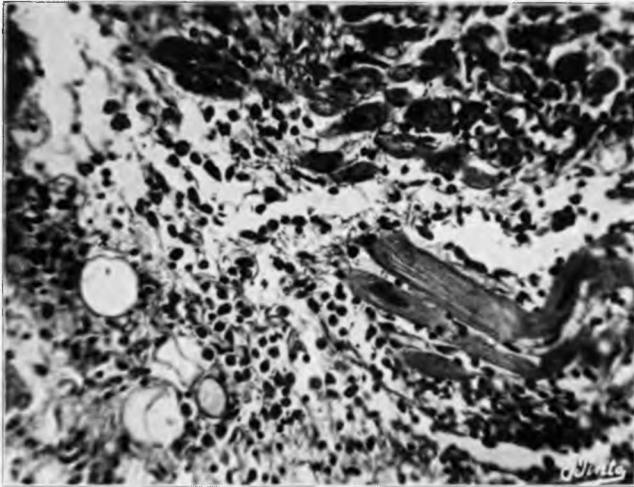
Zu den polyblastischen Elementen gesellen sich vielfach, jedoch in geringer Anzahl einkernige Zellen mit allen den morphologischen und färberischen Merkmalen der Plasmazellen und der Lymphozyten. Auch andere weiße Blutzellen sind vielfach

Fig. 334.



Linke Ventrikel-Vorder-Herzwand. Chronische Myokarditis. Subendokardialer Entzündungsherd. vertreten. Parasiten in diesem entzündlichen interstitiellen Gewebe sind sehr selten und dann nur innerhalb von Makrophagen vorhanden. Regressive Veränderungen an den Entzündungsstellen sind von keiner Seite gemeldet worden, dagegen werden Kernteilungen, insbesondere Mitosen, vielfach angetroffen (Fig. 335).

Fig. 335.



Hinterwand des rechten Vorhofs. Diffuse Myokarditis. Die Exsudatzellen sind in der Hauptsache Makrophagen und Plasmazellen. Einige Lymphozyten sind auch vorhanden. Derselbe Fall wie 334.

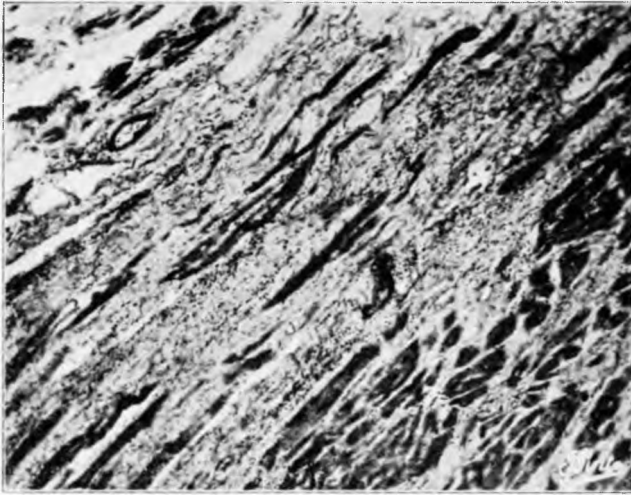
Die Herzveränderungen bei der akuten Form der Chagaskrankheit bestehen also in einer meistens hochgradigen diffusen interstitiellen

716

C. CHAGAS, E. VILLELA und H. DA ROCHA LIMA

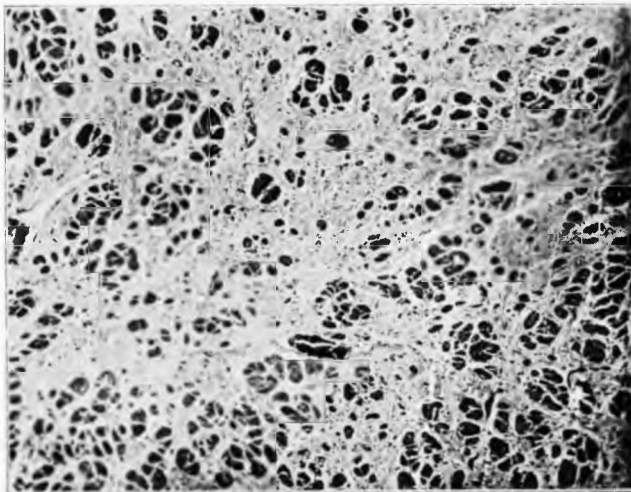
Entzündung mit verstreuten Parasitenhaufen in den Muskelfasern und in der Bildung von mehr oder weniger zahlreichen Entzündungs-herden an den Zerstörungsstellen der Muskulatur (Fig. 336 u. 337).

Fig. 336.



Vorderwand des linken Ventrikels. Derselbe Fall wie 334.

Fig. 337.



Chronische interstitielle Myokarditis mit hochgradiger Bindegewebsneubildung und Zerstörung von Muskelfasern. Derselbe Fall wie 334. Plötzlicher Tod nach Aurikularflimmern und multiformen ventrikulären Extrasystolen mit tiefer Deformation der elektrischen Ventrikularkomplexe.

Es sei noch auf die Veröffentlichung von MAGARINO TORRES hingewiesen, der in einzelnen Fällen und in geringem Umfang bald wachsartige Degeneration, bald

körnigen Zerfall und zuweilen auch Verfettung einzelner Muskelsegmente festgestellt hat.

**Skelettmuskulatur.** Neben dem Herzen gehören die übrigen quergestreiften Muskeln sowohl beim Menschen wie bei den Versuchstieren zu den häufigsten und wichtigsten Brutstätten des *Schizotrypanum cruzi*, das hier regelmäßiger noch als im Herzen spindelförmige Ansiedlungen in der Mitte der Faser zwischen den Fibrillen bildet, die bei schwacher Vergrößerung lebhaft an die MIESCHER'schen Schläuche erinnern. Die Parasiten können sich aber auch ausnahmsweise statt in der Mitte der Faser gleich unter dem Sarkolemm ansiedeln.

Im Gegensatz zu VIANNA konnte ich nirgends den Eindruck erhalten, daß die Parasiten allein durch die mechanische Wirkung ihrer Vermehrung sämtliche Fibrillen zerstören und den Sarkolemmenschlauch vollkommen ausfüllen, sondern glaube, daß die normale Entwicklung nur zu einer Verdrängung der Faser nach der Peripherie führt, wofür auch die spindelförmige Gestalt der Parasitenhaufen spricht. Die Muskelfaser wird nach meinen Beobachtungen erst zu einem Schlauch ohne Fibrillen, wenn die darin enthaltenen Parasiten geschädigt und dann durch offenbar freier werdende, sonst in ihren Leib eingeschlossene Stoffe die Muskelfibrillen angegriffen und zerstört werden, wodurch ein Entzündungsreiz ausgelöst wird. In dieser Weise und nicht als Folge des normalen Verlassens der Faser durch die zu Trypanosomen herangereiften Parasiten, kommen offenbar die Entzündungsherde in der Muskulatur zustande, die viel größer als die des Herzens werden können. In ihnen findet man in der Regel die gleichen zelligen Elemente, wie in den entsprechenden Veränderungen des Herzmuskels. Je nach dem Stadium, in welchem sich der Vorgang befindet, werden mehr fibroblastenähnliche oder mehr gelapptkernige Zellen gefunden. Parasiten, fast ausschließlich von der runden, unreifen Leishmaniaform, sind fast immer vorhanden und liegen, mehr oder weniger morphologisch verändert, vorwiegend im Innern von Phagozyten. Neben den mehr oder weniger degenerierten Parasiten findet man vielfach, sowohl frei wie innerhalb der Phagozyten, meistens die wachstartige Degeneration zeigenden Reste von Muskelsubstanz.

Der histologische Befund entspricht sonst im großen und ganzen dem beim Herzen. In der Regel sind die diffusen interstitiellen Entzündungserscheinungen der Skelettmuskulatur im Vergleich zur Zahl der von Parasiten befallenen Fasern viel geringer als im Herzen. Während in diesem die diffuse zellige Infiltration der Interstitien die beständigste und zuerst auffallende Erscheinung ist, beherrschen bei der übrigen Muskulatur die spindelförmigen Parasitenhaufen das Bild. Dazu gesellen sich die bald fast vollkommen fehlenden, bald zahlreichen herdförmigen Zerstörungs- und Entzündungserscheinungen einzelner Muskelfasern. Diese unterscheiden sich von denjenigen des Herzens erstens durch ihre Gestalt, die in der Regel zylindrisch ist und genau die Form und Größe der zerstörten Fasern wiedergibt, zweitens durch ihr kompaktes Aussehen infolge einer dichteren Anhäufung der in die Fasern eingedrungenen Entzündungszellen. Obwohl die Sarkolemmkerne stellenweise vermehrt sind, bleibt diese Teilnahme der Muskelzellen an den Entzündungserscheinungen in bescheidenen Grenzen.

Die Verteilung der Muskelveränderungen ist je nach dem Fall auch bei den Versuchstieren, sowohl qualitativ wie quantitativ, verschieden. Bald ist dieser, bald jener Muskel am stärksten von Parasiten befallen. Doch nicht die am stärksten befallenen weisen die höchstgradigen Veränderungen auf.

VIANNA, der zu früh dahingegangene einzige Untersucher der Muskulatur bei mehreren menschlichen Fällen, hinterließ nur die Mitteilung, daß er die Bein-, Arm- und Rückenmuskulatur stark befallen fand. Sein im Instituto Oswaldo Cruz aufbewahrtes Material gestattete keine Nachprüfung in dieser Hinsicht. Bei Tieren, wie

z. B. beim Affen, konnte ich erhebliche Unterschiede, sowohl zwischen verschiedenen Tieren, wie zwischen verschiedenen Muskeln eines und desselben Tieres, feststellen.

Während z. B. bei einem Affen der Bizeps zwar viele spindelförmige Parasitenkolonien enthielt, aber nur wenige Fasern geschädigt erschienen, überwogen in der Oberschenkelmuskulatur die herdförmig zelligen Entzündungen bei geringfügiger diffuser Infiltration und waren im *Musc. rect. abdom.* die ausgedehntesten Zerfallserscheinungen festzustellen. Die Muskelfasern waren hier nicht einfach durch die gewucherten Bindegewebszellen oder solche myogenen Ursprungs ersetzt, sondern durch eine aus Zellen-, Parasiten- und Muskelfasertrümmern zusammengesetzte Masse, in welcher man die einzelnen Elemente nicht immer gut unterscheiden konnte und wo besonders die zahllosen pyknotischen Kerne und die überall verstreuten, geschrumpften, in enormen Mengen vorhandenen runden Parasiten auffielen. Die Muskelsubstanz, wenn überhaupt noch erkennbar, war in Stücke zerrissen, schollig verklumpt oder körnig zerfallen. Der *Musc. pectoralis maj.* enthielt dagegen fast keine Parasitenherde, meist aber ausgedehnte diffuse Degenerationserscheinungen. Der größte Teil der Faser hatte mindestens die Querstreifung verloren, ein Teil war in Stücke zerrissen, viele andere waren körnig oder schollig zerfallen, andere wiederum atrophisch, färbten sich intensiv und boten ein homogenes Aussehen.

Über den Befund beim Meerschweinchen gibt VIANNA an, daß der *Psoas* und die Beinmuskeln stark befallen werden. Schon wenige Tage nach der Überimpfung von trypanosomenhaltigem Blute fand VIANNA bei diesen Versuchstieren die Muskeln krankhaft verändert.

Daß auch die glatte Muskulatur von den Parasiten aufgesucht wird, wurde bei meinen Untersuchungen (Magen-, Darm- und Arterienwand) von infizierten Affen festgestellt. Statt Parasitenhaufen zu bilden, reihen sich die sich vermehrenden Parasiten in den glatten Fasern hintereinander an.

Das Zentralnervensystem kommt beim Menschen als Sitz von Ansiedlungen und Veränderungen durch *Schizotrypanum cruzi* an zweiter Stelle nach der Muskulatur. Doch findet man hier nicht entfernt die gleichen Mengen von Parasiten wie in der Muskulatur. Die Parasiten von normaler Gestalt und in ungestörter Entwicklung werden nur innerhalb großer Zellen des Stützgewebes gefunden, wo sie jedoch viel kleinere Kolonien als in den Muskelfasern bilden.

Entsprechend den Beobachtungen im Muskelsystem kann man vielfach diese stark befallenen Zellen ohne jedes Zeichen einer Entartung treffen, oder sie sind der Mittelpunkt einer reaktiven Zellwucherung; und dann lassen die Parasiten vielfach eine Schädigung in bezug auf Form und Färbbarkeit erkennen, oder schließlich finden sich die Parasiten nicht mehr in der aus Entzündungsknötchen bestehenden kranken Stelle.

Im Gegensatz zu der von mir vertretenen Ansicht, daß die Zerstörung oder Schädigung der Parasiten die Ursache der Reizwirkung ist, kam VIANNA aus seiner Beobachtung, daß bei zunehmender Entzündung die Parasiten seltener wurden und meistens verschwanden, zu dem Schluß, daß der Krankheitserreger infolge der zunehmenden Entzündungserscheinungen an Ort und Stelle verschwindet.

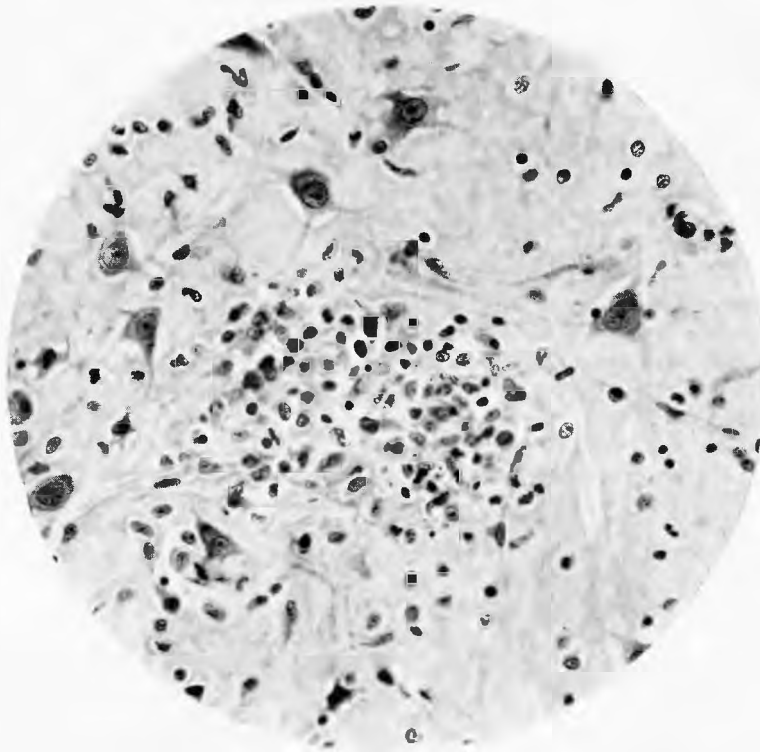
Die Parasitenansiedlungen und die Entzündungsknötchen werden in je nach dem Fall verschiedener Anzahl im ganzen Zentralnervensystem, sowohl in der weißen wie in der grauen Substanz, verstreut gefunden, ohne daß man einstweilen von einer Prädilektionsstelle sprechen kann.

Die von Parasiten befallenen Zellen gehören nach VIANNA, DÜRCK und CROWELL der Neuroglia an. VILLELA und TORRES kamen bei ihren Untersuchungen über die durch den neurotrophen Stamm aus dem Gürteltier im Nervensystem hervorgerufenen Veränderungen zu der Überzeugung, daß die meisten Parasiten im Innern von Zellen der Mikroglia, viele andere in Makrophagen des retikuloendothelialen Systems und nur ein kleinerer Teil in Makrogliazellen angetroffen werden.



Letztere brasilianische Forscher überzeugten sich von der Beteiligung des retikuloendothelialen Gewebes auf Grund der von den Beobachtungen VIANNA'S abweichenden Feststellung einer beständigen Nachbarschaft der Entzündungsherde zu kapillaren oder präkapillaren Gefäßen. Sie erkannten ferner die Zugehörigkeit der meisten Zellen zu der Mikroglia durch die Feststellung einer engen Beziehung zwischen den von Parasiten befallenen Zellen und den sich aus ihnen bildenden Fettkörnchenzellen, welche auch vielfach Parasiten enthalten und nach den Untersuchungen von RIO HORTEGA, METZ & SPATZ und PENFIELD als Mikrogliazellen aufzufassen sind (Fig. 338).

Fig. 338.



Chagaskrankheit. Gliogenes Zellknötchen im Nucleus lentiformis. Dichte epitheloide Aneinanderlagerung von polygonalen Gliazellen (nach DÜRCK).

In Ganglienzellen wurde niemals das Schizotrypanum gefunden. Selbst bei Ansiedlung des Parasiten in nächster Nachbarschaft dieser Zellen lassen sie keine Veränderung erkennen, es sei denn, daß sie in das Innere eines Entzündungsherdes geraten.

Die im Zentralnervensystem in den Vordergrund tretende Läsion ist die durch diese bereits oft genannten Entzündungsknötchen gekennzeichnete herdförmige Enzephalomyelitis. Derselben gesellen sich zuweilen leptomeningitische Vorgänge zu, die sich manchmal an den Gefäßscheiden entlang in das Gehirn fortsetzen können. Jedoch sind diese Veränderungen häufiger und ausgesprochener bei den Versuchstieren mit Enzephalomyelitis.

Der Bau der Entzündungsherde entspricht ihrem Wesen nach dem der Fleckfieber- und Malariaknötchen. Morphologisch stehen sie den Fleckfieberherden am nächsten. Diese Analogie spricht dafür, daß auch bei der Chagaskrankheit die Ansammlung von Zellen durch eine als Reiz wirkende schwere Schädigung der Gehirns substanz veranlaßt wird.

Wir haben gesehen, daß die Parasiten sich in Gehirnzellen entwickeln können, ohne irgend einen Reiz auszuüben, und müssen deshalb annehmen, daß gewisse Umstände eintreten müssen, damit die Parasiten den Entzündungsreiz bewirken. Da in den Knötchen die Parasiten in der Regel, wenn sie überhaupt noch vorhanden sind, vielfach geschädigt oder zerstört erscheinen, schließen wir daraus, daß diese Schädigung jener Umstand ist, der sie zu einem Entzündungsreiz werden läßt. Die Wucherung ist sowohl bei dieser wie bei den anderen, die gleichen Erscheinungen aufweisenden Krankheiten als eine defensive, die Schädigung umgebende und isolierende Reaktion aufzufassen.

Es handelt sich um eine mikroskopische, rundliche Ansammlung von meistens länglichen, mehr oder weniger dureinandergeflochtenen Zellen mit hellem, chromatinarmem, elliptischem oder unregelmäßig gestaltetem Kern. Zwischen diesen Zellen findet man auch solche mit dunklem eingekerbtem Kern und andere, wenn auch spärlich, von unbestimmtem lymphozytärem Typus. Oft liegen die Zellen in der Mitte weniger dicht als in der Peripherie. Eine ausgesprochene radiäre Anordnung wird selten beobachtet. Die Parasiten, wenn überhaupt vorhanden, gehören durchweg der runden Leishmaniaform an und liegen innerhalb von breitleibigen Zellen der zentralen Teile. Über die Herkunft dieser Zellen war bereits oben die Rede.

Außer diesen enzephalomeningitischen Erscheinungen wurden schon von VIANNA entzündliche Vorgänge an der weichen Hirnhaut und stellenweise auch in der Adventitialscheide der kleinen Gefäße beobachtet, die an ähnliche Veränderungen anderer Trypanosomkrankheiten erinnern. Diese vorwiegend aus Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen bestehende Infiltration der Hirnhaut und perivaskulären Räume ist weder beständig noch hochgradig. Die Plasmazellen scheinen verhältnismäßig weniger als bei anderen Trypanosomkrankheiten hervorzutreten. Bei den von VILLELA und TORRES mit dem neurotrophen Stamm geimpften Hunden traten die perivaskulären Vorgänge mehr hervor. Bei diesen Tieren werden, wie beim Menschen, die Ganglienzellen nicht befallen. Doch konnten diese Untersucher, ähnlich wie DÜRCK bei Malaria, Veränderungen und Zerstörung von PURKINJE'schen Zellen im Kleinhirn feststellen.

Leber. Die Ansiedlung von Parasiten in der Leber ist nur vereinzelt beobachtet worden und dürfte sowohl beim Menschen wie bei Tieren eine Ausnahmeerscheinung sein. Bei allen fünf obduzierten Fällen von akuter Chagaskrankheit hatte die gelbe Farbe der Leber ihre mikroskopische Erklärung in einer hochgradigen Verfettung der Parenchymzellen, vornehmlich in der äußeren Hälfte der Läppchen. Im Gegensatz zu der oft zum Vergleich herangezogenen Gelbfieberverfettung der Leber besteht die Ansammlung von Fett nicht, wie bei jener Krankheit, vorwiegend in Gestalt von zahlreichen kleinen Tropfen im Protoplasma der Leberzellen, sondern durchweg aus einzelnen großen Tropfen, die einen großen Teil des Zelleibes einnehmen und den gut erhaltenen und färbaren Kern gegen die Zellmembran drücken. Bei den Versuchstieren wird in der Regel diese Verfettung vermißt.

Milz. Mikroskopisch erscheint die Milz blutreich, manchmal etwas hyperplastisch, aber sonst nicht wesentlich verändert. Parasiten sind in der Regel keineswegs leicht in der Milz zu finden. Wenn sie nachweisbar sind, wie es bei Versuchstieren häufiger der Fall ist, sind sie so gut wie immer von rundlicher Leishmaniagegestalt und liegen in kleineren und größeren Haufen in retikuloendothelialen Zellen der Pulpa und der Follikel. In den Sinus der Milz, sowie auch in den Lymphdrüsen und zuweilen auch in der Leber kann man eine mehr oder weniger ausgesprochene Erythrophagozytose der abgerundeten Endothelien beobachten. Diese Zellen können

im Rahmen eines hochgradigen Sinuskatarrhs neben den meistens nicht sehr zahlreichen parasitenhaltigen Zellen und der Hyperplasie und Hyperämie der Lymphdrüsen die Hauptveränderungen dieser Organe darstellen.

Das Knochenmark ist, sowohl bei einem der untersuchten Kinder wie bei Versuchstieren, vorwiegend rot und bietet histologisch abgesehen von mehr oder weniger zahlreichen, unbeschädigten, parasitenhaltigen Retikulumzellen keine weiteren Besonderheiten dar.

Die Haut, das Binde- und Fettgewebe, die bei der Untersuchung der menschlichen Leiche scheinbar nicht besonders beachtet wurden, fand ich bei manchen Versuchstieren von Parasiten stark befallen. Besonders im Fettgewebe bei den Tieren, wo es aus feintropfigen Fettzellen besteht, konnte ich außer starker Ansiedlung von Schizotrypanum in verschiedenen Stadien seiner Entwicklung vielfach schwere degenerative Veränderungen beobachten, bei welchen das parallele Zugrundegehen der Parasiten und der befallenen Zellen in allen Stadien verfolgt werden konnte.

Über die Veränderungen der Schilddrüse liegen nur die Untersuchungsergebnisse von G. VIANNA vor, die folgendermaßen lauten:

„In akuten Fällen konstatiert man durch Palpation die Verhärtung der Drüse. Auf Schnitten findet man im Bindegewebe dieses Organs entzündete Stellen und in manchen Fällen eine sehr ausgesprochene Sklerose. Die Schilddrüsenbläschen erscheinen sehr verkleinert und einige zeigen selbst ein sehr reduziertes Lumen. Bei der sklerotischen Schilddrüse zeigen nur wenige Bläschen mittelgroße Höhlungen und die in ihrem Innern vorhandene Substanz ist oft in ihrer Färbbarkeit verändert.

In manchen Bläschen lösen sich zahlreiche Drüsenzellen ab und werden in der Kolloidsubstanz gefunden. Diese Tatsache beobachtet man leicht bei den Drüsen von Tieren, bei welchen die abgelösten Zellen stark degeneriert erscheinen. Die Epithelinseln, welche normalerweise zwischen den Schilddrüsenbläschen vorkommen, scheinen eine Vermehrung der Zellen zu erleiden. Diese Epithelmassen kommen reichlich zerstreut vor und erstrecken sich in vielen Bläschen über die ganze Oberfläche.

Bei chronischen Fällen trifft man sehr ausgedehnte fibröse Herde im Innern der Drüse und an manchen Stellen derselben sind die Entzündungsherde sehr ausgesprochen.

Viele dieser Herde zeigen Zysten von wechselnder Größe mit verschiedenem Inhalt: einige sind klein und kolloidhaltig, andere, jedoch viel größere, enthalten dieselbe Substanz, noch andere enthalten zwar Flüssigkeit, aber ihre Wandung ist ganz oder teilweise verkalkt.

Es gibt auch chronische Fälle, bei denen man keine Zystenbildung findet und die Drüse eine große Menge von intravesikulären Epithelien, Skleroseherden und kleinen veränderten Bläschen aufweist.“

Das allerdings quantitativ und qualitativ ungenügende Material von Menschen und Versuchstieren, welches ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, gestattet mir nur die Bestätigung, daß, wie bei anderen Organen auch in der Schilddrüse, obwohl in meinem Material spärlich und selten, Ansiedlungen von Parasiten und deren Begleiterscheinungen im interstitiellen Bindegewebe vorkommen können.

Auch bezüglich der bei anderen Drüsen vorkommenden Veränderungen verfügen wir nur über die von VIANNA hinterlassenen Mitteilungen, ohne die Möglichkeit sie nachprüfen, insbesondere über ihre Häufigkeit etwas aussagen zu können.

Die Nebenniere fand VIANNA vergrößert und mit sehr verbreiteter, mattweißer Markschiicht. In allen Schichten der Drüse wurden Veränderungen der Drüsenzellen und entzündliche Herde festgestellt. Parasiten in den Drüsenzellen wurden nur bei Versuchstieren gefunden.

Die Hoden und Nebenhoden wurden von VIANNA nur beim Meerschweinchen schwer erkrankt gefunden. Nicht nur Parasiten im Bindegewebe (offenbar in Histiozyten), in vielen Drüsenzellen, besonders in denen der Basalschicht, sogar im Sperma und Kopf von Spermatozoen, sondern auch ausgedehnte Veränderungen des Drüsen-

und Bindegewebes, darunter eine perikanalikuläre Wucherung, wurden von diesem Forscher eingehend beschrieben.

In den Ovarien wurden von ihm zwar keine Parasiten, aber in einem chronischen Fall und spärlich bei Versuchstieren Kolloidzysten gefunden. Auch entzündliches, sklerotisches Gewebe in der Umgebung dieser Zysten wird von VIANNA in seinen Mitteilungen erwähnt.

Diese vereinzeltten Beobachtungen zeigen uns nur, daß das *Schizotrypanum cruzi* sich in den verschiedensten Organen in kleineren oder größeren Mengen ansiedeln und dabei akute und subakute entzündliche Veränderungen hervorrufen kann.

Beim Menschen (kleinen Kindern) werden derartige Veränderungen nach den noch geringen vorliegenden Erfahrungen nur in der gestreiften Muskulatur und im Zentralnervensystem regelmäßig angetroffen. Ein ohne direkte Beziehung zu der Ansiedlung von Parasiten stehender Befund ist außerdem die Verfettung, vorwiegend der peripheren Hälfte der Leberläppchen.

Bezüglich der chronischen Formen der Chagaskrankheit gestatten die verstreuten und vereinzeltten Feststellungen noch keine zusammenfassende Übersicht und kein endgültiges Urteil über die Natur, Ausdehnung und Verteilung der durch die Krankheit hervorgerufenen Schädigungen. Im klinischen Teil finden sie auf Grund der von CHAGAS im Laufe der Jahre gewonnenen Erfahrung die vorläufig einzig mögliche Berücksichtigung. So beziehen sich die Textfiguren 334—337 auf die im Abschnitt über die Erkrankung des Herzens (Seite 689f.) angeführten Erkrankungen.

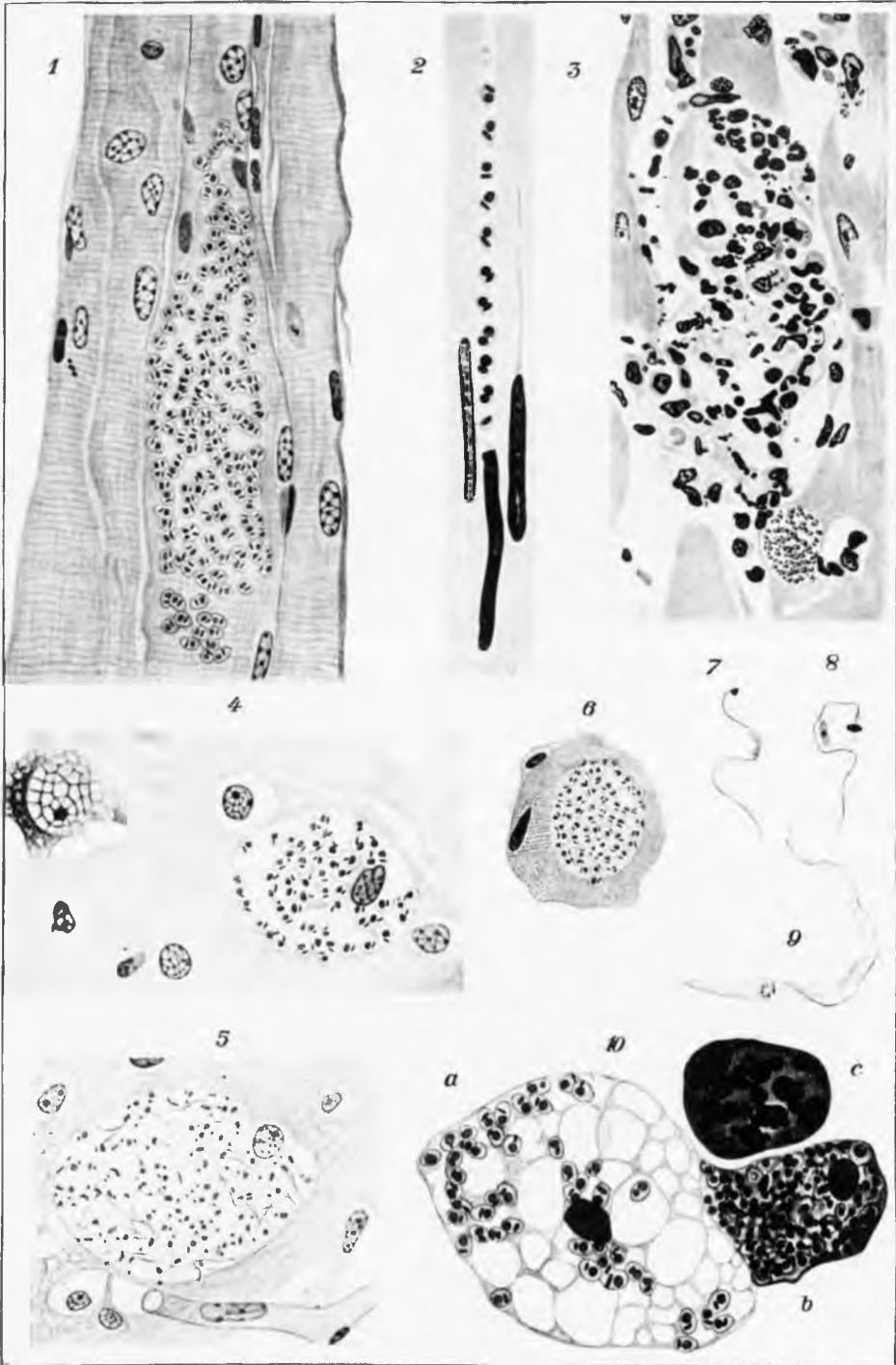
### Verhütung.

Die prophylaktischen Maßregeln gegen die amerikanische Trypanose müssen sich gegen die epidemiologischen Grundlagen der Krankheit richten. Wie schon mitgeteilt, ist *Triatoma megista*, der Überträger des *Trypanosoma cruzi*, ein im Hause lebendes Kerbtier und wird nur in menschlichen Wohnungen angetroffen, wo es sich aufhält und vermehrt. Um dort sein Dasein fristen zu können, muß dieser Blutsauger besondere Verhältnisse vorfinden, welche ihn vor den Nachstellungen des Menschen schützen. Daraus ergibt sich als erster Grundsatz der Bekämpfung des Parasiten die Vermeidung eines jeden ihm zusagenden Schlupfwinkels in den Wänden und Decken beim Häuserbau.

Im Herrschaftsgebiete der Seuche müssen daher alle Wände mit Kalk getüncht werden und dürfen keine Löcher, Spalten und Hohlräume aufweisen, in denen die

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel IV „Chagas-Krankheit“.

1. Längsschnitt eines quergestreiften Skelettmuskels mit abgerundeten leishmaniaähnlichen Formen von *Schizotrypanum cruzi*. Nach G. VIANNA.
2. Längsschnitt eines glatten Muskels der Darmwand mit Parasiten. Nach MAYER & ROCHA LIMA.
3. Entzündungsherd im Herzmuskel mit Zerstörung eines Segmentes. Zwischen den Entzündungszellen und in den großen einkernigen Phagozyten sind mehr oder weniger beschädigte runde Parasiten erkennbar. Unten eine Parasitenkolonie im normalen Muskelgewebe. Nach MAYER & ROCHA LIMA.
4. Abgerundete Form von *Schizotrypanum cruzi* in einer Neurogliazelle des Gehirns. Nach G. VIANNA.
5. Endstadium der intrazellulären Entwicklung. Trypanosomform des Parasiten in einer Neurogliazelle des Gehirns. Nach G. VIANNA.
6. Querschnitt einer quergestreiften Muskelfaser mit abgerundeten Parasiten. Nach G. VIANNA.
7. Männliche Flagellatenform des *Schizotrypanum cruzi* aus Affenblut. Nach CHAGAS.
8. Weibliche Flagellatenform des *Schizotrypanum cruzi* aus Affenblut. Nach CHAGAS.
9. Flagellatenform des *Schizotrypanum cruzi* im Hinterdarm der *Triatoma*. Nach CHAGAS.
10. Drei von Parasiten befallene Zellen des Fettgewebes eines Affen, drei verschiedene Stadien der Veränderung zeigend: a) normal gestaltete Parasiten zwischen den Fetttropfen im Protoplasma einer unveränderten Fettzelle. b) Parasiten und Zelle erheblich verändert: Schrumpfung, Pyknose, Zusammenballung. c) Endstadium: Nekrose mit kugelförmigen Chromatinresten. Nach MAYER & ROCHA LIMA.



*Triatoma* nisten könnte. Die einfachen Hütten, welche mehr Höhlen gleichen und undichte Wandungen mit zahlreichen unregelmäßigen Rissen und Spalten aufweisen, sind als Wohnungen strenge zu verbieten, denn in ihnen kann sich der „Barbier“ ins ungemessene vermehren.

Für die Bedachung gelten dieselben Regeln; daher dürfen Dächer aus Ziegenkraut (*capim* oder *sapé*) oder rohem Holzgeflecht, in denen das übertragende Insekt gern haust, auch für ländliche Bauten nicht geduldet werden.

Unter den epidemiologischen Faktoren der amerikanischen Trypanose spielt auch das *Tatú* (*Tatusia novemcincta*) eine bedeutende Rolle. Dieses Gürteltier ist der Dauerwirt des Krankheitserregers in der Außenwelt. Ferner kommen als solche die mit den Menschen zusammenlebenden Hunde und Katzen in Betracht, welche häufig angesteckt sind und in ihrem Hautblute Ummengen von Parasiten beherbergen können. Diese Wirte dürfen bei den Verhütungsmaßnahmen nicht übersehen und unterschätzt werden.

Das *Tatú* ist ein über ganz Brasilien und auch Südamerika weit verbreitetes Wirbeltier. Es wohnt in Erdhöhlen, in denen auch eine andere Art der *Triatoma*, *Tr. geniculata* gefunden wird, welches die Parasiten unter den Gürteltieren überträgt. Wenn das *Tatú* seinen Bau im Erdboden verläßt, kann auch diese *Triatoma* in menschliche Wohnungen eindringen und Infektion vermitteln. Den Gürteltieren ist also in der Nähe von menschlichen Niederlassungen der Krieg zu erklären.

Es ist die Möglichkeit nicht außer acht zu lassen, daß auf dem Lande *Tr. geniculata*, welche sich an Gürteltieren infiziert hat, in Wohnstätten gelangt, dort neue Krankheitsherde hervorruft, welche dann von *Tr. megista* aufrecht erhalten werden.

Die epidemiologische Entwicklung der CHAGAS'schen Krankheit kann also dahin zusammengefaßt werden, daß *Trypanosoma cruzi* ursprünglich ein Schmarotzer des Gürteltieres *Tatú* ist, sich durch phylogenetische Anpassung jedoch zum menschlichen Parasiten entwickelt hat. Von Gürteltier zu Gürteltier wird der Krankheitserreger durch *Tr. geniculata* verschleppt, welche nur gelegentlich die Wohnung des Menschen aufsucht und dabei ihn und seine Haustiere anfällt und infiziert, worauf dann die nur in Häusern und Hütten lebende *Tr. megista* die Weiterverbreitung übernimmt.

Ein zweiter Faktor beim Kampfe gegen die Krankheit ist der empfindliche Mensch. Wo sie herrscht, soll niemand sich über Nacht in infizierten ländlichen Wohnungen aufhalten und selbst bei Tage die Berührung mit den Wänden vermeiden, denn es kommt häufig vor, daß der Blutsauger den Menschen schon beim einfachen unvorsichtigen Anlehnen an eine Wand sticht.

Im Gebiete der Seuche sollte man Hunde und Katzen nicht als Haustiere halten. Sie sind für eine Ansteckung sehr empfänglich, welche bei ihnen als Septikämie mit massenhaftem Auftreten der Parasiten im Blute verläuft. Diese Tiere tragen auch zur periodischen Erneuerung der Infektion bei den Gürteltieren bei und sind daher in doppelter Hinsicht gefährlich.

Die Larven von *Triatoma megista* können wegen ihrer winzigen Größe leicht von verseuchten in reine Wohnungen verschleppt werden, was besonders häufig durch Waschfrauen geschieht. Auf diese Art der Verbreitung und Verschleppung des Zwischenwirtes der *Schizotrypanum* ist deshalb besonders zu achten.

#### Literatur.

- 1913 ARAGÃO, H. B., Nota sobre as schizogonias e gametogonias dos trypanozomas. Brazil-Médico. Anno 27. S. 271.
- 1913 БАУМА, Т., Um caso de mixedema congenito. Apontamentos sobre a distribuição do „*Triatoma*“ no E. de S. Paulo. Rev. Med. São Paulo. Anno 16. Nr. 6. S. 103.

724

C. CHAGAS, E. VILLELA und H. DA ROCHA LIMA.

- 1914 Derselbe, Molestia de Carlos Chagas. *Ann. Paul. Med. Cir.* Vol. 3. Nr. 3. S. 57.
- 1914 Derselbe, Molestia de Carlos Chagas. *Rev. Med. Sao Paulo.* Anno 17. Nr. 1. S. 3.
- 1914 BLACKLOCK, B., On the multiplication and infectivity of *T. cruzi* in *Cimex lectularius*. *Brit. Med. Journ.* Apr. 25. S. 912—913.
- 1912 BLANCHARD, M., Généralités sur la trypanosomiase américaine. *Ann. Hyg. e Med. Colon.* T. 15. Nr. 4. S. 772.
- 1912 Derselbe, Marche de l'infection à *Schizotrypanum cruzi* chez la cobaye et la souris. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* T. 5. Nr. 8. S. 598.
- 1911 BRUCE, HAMERTON, BEKEMAN e MAKIE, The transmission of trypanosomes. *Proc. R. Soc. Biol.* Nr. 567. S. 513.
- 1912 BRUMPT, E., Pénétration du *Schizotrypanum cruzi* a travers la muqueuse oculaire saine. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* T. 5. Nr. 9. S. 723.
- 1912 BRUMPT, SILVA, PIRAJÁ DA, Existence du *Schizotrypanum cruzi* Chagas à Bahia (Matta de S. João). *Biologie du Conorhinus megistus.* *Bull. Soc. Pathol. Exot.* T. 5. Nr. 1. S. 22.
- 1912 BRUMPT, E., *Schizotrypanum cruzi* à différentes phases de son cycle évolutif. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* T. 5. S. 261.
- 1912 Derselbe, Le *Trypanosoma cruzi* évolue chez *Conorhinus megistus*, *Cimex lectularius*, *Cimex Boucto*, et *Ornithodoros monbata*. Cycle évolutif de ce parasite. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* T. 5. Nr. 6. S. 360.
- 1913 Derselbe, Immunité partielle dans les infections à *T. cruzi*. Transmission de ce trypanosome par *Cimex rotundatus*. Rôle régulateur des hôtes intermédiaires. Passage à travers la peau. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* T. 6. S. 172.
- 1913 Derselbe, Evolution de *Trypanosoma Lewisi*, *Dutoni*, *Nabiasi*, *Blanchardi*, chez les puces et les punaises. Transmission par les dejections, Comparaison avec *T. cruzi*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* T. 6. Nr. 3. S. 167.
- 1914 Derselbe, Réduvidés de l'Amérique du Nord capables de transmettre le *Tryp. cruzi*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* Vol. 7. Nr. 2. S. 132.
- 1914 Derselbe, Importance du cannibalisme et de la coprophagie chez les réduvidés hématophages (*Rhodinus*, *Triatoma*) pour la conservation des trypanosomes pathogènes en dehors de l'hôte vertébré. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* T. 7. Nr. 10. S. 702.
- 1914 Derselbe, Le xénodiagnostic. Application au diagnostic de quelques infections parasitaires et en particulier à la Trypanosome de Chagas. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* T. 7. Nr. 10. S. 706.
- 1922 Derselbe, Précis de Parasitologie. 3. édition.
- 1919 Derselbe, Maladie de C. Chagas, au Brésil, mode de transmission, origine, conditions qui déterminent sa répartition actuelle. *Bull. Acad. Méd. Paris.* Sér. 3. T. 81. Nr. 9. S. 25.
- 1914 BRUMPT, E. & GOMES, J. F., Description d'une nouvelle espèce de *Triatoma* (*T. Chagasi*), hôte primitif du *Trypanosoma cruzi*, Chagas. *Ann. Paul. Med. & Cir.* Vol. 3. Nr. 4. S. 5.
- 1913 BRUMPT, E. & GONZALEZ, LAGO, Présentation d'un réduvidé du Venezuela, le *Rhodinus prolixus*, chez lequel évolue *Trypanosoma cruzi*. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* T. 6. Nr. 6. S. 382.
- 1924 CAMPOS, ERNESTO DE SOUZA, Sur la paraplégie des animaux infectés expérimentalement avec le *Trypanosoma cruzi* (Chagas 1909). *Compt. Rend. Soc. Biol. T.* 91. Nr. 30. S. 984.
- 1925 Derselbe, Sobre a paraplegia na molestia de Chagas obtida experimentalmente com cultura do *Trypanosoma cruzi*. *Demonstração das lesões e dos parasitos na medulla espinhal e outros organs.* *Socied. de Med. e Cir. de S. Paulo (Brasil)*, 15. Janeiro.
- 1925 Derselbe, Sur la paralysie des animaux (chien, souris) infectés expérimentalement avec culture de *Trypanosoma cruzi*. *Soc. Bras. de Biologia*, März.
- 1913 CARINI, A., Contributo sperimentale alla eziologia del cretinismo. *Pathologica.* Anno 5. Nr. 105. S. 172.
- 1911 Derselbe, Über Schizogonien bei Trypanosomen. *Arch. f. Protistenk.* Bd. 24. Nr. 1. S. 80.
- 1914 CARINI, A. & MACIEL, J., Existence de la maladie de Chagas dans l'Etat de S. Paulo. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* T. 7. Nr. 4. S. 289. *Ann. Paul. Med. e Cir.* Vol. 2. Nr. 3. S. 15.
- 1914 Dieselben, Distribution des triatomes dans l'Etat de S. Paulo. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* T. 7. Nr. 4. S. 292.
- 1910 CHAGAS, C., Sobre a etiologia de bocio endemico no Estado de Minas Geraes. *Nota preliminar. Brazil-Médico.* Anno 24. Nr. 17. S. 163.

- 1909 Derselbe, Neue Trypanosomen. *T. minansense* n. sp. *T. cruzi* n. sp. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 12. Nr. 4. S. 120.
- 1909 Derselbe, Über eine neue Trypanosomiasis des Menschen. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. Bd. 13. Nr. 2. S. 351.
- 1909 Derselbe, Nova especie morbida de homem, produzida por um trypanosoma (*Trypanosoma Cruzi*). (Nota previa). Brazil-Médico. Anno 23. Nr. 16. S. 161.
- 1909 Derselbe, Uma nova trypanosomiasse humana. Brazil-Medico. Anno 23. S. 175.
- 1909 Derselbe, Nouvelle espèce de trypanosomiasse humaine. Bull. Soc. Pathol. Exot. T. 2. Nr. 6.
- 1909 Derselbe, Nova trypanosomiasse humana. Estudos sobre a morphologia e o cyclo ecolutivo do *Schizotrypanum Cruzi*, n. sp. n. gen. agente etiologico de nova entidade morbida do homem. Mem. Inst. Osw. Cruz. T. I. Fasc. II. S. 159—218.
- 1910 Derselbe, Aspecto clinico geral da nova entidade morbida produzida pelo *Schizotrypanum Cruzi*. Nota prévia. Brazil-Médico. Anno 24. Nr. 27. S. 263—265.
- 1910 Derselbe, Nova entidade morbida do homem. Brazil-Médico. Anno 24. Nr. 43. S. 423.
- 1911 Derselbe, Nova entidade morbida do homem. Resumo geral de estudos etiologicos e clinicos. Mem. Inst. Osw. Cruz. T. III. Fasc. II. S. 219.
- 1911 Derselbe, Le cycle de „*Schizotrypanum cruzi*“ chez l'homme et les animaux de laboratoire. Bull. Soc. Pathol. Exot. T. 4. Nr. 7. S. 467.
- 1912 Derselbe, Conferencia em S. Paulo. Revista Medica de São Paulo.
- 1912 Derselbe, Sobre um trypanosoma do tatú. Possibilidade, de ser o tatú um depositario do *Trypanosoma* no mundo exterior (Nota prévia). Brazil-Médico. Anno 26. Nr. 30.
- 1913 Derselbe, Les formes nerveuses d'une nouvelle Trypanosomiasse (*Trypanosoma cruzi*) inoculé par *Triatoma megista*. Nouvelle Iconogr. Salpêtrière. Ann. 26. Nr. 1. S. 1—9.
- 1913 Derselbe, Revisão do cyclo evolutivo do „*Trypanosoma Cruzi*“. Brazil-Médico. Anno 27. Nr. 23. S. 225.
- 1916 Derselbe, Trypanosomiasse americana. Forma aguda da doença. Mem. Inst. Osw. Cruz. T. 8. Fasc. 2. S. 37.
- 1916 Derselbe, Processos patogenicos da trypanosomiasse americana. Mem. Inst. Oswalde Cruz, T. 8. Fasc. 2. S. 5.
- 1922 Derselbe, Forma cardiaca da trypanosomiasse americana. Mem. Inst. Osw. Cruz. T. 14. Nr. 1. S. 5.
- 1922 Derselbe, Descoberta do *Trypanosoma Cruzi* e verificação da Trypanozomiasse americana — Retrospecto historico. Mem. Inst. Osw. Cruz. Bd. XV. H. 1. S. 67.
- 1924 Derselbe, A Trypanosomose americana (Conferencia na Academia Nacional) Folha Med. Anno V, S. 5.
- 1911 CHATTON, E., Microsporidies considerées comme causes d'erreur dans l'étude du cycle évolutif des Trypanosomides chez les insectes. Bull. Soc. Pathol. Exot. Déc. Nr. 10. S. 662.
- 1921 CHATTON et COURRIER, Sur un trypanosome de la Chauvesouris etc. C. R. de Soc. de l'Soc. Nr. 20. S. 1254.
- 1921 Dieselben, Un Schizotrypanum chez les chauve-souris (*vesperugo pipistrellus*). C. R. Soc. Biol. 84. S. 43.
- 1915 CHAVES, L., Processos distroficis na molestia de Carlos Chagas. Mem. Inst. Osw. Cruz. T. 7. Fasc. 2. S. 200.
- 1915 CRUZ, OSWALDO, Algumas molestias produzidas por protozoarios. Conferencia feita na Bibliotheca Nacional em 5. de Out. de 1915. Journ. do Commercio, Nr. 7919.
- 1918 CUNHA, A. M. DA, Molestia de Chagas. Faculdade de Medicina de Porto Alegre. Revista dos Cursos. Anno IV. Nr. 4. S. 108.
- 1923 Derselbe, Doença de Chagas (O *schizotrypanum* e sua transmissão) Folha med. Anno IV. S. 17.
- 1912 DELANOE, M. & MAME, A propos du *Schizotrypanum cruzi*. Bull. Soc. Pathol. Exot. Vol. 5. Nr. 8. S. 599.
- 1912 DIAS, E. C., Molestia de Carlos Chagas. Estudos hematologicos. Mem. Inst. Osw. Cruz. T. 4. Fasc. 1. S. 34.
- 1925 DÜRCK, H., Über die mit herdförmigen Gliaproduktionen einhergehenden Erkrankungen des Zentralnervensystems. Festschrift zum 25. Gründungstag des Hamburger Tropeninstituts. Beiheft zum Arch. f. Schiffs- u. Tropenkr. Bd. 29. S. 43.



- 1919 ESCOMEL, E., La trypanosomiase humaine existe dans les forêts orientales du Peru. Bull. Soc. Pathol. Exot. T. 12. Nr. 10. S. 723.
- 1920 Derselbe, Comprobación clinica y microscopica de la existencia en el Peru de la trypanosomiasis americana. Anales Fac. Med. Lima. Ann. III. Nr. 13.
- 1918 FRAGA, CLEMENTINO, Clinica Medica. Notas e Licoes clinicas. Liv. Catilina. Bahia.
- 1912 GUERREIRO, C., Observações urológicas na molestia de Carlos Chagas. Mem. Inst. Osw. Cruz. Vol. 4. Fasc. 1.
- 1913 GUERREIRO, C. & MACHADO, A., Da reacção de Bordet e Gengou na molestia de Carlos Chagas como elemento diagnostico. Brazil-Médico. Anno 27. Nr. 23. S. 225.
- 1910 HARTMANN, MAX, Notiz über eine weitere Art der Schizogonie bei Schizotrypanum cruzi (Chagas). Arch. f. Protistenk. Bd. 20. Nr. 3. S. 361.
- 1917 Derselbe, Über die Schizogonie von Schizotrypanum cruzi. Arch. f. Protistenk. Bd. 38. Nr. 1. S. 113.
- 1922 HOFFMANN, W. H., Zur Vererbung von Krankheitserregern in den übertragenden Insekten nach Beobachtungen an Rhodnius prolixus. Münch. Med. Wochenschr. Nr. 47. S. 1623.
- 1923 Derselbe, Sobre la presencia de „Rhodnius prolixus Stal“ en Cuba y sua importancia medica. Sanidad y Beneficencia. T. XXVIII. Nr. 5 y 6. S. 263.
- 1921 KELLEINE, J. K., La enfermedad de Chagas. Rev. Med. de Hamburgo. Anno 2. Nr. II. S. 334.
- 1916 KEOPHOS, C. ATWOOD & CULLOCK, Mc., On Trypanosoma triatomas, a new flagellate from a hemipteron bug from the nests of the wood rat Neotoma fuscipes. Univ. California Publ. Zool. Vol. 16. Nr. 10. S. 113.
- 1919 KOLLE, W. HETSCH, H., Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten mit bes. Berücksichtigung der Immunitätslehre. 5. Aufl.
- 1915 KRAUS, R., ROSENBUSCH, FR. & MAGGIO, Kropf, Kretinismus und die Krankheit von Chagas. Wien. klin. Wochenschr. Jahrg. 28. Nr. 35. S. 942.
- 1917 KRAUS, R. & ROSENBUSCH, F., Kropf, Kretinismus und die Krankheit von Chagas. 2. Mitt. Wien. klin. Wochenschr. Jahrg. 30. Nr. 35. S. 1104.
- 1927 LACORTE, A reacção do desvio complemento na molestia de Chagas. Mem. Inst. Osw. Cruz. Bd. 20. S. 197.
- 1912 LAFONT, Note sur un trypanosomie du Conorhinus rubrofasciatus et son inoculation au rat et à la souris. C. R. Soc. Biol. Vol. 72. S. 380.
- 1916/1918 LANFRANGHI, A., Sul possibile passaggio de tripanosomi nel latte, 2 Notas. Atti Accad. Lincei Rendiconti. 1916. Vol. 25 (sér. 5). Sem. I. S. 369. — 1918. Vol. 27 (sér. 5). Sem. I. S. 62.
- 1912 LAVERAN, A. & MESNIL, F., Trypanosomes et Trypanosomiasis. 2. édition.
- 1916 LAVERAN, A., Diminution de virulence chez les trypanosomes ayant subi un grand nombre de passages par animaux de même espèce. Bull. Soc. Pathol. Exot. Vol. 9. Nr. 2. S. 109.
- 1920 LEGER, MARCEL, Pyrexie mortelle à allure spéciale, causée par un flagellé à la Guyane Française. Ann. Inst. Pasteur. Vol. 34. Nr. 8. S. 481.
- 1923 LESSA, G., Epidemiologie da molestia de Chagas. Folha Med. Ann. IV. S. 129.
- 1915 MAGGIO, C. & ROSENBUSCH, F., Studien über die Chagas-Krankheit in Argentinien und die Trypanosomen der „Vinchucas“ (Wanzen, Triatoma infestans Kelug). Ztrbl. Bakt. Origin. Bd. 77. Nr. 1. S. 40.
- 1921 MANSON, P., Tropical diseases. 7. edition.
- 1912 MARTIN, Q., Trypanosomiase américaine. Traité de pathologie exotique clinique et thérapeutique (Grall, Che. e Clarac, A.). Baillière, F. B. & fils.
- 1919 MATTA, A. DA, Un nouveau réduvidé de l'Amazone: Rhodnius Brethesi, n. sp. Bull. Soc. Pathol. Exot. T. 12. S. 611.
- 1919 Derselbe, Um novo redúvi de Amazonas: Rhodnius Brethesi n. sp. Amazonas Médico. Anno II. Vol. II. Nr. 7. S. 93.
- 1912 MAYER, M. & ROCHA LIMA, H., Zur Entwicklung von Schizotrypanum cruzi in Säugetieren. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. Bd. 16. Beih. 4. S. 90.
- 1914 Dieselben, Zum Verhalten von Schizotrypanum cruzi in Warmblütern, Arthropoden. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. Bd. 18. Beih. S. 257.

## Amerikanische Trypanosomenkrankheit. Chagas-Krankheit.

727

- 1918 MAYER, MARTIN, Über den Dauerparasitismus von Schizotrypanum cruzi bei Ornithodoros moubata. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. Bd. 22. Nr. 9. S. 158.
- 1920 MAYER, MARTIN & ZEISS, HEINZ, Versuche mit einem neuen Trypanosomenheilmittel (Bayer 205) bei menschen- und tierpathogenen Trypanosomen. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. Bd. 24. Nr. 9. S. 257.
- 1922 Mayer, M., Über die Vererbung von Schizotrypanum im Zwischenwirt. Münch. Med. Wochenschr. Nr. 40. S. 1444.
- 1911 MINCHIN, E. A. & THOMSEN, J. D., On the occurrence of an intracellular stage in the development of Trypanosoma Lewisi in the rat flea. Brit. Med. Journ. Aug. 19th. S. 361.
- 1913 NÆGIER, KURT, Experimentelle Studien über die Passage von Schizotrypanum cruzi Chagas durch einheimische Tiere. Ztrbl. Bakt. Orig. Bd. 71. Nr. 213. S. 202.
- 1921 NATTAN-LARRIER, L., Hérédité des infections expérimentales à Schizotrypanum cruzi. Bull. Soc. Pathol. Exot. Vol. 14. Nr. 4. S. 232.
- 1921 Derselbe, La schizotrypanosomiase américaine peut-elle être transmise par contagion génitale? C. R. Soc. Biol. T. 84. S. 773.
- 1910 NEIVA, A., Informações sobre a biologia do conorhinus megistus Burm. Mem. Inst. Osw. Cruz. T. 2. S. 206.
- 1913 Derselbe, Transmissão de Trypanosoma Cruzi pelo Rhipiccephalus sanguineus (Latr.) (Nota prévia). Brazil-Médico. Anno 27. Nr. 46. S. 498.
- 1913 Derselbe, Da transmissão de Trypanosoma Cruzi pelo Triatoma sordida Stal. Brazil-Médico. Anno 27. Nr. 30. S. 309.
- 1914 Derselbe, Presença em uma localidade do Estado do Rio de um novo Transmissor da „Molestia de Chagas“ encontrado infectado em condições naturaes (Nota prévia). Brazil-Médico. Ann. 28. Nr. 35. S. 333.
- 1923 NEIVA, A. e PINTO, C., Dos reduvidios hemataphagos encontrados no Districto Federal e Estado do Rio de Janeiro, com a descripção de uma especie nova. Brazil-Médico. Anno 37. Vol. I. Nr. 4. S. 45.
- 1923 Dieselben, Dos hemipteros hemataphagos do Norte do Brazil, com a descripção de duas novas especies. Brazil-Médico. Anno 37. Vol. I. Nr. 6. S. 73.
- 1923 Dieselben, Representantes dos generos Triatoma Lap. e Rhodnius Stal encontrados no Brazil Central e Sul; observacoes biologicas e descripção de uma nova especie. Brazil-Médico. Anno 37. Vol. I. Nr. 7. S. 84.
- 1923 Dieselben, Chave dos reduvideos hematophagos brasileiros; Habitos, synonymia e distribuição. Brazil-Médico. Anno 37. Vol. I. Nr. 8. S. 98.
- 1923 Dieselben, Estado annual des conhecimentos sobre o genero Rhodnius Stal com a descripção de uma nova especie. Brazil Médico. Anno 37. Vol. I. Nr. 2. S. 20.
- 1917 NOLLER, W., Blut- und Insektenflagellatenzüchtung auf Platten. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. Bd. 21. Nr. 4-5. S. 53.
- 1920 Derselbe, Neuere Forschungen auf dem Gebiete der Trypanosomenzüchtung. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. Bd. 24. Nr. 6. S. 168.
- 1916 NOVAES, E., Da trypanosomiase brésilienne et son rapport avec le corps thyroide. Rév. Méd. Suisse Romande. Vol. 36. Nr. 9. S. 592.
- 1913 NEUTTALL, G. H. F., The Herter Lectures. II. Trypanosomiasis. Parasitology. Vol. 5. Nr. 4. S. 275.
- 1920 OLIVEIRA, G., Isolamento de „Trypanosoma Cruzi“ e outras noções concernentes à molestia de Carlos Chagas no Rio Grande do Sul. Nota prévia. Brazil-Médico. Anno 34. Nr. 9. S. 142. Arch. Rio Granden. de Medicina. Vol. 1. Nr. 2. S. 73.
- 1920 PINHEIRO CHAGAS, Lesões hepaticas na molestia de Chagas. These defendida perante a Congregação da Faculdade de Bello Horizonte, em concurrencia ao lugar de professor substituto.
- 1920 PINTO, C., Sobre a transmissão do „Trypanosoma Cruzi“ (Chagas 1909) do tatú ao cobayo pela picada de Ixodidas. Archives Paranaenses de Medicina. Anno 1. Nr. 6. S. 165.
- 1923 Derselbe, O „Triatoma brasiliensis“ Neiva transmite o „Trypanosoma Cruzi“. Brazil-Médico. Anno 37. Vol. I. Nr. 6. S. 73.
- 1919 PONTE, C. DEL, Contribution al estudio del gen. Triatoma Tap. Rev. Inst. Bactia, Buenos Aires. T. II. Nr. 5. S. 729. Nr. 6. S. 13.

- 728 C. CHAGAS, E. VILLELA und H. DA ROCHA LIMA, Amerikanische Trypanosomenkrankheit.
- 1912 ROCHA-LIMA, H., Über das Verhalten des Erregers der brasilianischen Trypanosomiasis des Menschen in den Geweben. Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellschaft. Tagung 15. S. 454.
- 1914 SEGOVIA, JUAN C., Une nouvelle trypanosomiase observée au Salvador (Trypanosoma cruzi var. Segovia). Rev. Med. & Hyg. Trop. Vol. II. Nr. 2. S. 3.
- 1922 Derselbe, Trypanosomiasis en el Salvador. Trabajo presentado al sexto Congreso Médico Latino Americano reunido en la Habana em Novembre. 19-26 de 1922.
- 1914 TANON, Une nouvelle trypanosomiase de l'Amérique centrale découverte par Segovia (du Salvador). Soc. Méd. & Hyg. Tropicales. T. III. S. 26.
- 1913 TRAMONTI, E., Alcune considerazioni sulla malattia di Carlos Chagas (Thyreoiditis parasitaria). Policlinique. T. 39. S. 697.
- 1919 TEFERA, ENRIQUE G., La trypanosomose américaine ou maladie de Chagas au Venezuela. Bull. Soc. Pathol. Exot. Vol. 12. Nr. 8. S. 509.
- 1919 Derselbe, La trypanosomiasis americana o enfermedad de Chagas en Venezuela (Nota preliminar). Gaz. Medica Caracas. Vol. 26. Nr. 10. S. 104.
- 1919 Derselbe, Primer caso do trypanosomis americana en el Estado Moranda. Gaz. Med. Caracas. Vol. 26. Nr. II. S. 113.
- 1922 TORRES, M., Cultura do *Schizotrypanum Cruzi*, Chagas 1909, em meio liquido. Influencia da concentração dos ions de hydrogenio sobre a cultura. Verificação precoce de schizotrypano no sangue. Brazil-Médico. Anno 16. Vol. 1. Nr. 24. S. 317.
- 1917 Derselbe, Estudo do miocardio na molestia de Chagas (forma aguda). I. Alterações da fibra muscular cardiaca. Mem. Inst. Osw. Cruz. T. 9. Fasc. 1. S. 114.
- 1919 Derselbe, Estudo do miocardio na molestia de Chagas (forma aguda). I. Alterações parenchymatosas. These de Faculdade de Medicina de Rio de Janeiro.
- 1915 Derselbe, Alguns factos que interessam à epidemiologia da molestia de Chagas. Mem. Inst. Osw. Cruz. T. 7. Fasc. 1. S. 120.
- 1915 Derselbe, Apparelio salivar do Barbeiro. (Nota prévia.) Brazil-Médico. Anno 29. Nr. 2. S. 9.
- 1913 Derselbe, Molestia de „Carlos Chagas“. Transmissão de *Trypanosoma Cruzi* pela picada do *Triatoma megista* (Nota preliminar). Brazil-Médico. Anno 27. Nr. 31. S. 321.
- 1923 Derselbe, Doença de Chagas (sua anatomia pathologica) Folha med. Anno IV. S. 25.
- 1919 Derselbe & VILLACA, J., Encephalite e myelite causadas por um Trypanosoma (T. cruzi). Mem. Inst. Osw. Cruz. Bd. XI. H. 1. S. 80.
- 1911 TOZANO, MAGGIO & ROSENBUSCH, Arch. de Higiene, Buenos Aires. T. IV.
- 1916 VELU, H. & CYRAUD, R., Trypanosomiase des chevaux du Mar. Infestation d'un jeune chien par l'allaitement. Bull. Soc. Pathol. Exot. T. 9. Nr. 8. S. 567.
- 1911 VIANNA, G., Contribuição para o estudo da Anatomia Pathologica da „Molestia de Carlos Chagas“ (Esquizotripanoze humana ou tireiodite parasitaria). Mem. Inst. Osw. Cruz. T. III. Fasc. 2. S. 275.
- 1913 VILLACA, HERMENEGILDO, Syndrome ovariano na molestia de Carlos Chagas. Revista Medica de São Paulo. Nr. 9.
- 1918 VILLELA, E., Forma aguda de doença de Chagas (Primeira verificação no Estado de Sao Paulo). Brazil-Médico. Anno 32. Nr. 9. S. 66.
- Derselbe, Paralyse expérimentale chez le chien par le Trypanosoma cruzi. C. R. Soc. Biol. T. 91. Nr. 30. S. 979.
- 1923 Derselbe, Molestia de Chagas (Descrição clinica, I. Parte) Folha Med. Anno IV. S. 33.
- 1923 Derselbe, Molestia de Chagas (Formas suprarenal e thyroideana) Folha med. Anno IV. S. 65.
- 1923 Derselbe, Doença de Chagas (Forma nervosa) Folha Med. Anno IV. S. 49.
- 1923 Derselbe, Molestia de Chagas (Forma chronica) Folha med. Anno IV. S. 41.
- 1923 Derselbe, A transmissão intrauterina da molestia de Chagas. Folha Med. Anno. S. 41.
- 1923 Derselbe, BICALHO & CHAGAS, As pesquisas de laboratorio no diagnostico da molestia de Chagas. Mem. Inst. Osw. Cruz. Bd. XVI. Fasc. I. S. 13.
- 1910 WALKER, ERNEST LINWOOD, Trypanosoma ranae n. sp. and its life cycle in cultures. Journ. of Med. Research. Vol. 23. S. 391.



---

# HANDBUCH DER INNEREN MEDIZIN

BEGRÜNDET VON  
L. MOHR † UND R. STAEHELIN

ZWEITE AUFLAGE

HERAUSGEGEBEN VON  
G. v. BERGMANN UND R. STAEHELIN

*SONDERABDRUCK AUS DEM I. BAND*

CARLOS CHAGAS  
DIE AMERIKANISCHE TRYPANOSOMIASIS



BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1925



## 2. Die amerikanische Trypanosomiasis.

Von

Carlos Chagas-Rio de Janeiro.

**Historisches.** In gewissen Gegenden im Innern von Brasilien, wo ich Entsempfungsarbeiten leitete, fand ich in fast allen Häusern ein Insekt, eine große Wanze, die im Volksmunde „Barbeiro“ genannt wird. Sie überfällt nachts in der Dunkelheit den Menschen, um ihn zu stechen und aus der Wunde Blut zu trinken.

Da ich die wichtige Rolle, die solche blutsaugenden Insekten als Krankheitsüberträger in der menschlichen Pathologie spielen, kannte, untersuchte ich einige Exemplare dieser Wanze und fand in den untern Partien ihres Darmes eine Flagellate in der Form des Crithidiums, welche sowohl ein spezifischer Parasit des Insektes als auch eine Stufe im Entwicklungsgang eines zum Beispiel für Wirbeltiere pathogenen Parasiten sein konnte.

Ich sandte deshalb einige Exemplare dieses Hämatophagen Oswaldo Cruz nach Manghuinos, um sie dort Affen stechen und so die vermutete Übertragbarkeit auf Wirbeltiere nachprüfen zu lassen. Diese Versuche konnten in den Gebieten, wo ich arbeitete, nicht gemacht werden, weil die dort vorkommenden Affen (*Callithrix penicillata*) alle von einer andern Trypanosomenart, die ich schon früher als *Trypanosoma minasense* beschrieben habe, infiziert waren. Unsere Vermutung erwies sich als richtig: Wir fanden im Blut der Versuchstiere (*Callithrix penicillata*), die von dem Insekt gebissen worden waren, ein sehr charakteristisches Trypanosoma. Ich nannte es zu Ehren meines großen Lehrers Oswaldo Cruz: *Trypanosoma Cruzi*<sup>1)</sup>.

In weiteren Versuchen ließ sich dieser Parasit im Affenblut durch den Biß des schmarotzenden Insektes auf andere Laboratoriumstiere übertragen. Ich schloß daraus mit Sicherheit, eine neue Art von Trypanosomen gefunden zu haben, deren Zwischenwirt eine echte Wanze (Hemiptera heteroptera, *Triatoma megista*<sup>2)</sup>) aus der Familie der Reduviidae war. Es blieb noch festzustellen, welches Wirbeltier der Hauptwirt des Parasiten war. In Betracht kamen wilde, sowie Haustiere, aber vielleicht auch der Mensch selbst.

<sup>1)</sup> Zoologischer Name heute *Schizotrypanum Cruzi*.

<sup>2)</sup> Heute *Conorrhinus megistus*.

Zur Lösung dieser Frage ließ ich mich in meinen Forschungen durch die zwei Hauptgesichtspunkte leiten:

1. daß das Insekt ausschließlich in den Wohnstätten der Menschen und nie außerhalb derselben gefunden wurde, und

2. daß in den durch den „Barbeiro“ verseuchten Gegenden sehr viele Kranke einen Symptomenkomplex zeigten, der sich nicht in ein bekanntes Krankheitsbild einordnen ließ. Er erinnerte mit einer allgemeinen Vergrößerung der Lymphdrüsen, Ödemen und Augenschädigungen stark an die bekannte Symptomatologie der Trypanosomenerkrankungen. Von diesen Überlegungen geleitet beschränkte ich meine Nachforschungen auf die Häuser, die stark von dem Insekt heimgesucht waren, und fahndete nach dem Parasiten in denjenigen menschlichen und tierischen Bewohnern dieser Wohnstätten, welche nachts sich darin aufhielten und damit dem Biß des Insektes ausgesetzt waren. Den ersten positiven Befund erhob ich bei einer Katze, in deren Blut ich das *Trypanosoma Cruzi* in großer Zahl fand. Dagegen

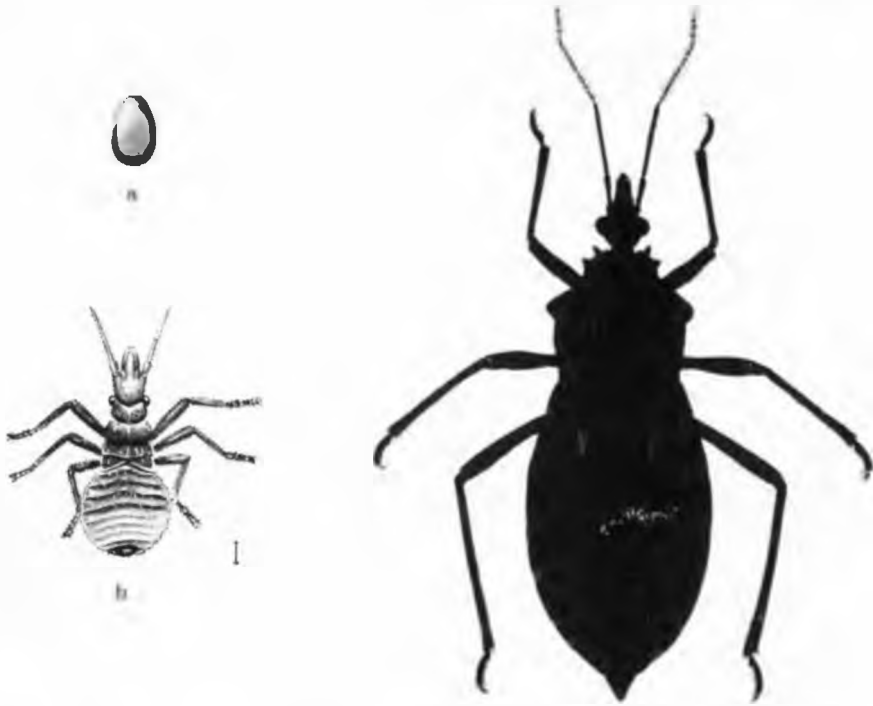


Abb. 26. *Triatoma megista* (*Conorrhinus megistus*). a Ei, etwa 11 mal vergr., b Larve, etwa 17 mal vergr. c Imago ♀. (Nach Hartmann-Schilling.)

waren die ersten Versuche, den Parasiten im Blute chronisch kranker Menschen zu finden, erfolglos aus Gründen, die ich erst später entdeckte. Ich verzweifelte schon, auch hier etwas Positives zu finden, als ich Gelegenheit hatte, ein fieberndes Kind mit einem eigenartigen Krankheitsbild zu untersuchen. Es zeigte ein gedunsenes Gesicht, allgemeine Schwellung der Lymphdrüsen und eine große Milz. Im frisch untersuchten Blut dieses kleinen Kranken fand sich nun ein *Trypanosoma*, welches mit demjenigen identisch war, das wir durch den Biß der *Triatoma megista* auf den kleinen Affen übertragen hatten. Es war damit die Existenz einer neuen Krankheit erwiesen worden, deren genaue Pathogenese und klinisches Bild durch weitere Arbeiten aufgeklärt wurden.

**Ätiologie und Epidemiologie.** 1. Lebensweise des blutsaugenden Zwischenwirtes. Ich kann hier nur die Punkte aus der Biologie des blutsaugenden Zwischenwirtes kurz darstellen, die für die Epidemiologie der Krankheit wichtig sind.



Die *Triatoma megista* (*Conorrhinus megistus*) verbirgt sich während des Tages in den Spalten und Ritzen der Mauern, wo sie sich zahllos vermehrt. Nur des Nachts verläßt sie ihre Schlupfwinkel, um aus dem Blute der Menschen und Haustiere zu saugen. Diese Eigenschaft Blut zu saugen, die Schnelligkeit ihrer Flucht, der Trieb nur nachts ihr schützendes Versteck zu verlassen, die zahlenmäßige Überschwemmung der Häuser und endlich die Schwierigkeit, die verseuchten Häuser von ihr zu befreien, alle diese Eigenschaften legen einen Vergleich des Barbeiro mit der gewöhnlichen Bettwanze außerordentlich nahe.

Die hauptsächlichsten Brutstätten des Insektes finden sich in den primitiv gebauten Häusern, deren Mauern und Dächer dem Hämatoophagen vorzügliche Verstecke bieten. Es sind die Hütten der Eingeborenen, mit Strohdächern und Lehmmauern, die das Insekt massenhaft beherbergen, während die gut gebauten Steinhäuser der Städte im allgemeinen von ihm gemieden werden. Aber dieser Vorteil ist sehr fragwürdig, da in der allernächsten Nähe der Städte sich immer sehr viele dieser primitiven Bauten finden. Wenn einerseits in den ländlichen Bezirken die Wohnstätten der Menschen ausnahmslos verseucht und andererseits die Mehrzahl der in den Wohnungen lebenden Insekten Trypanosomenträger sind, so erscheinen der hohe Infektionskoeffizient und die daraus resultierende Morbidität nur zu begreiflich.

Der Hämatoophage zeigt in seiner Entwicklung 4 Stadien: Ei, Larve, Nymphe, Imago. Es steht fest, daß das Insekt in jedem der drei letzten Stadien Überträger sein kann. Das Imaginalstadium spielt jedoch als epidemiologischer Faktor die größte Rolle; nicht nur, weil das Insekt zu dieser Zeit fast immer infiziert ist, sondern namentlich auch deshalb, weil es in seinem geflügelten Zustand die schlafenden Menschen überfallen kann, auch wenn die Betten von den Wänden weggerückt sind. Diese kleinen Flügel führen die Insekten namentlich dann aus, wenn ein Haus, was oft vorkommt, von den Bewohnern verlassen wird und die Schmarotzer aus Nahrungstrieb andere, noch bewohnte Hütten aufsuchen müssen.

Bei den Eingeborenen herrscht die Vorstellung, daß der Barbeiro in den Wäldern lebe, und daß er diese nur nachts, angezogen vom Licht, verläßt, um die Menschen zu überfallen. Wie oben erwähnt, ergaben aber alle Nachforschungen in dieser Richtung die eindeutige Tatsache, daß der Barbeiro ausschließlich in den bewohnten Häusern des Menschen und nie außerhalb derselben vorkommt. Die Leichtigkeit, mit der das Insekt hier die ihm am meisten zusagende Nahrung findet, hat schließlich diese endgültige Anpassung an die menschlichen Wohnstätten erzeugt und es so zu einem gefährlichen Hausgenossen des Menschen gemacht.

Die ganze Entwicklung der *Triatoma megista* vom Ei bis zur Imago dauert ungefähr 260 Tage. Das geflügelte Tier lebt bei geeigneter Nahrung mehrere Monate. Wenn nun die Übertragung des Parasiten während 3 Lebensstadien, als Larve, Nymphe und Imago möglich ist, und wenn die einmal erworbene Infektiosität im Insekt sich unbeschränkt weiter erhält, so wird die ungeheure epidemiologische Wichtigkeit einer einzigen infizierten *Triatoma* augenscheinlich.

Die *Triatoma megista* ist die häufigste Art der *Triatoma* im Innern von Brasilien. Mit ihr allein habe ich meine Versuche ausgeführt, da ich sie für den wichtigsten Überträger halte. Daneben finden wir noch zwei andere *Triatoma*-arten, die *Triatoma sordida* und die *Triatoma infestans*, die beide den Blutparasiten auch übertragen können. Die *Triatoma infestans* findet sich fast ausschließlich in andern Ländern von Südamerika, besonders in Argentinien, Peru und Equador, wo sie bekannt ist unter dem Namen „Vinchuca“.

2. *Trypanosoma Cruzi*. Das *Trypanosoma Cruzi* (*Schizotrypanum*), der Erreger der neuen Krankheit, ist von allen Arten der gleichen Gattung morphologisch und biologisch scharf abgrenzbar. Sehr charakteristisch ist der große Blepharoplast, der im hintersten Teil des Parasiten liegt. Eine andere bemerkenswerte morphologische Eigentümlichkeit besteht darin, daß sich die beiden Geschlechter scharf voneinander unterscheiden lassen. Im strömenden Blut

1370

C. Chagas: Amerikanische Trypanosomiasis.

des Wirtes findet sich nämlich der Parasit in zwei Formen: die eine ist fadenförmig, reich an Chromatin, außerordentlich beweglich, mit stäbchenförmigem Kern (sichtbar bei groben Färbemethoden und in Trockenpräparaten). Die andere Form ist breiter und viel weniger beweglich; der Kern hat Eigestalt. Die erste Form stellt den männlichen, die zweite den weiblichen Parasiten dar, eine Erklärung, welche durch die Entwicklung des Parasiten im Organismus des Zwischenwirtes bestätigt wird.

Als besonders charakteristisch für die Biologie des *Trypanosoma Cruzi* muß ich eine zeitweise Lokalisation des Parasiten in den Geweben, oder im Innern der einzelnen anatomischen Elemente erwähnen. Man findet allerdings in den ersten 20 oder 30 Tagen, während der Periode der initialen fieberhaften Reaktion, das *Trypanosoma* sehr leicht und fast konstant im strömenden Blut der Erkrankten. Ist dagegen dieses Initialstadium einmal vorüber, und sind die Symptome der akuten Infektion verschwunden, d. h. ist die Krankheit in



Abb. 27. Schizotrypanum Cruzi.

ihr chronisches Stadium übergegangen, so findet man auch bei genauester Blutuntersuchung den Parasiten hier nicht mehr. Dafür aber enthüllt uns die Autopsie seine Gegenwart in den Geweben. Diesem verschiedenen Milieu entsprechen zwei verschiedene Formen: im strömenden Blut sehen wir den Parasiten als Flagellate, während er in den Geweben seine Gestalt verändert. Er verliert die Stabform, meist auch die Geißel und imponiert als rundlicher Körper mit Kern und Blepharoblast.

Wie erklären sich nun diese beiden verschiedenen Erscheinungsformen des Parasiten im menschlichen Organismus? Ich glaube, daß sich mit der Dauer der Infektion Antikörper im Blut bilden, die dem Parasiten den Aufenthalt darin unmöglich machen, so daß er sich in die Gewebe zurückziehen muß. Hier vermehrt er sich lebhaft und paßt sich dann morphologisch der veränderten, jetzt sesshaften Lebensweise an, indem er den unnötig gewordenen Geißelapparat abstößt. Diese relative Immunität des Blutes kann das völlige Fehlen des Parasiten im strömenden Blut der chronisch gewordenen Fälle allein erklären.

Bei den Laboratoriumstieren finden wir ganz die gleichen beiden Erscheinungsformen: als richtige Flagellate mit Geißel im strömenden Blut, und als abgerundeten, geißellosen Körper in den Geweben. Allerdings treffen wir den Parasiten bei diesen kleinen Tieren, wohl infolge ihrer geringeren Resistenz, viel länger und zahlreicher im Blut als beim Menschen. Umgekehrt aber finden wir die runde, stationäre Form nicht nur in den chronischen Fällen.

Schon in den ersten Tagen der Infektion, während der Parasit noch im strömenden Blut als Flagellate lebt, können wir ihn in den Geweben in seiner andern Form antreffen. Dieser Umstand scheint mir eine gewisse Vorliebe des Parasiten für die Gewebe anzudeuten und bestatigt meine Ansicht, daß es sich beim *Trypanosoma Cruzi* eigentlich eher um einen „Gewebsparasiten“ als um einen „Blutparasiten“ handelt.

Ein Punkt muß genau festgehalten werden. Entgegen dem Verhalten der anderen Arten des Genus zeigt *Trypanosoma Cruzi* niemals Zweiteilung im peripheren Blute des Wirtes. Die Vermehrung dieses Parasiten im Wirbeltierorganismus ist eine Teilung der geißellosen Zellen im Innern der Gewebe. Beim Teilungsvorgang kann dann die Bildung der Lokomotionsorganellen direkt verfolgt werden, welche dem Parasiten gestatten, in die Zirkulationswege überzusiedeln.

Wenn nun im Blute keinerlei relative Immunität besteht, vermehren sich dort die Flagellaten ungehemmt, so beim Menschen während des akuten Stadiums. Bei den chronischen Formen jedoch finden sich ungünstige Lebensbedingungen im Blut und die Parasiten werden bald zerstört.

Daraus ergibt sich eine große Schwierigkeit für die parasitologische Diagnose in den chronischen Krankheitsformen. Da die Parasiten sich dann ausschließlich im Gewebeinnern aufhalten und im strömenden Blut vollkommen fehlen, können sie weder durch genaueste mikroskopische Untersuchung des Blutes, noch durch die Kultur oder den Tierversuch nachgewiesen werden. Erst die Autopsie läßt sie im Schnittpräparat finden. Ich besitze in meinem Beobachtungsmaterial zahlreiche Fälle chronisch Erkrankter, bei denen es mir intra vitam nie gelungen war, den Parasiten zu finden, während ich ihn autoptisch sofort erwartungsgemäß in den Geweben lokalisiert nachwies.

3. Das Protozoon im Organismus des Zwischenwirtes, der *Triatoma megista* (*Conorrhinus megistus*). Die große Mehrzahl der in den menschlichen Wohnstätten gefundenen Exemplare von *Triatoma megista* ist mit dem *Trypanosoma Cruzi* infiziert. Man findet es massenhaft im Enddarm und in den Fäzes des Insektes. Im Darm des Zwischenwirtes dominieren die Crithidiaformen des Protozoon; der Blepharoplast befindet sich vor dem Hauptkern, in Beziehung mit der freien Geißel. Daneben trifft man auch Trypanosomen, die den Blepharoplasten hinter dem Hauptkern und dann einen schmälern Plasmasaum zeigen als die Formen im strömenden Blut der Wirbeltiere.

Es ist sehr schwer und gelingt nur in den seltensten Fällen, den Parasiten in den Speicheldrüsen des Insektes zu finden. Die durch den Biß des Insektes eingepflanzten Parasiten befinden sich unter den Drüsenelementen.

Wenn man im Laboratorium gezüchtete und sicher noch nicht befallene Insekten an infizierten Wirbeltieren Blut saugen läßt, kann man alle Veränderungen verfolgen, die der Parasit im Darmtraktus des Zwischenwirtes erleidet. Es ist aber unmöglich, hier alle zytologischen Einzelheiten dieser Entwicklung zu beschreiben, und ich muß mich darauf beschränken, nur die wichtigsten Tatsachen herauszugreifen. Schon in den mittleren Partien des Insektdarmes erleidet der Parasit seine ersten Veränderungen: Der Blepharoplast nähert sich dem Hauptkern, um mit ihm zusammenzuzießen. Die Geißel und die undulierende Membran werden abgestoßen, der Parasit rundet sich ab. In dieser Form schreitet er zur ungeschlechtlichen Vermehrung, indem er sich in zwei oder mehr teilt. Daraus entstehen dann die Crithidiaformen, die nicht mehr im Mitteldarm bleiben, sondern mit dem verdauten Nahrungsbrei in den Enddarm wandern. Von hier aus bricht der Parasit wahrscheinlich in die Leibeshöhle des Insektes durch, um sich dann in den Speicheldrüsen zu lokalisieren. Es ist aber bis jetzt weder gelungen, den Parasiten in der Leibeshöhle zu finden, noch mit Sicherheit die letzten Veränderungen zu erkennen, die er im Enddarm vor seinem Durchtritt in das Cölon und in die Speicheldrüsen erleidet. Die oben beschriebenen Veränderungen (d. h. die ungeschlechtliche Bildung der Crithidiaformen) sind eine konstante Beobachtung, vorausgesetzt, daß die Wirbeltiere, deren Blut die Insekten getrunken hatten, überhaupt freie Flagellaten in ihrer Zirkulation beherbergen. Daneben aber konnte ich ebenfalls im Mitteldarm des Zwischenwirtes Vorgänge entdecken, die zweifellos die erste Phase der geschlechtlichen Vermehrung des *Trypanosoma* darstellen. Wenn man nämlich gesunde Insekten an Wirbeltieren, in deren Blut vorher die beiden Geschlechtstypen des *Trypanosoma Cruzi* nachgewiesen worden waren, sich vollsaugen läßt, so konnte ich nach einigen Stunden in ihrem Darm Phänomene beobachten,

die ich als Paarungsvorgänge deutete. Die breite Form rundet sich ab, und die schlankere Form, die ich als den männlichen Organismus betrachte, legt sich an sie an; ihr Kern dringt in das Plasma des breiten Types ein, um mit dessen Kern zu verschmelzen. Das Anlegen der schmalen an die breite Form vollzieht sich mit dem geißelten Ende; die Verschmelzung der beiden Formen erfolgt einige Stunden, nachdem das Blut in den Darm des Insektes gekommen ist. Ich habe allen Grund zu behaupten, daß dieser Vorgang einer Paarung entspricht, um so mehr, als ich einen absolut gleichen Vorgang bei einer andern Flagellate, der *Prowazekia Cruzi* auch schon beobachtet habe.

Wir dürfen also annehmen, daß das *Trypanosoma* im Organismus seines Zwischenwirtes zwei voneinander grundverschiedene Vermehrungsprozesse durchmacht: der eine ist eine Vermehrung durch einfache Teilung, vergleichbar den Vorgängen in künstlichen Kulturen; das Endresultat sind die Crithidiaformen im Enddarm des Insektes. Der andere Prozeß stellt die geschlechtliche Vermehrung dar, die mit dem Paarungsakt der beiden Geschlechtstypen im Mitteldarm des Insektes beginnt, und als deren Endresultat, nach Durchlaufen von Entwicklungsvorgängen, die wir noch nicht kennen, wir die in den Speicheldrüsen des Insektes gefundenen Parasitenformen ansehen müssen. Unter diesem Gesichtspunkt betrachten wir heutzutage die Entwicklung des *Trypanosoma Cruzi* im Körper der *Triatoma megista*. Ich bin aber mit der Fortsetzung meiner Forschung über dieses Thema beschäftigt, um einige noch dunkle Punkte aufzuklären.



Abb. 28. *Trypanosoma Cruzi* im Herzmuskel.

4. Andere Parasitenwirte als der Mensch. Es ist für die Epidemiologie der Krankheit von großem Interesse, daß der Parasit auch außerhalb des Menschen vorkommen kann, wo er im Organismus eines andern Vertebraten, in dem Gürteltier, *Tatus novemcinctus*, gefunden wurde. Dieses Tier lebt in unterirdischem Bau und kommt in allen Gebieten im Innern von Brasilien massenhaft vor. In den von diesen Tieren bewohnten Erdlöchern fand ich auch eine andere *Triatoma*-art, die *Triatoma geniculata* (*Conorrhinus geniculatus*), in deren Darm ich ein gleiches *Trypanosoma* entdeckte, wie das *Trypanosoma Cruzi*.

Nachforschungen darüber zeigten mir, daß es sich um das *Trypanosoma* des *Tatus novemcinctus* handelte, identisch mit demjenigen des Menschen, und später zeigte es sich, daß der Zwischenwirt des Parasiten bei den Gürteltieren die *Triatoma geniculata* war. Ich muß noch als eine epidemiologisch sehr wichtige Tatsache beifügen, daß die *Triatoma geniculata* allerdings für gewöhnlich in den Löchern der Gürteltiere lebt, daß sie aber diesen Zufluchtsort verlassen kann, um sich in den menschlichen Wohnstätten anzusiedeln. Darin liegt für die Neubauten in den Gebieten, wo mit *Trypanosoma Cruzi* infizierte Gürteltiere vorkommen, eine Möglichkeit, verseucht zu werden.

Ich muß auf die wichtige biologische Tatsache Wert legen, daß ein menschlicher Protozoenparasit im Organismus eines andern Vertebraten vorkommt, für den selbst der Parasit unschädlich ist, soviel wir nach dem heutigen Stand unserer Forschungen wissen. Aus gewichtigen Gründen, die hier anzugeben zu weit führen würden, glaube ich, daß der *Tatus novemeinctus* der eigentliche natürliche Wirt des *Trypanosoma Cruzi* ist und daß die Infektion des Menschen die letzte Anpassung des Parasiten darstellt, beruhend auf der Gewöhnung der *Triatoma* an das Blutsaugen beim Menschen, wie der Gewöhnung der Flagellaten an ihren neuen Wirt.

**Pathologische Anatomie.** Das *Trypanosoma* wählt sich mit Vorliebe folgende Gewebe aus: den Herzmuskel, das Zentralnervensystem und die quergestreiften Muskeln. Im Herzfleisch findet es sich im Innern der Muskelzellen in Form großer Haufen (Abb. 28 u. 29),

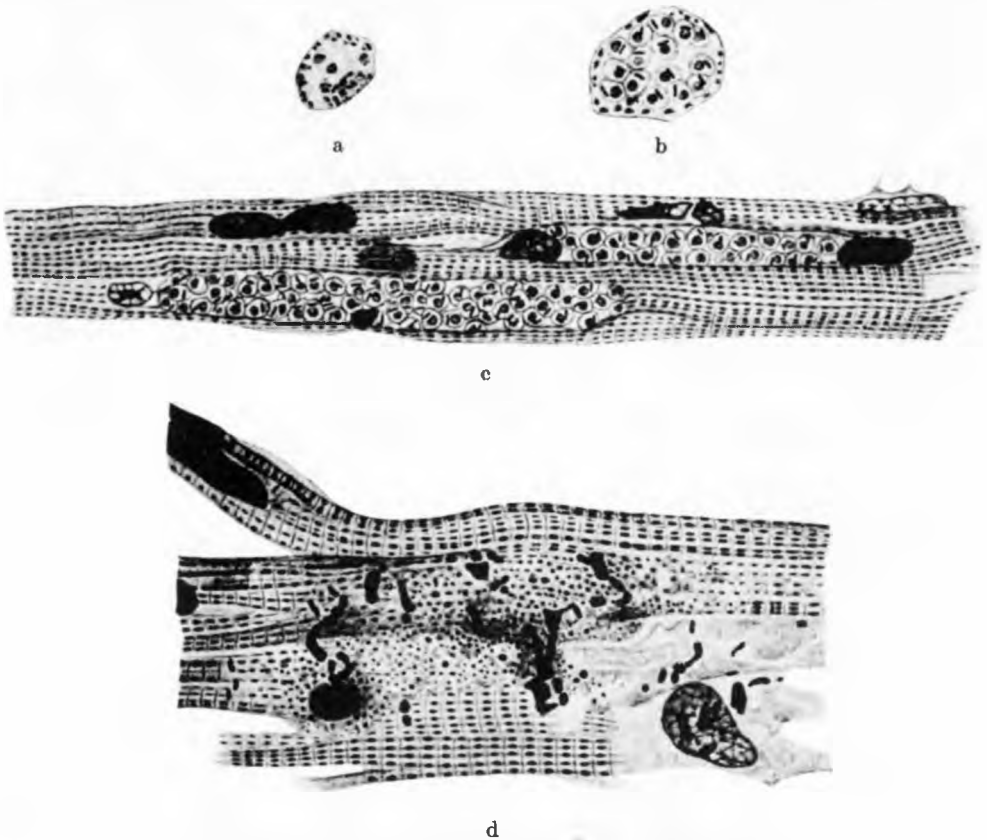


Abb. 29. a bis c Parasiten in den Herzmuskelfasern; d Entartungsprozesse der Herzmuskulatur.

Die Zellsubstanz ist meist vollständig zerstört; erhalten bleiben nur die Zellmembran und der Kern, der an irgendeiner Stelle der Innenfläche der Zellmembran aufliegt. Sind zahlreiche Muskelzellen derartig umgebaut, so können sich eigentliche Zysten bilden, die man dann durch das ganze Organ zerstreut findet und deren Zusammenhang unter sich man nicht selten infolge der Zerstörung der Weißmannschen Segmente erkennen kann. Als Gewebsreaktion des Myokards sehen wir dann intensive Entzündungserscheinungen, eine akute oder chronische Myokarditis, ein fast konstantes Ereignis bei dieser Krankheit. Die Vorliebe des Protozoon, sich hauptsächlich im Innern des funktionellen Organelementes festzusetzen und dessen Zerstörung zu bewirken, spiegelt sich, wie wir später sehen werden, klar in der klinischen Symptomatologie der Krankheit wider.

Im Zentralnervensystem findet man den Parasiten wiederum in Haufen in allen Zonen der nervösen Substanz, in der Rinde, der Brücke, dem Kleinhirn, in der weißen

1374

C. Chagas: Amerikanische Trypanosomiasis.

Substanz, in den Kernen, in der Medulla und im Rückenmark. Die Neurogliazelle, in deren Innern das Protozoon sich in seiner runden Form vermehrt, stellt den primären Sitz des Parasiten im Zentralnervensystem dar. Überall bilden sich auch hier als Gewebsreaktion Leukozyteninfiltrate. Der Parasit selbst wird nur in den frischen, nie aber in den alten Herden gefunden (Abb. 30).

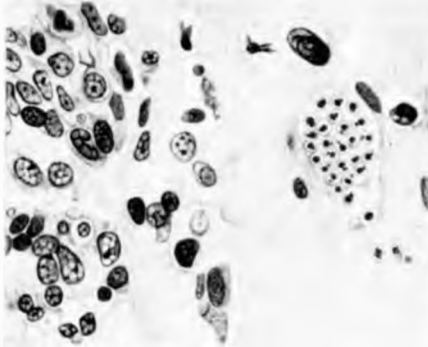


Abb. 30. Trypanosoma Cruzi im Gehirn.

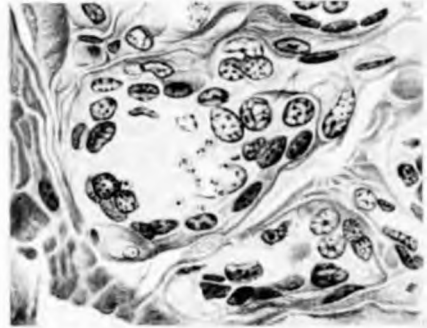


Abb. 31. Trypanosoma Cruzi in der Schilddrüse.

Auch in der quergestreiften Muskulatur setzt sich der Parasit im Innern der Muskelfasern selbst fest, nimmt sie in ihrer ganzen Ausdehnung ein und zerstört das Sarkolemm.

Außer in diesen genannten Organen, die beinahe konstant befallen werden, trifft man den Parasiten beim Menschen und beim Versuchstier gelegentlich in Hoden, Nebennieren, in der Leber, Milz, Schilddrüse (Abb. 31) und in andern Organen.

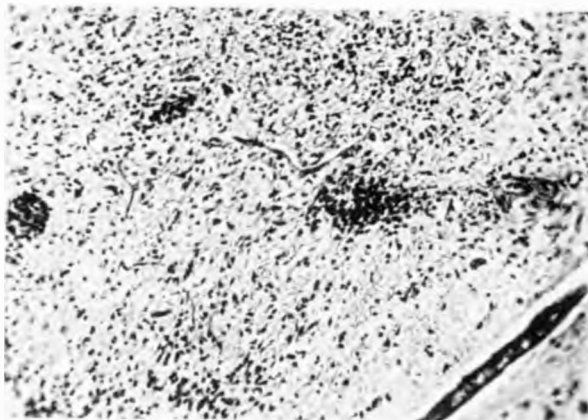


Abb. 32. Hereditäre Encephalitis bei Chagasscher Krankheit.

**Klinik.** Die amerikanische Trypanosomiasis zeigt sich unter zwei Haupterscheinungsformen: als akute und als chronische Infektion. Die akute Infektion umfaßt die Symptome des ersten Krankheitsstadiums, in dem die fieberhafte Reaktion vorherrscht; sie ist besonders gekennzeichnet durch die Anwesenheit der Flagellaten im strömenden Blut. Die chronische Infektion findet sich bei den Kranken, die im ersten Stadium nicht gestorben sind, und besteht

vorwiegend in Lokalerkrankungen einzelner Organe oder Organsysteme, je nach der Lokalisation der Parasiten und der durch sie hervorgerufenen Funktionsstörungen.

**A. Die akute Infektion.** Wir wollen zuerst in großen Zügen das Krankheitsbild der akuten Infektion betrachten. Sie wird fast nur bei kleinen Kindern in den ersten Lebensmonaten oder höchstens -jahren beobachtet. Die Tatsache, daß wir nur, ja fast ausschließlich, bei Kindern die akute Infektion beobachten können, erklärt sich leicht durch das Leben der Parasiten in den Wohnhäusern und durch den hohen Grad der Verseuchung der Menschenwohnungen mit dem Hämatophagen. Ist doch das Kind vom Augenblick der Geburt an den Bissen der *Triatoma* und damit der Einimpfung des Parasiten ausgesetzt. Oder sollte die Übertragung des Parasiten auch hereditär sein können? Bis heute können wir keine sichere Antwort auf diese Frage geben; trotzdem glaube ich, daß eine Krankheitsübertragung durch intrauterine Infektion häufig ist, ohne allerdings bis jetzt einen sicheren Beweis für diese Annahme geben zu können. Ich schließe das daraus, daß mehrere Beobachtungen sonst unerklärlich wären, wie z. B. daß Patienten eindeutige Symptome einer chronischen Infektion zeigen können, ohne je akut erkrankt gewesen zu sein. Bei den vielen Ähnlichkeiten, die die Pathogenese der Trypanosomiasis mit der Syphilis zeigt, liegt es nicht fern, auch hierin Berührungspunkte zu suchen.

Die Dauer der akuten Periode schwankte in den von mir beobachteten Fällen zwischen 10 und 30 Tagen. Die Krankheit kann nun auf zwei Arten weiter verlaufen: Entweder enden die Fälle in wenigen Tagen mit dem Tod, oder sie gehen in das chronische Stadium über, mit einem oft sehr langwierigen Fortschreiten der Krankheit. Das infizierte Individuum kann ein hohes Alter erreichen obwohl es deutliche Krankheitserscheinungen von seiten verschiedener befallener Organe zeigt.

Die akute Form ist immer gekennzeichnet durch einen Komplex konstanter, pathognomonischer Symptome, die mit denen einer anderen Krankheit nicht verwechselt werden können, und zwar sind es folgende: Eine *Febris continua*, solange die Flagellaten im strömenden Blut kreisen. Die Temperatur kann dabei in den schwersten Fällen  $40^{\circ}$  (mit kleinen morgendlichen Remissionen) erreichen. Milz und Leber sind immer vergrößert, ebenso sämtliche Lymphdrüsen. Die Halslymphdrüsen können in großer Zahl sichtbar werden, ebenso die übrigen oberflächlich gelegenen Knoten. Als eines der charakteristischsten Symptome muß ich die Gedunsenheit des Gesichtes erwähnen, die so stark sein kann, daß der Patient wie aufgeblasen erscheint. Dieser Anblick ist für die Trypanosomiasis so kennzeichnend, daß er eines der sichersten diagnostischen Merkmale der akuten Infektion darstellt und sie schon aus der Ferne vermuten läßt. Diese so typische Gedunsenheit ist ein Frühsymptom der Krankheit. Schon einige Tage bevor die fieberhafte Reaktion eintritt und das Kind sich krank fühlt, pflegt sie den Eltern aufzufallen; sie ist es, die die Menschen am ehesten erschreckt und dem Arzte zuführt.



Abb. 33. Chagas-Krankheit. Akuter Fall.

Durch die klinischen Untersuchungen läßt sich ein renales Ödem leicht ausschließen. Viel schwieriger ist die Differentialdiagnose gegen das Myxödem, um so mehr, als im histologischen Präparat des subkutanen Zellgewebes sehr leicht positive Muzinreaktion gefunden werden kann. Die Tatsache, daß bei der akuten Form der Trypanosomiasis eines der Hauptsymptome des Myxödems fast immer gefunden wird, deutet auf eine primäre Funktionsschädigung der Schilddrüse in diesem Stadium der Krankheit hin. Dementsprechend deckt die Autopsie in diesem Stadium den Parasiten und histopathologische Veränderungen in der Schilddrüse auf und erklärt so die Wirkung des Parasiten auf diese Drüse.

Bezüglich der Prognose teilen sich die akuten Fälle in zwei Gruppen: Entweder entwickeln sich rasch schwere Symptome von seiten des Zentralnervensystems, so daß das klinische Bild einer akuten Meningitis entsteht; oder diese schweren Erscheinungen bleiben aus. Bei der ersten Gruppe ist die Prognose schlecht und der Tod nach einem kurzen Verlauf die Regel. Bei der Autopsie findet man den Parasiten in den Hirnhäuten und im Gehirn, das anatomische Bild entspricht dem einer akuten Meningo-Enzephalitis, wobei die Parasitenherde an beliebigen Stellen des Gehirns sein können. In diesen Fällen kann man auch zahlreiche Parasiten im peripheren Blut finden.

Demgegenüber ist der Tod bei Fällen, die das klinische Bild einer akuten Meningo-Enzephalitis vermissen lassen, die Ausnahme. Die Krankheit geht gewöhnlich in ihre chronische Form über.

**B. Die chronische Infektion.** Wir wollen nun kurz die wichtigsten Krankheitsbilder der chronischen Infektion betrachten. Das Vorherrschen bestimmter Syndrome, je nach der Lokalisation der Parasiten in einzelnen Organen veranlaßt mich, bei der chronischen Infektion mehrere Hauptformen zu unterscheiden. Ich muß aber darauf aufmerksam machen, daß die Grenzen zwischen den einzelnen Gruppen mehr oder weniger fließende sind; denn bei allen finden sich Merkmale, die für die Krankheit allgemein als charakteristisch gelten. Die Systematisierung ergibt sich nur aus der Vorherrschaft einiger besonders betonter funktioneller Störungen über die übrigen, mehr zurücktretenden Symptome. Es ist unmöglich, hier eine bis in alle Einzelheiten gehende Beschreibung des ganzen Krankheitsbildes zu geben; ich muß daher mehr in allgemeiner Weise die wichtigsten klinischen Bilder herausgreifen.

**1. Kardiale Form.** Die Lokalisation des Parasiten im Herzmuskel, im Innern der einzelnen Muskelfasern beim Menschen und beim Versuchstier ist eine der hervorstechendsten Tatsachen in der Pathologie der Krankheit. Es ist deshalb begreiflich, daß im Verlauf der Trypanosomiasis die kardialen Symptome im Vordergrund stehen. Die Myokardveränderungen bieten ein sehr merkwürdiges Bild und zeigen zahlreiche neue Tatsachen, die für die Aufklärung mancher noch dunkler Punkte in der Pathologie dieses Organes von großem Wert sein können. Denn wir können mit den klinischen Untersuchungsmethoden die funktionellen Störungen genau studieren, und nachher ist es uns möglich, autoptisch ihre anatomischen Ursachen und ihre Pathogenese nachzuweisen, die in der Anwesenheit des Parasiten in der Herzmuskelzelle und in der Veränderung des ganzen Herzmuskels ihren Ausdruck findet.

Schon seit Beginn meiner klinischen Studien über die Trypanosomiasis wurde meine Aufmerksamkeit auf die Arrhythmie der Herzaktion bei jungen Leuten gelenkt, die kein einziges Symptom weder einer allgemeinen Arteriosklerose, noch einer Nephritis zeigten. Solche Fälle wie Herzrhythmusstörungen, die in verhältnismäßig kurzer Zeit in einer dünnbesetzten Bevölkerung in meine Beobachtung kamen, waren so zahlreich, wie sie sonst, abgesehen von den dort vorhandenen epidemiologischen Bedingungen, niemals bei jugendlichen Individuen beobachtet wurde. Allerdings fanden sich bei allen diesen Kranken immer noch andere Symptome der Infektion; aber die Störungen im Zirkulationsapparat wogen vor.



Schon die ersten autoptisch kontrollierten Fälle dieser Art erklärten diese klinische Beobachtungstatsache, indem der Parasit und die von ihm verursachten Gewebsveränderungen nach akutem und chronischem Krankheitsverlauf im Myokard gesehen wurden. Auch im Laboratoriumsversuch wurde am Tier die Vorliebe des Parasiten für die Herzmuskelfasern festgestellt.

Zahlreiche Beobachtungen ergaben mir den Beweis, daß die Erregbarkeit und die Reizleitfähigkeit der Muskelfaser in erster Linie gelitten hatten.

Die Schädigung der Erregbarkeit zeigt sich in Extrasystolen, die sehr oft unter den verschiedensten Formen auftraten; man hat darunter viele als sehr charakteristische, teils aurikuläre, teils ventrikuläre identifiziert.

Über die Häufigkeit der Extrasystolen beim einzelnen Individuum läßt sich keine Regel aufstellen; bald sind sie nur eingestreut in die normale Schlagfolge, bald wiederholen sie sich bei jeder Herzaktion, sodaß sich ein richtiger Bigeminus ergibt. Die Mannigfaltigkeit ist so groß, daß alle möglichen Variationen des Herzrhythmus herauskommen können.

Alle diese Rhythmusstörungen werden in jedem Alter, sogar schon bei Kindern von 6-8 Jahren, beobachtet. Daneben aber finden sich namentlich akute Fälle, die trotz massenhafter Überschwemmung des Myokards mit Parasiten Rhythmusstörungen nicht zeigen, sondern eine schwere Herzinsuffizienz. Ich glaube, daß diese Störungen durch einen diffusen myokarditischen Prozeß mit Sklerose des Interstitiums bedingt sind. Den anatomischen Ausdruck dieser Störung findet man allerdings nicht in den ersten Krankheitsstadien, sondern nur bei der chronischen Form.

Die zweithäufigste Arrhythmie, nach der Extrasystolie als Ausdruck einer veränderten Erregbarkeit, ist durch Schädigungen der Reizleitung des Myokards bedingt. Auch hier kommen alle Grade vor, vom einfachen partiellen bis zum totalen Herzblock, wo der ventrikuläre Rhythmus vom aurikulären unabhängig wird. In den leichtesten Fällen kann man auf den Pulskurven beobachten, wie von Zeit zu Zeit eine aurikuläre Systole nicht bis in den Ventrikel weiter geleitet wird, so daß Intermittenzen an der Radialis resultieren. Auf diese Weise erklären sich die zahlreichen Fälle von relativ langsamem Puls, von weniger als 60 Schlägen, in den Gebieten, wo die Trypanosomiasis vorkommt.

Wenn das Hische Bündel noch stärker ergriffen ist, so wird schließlich die Überleitung ganz gestört, und wir haben den totalen Herzblock vor uns, das klassische Bild des Adam-Stokesschen Symptomenkomplexes, wo auch die begleitenden nervösen Störungen nicht fehlen. Die Patienten mit diesem Krankheitsbild sind so zahlreich, daß man wohl für das Trypanosoma Cruzi eine ausgesprochene Vorliebe für das Reizleitungssystem des Herzens annehmen muß. Denn bei keiner andern Krankheit kann dieser eigenartig langsame Puls so häufig beobachtet werden. Besonders auffallend ist es, daß der totale Herzblock schon bei jungen Individuen von 8-12 Jahren vorkommt.

Die kardiale und häufigste Form der chronischen Infektion hat die größte Mortalität. Mit fortschreitender Schwächung des Herzens treten generalisierte Ödeme, Stauungsorgane und andere charakteristische Symptome der Herzinsuffizienz auf, und führen schließlich zum Tode.

Aber noch eine andere Todesart ist sehr häufig in den Trypanosomiasisgebieten, der plötzliche Herztod. In allen Gebieten, wo die Krankheit vorkommt, ist er für die Einwohner Gegenstand eines eigentlichen Schreckens; können doch ganz junge, relativ gesunde Leute während der Arbeit plötzlich tot umfallen, ohne daß ein neues Krankheitssymptom den drohenden Zusammenbruch vorausahnen ließe.

Ich glaube, den genauen Mechanismus dieses Todes durch eine der zwei folgenden Hypothesen erklären zu können: Entweder ist der Tod die Folge des allzulangen Aussetzens

der Herzaktion bei einem totalen Herzblock, oder es handelt sich um ein akutes Kammerflimmern, ein Ereignis, das beim Menschen noch wenig bekannt ist. Auf eine eigenartige Beobachtung, die diese letztere Möglichkeit stützen könnte, will ich hier aus Raumangel nicht näher eingehen.

**2. Nervöse Form.** Die pathologisch-anatomisch untersuchten Fälle von Kranken, die neben andern hauptsächlich nervöse Symptome gezeigt hatten, ergaben entsprechende Lokalisationen des Parasiten und deren konsekutive Organschädigung im Zentralnervensystem.

Die große Häufigkeit der nervösen Organerkrankungen in den Trypanosomengegenden (Lähmungen, Aphasien, Idiotie), namentlich bei Kindern und bei im Wachstum zurückgebliebenen Individuen legte den Gedanken nahe, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen diesen Krankheiten und der Infektion mit *Trypanosoma Cruzi* zu suchen. Die Vermutung wurde noch wahrscheinlicher durch die Tatsache, daß bei fast allen derartig Erkrankten noch andere Symptome der Trypanosomiasis vorhanden und für die Erklärung der nervösen Erscheinungen keine andern ätiologischen Faktoren zu finden waren. Die Wassermannreaktion war immer negativ, es bestanden keinerlei Anzeichen einer manifesten oder latenten Lues, so daß die *Spirochaete pallida* Schaudinn mit Sicherheit als ätiologische Ursache ausgeschlossen werden konnte.



Abb. 34. Chagas-Krankheit. Nervöse Form.

Die erste Autopsie eines an einer Meningo-Enzephalitis verstorbenen Kindes lieferte mir die anatomische Grundlage für meine klinischen Beobachtungen und bestätigte die Richtigkeit, eine vorwiegend nervöse Form der Trypanosomiasis von den andern Formen abzutrennen.

Die hervorstechendste Eigenart besteht in der Multiplizität der Herde, die über verschiedene Zonen des Gehirns zerstreut sind, die Rinde, die Medulla usw., ohne jede Beziehung zum arteriellen Gefäßsystem. Der multiplen Lokalisation der Herde entspricht die Mannigfaltigkeit der klinischen Symptome. Unter den vorwiegend motorischen Störungen ist die zerebrale Diplegie der häufigste Typus, wobei in der Regel die spastischen Erscheinungen vor den

schlaffen vorherrschen. Unter sich bieten diese Diplegien, die im allgemeinen das Endresultat einer in früher Jugend akquirierten Infektion darstellen, bezüglich Ausdehnung und Grad die allerverschiedensten Bilder, von der einfachen, beiderseitigen Dysbasie als Ausdruck kleiner Narben bis zum vollausgebildeten Syndrom der Little'schen Krankheit.

Die meisten Fälle lassen sich anamnestisch zurückverfolgen auf einen Beginn mit den Symptomen einer akuten Infektionskrankheit, wohl einer Meningo-Enzephalitis im frühen Kindesalter.

Ich kenne aber Ausnahmen von primärer Lokalisation im Gehirn, bei denen die endgültigen Schädigungen sich ganz allmählich heranbildeten, ohne je das Stadium einer akuten Meningo-Enzephalitis durchlaufen zu haben.

Die Intelligenz leidet regelmäßig in mehr oder weniger hohem Grade. Wir finden Fälle von einfachem intellektuellem Zurückbleiben bis zu völliger Verblödung; aber zwischen den motorischen und psychischen Störungen gibt es keine Gesetzmäßigkeit. Fälle von vollständiger Idiotie können motorische Erscheinungen nur andeutungsweise zeigen, während dann wieder bei Fällen

mit schwersten motorischen Schädigungen relativ geringe Intelligenzdefekte gesehen werden.

Sprachstörungen sind gar nicht selten, so namentlich die Aphasie. Wenn sie auch fast immer von motorischen Störungen begleitet wird, so kann sie doch bisweilen die am meisten in die Augen springende Manifestation der Krankheit sein. Allgemeine oder partielle Konvulsionen als Ausdruck einer Rindenreizung werden oft beobachtet. Sie können bei allen Variationen der nervösen Form vorkommen.

Auch suprabulbäre Lähmungen sind beobachtet worden teils als Komplikation bei Diplegie, teils für sich allein bei solchen Patienten, die noch andere Zeichen einer Trypanosomiasis, aber normale Motilität und normale Reflexe zeigten. Die Möglichkeit für solche suprabulbäre Lähmungen ergibt sich leicht aus der mannigfaltigen Ausbreitung der Parasitenherde im Zentralnervensystem.

In den bisher kurz geschilderten Erkrankungen lag der ursächliche Zusammenhang mit der Trypanosomeninfektion auf der Hand. Es gibt aber daneben



Abb. 35. Chagas-Krankheit. Nervöse Form.

ätiologisch noch unklare Krankheitsbilder, gegen deren Zugehörigkeit zur Trypanosomiasis oder die Art, ihre Pathogenese zu erklären, Einwürfe geltend gemacht wurden.

**3. Infantilismus.** In den Trypanosomengebieten sind Fälle von Zurückbleiben im Wachstum und völligem Stillstand in der physischen Entwicklung sehr häufig. Oft zeigen sie sogar das klassische Bild des infantilen Myxödems, mit augenscheinlicher Hypofunktion der Schilddrüse.

Andere dagegen lassen nennenswerte Symptome von Hypothyreoidismus vermissen. Ich bin fest überzeugt, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen diesen Infantilismusformen und der Trypanosomeninfektion tatsächlich besteht. Denn bei den autoptisch untersuchten Individuen, die neben der Entwicklungshemmung noch andere Zeichen der Krankheit gezeigt hatten, wurde der Parasit an seinen Prädilektionsstellen festgestellt. Außerdem ist darauf hinzuweisen, daß sich das *Trypanosoma Cruzi* in allen Organen des endokrinen Systems festsetzen kann wie in der Schilddrüse, den Geschlechtsdrüsen, Nebennieren usw. Dabei verursacht es Gewebsveränderungen, durch die die funktionellen Beziehungen der Drüsen unter sich und der damit verbundene Antagonismus schwer geschädigt werden können. Man kann deshalb den Einfluß derartiger Veränderungen auf die körperliche Entwicklung des ganzen Individuums nicht bestreiten.

Ein Vergleich der Trypanosomiasis mit der Lues liegt hier nahe, wie denn die Pathologie beider Krankheiten überhaupt große Ähnlichkeiten aufweist. Wenn eineluetische Frühinfektion Infantilismus erzeugen kann, so muß für die Trypanosomeninfektion die gleiche Möglichkeit zugestanden werden. Auch bei dieser Krankheit kann ja der Parasit schon während des intrauterinen Lebens und in den allerersten Tagen nach der Geburt auf den kindlichen Körper übertragen werden. Weitere Forschungen müssen aber noch die genaue Pathogenese dieser Folgeerscheinungen aufklären. Ich zweifle nicht daran, daß der Infantilismus in allen Gegenden, wo der Barbeiro vorkommt, eine Folge der Krankheit darstellt. Die Fortsetzung der Forschungen in dieser Richtung, die im Gange sind, werden diese Frage bald klären.

**4. Endemischer Kropf und Trypanosomiasis.** Strittig sind noch die Beziehungen zwischen der amerikanischen Trypanosomiasis und dem in jenen Gegenden endemischen Kropfe. Ich will kurz die Gründe auseinandersetzen, die mich veranlaßten, den endemischen Kropf als Folgeerscheinung der Infektion mit *Trypanosoma Cruzi* aufzufassen.

Zu den auffälligsten klinischen Symptomen der akuten Trypanosomiasis gehört die myxödematöse Beschaffenheit des Subkutangewebes, welche zweifellos den Ausdruck der Beteiligung der Schilddrüse am pathologischen Prozeß darstellt. Unter meinen zahlreichen Beobachtungen finden sich Kinder, die vorher völlig frei waren von myxödematösen Zeichen und sie schon als eine der unmittelbarsten Folgen einige Tage nach der Infektion zeigten. Entsprechend der klinisch sichtbaren Schädigung der Schilddrüse wurde dann später der Parasit im pathologisch-anatomischen Präparat dieses Organes gefunden, was einen weiteren Beweis für meine Ansicht liefert.

Andererseits ist in den Barbeirogegenden die Koexistenz von Kropf mit anderen Symptomen der Trypanosomiasis sehr regelmäßig; und wenn es auch in verschiedenen Fällen der Krankheit leicht ist, das Fehlen einer wesentlichen Schilddrüsenvergrößerung zu zeigen, ist dennoch schwer das Gegenteil zu beweisen.‡

Die epidemiologischen Tatsachen und die geographische Ausbreitung der Krankheit bestätigen ebenfalls meine Ansicht. Es ist eine feststehende Tatsache, daß in den verseuchten Gegenden der Kropf nur bei solchen Individuen gefunden wird, deren Häuser das Zwischenwirtinsekt beherbergen; dagegen zeigen die Bewohner solcher Häuser, die von den Hämatophagen verschont geblieben sind, auch unter sonst gleichen Lebensbedingungen, wie Nahrung und Wasser, nie eine Veränderung der Schilddrüse oder irgendein Symptom von Kropf. In der geographischen Ausbreitung der Trypanosomiasis und des endemischen Kropfes im Innern von Brasilien zeigen meine Beobachtungen in erschöpfender Weise die Koexistenz des Kropfes und des Hämatophagen, welcher das *Trypanosoma Cruzi* überträgt. Überdies haben wir bis heute keine mit Trypanosomen verseuchte Gegend gefunden, wo der Kropf nicht vorkäme.

Es ist richtig, daß das Vorkommen von Kropf in einigen Küstenstrichen, wo der Barbeiro noch nicht gefunden worden ist, dieser Doktrin zu widersprechen scheint. Ich muß aber darauf aufmerksam machen, daß ich nie behauptet habe, der Kropf sei immer eine Folge der Trypanosomeninfektion, was absurd wäre. Wie ich an die Mannigfaltigkeit der ätiologischen Faktoren der Skrofulose glaube, so bin ich auch von der Verschiedenheit des Kropfes in meinem Lande überzeugt, einerseits des Kropfes, wie er in gewissen Küstenstrichen beobachtet wird, und andererseits des endemischen Kropfes in den Gegenden, wo die Trypanosomiasis herrscht. Zusammenfassend will ich meine Ansicht über diesen Gegenstand dahin aussprechen, daß ich den endemischen Kropf, wie er in den mit der *Triatoma megista*, dem Zwischenwirt, verseuchten Gegenden im Innern von Brasilien vorkommt, zurückführe auf die Infektion mit dem *Trypanosoma Cruzi*. Ich habe gewichtige Gründe, die zugunsten meiner Ansicht sprechen; trotzdem halte ich dieses Problem nicht für definitiv gelöst und glaube, daß noch weitere Forschungen notwendig sind. Ich werde sie aufnehmen, um meine Theorie auf unzweideutige Weise stützen zu können, oder sie ein für allemal zu widerlegen.

**Therapie.** Eine spezifische Therapie gegen die amerikanische Trypanosomiasis gibt es bisher nicht. Die Behandlung ist rein symptomatisch und braucht deshalb hier nicht ausführlich besprochen zu werden.

Einzig über die Behandlung der Herzstörungen im chronischen Stadium sind einige Bemerkungen zu machen. Bei den zahlreichen Fällen von partieller Überleitungsstörung hat sich das Atropin bewährt. Während es bei totalem Herzblock aus begrifflichen Gründen bei vollständiger Dissoziation versagt, hat es bei vielen Kranken mit nur teilweisem Herzblock den Rhythmus regelmäßiger gestaltet. Wir können uns diese Wirkung nur dadurch erklären, daß die Läsion im Hischen Bündel dessen Reizbarkeit erhöht und daraus eine Vermehrung des physiologischen Vagustonus mit diesen Störungen der Leitfähigkeit resultiert, die durch Atropin beseitigt wird. Dagegen hat Digitalis bei den Überleitungsstörungen nicht nur nichts genützt, sondern sogar in einem Fall einen totalen Herzblock mit den nervösen Komplikationen dieses Zustandes erzeugt. Nach dem Aufhören der Medikation verwandelte sich die vollständige Dissoziation in eine partielle Überleitungsstörung, die nervösen Symptome verschwanden und der vorherige Zustand stellte sich wieder her. Der Fall ist deshalb erwähnenswert, weil sonst in der Literatur das Entstehen eines totalen Herzblocks durch Digitalis nirgends erwähnt ist.

Im Gegensatz zur dromotropen Wirkung des Atropins konnten wir bei Fällen von partiellem Herzblock keine beschleunigende Wirkung dieses Mittels beobachten, sondern es hatte keinen Einfluß auf die Frequenz oder es verminderte sogar die Zahl der Vorhofschläge. Eine Erklärung für dieses Verhalten können wir nicht geben.

Über den Einfluß des Atropins auf die Extrasystolen können wir trotz reichlicher Beobachtungen nichts Sicheres sagen. In einzelnen Fällen schien es ohne Einfluß zu sein, in andern wurde der Rhythmus regelmäßiger. Die Schwankungen der Extrasystolen und ihr spontanes Verschwinden selbst in Fällen, in denen sie besonders zahlreich waren, erschwert die Beurteilung.

Die Prophylaxe der amerikanischen Trypanosomiasis begegnet den größten Schwierigkeiten, weil, wie oben erwähnt, auch die Steinhäuser vor den Flügen der Wanzen aus den Lehmhütten der Eingeborenen und aus den Behausungen der Gürteltiere nicht sicher sind und weil die Insekten in den verseuchten Gegenden so enorm verbreitet sind.

## Literatur.

### Protozoeninfektionen im allgemeinen.

Burri: Tuscheverfahren. Jena: G. Fischer 1909. — Chagas: Neue Trypanosomen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 13, S. 120. 1909. — Castellani: Framboesia tropica. Dtsch. med. Wochenschr. 1906. S. 132. — Couvy: Dengue, constatation de spirochètes dans le sang. Bull. de la soc. de pathol. exot. Tom. 14, p. 198. 1921. — Donovan: The etiology of one of the heterogeneous fevers in India. Brit. med. journ. 1903. p. 1403. — Dutton and Todd: Nature of tick fever in the Congo free state. Brit. med. journ. Vol. 2, p. 1259. 1905. — Ehrlich und Hata: Experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin: Julius Springer 1910. — Fischer: Darmparasiten bei Gesunden und Kranken in Shanghai. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 84, S. 135. 1920. — Forde: Some clinical notes etc. Journ. of trop. med. a. hyg. 1. IX., S. 261. 1902. — Hartmann: Das System der Protozoen. Arch. f. Protistenkunde Bd. 10, S. 139. 1907. — Hartmann und Provazek: Blepharoplast, Caryosom und Zentrosom. Arch. f. Protistenkunde Bd. 10, S. 306. 1907. — Hartmann und Schilling: Pathogene Protozoen. Berlin: Jul. Springer 1907. — Kartulis: Ätiologie der Dysenterie in Ägypten. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 105, S. 521. 1886. — Koch: Bericht über die Cholera Kommission in Ägypten und Indien. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 3. 1887. — Laveran: Nature parasitaire des accidents d'impaludisme, description d'un nouveau parasite. Paris: Baillière et fils 1881. — Leishman: On the possibility of the

occurrence of trypanosomiasis in India. Brit. med. journ. Vol. 1, p. 1252 and Vol. 2, p. 1376. 1903. — Lösck: Massenhafte Entwicklung von Amöben im Dickdarm. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 65, S. 196. 1875. — Mense: Handbuch der Tropenkrankheiten. Leipzig: J. A. Barth. Bd. 1—4. — Noguchi: Etiology of yellow fever. Journ. of the Americ. med. assoc. 1919. p. 187. Nöller: Die wichtigsten parasitischen Protozoen. Berlin: Schetz 1922. — Obermeier: Vorkommen feinsten, eine Eigenbewegung zeigender Fäden im Blute von Rekurrenkranken. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1873. Nr. 10. — Plehn: Tropische Hautkrankheiten. Menses Handbuch Bd. 2. 1916. — von Prowazek: Mikroskopische Technik der Protistenuntersuchung. Leipzig: Joh. Ambr. Barth 1922. — Schaudinn: Fortpflanzung einiger Rhizopoden. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 19, S. 547. 1903. — Derselbe: Krankheits-erregende Protozoen. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 19, S. 169. 1902. — Schaudinn und Hoffmann: Spirochaeta pallida bei Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1905. S. 673. — Dieselben: Vorkommen von Spirochäten in syphilitischen Krankheitsprodukten. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 22. 1905. — Viereck: Die in den Tropen erworbene Dysenterie. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. I. Beiheft z. Bd. 11. 1907. — Wright: Protozoa in a case of tropical ulcer (Dehli sore). Journ. of med. research Vol. 10, p. 472. 1915.

### I. Malaria.

Abrami: Paludisme en Macédoine. Presse méd. 1917. p. 17. — Armand: Biliëuse hémoglobinurique — armée de l'Orient. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1917. p. 773. — Arneht: Malariabeobachtungen. Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. Bd. 7, H. 1. 1919. — Baccelli: Patologia e cura della malaria. II. Congr. di med. int. Roma 1890. — Barrat and Yorke: Report of the Blackwater-Fever Expedition 1907—1909. Ann. of trop. med. a. parasitol. Vol. 3, Nr. 1. Oct. 1909. — Baß: Studies on Malaria control. Southern med. journ. Vol. 12. 1919. — Baß and Foster: Cultivation of malaria plasmodia. Journ. of exp. med. Vol. 16, p. 567. 1912. — Benhamou und Mitarbeiter: Azotémie et paludisme. accès pernicieux. Presse méd. Tom. 29, p. 912. 1921. — Biedl: Studien über Malaria. Wien. klin. Wochenschr. 1917. S. 419, 459, 497, 527. — Billel: Paludisme à forme typhoïde. Rev. de méd. Tom. 22, p. 1019. 1902. — Derselbe: Traitement de la fièvre biliëuse hémoglobinurique. Bull. de la soc. de pathol. exot. Tom. 1, Nr. 7. 1908. — Binz: Antipyretische Wirkung von Chinin und Alkohol. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 41, S. 23. 1870. — Blanchard et Lefrou: Spirochètes dans la fièvre biliëuse hémoglobinurique et pseudo-spirochètes du sang. Bull. de la soc. de pathol. exot. 1923. p. 726; s. auch Tom. 15, p. 699. 1917. — de Blasi: Presenza di emolisine nella malaria. Atti soc. p. gli studi della malaria Vol. 7. 1906. — Bruns: Mazedonische Malaria und ihre Behandlung. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 684. — Cahn-Bronner: Chinin. Ergebn. d. inn. Med. Bd. 21, S. 420. 1922. — Celli: Chinintannat. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 11. S. 539. 1907. — Christophers and Bentley: Blackwater fever. Scient. mem. off. med. dep. Gov. India 1908. Nr. 35. — Coenen: Soll man bei Schwarzwasserfieber lebendes Blut überleiten? Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 286. — Crichtlow: Blackwater fever in the Salomon Islands. Journ. of trop. med. a. hyg. Vol. 24, p. 231. 1921. — Dürck: Veränderungen des Zentralnervensystems bei Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 21, S. 118. 1917. — Ehrlich und Hata: Experimentelle Chemotherapie der Spirillose. Berlin: Julius Springer 1910. — Ewing: Contribution to the pathological anatomy of malarial fever. Journ. of exp. med. 1901. Nr. 5, p. 119. — Derselbe: Malaria with massing of parasites in the kidney. Journ. of the Americ. med. assoc. 1901. May 2. — Fairley and Dew: The clinical and applied pathology of malaria infections with observations on 1,135 cases. Australasian med. congr. Transact. of the eleventh session held Brisbane, Queensland 1920. — Garin: Porteurs sains de parasites (Malaria). Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 79, p. 391. 1917. — Ghiron: Sulla malaria latente. Ann. di med. nav. e colon. Vol. 2, p. 584. 1919. — Giemsa: Chinininjektionen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1908. Beih. 5, S. 82. — Derselbe: Vereinfachung der Romanowsky-Nochtschen Chromatinfärbung. Zentralbl. f. Bakteriöl., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 37, S. 308. 1904. — Giemsa und Schaumann: Pharmakologische und chemisch-physiologische Studien über Chinin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 11. 1907. Beih. S. 115. — Mac Gilchrist: Malarial fever, Quinine. Indian journ. of med. research Vol. 1, p. 339 and p. 347. 1913. — Golgi: Über die Wirkung des Chinins auf die Malariaparasiten und die diesen entsprechenden Fieberanfalle. Dtsch. med. Wochenschr. 1892. Nr. 29, 30, 31 u. 32. — Grall: Paludisme épidémic. Bull. de la soc. de pathol. exot. Tom. 10, Nr. 3. 1917. — Grawitz: Klinische Pathologie des Blutes. Leipzig: Thieme 1911. — Grosser: Verhalten des Chinins im Organismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 8, S. 98. 1908. — Gudden: Chinin Nebenwirkungen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 9, S. 500. 1905. — Hoffmann: Malariaprovokationen. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. S. 768. — Hübener

## Literatur.

1383

und Reiter: Weilsche Krankheit. Dtsch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 43 und 1916. Nr. 1, 5; Zeitschr. f. Hyg. u. Bakteriolog. Bd. 81. — Kelsch et Kiener: Maladies des pays chauds. Paris: Baillière et fils 1912. — Kiewiet de Jonge: Malaria tertiana — sclerose en plaques. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 42, S. 341. 1903. — Kirschbaum: Methoden und Kautelen einer Malariablutkonservierung. Klin. Wochenschr. 1923. S. 1404. — Kißkalt: Malariarezidive. Dtsch. med. Wochenschr. 1917. S. 1527. — Koch, Rob.: Reiseberichte. Berlin: Julius Springer 1898. — Kritschewsky und Muratoffa: Zur Hämoglobinuriepathogenese bei Malaria. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. Bd. 38, S. 38. — Krüger: Bericht über Malariaprophylaxe. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 9, S. 107. 1905. — Külz: Nephrotomie bei Anurie. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 12, S. 508. 1908. — Derselbe: Pathologie Kameruns. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 14, S. 830. 1913. — Derselbe: Eine Theorie des Schwarzwasserfiebers. Malaria 1909. — Laveran: Traité des fièvres palustres. Paris: Doin 1884. — Mannaberg: Die Malariakrankheiten. Nothnagels Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie Bd. 2. Wien 1899. — Marchiafava e Bignami: La infezione malarica. Milano: Casa Vallardi. — Marchiafava e Celli: Sulla infezione malarica. Arch. per le scienze med. Vol. 12, p. 153. 1887; Atti d. reale acad. med. Vol. 13, Ser. 2. 1886. — Mariani: Sull' azione antiperiodica degli alcaloidi secondari della china. Atti della società per gli studi della malaria Vol. 5, p. 151. 1904. — Martini: Entstehung von Neuerkrankungen an Malaria. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 41. 1902. — Mattko: Grippe bei Malariakrankungen. Wien. klin. Wochenschr. 1918. S. 1323. — Derselbe: Therapie des Schwarzwasserfiebers. Wien. klin. Wochenschr. 1918. Nr. 38. — Maurer: Tüpfelung der Wirtszelle des Tertianparasiten. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh. Bd. 28, S. 114. 1900. — Meyer und Emmerich: Über paroxysmale Hämoglobinurie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 96, S. 287. 1909. — Mine: Isolierte motorische Aphasie nach Malariaanfall. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 9, Nr. 12. 1905. — Morgenroth: Zur Kenntnis der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und chemotherapeutischer Wirkung. Berlin. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 3. — Morgenroth und Ginsberg: Chinin. Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 46 und 1913. Nr. 8; Zentralbl. f. prakt. Augenheilk. Okt. 1913. — Mühlens: Erkennung und Verhütung von Malariagefahren. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. S. 7. — Derselbe: Malariabekämpfung in Wilhelmshafen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 8, S. 512. 1904. — Neeb: Parthenogenese der Makrogameten von der tropica parasiet. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. Bd. 49, S. 574. 1909. — Neuschloß: Kombinierte Neosalvarsan-Chinin-Therapie. Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 1217 u. 1284. — Nocht: Färbung der Malariaparasiten. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 24, S. 839. 1898. — Derselbe: Schwarzwasserfieber. Verhandl. d. dtsh. Kol.-Kongr. 1905. S. 218. — Derselbe: Therapie der Malaria. Wien. med. Wochenschr. 1919. Nr. 9. — Nocht und Mayer: Die Malaria. Berlin: Julius Springer 1918. — Otto: Ein in unseren Breiten erworbener Fall von Schwarzwasserfieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1902. Nr. 4. — Di Pace: Mezzi fisici usati per la diagnosi della malaria latente. Gaz. degli Ospedali e delle cliniche Vol. 44, p. 114. 1923. — Pais: L'influenza dei raggi sulla malaria. Gaz. degli Ospedali e delle cliniche 1917. Nr. 84, p. 1123. — Paiseau et Lemaire: Accès pernicieux palustres. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1916. p. 1530. — Panse: Die Malaria unter Eingeborenen in Tanga. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 6, S. 403. 1902. — Derselbe: Schwarzwasserfieber. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 42, S. 1. 1902. — Plehn: Akut hämolytische Malaria. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 28. — Derselbe: Parasitologie, Klinik und Therapie der Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1919. S. 146. — Poech: Verhalten der weißen Blutkörperchen bei Malaria. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 42. 1903. — Ponfick: Experimentelle Beiträge zur Lehre der Transfusion. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 62, S. 273. 1875. — de Raadt: Die komplementogene Wirkung von Chinin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 21, Nr. 9. 1917. — Reichenow: Malariaparasiten bei Menschenaffen. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 85, S. 207. 1920. — Reinhard: Provokation latenter Malaria. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 37. — Rosenstein: Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten. Berlin: Hirschwald 1886. — Roß: On some peculiar pigmented cells etc. Brit. med. journ. 1897. Dec. 18 and 1898. Febr. 26. — Roß und Thomson: Enumerative studies on malarial fever. Proc. of the roy. soc. of London Vol. 83. 1910. — Ruge: Ätiologie des Schwarzwasserfiebers. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 28. — Derselbe: Erleichterung der mikroskopischen Malariadiagnose. Dtsch. med. Wochenschr. 1903. S. 205. — Derselbe: In Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen Bd. 7. — Schaudinn: Plasmodium vivax. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 19, H. 2. 1902. — Scheube: Krankheiten der warmen Länder. Jena: Fischer 1910. — Schilling, C. und Böcker: Speicherung von Chinaalkaloiden in Blutzellen. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 25. — Schilling, V.: Im Handbuch der Tropenkrankheiten. Leipzig: Ambrosius Barth 1916. — Schittenhelm: Eiweißabbau,

Anaphylaxie und innere Sekretion. Dtsch. med. Wochenschr. 1912. S. 489. — Schmitz: Über die Ausscheidung des Chinins im menschlichen Harn. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1907. — Schöffner: Beitrag zur Kenntnis der Malaria. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 64, S. 428. 1899. — Derselbe: Tüpfelung der roten Blutscheiben bei Tertian. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71, S. 486. 1901. — Schöffner and Snyders: A case of Spirochaetosis icterohaemoglobinurica. Transact. 4. Congr. far east. assoc. trop. med. 1922. — Stephens und Mitarbeiter: Oral administration of quinine. Ann. of trop. med. a. parasitol. Vol. 11. 1918. — Dieselben: At what time relapses occur in simple tertian malaria? Ann. of trop. med. a. parasitol. Vol. 13, p. 131. 1919. — Swellengrebel: Schizogonie der weiblichen Gametozysten von *Laverania malariae*. Zentralbl. f. Bakteriolog., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 70, S. 179. 1913. — Teichmann: Chiningewöhnung und Chininfestigkeit der Malariaplasmodien. Dtsch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 35. — Theobald: Monography on the Culicidae. London 1901. — Tsuzuki: Über sekundäre Infektion mit Fraenkelschen Pneumokokken bei Malariakranken. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 9, S. 442. 1905. — Ufer: Fraktionierte Dosierung des Chinins. Diss. München 1905. — Verzar: Mischinfektion mit Tropika und Tertian. Dtsch. med. Wochenschr. 1918. S. 1075. — Vincent et Dopter: Pouvoir antihémolytique du chlorure de calcium. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1905. 16 Déc. Bd. 57, S. 635. — Wagner von Jauregg: Fieberwirkung bei Paralyse. Psychiatr.-neurol. Wochenschr. 1918. Nr. 21, 22, 39 u. 40. — Werner: Nieren bei Schwarzwasserfieber. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907. Beih. 6, S. 261. — Wiggins: Report on blackwater fever in Uganda 1920. Uganda protectorate, Ann. med. san. report for the year ended. 1920. Dec. 31. — Ziemann: Künstliche Weiterentwicklung des Tertianmalariaparasiten. Dtsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 6. — Derselbe: Malaria und andere Blutparasiten. Jena: G. Fischer 1898. — Derselbe: In Menses Handbuch der Tropenkrankheiten Bd. 3 u. 5. 1924. — Zuelzer: Klinisches über Malaria. Dtsch. med. Wochenschr. 1917. S. 1502.

## II. Spirosomen-Infektionen.

### 1. Rückfallfieber (Rekurrens).

Anding: Über die Wirkung des Arsenpräparates „Arsalyt“ bei Febris recurrens. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. S. 1150. — Darling: Relapsing fever of Panama. Arch. of internat. med. 1909. p. 150. — Forschbach: Rückfallfieber, in Menses Handbuch Bd. 4. 1923. — Iversen: Wirkung des neuen Arsenpräparates 606 bei Rekurrens. Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 777. — Jürgens: Das Rückfallfieber. Berlin. klin. Wochenschrift 1918. S. 441. — Külz: Pathologie und Therapie des Rückfallfiebers. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 21, S. 181. 1917. — Lorentz: Behandlung des Rückfallfiebers mit Neosalvarsan. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 90, S. 281. 1920. — Manteufel: Rückfallfieber. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 29, S. 337. 1908. — Moczutkowsky: Rückfallfieber. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1876. Nr. 11, S. 194. — Mühlens: Arsalytbehandlung, besonders bei Rückfallfieber. Dtsch. med. Wochenschr. 1917. S. 1167. — Nicolle, Blaizot et Conseil: Etiologie de la fièvre recurrente. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 27, p. 204. 1913. — Noguchi: Reinzüchtung der Spirochäten des Rückfallfiebers. Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 1937. — Obermeier: Berlin. klin. Wochenschr. 1868. Nr. 29 u. 30. — Derselbe: Vorkommen feinsten, eine Eigenbewegung zeigender Fäden im Blute von Rekurrenskranken. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1873. Nr. 10. — Derselbe: Weitere Mitteilungen über Febris recurrens. Berlin. klin. Wochenschr. 1873. S. 391 u. 455. — Roß: Improved method for the microsc. diagnosis of intermitent fever. Lancet Vol. 1, p. 86. 1903. — Sergent et Foley: Fièvre recurrente. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 24, p. 337. 1910. — Toyoda: Entwicklung von Rekurrensspirochäten in der Kleiderlaus. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 76, S. 313. 1913. — Ungermann: Züchtung der Weilschen Spirochäte, Rekurrensspirochäte. usw. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 51, S. 114. 1918. — Werner und Wiese: Übertragung der Rekurrensspirochäte auf Kopfläuse. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 21, S. 139. 1917. — Wiener: Rekurrensepidemie. Med. Klinik 1917. S. 1043. — Yakimoff und Kohl: Chemotherapie des Tickfieber. Ann. de l'inst. Pasteur 1910. Nr. 10, S. 826. — Zlatogoroff: Zur Erkennung des Rückfallfiebers. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. S. 973.

### 2. Gelbfieber.

Caroll: Gelbfieber. Menses Handbuch Bd. 2. 1905. — Finlay: Inoculation of yellow fever by means of contaminated mosquitoes. Americ. journ. of the med. sciences 1891. Sept. — Gorgas: Mosquito work in Habana. Med. record 1902. July. — Derselbe: Sanitary work on the isthmus of Panama. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 11. S. 657. 1907. — Grovas: Serological reactions in yellow fever. Americ. journ. of trop. med. 1923. p. 325. — Krüger: Gelbfieberekrankungen in Togo. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.



Bd. 10, S. 653. 1906. — Marchoux, Salimbeni et Simond: La fièvre jaune. Ann. de l'inst. Pasteur Tom. 17. S. 665. 1903. — Noguchi: Etiology of yellow fever. Journ. of exp. med. Vol. 29, p. 547. 1919; Journ. of the Americ. med. assoc. 1919. p. 187. — Otto (Hamburg): Gelbfieber. Menses Handbuch Bd. 3, S. 554. 1914. — Rosenau und Mitarbeiter: Exper. studies on yellow fever and malaria. U. states public health and marine hospital service 1905. Nr. 14.

### 3. Rattenbisskrankheit.

Futaki und Mitarbeiter: Rat bite disease. Iji shimbun 1917. p. 1513. — Laignel-Lavastine und Mitarbeiter: Sodoku à Paris. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris Tom. 48, p. 105. 1924. — Low: Rat bite fever in England. Brit. med. journ. Vol. 1, p. 236. 1924. — Spaar: Rat bite fever. Journ. of trop. med. a. hyg. Vol. 26, p. 239. 1923. — Vorpahl: Rattenbisskrankheit in Deutschland. Münch. med. Wochenschr. 1921. S. 275. — Zuelzer: Biologische und systematische Spirochätenuntersuchungen. Zentralblatt f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. Bd. 85, S. 154. Beiheft.

## III. Tropische Splenomegalie (Kala-Azar).

Adie (Helen A): A note on bodies observed in *Cimex rotundatus*. Indian journ. of med. research Vol. 10, Nr. 1, p. 226. 1922. — Basile: Sur l'identité des Leishmanioses et sur leur mode de transmission. Bull. de la soc. de pathol. exot. Tom. 5, p. 812, 1912. — Brahmachari: Precipitable anti-complementary globulin-like substance in human serum. Diagnosis of Kala-Azar. Indian med. gaz. Vol. 52, p. 429. 1917. — Donovan: The etiology of one of the heterogeneous fevers in India. Brit. med. journ. 1903. p. 1403. — Derselbe: Possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. Brit. med. journ. Vol. 2, p. 79. 1903. — Gaté et Papacostos: La formol-gélification des sérums dans diverses maladies. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tom. 87, p. 543. 1922. — Leishman: On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. Brit. med. journ. Vol. 2, p. 1376. 1903. — Derselbe: Possibility of the occurrence of trypanosomiasis in India. Brit. med. journ. Vol. 1, p. 1252. 1903. — Napier: A new serum test for kala-azar. Indian journ. of med. research Vol. 9, p. 830. 1922. — Nicolle: Infection splénique infantile en Tunisie. Arch. de l'inst. Pasteur. Tunis 1908. p. 3. — Derselbe: Anémie splénique infantile. Bull. de la soc. de pathol. exot. Tom. 1, p. 121. 1908. — Nicolle, C.: Sur trois cas d'infection splénique infantile à corps de Leishman observés en Tunisie. Arch. de l'inst. Pasteur de Tunis 1908. p. 3—26. — Novy, F. G. und Mc Neal: Über Züchtung von Trypanosomen. Gesellschaft amerikanischer Bakteriologen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref. Bd. 35. 1904. — Patton, W. S.: Preliminary report on the development of the Leishman — Donovan body in the bed bug. Scient. mem. by off. of the med. a. san. departm. 1907. Nr. 27, p. 19. — Price: Thirty years experience in Assam. Indian. med. gaz. 1923. p. 296. — Wright: Protozoa in a case of tropical ulcer (Delhi sore). Journ. of med. research Vol. 10, p. 472. 1903.

## IV. Trypanosomen-Krankheiten des Menschen.

### 1. Schlafkrankheit.

Broden et Rodhain: L'atoxyl dans le traitement de la trypanose humaine. Ann. soc. belge de méd. trop. Tom. 1, Nr. 2. 1920/1921. — Dieselben: Le liquide cerebrospinal dans la trypanosomie humaine. Bull. de la soc. de pathol. exot. Bd. 1. Nr. 8. 1908. — Dieselben: Traitement de la trypanosomie humaine. Tryparosan. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 14, H. 7. 1910. — Bruce und Mitarbeiter: Cattle as a reservoir of the virus of Sleeping Sickness. Proc. of the roy. so. of London Ser. B. Vol. 82—87. 1910. — Bruce and Nabarro: Sleeping sickness in Uganda. Sleep. sickn. commission reports 1903. — Castellani: Trypanosoma in sleeping sickness. Brit. med. journ. Vol. 1, p. 1218. 1903. — Clapier: Trypanosomie-moyen Congo. Bull. de la soc. de pathol. exot. Tom. 14, p. 405. 1921. — Dutton: Trypanosome occurring in the blood of man. Brit. med. journ. Vol. 2, p. 881. 1902. — Ehrlich: Über die neuesten Ergebnisse auf dem Gebiete der Trypanosomenforschung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 13, Beih. 6, S. 91 u. 114—115. 1909. — Forde: An European patient, in whose blood a trypanosoma was observed. Journ. of trop. med. a. hyg. 1902. p. 261. — Greggio: La maladie du sommeil dans l'Afrique équatoriale. Etudes, revue fondée en 1856 par des Pères de la compagnie de Jésus, Bd. 158, p. 41—64 et 195—211. 1919. — Handel und Joetten: Über chemotherapeutische Versuche mit „Bayer 205“, einem neuen trypanoziden Mittel von besonderer Wirkung. Berlin. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 35, S. 821. — Jannot: De l'utilisation des naturels de l'Afrique équatoriale pour la lutte contre la maladie du sommeil. Ann. de méd. et de pharm. colon Paris Tom. 19, Nr. 1, p. 85—92. 1921. Janv.

1386

C. Chagas: Amerikanische Trypanosomiasis.

Fevr., Mars. — Kérandel: Un cas de trypanomiase chez un médecin (auto-observation). Bull. de la soc. de pathol. exot. Tom. 3, p. 642—662. 1910. — Kinghorn and Montgomery: Reports of the sleeping sickness expedition to the Zambesi for the years 1907 bis 1908. Ann. of trop. med. a. parasitol. Vol. 2, Nr. 2. 1908/09. — Kleine: Die Schlafkrankheit in Kamerun. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 23, S. 315. 1919. — Derselbe: Über die Ergebnisse der deutschen Schlafkrankheitsforschung. Dtsch. med. Wochenschr. 1919. S. 729. — Kleine und Fischer: Die Rolle der Säugetiere bei der Verbreitung der Schlafkrankheit und Trypanosomenbefunde bei Säugetieren am Taganjika. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. Bd. 70, S. 1, 1912 und Bd. 75, 1913, S. 375. — Koch, Beck und Kleine: Bericht über die Tätigkeit der zur Erforschung der Schlafkrankheit im Jahre 1906/07 nach Ostafrika entsandten Kommission. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 31, H. 1. 1911. — Laveran: Trypanotoxines. Bull. de la soc. de pathol. exot. Tom. 7, Nr. 10. 1913. — Leber: Über Trypanosomentoxine. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. S. 1850. — Martin, G. - Ringenbach: Sur le traitement de la maladie du sommeil par l'émétique d'aniline seul ou associé à l'atoxyl. Bull. de la soc. de pathol. exot. Tom. 3, p. 228 233. 1910. — Masters: Symptomatology and treatment of human trypanosomiasis. Tropical diseases bulletin Vol. 12, p. 147. 1918. — Mayer und Zeiß: Versuche mit einem neuen Trypanosomenheilmittel „Bayer 205“ bei menschen- und tierpathogenen Trypanosomen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 24, Nr. 9, S. 257. 1920. — Mayer, Zeiß, Giemsa und Halberkann: Weitere Beobachtungen über das Verhalten des neuen Trypanosomenheilmittels „Bayer 205“ im Blute. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 26, S. 140. 1922. — Morgenroth: Kurze Mitteilung zur Wirkungsweise von „Bayer 205“. Zentralbl. f. Bakteriell., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Ref. Bd. 76, S. 236. 1924. — Plimmer and Thompson: Further results of the experimental treatment of trypanosomiasis in rats. Proc. of the roy. soc. of London (B) Vol. 79, p. 505. 1907. — v. Raven: Lagerberichte aus dem Jahre 1910. Amtsblatt für das Schutzgebiet Togo. 1910. — Reichenow: Grundlagen für eine Therapie der Schlafkrankheit. Dtsch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 49. — Taute: Bedeutung des Großwildes - Schlafkrankheit. Arb. a. d. Reichs-Gesundheitsamte Bd. 45, S. 102. 1913. — Thomas and Breinl: Liverpool school of tropical medicine. Memoir 16. 1905. — Ullrich: Die Behandlung Schlafkranker. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene Bd. 15, H. 2, S. 41. 1911. — Winterbottom: On account of african natives of Sierra Leone. London; Wittingham 1803.

## 2. Amerikanische Trypanosomiasis.

Brumpt et da Silva: Schizotrypanum à Bahia. Bull. de la soc. de pathol. exot. Tome 5, p. 22. 1912. — Brumpt: Maladie de Chagas. Bull. de l'acad. de méd. 4. III. 1919. p. 251. — Chagas: Neue Trypanosomen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 13, S. 120. 1909. — Derselbe: Neue Trypanosomiasis des Menschen. Mem. Inst. O. Cruz. Tome 1, p. 159. 1909. — Derselbe: Cycle évolutif etc. Bull. de la soc. de pathol. exot. Tome 4, p. 467. 1911. — Crowell: Tryp. cruzi in the armadillo. Journ. of the Americ. med. assoc. 1923. p. 910. — Mayer und Rocha-Lima: Entwicklung von Schizotrypanum. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 16. Beih. 4. 1911. — Nattan-Larrier: Hérité des infections. Bull. de la soc. de pathol. exot. Tome 14, p. 232. 1921. — Neiva: Biologie des Conorrhinus. Mem. Inst. Osw. Cruz. Tome 2, p. 206. 1911. — Pinto: Triasome brasil. Brazil medics. 1923. p. 73. — Torres et Villaga: Encéphalite et myélite. Mem. Inst. Osw. Cruz. Tome 11, p. 80. 1919. — Vianna: Pathologische Anatomie. Mem. Inst. Osw. Cruz. Tome 3, p. 276. 1911.

ARCHIVES  
DES  
MALADIES DU CŒUR  
DES VAISSEaux ET DU SANG

PUBLIÉES SOUS LA DIRECTION DU

**D. H. VAQUEZ**

Professeur à la Faculté de médecine de Paris, Médecin de l'Hôpital de la Pitié  
Membre de l'Académie de Médecine

**SUR LES ALTÉRATIONS DU CŒUR  
DANS LA  
TRYPANOSOMIASE AMÉRICAINNE  
(MALADIE DE CHAGAS)**

PAR

le **Professeur CHAGAS** (Rio-de-Janeiro).

(Extrait des *Archives des Maladies du Cœur*, n° d'octobre 1928).



PARIS  
LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS  
19, RUE HAUTEFEUILLE, 19



**SUR LES ALTÉRATIONS DU CŒUR**  
**DANS LA**  
**TRYPANOSOMIASE AMÉRICAINE**  
**(MALADIE DE CHAGAS)**

PAR

le Professeur **CHAGAS** (Rio-de-Janeiro).

---

La trypanosomiase américaine est une maladie de l'espèce humaine, à allure endémo-épidémique, transmise par la piqûre d'un insecte hématophage, le *Triatoma megista*; elle a été constatée dans plusieurs pays du continent sud-américain. L'agent de cette infection, *Trypanosoma cruzi*, ne se rencontre dans la circulation du sang que transitoirement, pendant la période aiguë de la maladie. La plupart du temps, pendant toute la période d'évolution chronique de l'infection, il reste dans l'intimité des tissus, où il se multiplie sous la forme de corpuscules arrondis (leishmaniformes), munis de noyau et de blépharoplaste et dépourvus de flagellum et de membrane ondulante.

Les tissus dans lesquels le parasite est localisé sont le siège de processus morbides plus ou moins intenses, dont résultent les aspects cliniques différents de cette maladie.

Chez l'homme et chez tous les animaux infectés par ce protozoaire, le cœur est constamment attaqué, de telle sorte que l'on peut assister à de véritables épidémies de troubles du rythme cardiaque. Le parasite pénètre à l'intérieur même de la cellule cardiaque, où il se multiplie en détruisant ainsi la structure normale de la fibre, qui se transforme quelquefois en un simple kyste parasitaire. La même action pathogénique se retrouve dans le tissu interstitiel, qui est le siège de processus inflammatoires intenses. La myocardite se présente donc à la fois parenchymateuse et interstitielle.

L'aspect du cœur est, dans cette maladie, absolument caracté-

ristique, et c'est en cela que se révèle l'action particulière du *Trypanosoma cruzi*.

Nous décrirons ici brièvement les lésions cardiaques qu'on rencontre dans les périodes aiguë et chronique de la maladie.

On constate, dans la période aiguë, une myocardite intense et diffuse, avec destruction mécanique et toxique de la fibre, et, en même temps, une infiltration abondante du tissu interstitiel. Les fibres cardiaques, atteintes directement par le parasite ou lésées par les toxines, se montrent détruites dans de larges étendues. La structure normale de l'organe est profondément altérée. Le tissu interstitiel révèle une infiltration cellulaire intense et diffuse avec prédominance dans l'exsudat de macrophages, de cellules plasmiques et de lymphocytes, c'est-à-dire d'éléments qui caractérisent les inflammations produites par des protozoaires. Dans cette myocardite aiguë, le cœur présente macroscopiquement une dilatation modérée des cavités, une diminution de consistance, une certaine facilité à se déformer, etc.

Dans la période chronique, la myocardite est surtout interstitielle. Il y a hyperplasie du tissu fibreux et infiltration du stroma conjonctif par les mêmes éléments cellulaires que l'on trouve dans la phase aiguë. Quelquefois, la fibrose et l'infiltration cellulaire coexistent dans le même foyer, mais il n'est pas rare de rencontrer des zones exclusives d'hyperplasie conjonctive, et d'autres où seule l'infiltration existe. La prédominance de l'un ou l'autre, ou la simultanéité des deux processus dépendent de la phase évolutive du processus inflammatoire local. Cette myocardite spécifique est surtout caractérisée par son extension à tout le myocarde: on trouve des foyers épars ou confluent dans les parois de toutes les cavités du cœur. Dans ce processus, il faut encore noter l'absence de lésions de l'appareil valvulaire et des vaisseaux sanguins du cœur: caractère remarquable de la myocardite de la trypanosomiase, qui la différencie de celle qu'on observe dans la syphilis, dans l'artériosclérose, dans le rhumatisme aigu, et d'une manière générale dans les infections causées par des cocci pyogéniques.

Dans la période de myocardite chronique, le cœur se montre toujours considérablement augmenté, presque toujours par une dilatation des cavités, sans hypertrophie ou avec une légère hypertrophie des parois. On n'observe pas de cicatrices fibreuses, et c'est là encore un caractère qui la différencie des inflammations liées à des lésions des valvules ou à l'artério-sclérose.

Voici comment nous pouvons résumer les caractères fondamentaux de la myocardite chronique de la trypanosomiase :

## TRYPANOSOMIASE ET CŒUR

3

a) extension à tout le myocarde du processus inflammatoire à des périodes variables de son évolution, avec une intensité variable; b) absence de nodules d'Aschoff ou d'altérations vasculaires qui dénoncent la syphilis; c) absence d'artério-sclérose capable d'expliquer les lésions observées; d) nature mononucléaire de l'exsudat inflammatoire; e) intégrité de l'appareil valvulaire; f) dilatation des cavités cardiaques, presque toujours sans hypertrophie des parois.

Après ce court exposé des lésions du myocarde, nous passons à la description des signes cliniques qui les révèlent. Nous étudierons : a) les symptômes subjectifs et objectifs; b) *les désordres du rythme*; c) l'évolution; d) la mort dans la trypanosomiase américaine.

## A. — Symptômes subjectifs et objectifs

Dans la période aiguë de la maladie, il y a prédominance de symptômes septicémiques. Les altérations cardiaques sont mal définies et se dénoncent seulement par l'affaiblissement de l'organe, sans altérations marquées du rythme qui ne s'observent qu'à la période chronique de la myocardite.

Dans les myocardites chroniques, les symptômes dépendent de l'intensité du processus inflammatoire. Au début, les signes d'insuffisance circulatoire sont nuls ou peu marqués; seul, l'examen physique révèle déjà des altérations fonctionnelles du cœur. Mais la lésion du myocarde évoluant, les symptômes cardiaques s'accroissent progressivement : les malades présentent alors une plus grande fatigue, une dyspnée d'effort plus intense, des vertiges, des palpitations fréquentes, une constriction et de vagues douleurs précordiales, et d'autres signes subjectifs produits par le processus inflammatoire du myocarde.

Quelques signes physiques, d'autant plus saillants que le processus de myocardite est plus intense, sont toujours constatés. Le cœur est augmenté de volume, cette augmentation atteignant quelquefois des proportions considérables (fig. 1); on trouve des œdèmes discrets, presque toujours limités aux membres inférieurs; la tension artérielle est toujours *très réduite*. Il faut encore signaler l'absence de lésions rénales et de symptômes d'artério-sclérose généralisée. Il s'agit donc d'un tableau clinique *sui generis*, sinon même paradoxal si on l'interprète avec l'aide des notions classiques de la pathologie de la circulation. Avec ce cœur augmenté de volume, toujours arythmique, des œdèmes légers ou absents; les malades présentent une tension

artérielle très basse, Mx 7, 8 ou 9 cm. Hg., tandis que la Mn reste presque toujours normale, ce qui détermine une différentielle extrêmement faible, quelquefois de 3 ou de 2 cm. Hg. Cependant, cette contradiction n'est qu'apparente. Nous savons que dans un tel myocarde profondément lésé, l'énergie contractile est très petite, parce que le myocarde dégénéré a une capacité fonctionnelle très réduite. D'autre part, si les œdèmes sont peu prononcés malgré la dilatation des cavités cardiaques, c'est qu'aucun élément rénal n'intervient dans leur pathogénie.



Fig. 1. — Téléradiographie d'un cas de trypanosomiase américaine : augmentation considérable de toute l'aire cardiaque.

Nous pouvons donc interpréter les symptômes de cette myocardite de la manière suivante : les signes physiques et les altérations fonctionnelles dépendent les uns les autres et des processus inflammatoires intenses constatés dans le myocarde, toutes les altérations circulatoires s'expliquant par l'intense dégradation anatomique du muscle cardiaque. Les symptômes ci-dessus mentionnés sont progressifs, parce que dans cette maladie la myocardite est aussi progressive. L'insuffisance circulatoire s'accroîtra, jusqu'à amener le malade à une condition d'asystolie profonde, quelquefois transitoire, mais presque toujours suivie de près par la mort. Bon nombre, peut-être la majorité, des malades infectés par le *Trypanosoma cruzi* meurent en état d'asystolie. Nous verrons plus loin que la *mort subite*, due aux lésions du myocarde, est aussi très fréquente.

Les symptômes de myocardite dans la trypanosomiase américaine sont uniformes, et semblables à ceux qu'on trouve comme conséquence de processus identiques due à d'autres



causes pathogéniques. Mais la forme cardiaque de la maladie est caractérisée surtout par des altérations du rythme tout à fait remarquables, que nous allons décrire.

### B. — Altérations du rythme cardiaque.

L'arythmie constitue, dans ses modalités diverses, le grand symptôme de cette maladie, et l'élément le plus précieux pour évaluer la fréquence endémique de l'infection par le *Trypanosoma cruzi*. Dans les formes chroniques de la trypanosomiase, l'arythmie traduit des lésions et des modifications anatomiques du muscle et du tissu spécifique du cœur. Des malades de tout âge peuvent la présenter.

Les modalités d'arythmie, constatées dans de nombreuses observations, peuvent se rapporter aux altérations fonctionnelles suivantes :

#### I. — Troubles de l'activité ventriculaire :

- a) défauts dans la conduction du stimulus contractile ;
- b) formation de nouveaux foyers d'excitation ;
- c) irrégularités dans l'activité du *centre régulateur* des ventricules (tachycardie ou bradycardie ventriculaires, discordance a-v).

#### II. — Troubles de l'activité auriculaire :

- a) irrégularités dans le *centre régulateur* des oreillettes ;
- b) formation de nouveaux centres d'excitation ;
- c) tachysystolie et fibrillation.

Le but de cette systématisation n'est que de rendre plus facile l'exposé des faits.

### 1° *Troubles de l'activité ventriculaire :*

#### a. — Défauts dans la conduction du stimulus contractile.

Les altérations observées dans le tissu spécifique excito-conducteur des ventricules ont comme conséquence fonctionnelle de troubler profondément la conduction du stimulus contractile à travers la paroi musculaire de ces cavités, ce qui se traduit par des déformations des complexes ventriculaires électriques, constatées chez de nombreux malades. Ces déformations constituent un phénomène constant dans cette myocardite variant d'intensité, selon l'intensité du processus. Au début, on n'observe qu'une augmentation du temps d'excitation des ventricules, mais plus tard on note la prépondérance d'un des ventricules. Plus la lésion avance, plus l'altération s'accen-

tue, se traduisant par une profonde déformation des complexes électriques qui offrent des aspects rares et même bizarres (tracés 2, 3, 6, 7 et 8).

#### b. — Formation de foyers nouveaux d'excitation.

Les extrasystoles sont très fréquentes dans la trypanosomiase. C'est, en général, une anomalie du rythme, observée au début et dont la modalité clinique obéit à l'extension et à l'intensité du processus histo-pathologique du muscle.

Dans les myocardites initiales légères, les extrasystoles

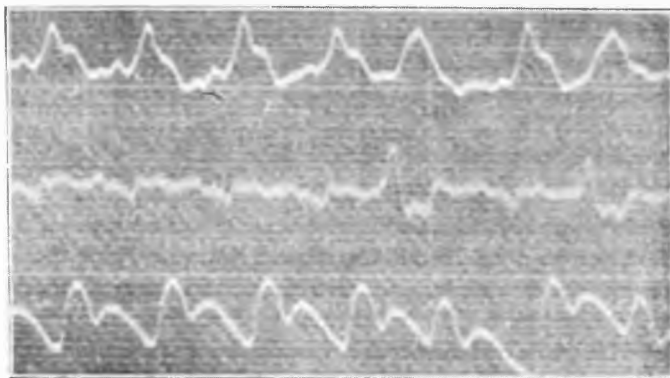


Fig. 2. — Cardiogramme, électrogramme et artériogramme d'un cas de mort subite (forme cardiaque de la trypanosomiase américaine). Grande déformation des complexes ventriculaires. Extrasystoles ventriculaires multi-focales. D II. Temps  $1/25''$ ; 1 cm. = 1 mvt.

n'apparaissent que de temps en temps; c'est qu'il y a alors des foyers peu nombreux. Mais avec le progrès du processus inflammatoire du muscle, la fréquence de cette arythmie augmente. La multiplicité des foyers d'origine et l'abondance des extra-contractions sont la règle générale dans les cas plus avancés, et dénoncent l'extension et l'intensité du processus morbide dans tout le myocarde.

Le rythme bigéminé est très fréquent; il se montre tantôt par crises plus ou moins prolongées, tantôt en état permanent. Dans cette modalité d'arythmie, il y a presque toujours intervention d'extrasystoles provenant de foyers divers dans l'un ou les deux ventricules.

Dans les myocardites plus intenses, il peut survenir plusieurs extrasystoles au cours de la même révolution cardiaque; et dans quelques cas observés par nous, 5 extrasystoles ont été enregistrées dans le même cycle cardiaque. Des crises de tachycardie



Fig. 3. — Extrasystoles ventriculaires provenant de foyers multiples. Bigémisme. Deux extrasystoles dans la même révolution. Déformation des complexes ventriculaires. Augmentation de P-R (0,20) (dérivation II).

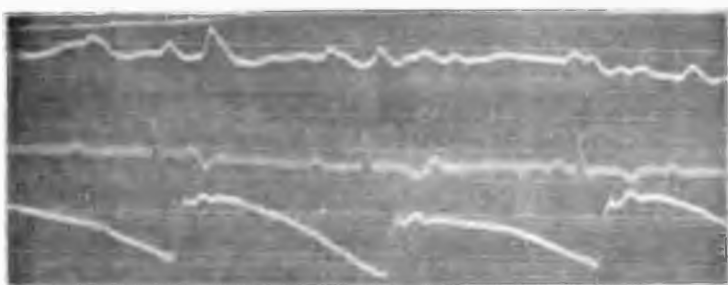


Fig. 4. — Phlébogramme, électrogramme et artériogramme. Bradyrhythmie ventriculaire. Normorythmie auriculaire. Dériv. II. Temps  $1/25''$ ; 1 cm. = 1 mvt. Désaccord auriculo-ventriculaire totale.

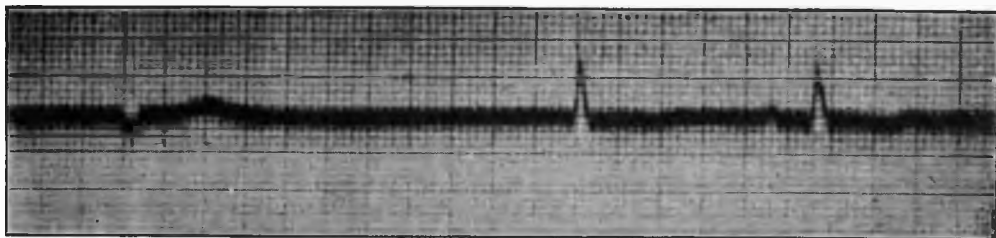


Fig. 5. — Extrasystoles ventriculaires. Bradyrhythmie ventriculaire. Bradyrhythmie auriculaire plus prononcée que celle des ventricules. Le tracé ne montre qu'un cycle auriculaire. Mort subite. Désaccord auriculo-ventriculaire complète. Dériv. II. Temps  $1/25''$ ; 1 cm. = mvt.

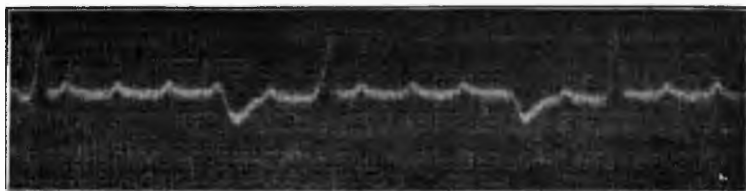


Fig. 6. — Désaccord auriculo-ventriculaire complète. Bradyrhythmie ventriculaire. Tachyrhythmie auriculaire. Déformation des complexes ventriculaires. Dériv. II. Temps  $1/25''$ ; 1 cm. = 1 mvt.

8

CHAGAS

paroxystique extrasystolique ont été décelées chez plusieurs malades.

L'arythmie extrasystolique prédomine dans les ventricules, ce qui montre l'intensité plus grande des lésions des parois de ces

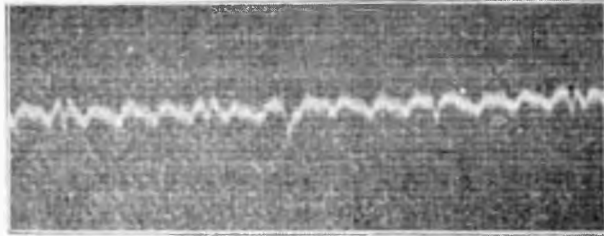


Fig. 7. — Tachysystolie auriculaire. Arythmie complète des ventricules, avec déformation des complexes ventriculaires et extrasystoles ventriculaires. Dériv. II. Temps  $1/25''$ ; 1 cm. = 1 mvt.

cavités, et aussi que cette partie du cœur a été atteinte par le



Fig. 8. — Fibrillation auriculaire. Arythmie complète des ventricules. Déformation des complexes ventriculaires et extrasystoles ventriculaires de divers foyers. D. II. Temp.  $1/25''$ , 1 cm. = 1 mvt. Mort subite.

processus histo-pathologique avant les autres. Les figures 2, 3, 5, 7 et 8 sont des exemples de cette anomalie du rythme

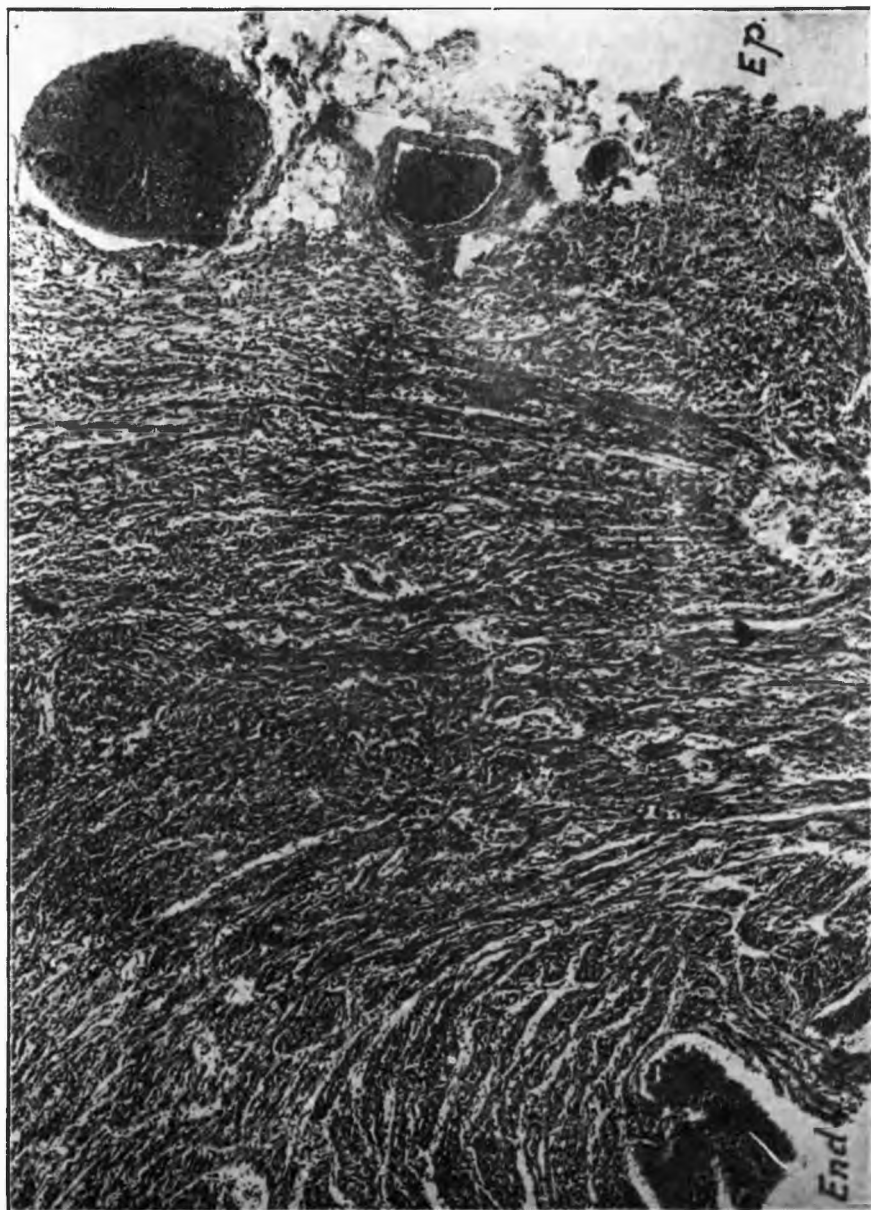
#### c. — Irrégularités dans le centre régulateur des ventricules. Tachycardies, bradycardies, dissociations A.-V

La tachycardie homotopique est assez fréquente, et présente presque toujours l'aspect normotypique. L'accélération se montre non seulement dans les ventricules, mais aussi dans les oreillettes; Il y a accord dans la fréquence des uns et des autres. Cette tachycardie totale est plus fréquente chez les femmes, et nous semble liée aux troubles du système endocrinique.

La bradycardie est un autre grand symptôme de la maladie. Le pouls lent, avec toutes ses conséquences (syndrome classique d'Adams-Stokes avec sensations vertigineuses et syncopes) est extrêmement fréquent dans les régions où la trypanosomiase

## CHAGAS

## PLANCHE I.



*Myocardite diffuse, du type aigu, dans la maladie de Chagas. (Cas Paul..., 3 ans).  
Coupe de la paroi d'un ventricule dans toute son épaisseur: Ep., épicarde et ses vaisseaux.  
End., endocarde et cavité ventriculaire.  
Gr. 72 X.*

CHAGAS

PLANCHE II.

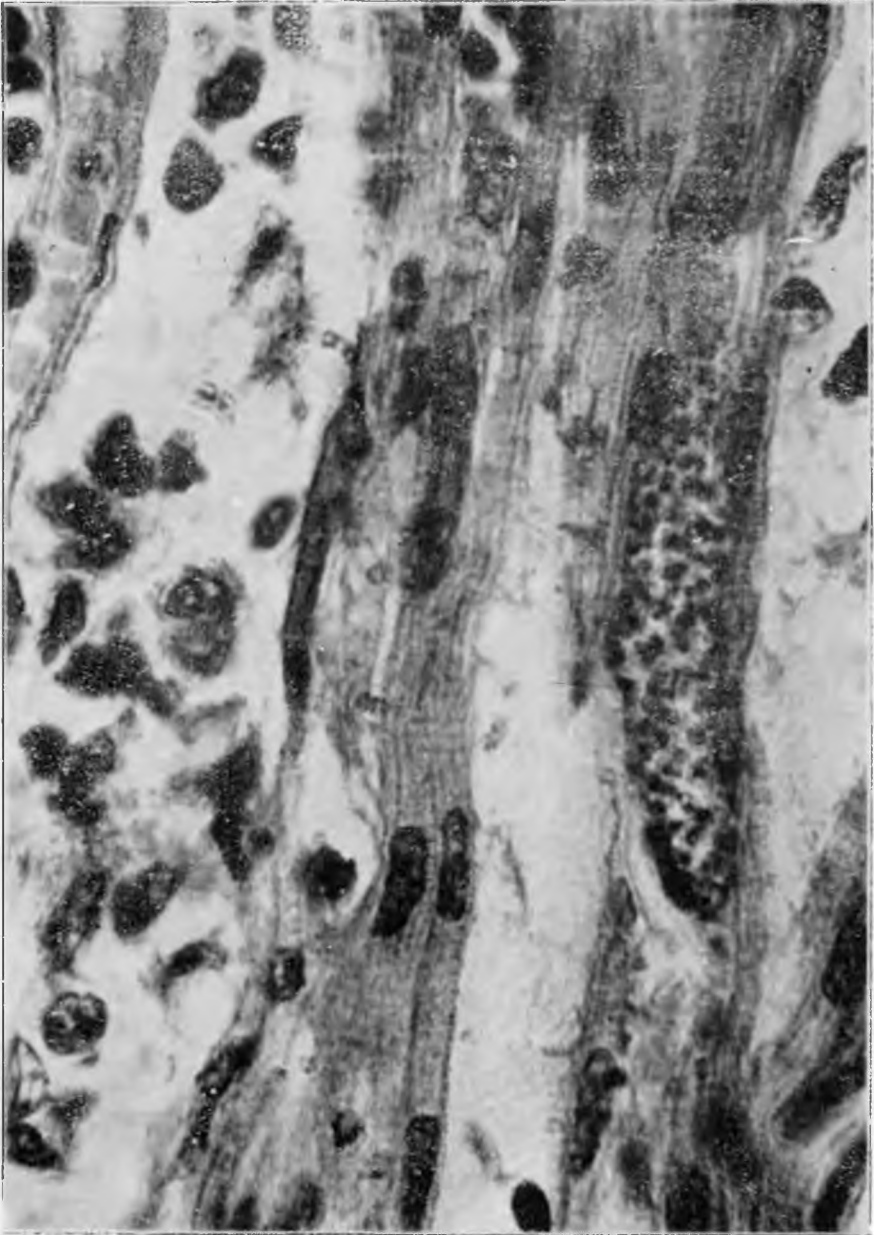


Même cas que celui de la figure 1. Détail des lésions : atrophie des fibres myocardiques; infiltration des espaces inter-fasciculaires par des cellules lympho-conjonctives. A., amas de parasites intra-musculaires. (*Schizotrypanum*).

Gr. : 440 ×.

CHAGAS

PLANCHE III.



Une partie de la figure 2 (celle encadrée) à un plus fort grossissement : elle montre un amas de parasites (*Schizotrypanum Cruzi*), dans la fibre myocardique.  
Gr. : 1500 X.

## CHAGAS

## PLANCHE IV



*Myocardite diffuse, du type chronique, dans la maladie de Chagas. — Cas 4064.*  
Coupe de la paroi de l'oreillette droite, au niveau de la fosse ovale.  
Gr : 90 X.



CHAGAS

PLANCHE V.

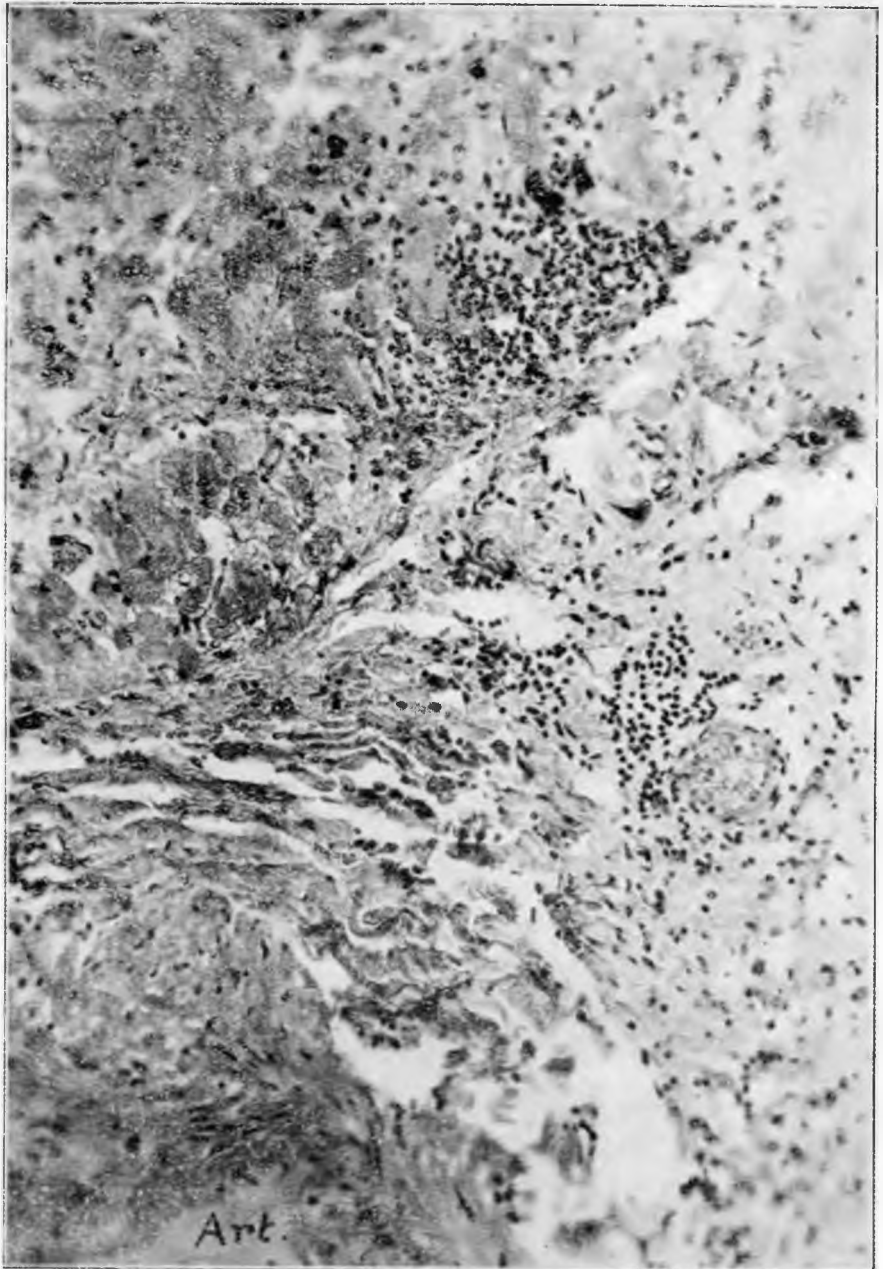


Même cas 4061, que dans la figure 4. — La paroi postérieure de l'oreillette droite : atrophie des fibres myocardiques, épaissement du tissu conjonctif interfibrillaire, et infiltration mononucléaire surajoutée.

Gr. : 220 X.

## CHAGAS

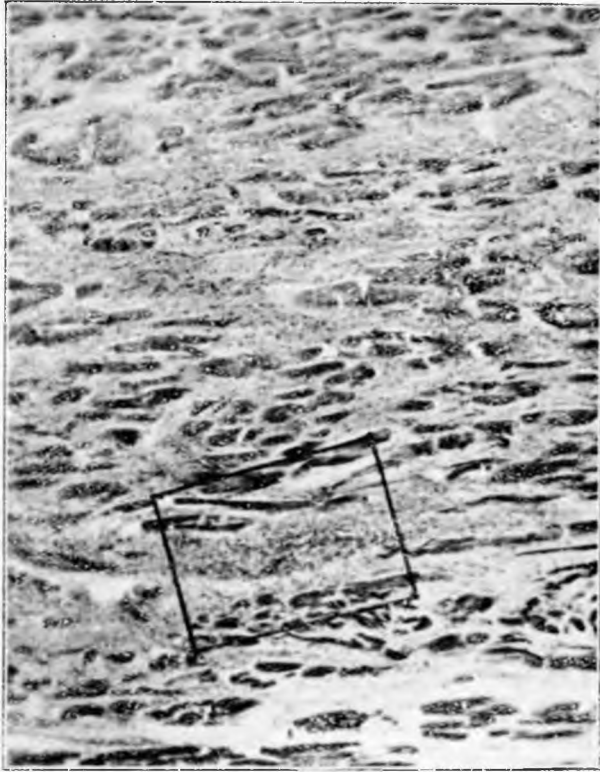
## PLANCHE VI.



Même cas 4064, que pour les figures 4 et 5. — Coupe au niveau du nœud de Keith et Flack : infiltration mononucléaire. Une partie de l'artère du nœud de Keith et Flack se voit dans le bas, à gauche. Art.  
Gr. 90 X.

CHAGAS

PLANCHE VII.



Même cas 4064. — Coupe au niveau du faisceau de His. Développement anormal du tissu conjonctif interlamellaire  
Gr. 78  $\times$ .

CHA GAS

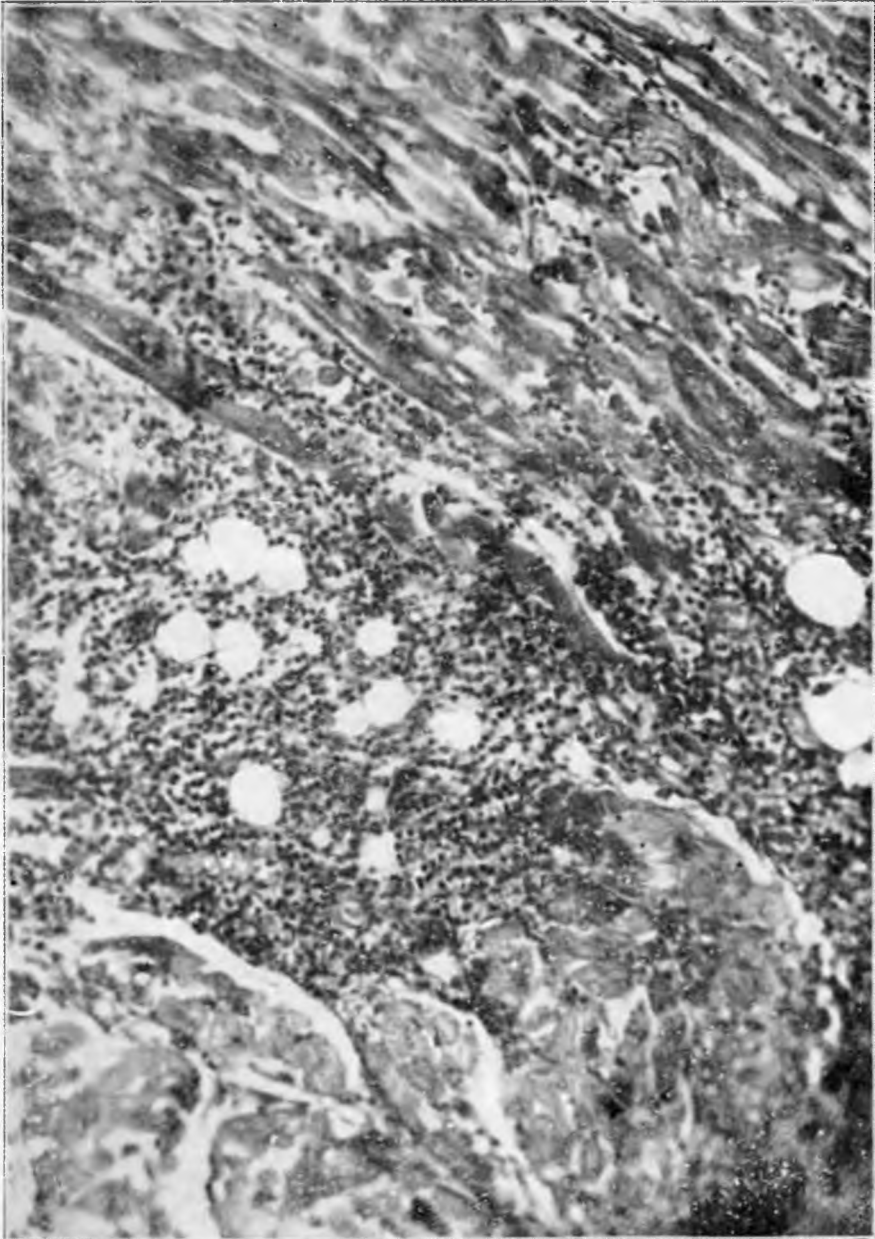
PLANCHE VIII.



Détail d'une partie de la figure précédente (celle encadrée de noir) où se voit une infiltration mononucléaire du tissu interstitiel anormalement développé.  
Gr. : 275 X.

CHAGAS

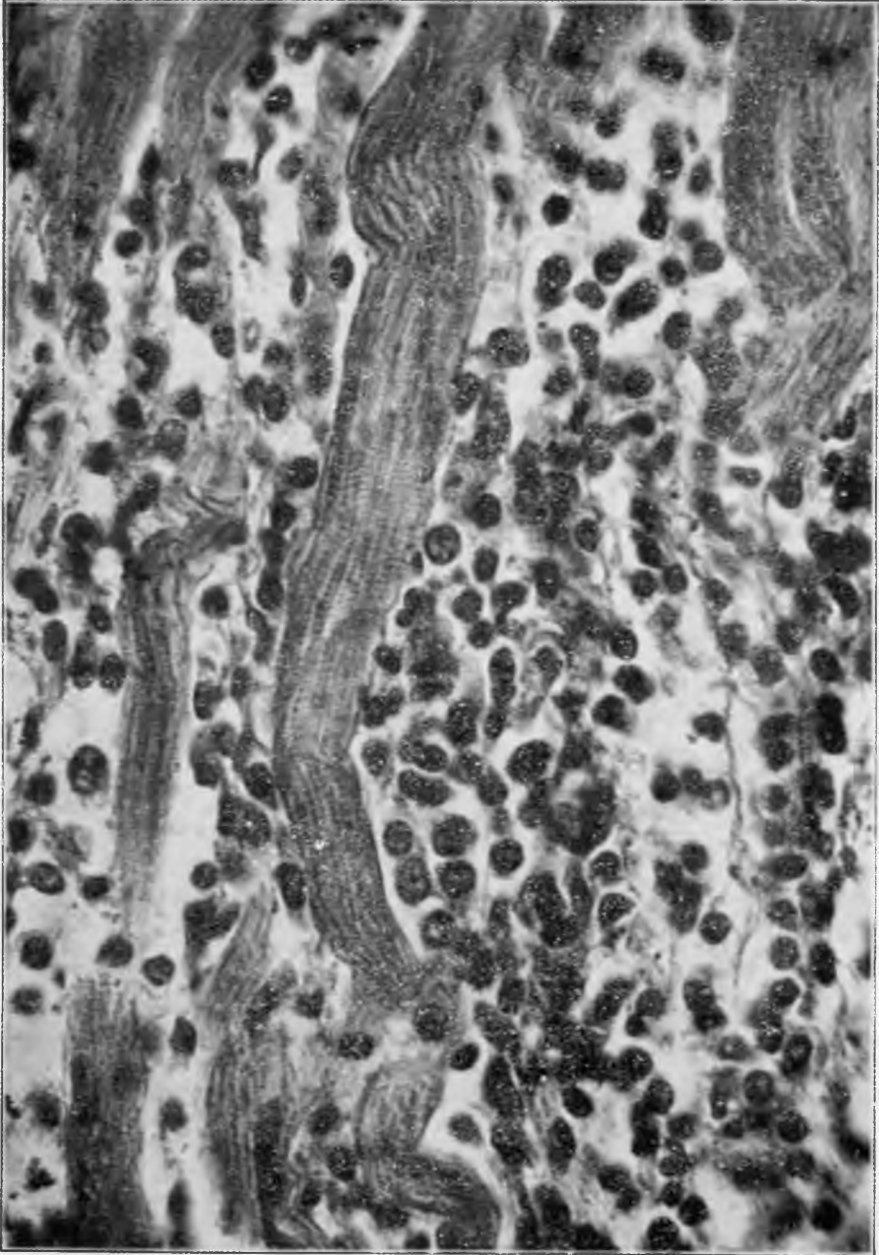
PLANCHE IX.



*Myocardite diffuse, du type chronique, dans la maladie de Chagas. — Cas 5212. —*  
Homme de 35 ans. Coupe de la paroi de l'oreillette gauche.  
Gr. : 220 X.

## CHAGAS

## PLANCHE X.



Même cas 5212. — Même préparation que pour la figure 9, à un fort grossissement. Fibres myocardiques normales. Entre les fibres, tissu interstitiel épais: et infiltré de cellules: leucocytes endothéliaux (macrophages), cellules plasmatiques et lymphocytes.  
Gr. : 1500  $\times$ .

CHAGAS

PLANCHE XI.

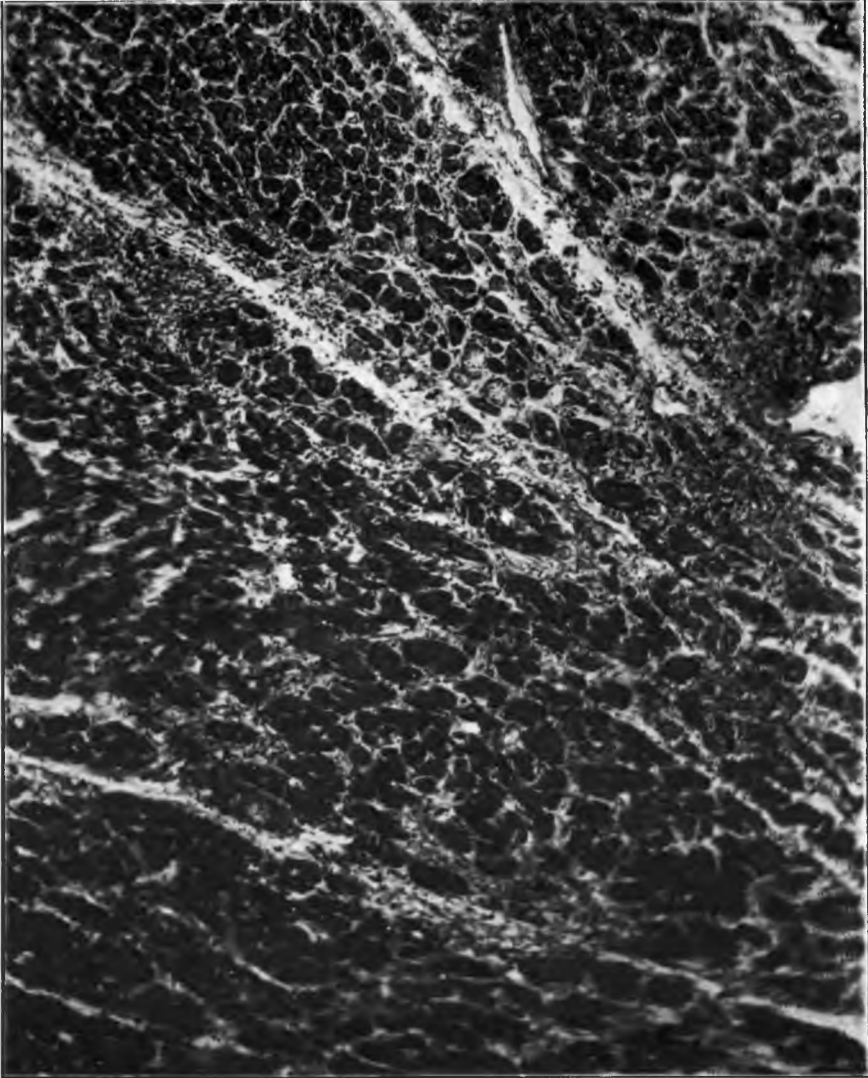


Même cas 5212. — Paroi du ventricule gauche. Myocardite interstitielle chronique et infiltration par mononucléaires.

Gr. : 220 ×.

CHAGAS

PLANCHE XII.



Même cas 5212. — Une autre région de la paroi du ventricule gauche, avec même épaissement du tissu interstitiel, et même infiltration par des mononucléaires.  
Gr. : 92×.



## TRYPANOSOMIASE ET CŒUR

9

est endémique. Cette bradycardie est presque toujours ventriculaire, le rythme des oreillettes se maintenant normal dans la majorité des cas. Dans nos archives d'observations, il n'y a qu'un seul cas où les oreillettes accompagnèrent la diminution de la fréquence ventriculaire, la dépassant même, puisqu'elles atteignaient une fréquence très inférieure à celle des ventricules.

L'aspect particulier de cette diminution de l'automatisme du septum est naturellement celui d'un désaccord complet entre le rythme des oreillettes et celui des ventricules. Quelquefois, cependant, l'irrégularité n'est pas assez intense pour établir un tel désaccord; et dans ces cas on remarque des rythmes partiellement dissociés, avec rapports de 2 : 1, 3 : 1, 4 : 1, etc., la fréquence ventriculaire étant 2, 3 ou 4 fois inférieure à la fréquence auriculaire.

Il faut remarquer que le désaccord s'établit dans presque tous les cas par irrégularité du rythme des ventricules, la participation des oreillettes dans la production des rythmes dissociés étant nulle presque toujours (fig. 4, 5 et 6).

## 2° Troubles de l'activité auriculaire.

### a. — Irrégularités dans le centre régulateur auriculaire.

L'accélération du rythme du nœud de Keith et Flack, survenant simultanément avec celle du nœud de Tawara (tachycardie totale) est fréquemment observée dans la maladie, aux périodes de dystrophie glandulaire.

La diminution de la fréquence du rythme des oreillettes et des ventricules (bradycardie totale) survient quelquefois dans les états glandulaires, mais est assez rare.

En général, le rythme du *sinus* est conservé; et les cas dans lesquels il est très accéléré ou très ralenti sont très rares. Nous en possédons toutefois des exemples dans les figures 5 et 6.

### b. — Formation de nouveaux foyers d'excitation.

L'extrasystolie auriculaire est rare dans cette maladie: les cas, dans lesquels elle a pu être vérifiée, sont en très petit nombre. Elle se montre presque exclusivement lorsque les altérations du muscle, quoiqu'avancées, ne sont pas suffisantes pour produire les derniers rythmes des oreillettes: la tachysystolie et la fibrillation.

### c. — Tachysystolie et fibrillation des oreillettes.

Ces deux anomalies du rythme sont les plus fréquentes des désordres auriculaires dans la trypanosomiase. Chaque fois que l'altération anatomique des oreillettes atteint un certain degré d'intensité, il survient les irrégularités de ce type. L'une de ces anomalies n'est pas plus fréquente que l'autre; nous avons observé de nombreux exemples de chacune d'elles.

La tachysystolie et la fibrillation s'observent toujours dans les cas où le rythme ventriculaire est profondément altéré par un ou par plusieurs des mécanismes ci-dessus mentionnés; il ne nous a pas été donné de trouver l'une ou l'autre sans des troubles ventriculaires, et nous croyons même qu'il serait impossible de trouver un de ce genre. Les altérations anatomiques des oreillettes sont tardives, et ne surviennent qu'après un long processus histo-pathologique dans les ventricules. Les figures 7 et 8 sont des exemples de ces désordres.

Nous avons étudié les altérations du rythme cardiaque au point de vue pathogénique, et décrit isolément chacun des désordres du rythme. Leur aspect habituel est, cependant, assez varié: les troubles fonctionnels se trouvent presque toujours associés les unes aux autres, et dans la majorité des cas, on observe la coexistence de plusieurs arythmies chez le même malade.

### Évolution de la forme cardiaque.

L'évolution clinique de la forme cardiaque de la trypanosomiase se fait d'accord avec l'intensité et l'extension du processus inflammatoire, et dépend aussi du siège des lésions, le myocarde pouvant être attaqué dans des régions de plus ou moins grande importance fonctionnelle.

Tout nous porte à croire que les lésions évoluent plus rapidement dans les ventricules, puisque c'est là qu'on rencontre les anomalies initiales du rythme, traduites par des extra-systoles et par des défauts dans la transmission du stimulus. Plus la myocardite fait de progrès, plus intenses deviennent les altérations fonctionnelles, presque toujours constituées, dans les périodes avancées de la maladie, par des arythmies de types différents qui coexistent chez le même malade.

Il semble que la localisation du processus morbide dans les

oreillettes soit plus tardive et son évolution plus lente : altérations fonctionnelles de ces cavités (extrasystoles auriculaires, tachysystolie, fibrillation auriculaire) ne se voient qu'aux périodes avancées de la maladie, toujours postérieures aux anomalies du rythme ventriculaire.

Quoique les lésions du myocarde soient progressives dans la trypanosomiase, quelques malades présentent pendant des années une grande tolérance, même en présentant des signes sémiotiques caractéristiques de l'affection cardiaque. Ils peuvent atteindre ainsi à un âge avancé, bien que le processus spécifique fasse lentement et progressivement son œuvre. Les décès à bas âge sont cependant nombreux dans la forme cardiaque de cette maladie.

### **La mort dans la trypanosomiase américaine.**

La mort peut survenir de deux manières différentes : par asystolie progressive, ou subitement.

La mort précédée d'agonie, sans doute la plus fréquente, résulte de l'évolution progressive de la myocardite et de l'affaiblissement simultané du cœur, qui ne répond plus aux exigences de la mécanique circulatoire. Dans ces cas, on peut attribuer la mort à l'asystolie.

La mort subite soulève des questions d'interprétation plus intéressantes. Dans les régions où la trypanosomiase est endémique, un nombre élevé d'individus meurent de cette manière, ce qui constitue un des aspects les plus curieux et aussi les plus tragiques de la maladie. Il est rare que les malades ne mentionnent pas, dans leur anamnèse, des cas de mort subite dans leurs familles; et dans nos hôpitaux nous avons pu constater cette terminaison dans plusieurs cas de la forme cardiaque. D'après nous, les hypothèses suivantes pour interpréter le mécanisme de la mort subite dans la trypanosomiase américaine, peuvent être soutenues :

mort subite par défaut de l'automatisme ventriculaire ;

mort subite par épuisement de l'excitabilité et de la contractilité ;

mort subite par fibrillation des ventricules.

a) Le pouls lent est une des causes de la mort subite, mais non la plus fréquente. L'automatisme du nœud de Tawara diminue progressivement, les systoles ventriculaires s'éspaçant jusqu'à ce que la vie cesse par insuffisance cardiaque. Nous possédons quelques observations où le nombre des battements

cardiaques est tombé à 10 ou 8 par minute : ces malades moururent subitement.

b) Dans les cas de plus grande intensité et extension, le processus inflammatoire du myocarde dégrade profondément les propriétés fondamentales du muscle jusqu'à épuisement. Les électrocardiogrammes obtenus dans les derniers jours qui précéderent la mort subite, montraient une extrême réduction des manifestations électriques et dénonçaient, en outre, de nombreux foyers d'excitabilité, traduits par de fréquentes extrasystoles et des complexes toujours déformés. La surexcitabilité, voisine de l'épuisement et la réduction considérable de la contractibilité constituent des anomalies, dont l'existence est mise en évidence par nos tracés électriques.

c) Plusieurs malades présentant la forme cardiaque ont eu des crises convulsives, sans montrer cependant aucun trouble de l'automatisme des centres spécifiques. Ce ne sont pas des cas de pouls lent. L'arythmie se traduit par de nombreuses extrasystoles multifocales, souvent répétées dans la même révolution cardiaque, provoquant ainsi des crises de tachycardie paroxystique. S'il en est ainsi, rien ne s'oppose à cette hypothèse qu'avec la continuation de la tachycardie, la capacité d'excitation de l'organe s'épuise en donnant lieu à de la *fibrillation ventriculaire*. Si la fibrillation ne dure que peu de temps, elle ne provoque qu'une syncope et des convulsions; mais, si elle se prolonge seulement quelques minutes, la mort est inévitable.

∴

#### **Lésions anatomo-pathologiques rencontrées dans deux autopsies de la forme cardiaque de la maladie de Chagas.**

**Autopsie 4.064, pratiquée par le Dr C. Burle de Figueiredo;**

**Autopsie 5.212, pratiquée par le Dr Margarinos Torres.**

Ces deux autopsies prouvent clairement l'existence d'un type spécial de cardiopathie chronique, dans lequel la dilatation accentuée des cavités cardiaques et le tableau habituel de l'insuffisance du cœur — épanchements dans les cavités séreuses, œdème cutané, œdème et congestion pulmonaires, congestion chronique du foie, des reins et de la rate — quelquefois même la thrombose intracardiaque, apparaissent comme liés à une intense myocardite interstitielle chronique diffuse.

Des caractères anatomo-pathologiques et parasitologiques importants caractérisent spécialement cette cardiopathie chronique : absence de lésions valvulaires, d'artériosclérose du myocarde et de néphrite chronique; mais surtout l'existence du *Schizotrypanum cruzi* dans la fibre musculaire.

Ce serait, jusqu'à un certain point, une condition cardiaque comparable, par l'étendue et la nature des lésions (foyers de fibrose ou cic-

## TRYPANOSOMIASE ET CŒUR

13

trices du myocarde), à la myocardite chronique par artériosclérose des artères coronaires, quoique dans ce cas les cicatrices soient, en général, de moindres dimensions et difficilement perçues par l'examen macroscopique. Mais justement par l'absence de lésions artérielles, elle s'éloigne de cette cardiopathie.

Une circonstance très appréciable, à savoir l'évolution de la cardiopathie chronique par trypanosomiase chez des individus âgés de moins de 30 ans, rend facile cette étude qui eut été malaisée si elle s'était manifestée seulement dans la vieillesse, où l'artériosclérose est si commune.

Dans l'artériosclérose du myocarde, il n'existe pas généralement cette infiltration mononucléaire, quelquefois diffuse, qu'on constate dans la trypanosomiase et qui marque le caractère inflammatoire du processus dans la maladie de Chagas.

OBSERV. 5.212. — Il s'agit d'un homme âgé de 25 ans, brun, venu d'une zone où la trypanosomiase est endémique, et qui mourut subitement à l'hôpital Oswaldo Cruz, environ un mois et demi après son admission. L'examen électro-cardiographique (Dr Evandro Chagas) fit connaître un rythme A-V concordant, une déformation profonde des complexes ventriculaires avec prépondérance électrique du ventricule gauche, des excitations hétérotopiques ventriculaires nées de plusieurs foyers d'une grande fréquence avec de longues périodes de bigéminisme extrasystolique hétérotopiques.

$$\frac{P - R = 0'',20}{ERS = 0'',16}$$

T = irrégulier et inégal.

L'autopsie montra une dilatation remarquable des deux ventricules et de l'oreillette droite, une hyperplasie de la glande thyroïde, une légère augmentation du liquide péricardique et les lésions habituelles de l'insuffisance cardiaque : hydropéritoine (1.900 cmc.), congestion chronique passive du foie (2.050 gr.), œdème et congestion des poumons, congestion des reins.

Il y avait encore d'autres lésions, dues les unes à la malaria comme la splénite chronique avec pigmentation et splénomégalie (1.000 gr.); les autres, comme la thrombose cardiaque, à la dilatation et la myocardite. Ces thrombus occupaient leur siège habituel (à savoir la pointe du ventricule gauche).

Il est important de signaler l'absence d'artériosclérose des coronaires et des gros vaisseaux, ainsi que de toute néphrite chronique. L'âge du malade écartait toutes probabilités d'une cardiopathie chronique artériosclérotique. Il n'y avait pas de signes anatomiques de syphilis, tels qu'aortite syphilitique, gommés viscérales, cicatrices du pénis, etc...

L'étude microscopique décéla une myocardite interstuelle chronique avec les caractères habituels de la trypanosomiase américaine.

Les altérations intéressaient à peine le tissu interstitiel du myocarde, et il n'existait pas de lésions actuelles de la fibre musculaire même, comme la dégénération hyaline et la dégénération grasseuse.

Ce qui dominait était l'infiltration par des éléments mononucléaires (macrophages, cellules plasmiques), plutôt que la néoformation de tissu fibreux. Il existait, sans doute, des cicatrices, mais de petites dimensions et rares, tandis qu'il y avait infiltration cellulaire sur toutes les coupes des deux ventricules.

Comme dans d'autres cas chroniques, cette infiltration cellulaire avait une grande tendance à se localiser autour des petits vaisseaux; il n'était pas rare de la voir se propager le long d'un septum conjonctif, pour atteindre l'épicaarde.

L'infiltration mononucléaire intense de la graisse épicaardiale, en foyers plus ou moins diffus, est encore un phénomène que l'on peut constater régulièrement dans la forme chronique de la trypanosomiase.

Très souvent, les coupes montraient de petites branches nerveuses du plexus extracardiaque incluses dans ces zones infiltrées. En d'autres points, l'inflammation du myocarde s'étendait à l'endocarde, expliquant la thrombose du ventricule gauche; les recherches microbiologiques ont montré qu'il s'agissait d'un thrombus non contaminé par des bactéries. On sait que la dilatation des cavités et l'affaiblissement de la contraction favorisent la thrombose cardiaque.

L'infiltration cellulaire était peu prononcée dans le myocarde des deux oreillettes; dans l'oreillette droite le processus inflammatoire, peu apparent, n'existait même pas dans quelques coupes. Toutefois sur ces coupes des oreillettes, il nous est arrivé quelquefois de rencontrer une infiltration cellulaire plus ou moins étendue de la graisse de l'épicaarde sans atteinte du myocarde.

OBSERV. 4.064. — Il s'agit d'un homme de 41 ans, brun, habitant une zone où la maladie de Chagas est endémique, et qui, entré à l'hôpital Oswaldo Cruz, y mourut subitement.

L'autopsie montra un cœur augmenté de volume, pesant (avec l'aorte) 550 grammes; la pointe était formée par le ventricule gauche. Dans diverses régions de l'épicaarde, l'on voyait des plaques laiteuses et un pointillé blanchâtre, saillant (péricardite chronique). Les ventricules étaient dilatés et légèrement hypertrophiés, mesurant à la base : le droit 6 millimètres et le gauche 17 millimètres. L'appareil valvulaire était parfaitement normal. Les coupes du muscle cardiaque, de couleur rouge sombre, présentaient de petits foyers blanchâtres, plus ou moins abondants, correspondant à la prolifération de tissu fibreux.

La tunique interne de l'aorte (crosse, portions thoracique et abdominale) était de couleur jaunâtre, unie et brillante, montrant à peine à la naissance du tronc branchio-céphalique, trois petites taches jaunâtres saillantes et une autre arrondie d'un diamètre de 4 à 5 millimètres. Pas de néphrite chronique.

Pas d'altération asystolique comme l'œdème cutané, hydropéritonéal, hydrothorax, etc., mais seulement de la congestion du foie, des poumons, de la rate et des reins. C'est que la mort de cet homme était survenue d'une *manière subite*, dans un moment de compensation relative. On comprend pourquoi, dans quelques autopsies de trypanosomiase, il y a des altérations asystoliques qui font défaut dans d'autres.

On nota de l'hyperplasie de la glande thyroïde, des ganglions inguinaux et mésentériques, une hépatite interstitielle chronique et de la pleurite chronique adhésive.

L'étude microscopique montra une forte myocardite interstitielle chronique diffuse, où des zones plus ou moins étendues de fibrose avec disparition apparente des fibres musculaires alternaient avec d'autres zones, où le tissu interstitiel était infiltré par des éléments mononucléaires avec prédominance de leucocytes endothéliaux ou macrophages et de cellules plasmiques, plus des lymphocytes et quelques leucocytes

## TRYPANOSOMIASE ET CŒUR

15

polymorphonucléaires éosinophiles. Cependant, le plus souvent, la fibrose et l'infiltration cellulaire se mélangeaient intimement.

Dans les ventricules, la fibrose était évidemment plus disséminée que l'infiltration cellulaire, presque toujours cantonnée dans les points isolés ou dans des petits foyers.

Dans les oreillettes, surtout dans l'oreillette droite, au contraire la myocardite interstitielle se présentait, d'une manière générale, comme exsudat; l'infiltration mononucléaire du tissu interstitiel est presque le seul aspect sous lequel se présente le processus.

La myocardite, dans ce cas, atteignait également le tissu spécifique: dans le nœud de Keith et Flack, elle se manifestait par une infiltration mononucléaire en foyers plus ou moins volumineux; dans le *crus commune* du faisceau de His, l'infiltration se mélangeait à la fibrose.

Dans le foie, les coupes histologiques montraient une hépatite interstitielle chronique et la présence d'œufs de *Schistosomum*, entourés par la zone habituelle de réaction fibreuse et d'infiltration cellulaire.

*Résumé de l'étude comparative des lésions histologiques dans les deux cas.* — Dans le cas 4.064, la myocardite est plus prononcée et plus ancienne que dans le cas 5.212.

Dans le cas 4.064, les lésions ventriculaires consistent en des zones plus ou moins grandes de fibrose où les cicatrices et l'infiltration cellulaire sont tantôt isolées, tantôt associées; au contraire, dans les oreillettes, l'infiltration cellulaire est à la phase de la myocardite interstitielle. Cela nous porte à croire que, dans le cas 4.064, les lésions ventriculaires sont plus anciennes que les lésions auriculaires, encore en pleine évolution.

Dans le cas 5.212, les lésions ventriculaires sont diffuses, mais moins prononcées que celles du cas 4.064. Ici la myocardite se manifeste plus par l'infiltration cellulaire que par la fibrose qui fait rarement des cicatrices. Les lésions auriculaires sont encore plus discrètes que les ventriculaires et consistent principalement en infiltration cellulaire. Dans ce cas, il est aussi à présumer que la myocardite est de date plus ancienne dans les ventricules que dans les oreillettes.

(Extrait des *Archives des Maladies du Cœur*, n° d'octobre 1928).

---





# R E V I S T A D A S C L I N I C A S

Redactor chefe  
F. DA COSTA CRUZ

Redactor Secretario  
E. BARROZO DO AMARAL

Redacção e Administração :  
Rua da Quitanda, 14-1º — Telephone 2 2374  
CAIXA POSTAL 1244

---

N. 4

RIO DE JANEIRO, Abril de 1930

ANNO IV

---

## SUMMARIO

Pag. 2

### **Carlos Chagas**

**Forma nervosa da tripanosomiase americana.**

Pag. 6

### **Oscar de Sousa**

**Das Vitaminas. Seu valor physiologico e importancia em therapeutica.**

Pag. 13

### **Resumos e transcripções**

ELECTRO-CARDIOGRAMMA POST-MORTEM — NOVO TRATAMENTO DA ANGINA PECTORIS — ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE A AORTITE NÃO SYPHILITICA — A CARDIOPATHIA CYPHOTICA—INVESTIGAÇÕES SOBRE A CAUSA DO GLAUCOMA — TRATAMENTO DA COQUELUCHE — FUNCÇÕES DO CORTEX E DA MEDULLA DO THYMO, ESPECIALMENTÉ NAS SUAS RELAÇÕES COM AS GLANDULAS SEXUAIS

Pag. 20

### **Notas e Informações**



# MEDICINA TROPICAL

Serviço do Prof. CARLOS CHAGAS

*Chefe de Clínica* : E. Villela — *Assistentes* : J. C. N. Penido, Alvaro Lobo e Evandro Chagas.

## Carlos Chagas

### Forma nervosa da tripanosomíase americana. (\*)

A tripanosomíase americana é uma moléstia ocasionada pela infecção de um protozoário, o *tripanosoma cruzi*, transmitido pela picada de um insecto hematophago, o *triatoma megista*. Este protozoário existe somente no sangue circulante do homem durante a primeira phase da infecção, que se manifesta então como septicemia. Uma vez os symptomas attenuados ou desaparecidos, o parasito sahe do sangue peripherico para ir-se alojar nos diversos órgãos. O systema nervoso central é séde frequente das localizações d'este protozoário, que ahí determina lesões extensas, das quaes resultam syndromes nervosas bem definidas.

As primeiras observações clinicas, na região do Brasil onde descobri esta moléstia, revelaram a existencia de alterações do systema nervoso extremamente frequentes, que deveriam ser attribuidas a um só processo etiopathogenico, em vista da uniformidade de seus aspectos. Os casos de diplegia cerebral, principalmente ahí se apresentavam como verdadeira endemia, sempre acompanhados de outros symptomas nervosos e de alterações morbildas que denunciavam a acção pathogenica do *tripanosoma cruzi*.

Estando assim baseado em factos de observação clinica, tinhamos já admitido a existencia de uma forma nervosa d'esta tripanosomíase, quando a primeira autopsia de um caso de diplegia cerebral nos revelou a presença do protozoário no encephalo, e os estudos histo-pathologicos demonstraram profundas lesões produzidas por este parasito em todo o systema nervoso central, encephalo e medulla espinhal.

Outras verificações histo-pathologicas, em formas agudas e chronicas, nos forneceram a base decisiva para o estabelecimento da forma nervosa d'esta moléstia. Além disto, na tripanosomíase americana, encontra-se confirmada amplamente a concepção de Bubovex, que considera as infecções congenitas e as adquiridas em tenra idade, como sendo as que offerecem o maior contingente de ataque ao systema nervoso. A tripanosomíase americana é adquirida nos primeiros tempos da vida extra uterina, ou ainda se transmite por contagio in utero, condições propicias para o desenvolvimento das syndromes nervosas. Mas o que esclareceu o capitulo da moléstia, foram as experiencias de meu sabio collaborador Eurico Villela, que reproduziu experimentalmente paralyisias em cães, nos quaes havia inoculado uma raça determinada do *tripanosoma cruzi*, demonstrando assim o neutropismo d'este protozoário.

Na exposição a seguir, estudarei de uma maneira succinta, os symptomas da affecção do systema nervoso no homem. Descreverei em seguida a syndrome da paralyisia experimental, e ao mesmo tempo os processos anatomo-pathologicos que a ella se relacionam.

As encephalopathias chronicas da infancia, em todas suas variedades de aspecto e de intensidade, constituem os traços mais notaveis da forma

\* Conferencia realizada na Salpêtriere.

nervosa d'esta molestia. Deve-se comprehender ahi, devo ajuntar, a syndrome de Little, que alguns neurologistas collocam á parte d'estas encephalopathias, sendo dado seu caracter strio pallidal. Na symptomatologia d'esta forma clinica da tripanosomíase americana predomina a diplegia central espasmodica, que se observa na grande maioria dos individuos affectados. Mas, ao lado dos symptomas de origem pyramidal, se encontram outros, extra pyramidaes, que ampliam ou modificam a expressão symptomática d'esta syndrome classica. E' assim que muitos doentes apresentam hypo e hypersynesias taes como athetose, movimentos involuntarios e desordenados, etc., emquanto outros accusam modificações do tonus, em geral, com tendencia a augmento, que se exprime quasi sempre pela syndrome de Little. Discordancia de reflexos com os symptomas predominantes, taes como a ausencia do signal de Babinski e clonus do pé, são, em muitos doentes, o indice de alterações extra pyramidaes. Muito frequentes igualmente são os signaes de paralysis supra bulbar, quasi sempre associados á diplegia espasmodica, mas muitas vezes tambem isolados. Outros doentes apresentam signaes de syndrome cerebellar, ora acompanhados de symptomas pauto-espasmodicos, ora constituindo a unica manifestação nervosa do caso clinico. As convulsões acompanham frequentemente os symptomas acima indicados ou se apresentam isoladamente.

Para o lado da intelligencia, constata-se alterações profundas, que se manifestam desde os graus iniciaes de simples deficit mental até a completa idiotia. E' preciso, entretanto, reconhecer que esta idiotia é de natureza organica, que ella corre parrelha com as alterações corticaes e que ella acompanha quasi sempre os symptomas pauto-espasmodicos ou outros extra pyramidaes, que denunciam, n'estes doentes, lesões do systema nervoso. Esta idiotia não pode, portanto, de nenhum modo ser confundida com a produzida pela insufficiencia accentuada ou ausencia da função da glandula thyroide. A linguagem é igualmente attingida por esta forma da tripanosomíase americana; a articulação das palavras fica profundamente alterada, desde uma ligeira dysarthria até a anarthria total. E' preciso ainda assignalar que, concurrentemente com os symptomas nervosos, observam-se uma diminuição da estructura, com hypotrophia geral e disproporção dos segmentos do corpo, asymetria craneo facial, deformações do craneo, etc. Todos estes symptomas podem ser attribuidos á acção dystrophica do tripanosoma e indicam processos pathogenicos em systemas endocricos determinados. Devo igualmente mencionar o caso, si bem que pouco frequente, da diplegia facial, typo Foester, com hypostasia accentuada e movimentos involuntarios. Mencionarei, emfim, a raridade de outras syndromes taes como a choréa e a her. plegia infantil do typo classico de Pierre Marie. Como se constata pela breve descripção d'estas syndromes nervosas, trata-se de uma encephalor thia chronica infantil, com todos os elementos e variantes d'esta affec. z.o. Não existe portanto, na tripanosomíase americana, syndromes nervosas novas; mas o que é novo e peculiar desta molestia é o processo etio-pathogenico ao qual se relacionam todas as syndromes estudadas. Uma das maiores curiosidades d'este capitulo da pathologia infecciosa, é a abundancia dos doentes accusando affectções organicas do systema nervoso. No que concerne á origem d'esta encephalopathia, acredito que ella representa, na maior parte dos casos, alterações pathologicas d'uma infecção congenita ou pelo menos, adquirida nos primeiros tempos da existencia. Deve certamente ser assim, porque a anamnese faz sempre partir o começo das alterações nervosas da idade mais tenra; a maior parte dos casos, alterações pathologicas d'uma infecção congenita, ou pelo menos, adquirida nos primeiros tempos da existencia. Deve certamente ser assim, porque a anamnese faz sempre partir o começo das alterações nervosas da idade mais tenra: a maior parte das diplegias nunca tiveram uma maneira normal de marchar, se é que tivessem andado. Mas, além disto, uma observação clinica ampla demonstra que a forma nervosa

não constitue uma evolução posterior das infecções agudas, devidas ao *trypanosoma cruzi* e adquiridas nos primeiros annos da existencia, e que ella deve portanto, representar ou infecções congenitas, ou então infecções que datem dos primeiros annos da vida, mas localizadas desde o começo no systema nervoso central, e sem symptommas agudos. Ademais, a possibilidade da origem intra uterina d'esta trypanosomiase foi demonstrada pela primeira vez por meu eminente amigo Nattan-Larrier, e inteiramente provada pelas pesquisas de Villela. Este investigador poude verificar a existencia d'uma encephalite hereditaria, com presença do *trypanosoma cruzi* em cães recém-nascidos de uma cadeia paraplegica, que se havia infectado com a vara neurotópica.

Se se admite a origem congenita ou a infecção nos primeiros tempos da vida extra-uterina, as alterações nervosas d'esta trypanosomiase têm grande semelhança, no que diz respeito ao seu inicio, com as encephalopathias produzidas por outras moléstias infecciosas.

Os individuos atingidos pela forma nervosa podem viver numerosos annos, algumas vezes apresentando uma ligeira atenuação dos symptommas, e outras vezes, ao contrario, accusam uma aggravação ou o estabelecimento definitivo das syndromes.

#### HISTO-PATHOLOGIA NAS ALTERAÇÕES NERVOSAS DO HOMEM

O *trypanosoma cruzi* se localiza em uma região qualquer do systema nervoso central, sem mostrar predilecção especial por tal ou qual região. A característica mais notavel d'estas localizações nervosas do parasito, reside em que elles são encontrados disseminados por toda parte do encephalo e da medulla espinhal. O parasito se aloja em uma cellula da neuroglia, no interior da qual elle se multiplica occasionando a destruição do elemento anatomico parasitado. Em torno d'esta cellula, constata-se a formação de focos inflammatorios com proliferação activa da neuroglia. Nos focos em questão, consta-se a predominancia dos elementos mononucleares, como é de regra nas infecções de protozoarios. Constituem verdadeiros granulomas parasitarios, comparaveis aos granulomas malaricos, descritos pelo professor Durck. E eis como se estabelece uma encephalite, caracterizada por focos de infiltração e de proliferação cellular, espalhados por toda a massa do encephalo e da medulla espinhal. Da evolução posterior d'esta encephalite, pela formação de cellulas granulo adiposas e de fibrose cicatricial, resultam lesões definitivas, que constituem o substratum anatomico da symptommatologia observada. Como explicar esta localisação preferencial do *trypanosoma cruzi*? Será uma condição particular a certas raças de protozoarios, ou o facto depende de condições espciaes do organismo infectado? Os factos que vou agora citar esclarecem, até certo ponto, este aspecto da trypanosomiase americana.

#### PARALYSIA EXPERIMENTAL OCCASIONADA PELA INFECÇÃO PRODUZIDA PELO *TRIPANOSOMA CRUZI*.

O *trypanosoma cruzi*, qualquer que seja a sua proveniencia, pode occasionar, ás vezes, a paralyisia de pequenos animaes de laboratorio, sensiveis a esta infecção. Mas o systema nervoso não é uma séde frequente da localisação d'este parasito, nas infecções experimentaes. Entretanto, E. Villela verificou a constancia absoluta do ataque do systema nervoso em cães adultos, por uma raça do *trypanosoma cruzi* proveniente do tatú (*tatusia novencincta*), animal que é o reservatorio d'este protozoario no mundo exterior. Em cães adultos, inoculados com esta raça, o apparecimento de syndromes paralyticas é certa, e estas paralyisias foram reproduzidas por Villela em grandes series de animaes, seja com o parasito proveniente directamente do tatú, ou com o protozoario proveniente de passagens successivas no cão. Em geral, é um mez depois da inoculação, algumas vezes

mais tarde, que os cães tornavam-se paralyticos. A paralytia pode atingir os quatro membros ou ainda se localisar em um só dando a monoplegia, ou ainda, o que é mais commumente observado, se localisar nos membros posteriores, donde a paraplegia.

Além da paralytia, observam-se nos cães, o titubeamento, a incoordenação cerebellar, marcha em circulo e accessos convulsivos tonicos e clonicos, seguidos ou não da coma. Esta paralytia evolue em geral, rapidamente para a morte, porque muito raros são os cães que d'ella escapam, seja completamente, seja com restos de paralytias pouco accentuadas.

Devo assignalar, n'esta paralytia experimental, a regularidade dos symptomas clinicos, da evolução e das lesões histo-pathologicas. Os exames post-mortem revelaram uma encephalo myelite, constituida por focos de pequena dimensão que apresentam pontos de ligação com os pilares e precapillares intra encephalicos, e são distribuidos indifferentemente por toda a substancia branca e a substancia cinzenta do cerebro e da medulla, sem nenhuma systematisação. Estes focos são formados de macrophagos, alguns escapados dos vasos, e a maior parte provavelmente derivados da microglia. A evolução dos focos inflammatorios nos cães é comparavel a que se observa no homem e conduz á formação da fibrose cicatricial definitiva.

Observa-se muitas vezes o tripanosoma cruzi n'estes focos, no interior das cellulas da neuroglia ou talvez de elementos da microglia. Os vazos apresentam infiltração da adventicia e da tunica lymphatica por macrophagos, lymphocytos e cellulas plasmaticas, mas esta infiltração perivascular é descontínua e não mostra a uniformidade de distribuição que se nota na syphilis, na paralytia geral, na molestia do somno e na encephalite lethargica. Observa-se ainda, nas arteriolas e na das precapillares, um processo de proliferação endothelial, com obliteração parcial ou total dos vazos.

As cellulas nervosas mais lesadas são as de Purkinge, depois as cellulas pyramidaes da cortex. Estes elementos deixam ver lesões de chromatolyse perinuclear, necrose, pontos que soffrem neurophagia. As cellulas multipolares da medulla são mais raramente lesadas. Manifesta-se ainda uma leptomeningite apreciavel, com infiltração por macrophagos e por cellulas plasmaticas.

Do que precede, resulta com evidencia que a raça do tripanosoma cruzi, proveniente do tatú, vertebrado que deve ser o hospede primitivo d'este protozoario e que é seu reservatorio no mundo exterior, apresenta uma predileção notavel pelo systema nervoso central. É um tropismo bem revelado pela constancia absoluta de localisação e de lesões no encephalo e na medulla espinal de cães e de outros animaes sensiveis.

Trata-se verdadeiramente de um neurotropismo real? Devo dizer que o parasito não penetra nunca a cellula nervosa, no neuronio, mas se localisa sempre nos elementos anatomicos, sustentadores, nas cellulas da neuroglia ou talvez da microglia. Então, esta predileção representa um verdadeiro neurotropismo e dever-se-ha admittir a existencia de raças neurotrophicas do trypanosoma cruzi? O facto experimental incontestavel, é que as alterações do systema nervoso são constantes nas infecções produzidas por determinadas raças d'este protozoario.

É interessante constatar que o neurotropismo do trypanosoma pode ser conservado nas culturas em meios artificiaes. Souza Campos conseguiu provocar paralytia em cães, coelhos e gatos, com uma cultura, depois de 70 passagens.

As projecções que vão a seguir fornecem exemplos dos factos expostos e darão uma idéa exacta da forma nervosa tripanosomiase americana.

Tenho constrangimento em encurtar esta exposição e deixar de lado todas as minucias. Entretanto, espero que as projecções luminosas, que vou fazer, satisfarão melhor a curiosidade de meus eminentes collegas.

# REVISTA

## DE

# BIOLOGIA E HIGIENE

### *Summario :*

AMARAL, Afranio do : Necrologio de Carlos Chagas. . . . .	56
CHAGAS, Carlos : Estado actual da Trypanosomiase americana . .	58
PRADO, Alcides : Ainda uma nova especie de Escorpião do genero "Bothriurus" (com 2 figuras) . . . . .	65
PEREIRA, Clemente & TRAVASSOS F. <sup>o</sup> , Lauro : O emprego de "tatuzinhos" "Oniscidae (Crustacea, Isopoda)" na prepara- ção de cranios de vertebrados . . . . .	67
ALMEIDA, Floriano : Nota sobre uma denominação generica . . .	69
VAZ, Zeferino : "Trichonema (Cylicostephanus) parvibursatum" n. sp., de nematoide parasito do intestino grosso de cavallo (com 4 figuras no texto) . . . . .	71
BIELIK, P. : Constituição do "Plexus cervicalis" no "Bradypus tridaectylus" (com 1 figura) . . . . .	75
LOCCHI, R. & ERHART, M. Barros : As arterias da glandula mam- maria no "Bradypus tridaectylus" (com est. V) . . . . .	77
ERHART, M. Barros & LOCCHI, R. : As arterias da glandula mam- maria no "Didelphis aurita" Wied (com est. VI) . . . . .	78
MARTINS, Thales & MELLO, Raul F. : Relative percentage of cell types present in the anterior hypophysis of normal and cryptorchid rats (with Plates VII-VIII) . . . . .	80
RUSACCA, Archimede : Recherches sur l'étiologie du trachome et sur la localisation du trachome à la cornée (avec les plan- ches IX-XI) . . . . .	86
Resumo das communicações . . . . .	95
Index do volume V - 1934 . . . . .	100





## ESTADO ACTUAL DA TRYPANOSOMIASE AMERICANA \*

Pelo Professor CARLOS CHAGAS

Verificada inicialmente no Brasil, nos sertões de Minas Geraes, essa outra trypanosomiase humana não é doença exclusiva de nosso territorio, porquanto foi tambem reconhecida em outros paizes da America do Sul e da America Central. Na Argentina, nas provinciás de Tucuman e de Catamarca foram observados diversos casos clinicos, com verificação do parasito no sangue peripherico, e bem assim no Perú, na Venezuela, em São Salvador e, recentemente, no Panamá.

Pouco sabemos concernermente ao indice endemico dessa doença e a sua importancia social, nos outros paizes sul-americanos, e não acreditamos que, nesse ponto, tenham sidó realizadas observações e pesquisas esclarecedoras. No Brasil é bastante larga a diffusão do insecto transmissor e extensas as regiões em que a doença tem sido reconhecida. Entretanto, dir-se-ia contraditar o nosso conceito a observação clinica do interior do paiz, onde nem sempre é diagnosticada a trypanozomiase na elevadissima percentagem de individuos atingidos. Mas, por pouco que attentemos na evolução e nos processos pathogenicos dessa parasitose, na sua expressão symptomatica variavel, bem depressa atinamos nas difficuldades de um diagnostico etiologico, quando faltam os recursos soberanos do laboratorio ou a pratica dos methodos modernos da semiótica physica. Tambem a syphilis, cuja evolução clinica, processos pathogenicos e expressão symptomatica muito se assemelham aos da trypanosomiase, não será facilmente reconhecivel, na sua phase tardia, sem o recurso a processo biologico que a denuncia.

A phase inicial dessa doença, caracterizada por signaes clinicos agudos e pela presença de flagellados no sangue circulante, é quasi só verificada nas primeiras idades da vida. Nem por isso deverá ser incluída a trypanosomiase americana no quadro nosographico da infancia, porquanto, uma vez adquirida, a infecção permanece até a idade adulta, instituídas as syndromes clinicas da forma chronica.

Assumpto de demorada controversia foi e continua a ser o mecanismo de infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. BRUMPT admite como normal o processo de penetração das formas metacyclicas, expellidas nas fézes, através da pelle, e considera como excepcional, ou inexistente, a infecção pela picada do insecto. Mas, contrariam esse conceito não só argumentos diversos, expendidos em outra oportunidade, quanto ainda as verificações directas de Margarinos Torres, que conseguiu infectar animaes de laboratorio, pela picada do *Triatoma*, excluídas quaesquer possibilidades de contaminação pelas fézes. Não recusamos a possibilidade de infecção do homem por esse mecanismo, maxime nas creanças recém-nascidas, de pelle tenra, ou na occorrençia de defecações do insecto directamente nas mucosas, facilmente penetraveis pelo flagellado, mas acreditamos que o processo biologico de infecção será similar ao que se verifica na transmissão de outros

\* Communicação feita á "Semana do Laboratorio", São Paulo, Janeiro de 1932.

parasitos por hematophagos, ou seja por picada, tanto mais quanto tivemos oportunidade de observar formas parasitarias nas glandulas salivares, conforme será demonstrado num dos nossos diapositivos.

De maxima importancia na interpretação pathogenica de uma das grandes syndromes dessa doença, foi a verificação, relativamente recente, do contágio intra-uterino. Gaspar VIANNA, nos seus magistraes estudos sobre a histopathologia da trypanosomiase, havia verificado a presença do parasito nos ovarios e nos testiculos, até mesmo incluído na cabeça de um espermatozoide. Mas a infecção *ab ovo*, ou seja a herança verdadeira, não foi demonstrada nessa parasitose, sendo pouco de admittir que o ovo, inicialmente parasitado, possa completar a sua evolução intra-uterina.

NATAN-LARRIER foi quem primêiro verificou a presença de corpusculos leishmaniformes na placenta de cobayos, e assim fundamentou a hypothese de transmissão do *Trypanozoma cruzi* da mãe ao fêto.

Eurico VILLELA, em seguida, conseguiu a infecção de cães recém-nascidos de uma cadella infectada e, o que mais foi, demonstrou a presença do parasito no cerebro desses animaes nascidos-mortos, nelles verificando ainda uma meningo-encephalite aguda, de origem intra-uterina, ocasionada pela acção do *Trypanosoma*. Souza CAMPOS, o notavel pesquisador paulista de quem guardamos, em nosso Instituto, as melhores recordações de um amistoso convívio de trabalho, proseguiu nesses estudos e tem trazido ao assumpto valiosa contribuição.

Assim reconhecida, em animaes de laboratorio, a transmissão congenita da trypanosomiase americana, ficaram esclarecidas incognitas pathogenicas, que difficultavam a interpretação de alguns aspectos da doença humana. Não poderíamos, em verdade, admittir as formas nervosas chronicas da trypanosomiase, como resultante de infecções adquiridas na vida extra-uterina. Não poderia ser assim porque, em primeiro logar, a quasi totalidade dos casos clinicos agudos, com symptomas meningo-encephalicos termina pela morte, dentro de curto prazo, o que deixava inexplicavel a abundancia de syndromes nervosas chronicas, que deveriam, em boa logica, representar residuos anatomicos de processos encephalicos agudos. Mas, alem disso, as alterações nervosas nessa doença datam dos primeiros tempos de vida extra-uterina, o que contrariava, sem nenhuma duvida, a hypothese de processos histo-pathologicos de evolução progressiva, após o nascimento.

A' luz da verificação nova, tudo foi melhor interpretado: o systema nervoso central, principalmente o encephalo, seria atingido pela acção do trypanosoma durante a vida embryonaria, e dahi irregressiveis os processos histopathologicos resultantes, e dahi definitivas as syndromes clinicas respectivas. Aliás, é doutrina incontroversa que as encephalopathias chronicas infantis, e nellas se include a forma nervosa dessa doença, representam, quasi sempre, processos morbidos de origem intra-uterina.

Devemos agora insistir num ponto de maxima relevancia, concernente á biologia do *Trypanosoma cruzi*. Sabemos que o tatú, vertebrado muito commum em todos os paizes sul-americanos, é o reservatorio desse trypanosoma no mundo exterior e, seguramente, o seu hospedador primitivo. Nas cavidades do tatú encontra-se uma especie de Triatoma, o *geniculata*, que representará de certo um dos transmissores do parasito entre os tatús. Digo *um* dos transmissores, porque em pesquisas recentes, ainda ineditas, Alvaro LOGO encontrou formas evolutivas do *Trypanosoma cruzi* no organismo do *Phlebotomus*, que será, na hypothese daquelle pesquisador, um outro transmissor do parasito ao tatú.

Não são diversas das observadas no homem a morfologia e as localizações do parasito no organismo do tatú ; mas Eurico VILLELA verificou que a raça proveniente daquelle vertebrado, na primeira inoculação quando ainda em passagens successivas, determina, de modo quasi constante, a paralysis de cães adultos, que apresentam ainda outras alterações denunciadoras de processos histopathologicos diffusos no systema nervoso central, encephalo e medula. Experiencias repetidas e hoje numerosas, tanto de Eurico VILLELA em Manguinhos, quanto de Souza CAMPOS em São Paulo, firmaram a doutrina de que o *Trypanosoma cruzi*, em differenciação racial, apresenta bem definido neuro-tropismo. Surge, dahi, uma hypothese correlata : a forma nervosa da trypanosomiose americana representará sempre a infecção pela raça neurotropical do *Trypanosoma cruzi*? Duvidamos de que assim seja, e antes admittimos que as alterações profundas e definitivas do systema nervoso central, no homem, bem se explicam porque a impregnação parasitaria e a evolução do processo morbido têm logar durante o desenvolvimento do embrião.

Immediatamente relacionadas com os factos agora referidos, as alterações multiformes do systema nervoso central na trypanosomiose, ou seja a forma nervosa dessa doença, deverão ser referidas, embora de modo summario. Taes alterações, e principalmente os processos histopathologicos que as fundamentam, constituem assumpto mais amplamente esclarecido em pesquisas recentes e fazem, por isso mesmo, o objecto primordial da nossa exposição.

Gaspar VIANNA caracterizára o processo histopathologico da trypanosomiose no encephalo como uma meningo-encephalo-mylite aguda, constituida por focos multiplos de infiltração, localizadas em quaesquer regiões do orgão. A localização inicial do parasito seria uma cellula de macroglia, o classico astrocyto, e em torno della formar-se-ia verdadeiro granuloma, no qual predominavam elementos mononucleares, emigrados do sangue. Esse o processo inicial, que conduziria a degenerações progressivas e consequentes alterações nervosas na doença.

VILLELA e Magarino TORRES ampliaram o conceito de Gaspar VIANNA e reconheceram, naquelles focos, macrophagos de origem endothelial e cellulares plasmaticas.

Retomadas essas pesquisas por Eurico VILLELA, e agora aproveitada a technica especifica de Del Rio e Ortega, para a coloração da microglia, outros conhecimentos foram adquiridos, relativos ás localizações do trypanosoma no systema nervoso e ás lesões por elle ahi determinadas.

Como de maxima relevancia devemos referir, em primeiro logar, a verificacão de Eudoro VILLELA da presenca do *Trypanosoma cruzi* dentro da propria cellula nervosa \*. Acreditava-se, até então, que só as cellulares da neuroglia e da microglia fossem parasitadas ; mas a verificacão actual reconhece que tambem a cellula pyramidal é penetrada por esse protozoario, e assim fundamenta, de modo decisivo, na electividade do trypanosoma pela cellula nervosa, o conceito do neurotropismo. Portanto, os 3 principaes elementos cellulares do systema nervoso central, ou sejam a neuroglia, a

\* A primeira verificacão do parasitismo das cellulares nervosas pertence ao Prof. Ernesto de Souza CAMPOS que, em 1929, referiu a observacão de cellulares ganglionares parasitadas ("Studies upon a neurotropic strain of *Trypanosoma cruzi*". *Journal of Technical Methods and Bulletin of the International Association of Medical Museums*, 1929, XII, 146, 147).

O trabalho de Eudoro VILLELA e Eurico VILLELA é de 1931 ("Elementos do systema nervoso central parasitados pelo *Trypanosoma cruzi*". *Memorias do Inst. Oswaldo Cruz*, 1932, T. XXVI, fasc. 1, pag. 77).

A rectificacão aqui feita era do conhecimento do Prof. Carlos Chagas, bem como de E. Villela e E. Villela. Estes ultimos autores, na sua publicacão acima assignalada, em uma nota, referem o trabalho do Prof. Souza Campos. (NOTA DA REDACÇÃO).

microglia e a cellula pyramidal abrigam esse parasito, que no seu interior se multiplica, e determina, em torno do elemento parasitado, a formação do foco de encephalite, assimilavel ao granuloma malarico, no sentido de Dürck.

A constituição dos focos inflammatorios do encephalo e da medulla foi amplamente esclarecida pelas pesquisas de Eurico VILLELA. Ahi interferem, de modo predominante, elementos da microglia, mais ou menos entrelaçados de cellulas da nevroglia e, ás vezes, de outros elementos mononucleares, que representam, com toda probabilidade, macrophagos endotheliaes. No interior de taes focos de encephalite é quasi sempre observado o protozoario no plasma de uma das cellulas referidas, ou formando agglomerados, livres após a destruição do elemento parasitado. Nos diapositivos referentes a esse ponto, poderá ser reconhecida, em taes processos histo-pathologicos, a hyperplasia da microglia com as transformações morphologicas desse elemento.

E' exclusiva da trypanosomiase americana essa constituição histo-pathologica dos focos de encephalite? Seguramente não, e tudo leva a admittir que o processo, aqui observado, é de todo ponto comparavel ao que se verifica na malária, e em outras encephalopathias infectuosas, nas quaes sem duvida deverá tambem interferir a microglia, como elemento reaccionario predominante.

As lesões, summariamente referidas, do systema nervoso central, constituem o substractum anatomico de profundas alterações nervosas na trypanosomiase americana. Uma das características nosologicas mais impressionantes das zonas infectadas pelo hematophago transmissor é a extrema abundancia de individuos com syndromes nervosas as mais variadas, com alterações para o lado da motilidade, da intelligencia e da linguagem. A observação clinica de taes factos, os trabalhos experimentaes correlatos e, principalmente, as multiplas verificações de necropsias, autorizaram admittir uma forma nervosa dessa doença, nella incluídos casos clinicos de expressão symptomatica multiforme, mas reunidos pela unica razão etio-pathogenica. As descripções anteriores desse aspecto da trypanosomiase devem agora ser refundidos, afim de que se adaptem ás novas doutrinas da neurologia e, na summula que se segue, interpretamos os factos á luz dos novos conceitos.

As syndromes nervosas dessa doença representam, na quasi totalidade dos casos, encephalopathias chronicas da infancia, nas quaes se verificam symptomas denunciadores de lesões ora do systema pyramidal ora do extra-pyramidal, mais vezes de um e outro simultaneamente.

E' predominante a diplegia cerebral, com symptomas motores mais accentuados, mas sempre acompanhada de perturbações da intelligencia e da linguagem. Entretanto, são numerosos os casos em que se denunciam lesões extra-pyramidaes, principalmente do systema histio-pallidal.

Figuram entre as nossas observações clinicas muitos casos com syndrome de Little e outros com manifestações diversas de hypercinesia, acompanhada de hypertonismo, sendo ainda reveladores de lesões extra-pyramidaes os casos observados de paralysis supra-bulbar com hypercinesia e hypertonismo.

A syndrome cerebellar, traduzida em seus symptomas classicos, é tambem largamente representada na forma nervosa dessa doença.

Para o lado da intelligencia observam-se alterações gradativas, desde as leves deficiencias mentaes até os casos de profunda idiotia organica, e as perturbações da linguagem tambem são frequentes, quasi sempre acompanhando a syndrome diplegia, raramente isoladas.

Os phenomenos de irritação cortical, denunciados em convulsões tónicas e clónicas, não raro acrescentam os symptomas de outras syndromes, mas ás vezes constituem expressão nervosa isolada.

Resulta evidente, do breve summario desses signaes, ser extremamente variavel a expressão clinica da encephalopathia, determinada pelo *Trypanosoma cruzi*, mas não deveria ser de outro modo, uma vez que os processos lesionaes são extremamente esparcos e localizados em taes regiões dos centros nervosos, sem qualquer systematização anatomica. Multiforme, portanto, como aliás todas as encephalopathias chronicas da infancia, a forma nervosa da trypanosomiase americana é de evolução variavel, compativel quasi sempre com longa sobrevida, não raro conduzindo a estados cacheticos que determinam a morte.

Um outro aspecto da trypanosomiase amplamente esclarecido e largamente interpretado em numerosas observações clinicas e em grande numero de necropsias é o que se traduz nas alterações notaveis do coração. Tanto quanto a forma nervosa, a forma cardiaca não offerece margem a divergencias na interpretação etio-pathogenica e semiologica dos seus signaes, e nem ha que insistir agora no assumpto, de sobra conhecido dos meus collegas, senão que assignalar, em breves referencias, alguns factos de maior interesse doutrinario.

E' constante, no homem e nos animaes de laboratorio, a localização do *Trypanosoma cruzi* no musculo cardiaco, e dahi a elevadissima percentagem de individuos com alterações cardiacas, nas zonas onde grassa a doença. Poderemos affirmar, sem incidir em exaggero, que nas caféas de barbeiros todas as pessoas adultas, ahi residentes desde a infancia, apresentam alterações funcionaes do myocardio.

Sabemos bem que esse protozoario, na phase inicial da infecção, vae localizar-se no myocardio dentro da fibra cardiaca e determina processos intensos de myocardite parenchymatosa e intersticial, diffundida por todo o órgão. E' esse um aspecto histo-pathologico inconfundivel, ou seja pela intensidade da alteração pathologica, pela sua localização quasi só no myocardio, pela sua diffusão nas paredes de todas as cavidades, ou seja principalmente pela presença do protozoario, sempre abundante na phase aguda da myocardite e mais raro nos estadios chronicos do processo.

E' de maximo interesse referir que no mesmo coração, na phase chronica da myocardite, observam-se fôcos de infiltração de leucocytos mononucleares, e, portanto, de inflammação aguda, em plena evolução, ao lado de outros nos quaes a myocardite é traduzida em intensa hyperplasia do tecido conjuntivo. Os primeiros representam, sem duvida, a acção recente do parasito, que permanece no órgão, e os ultimos constituem residuos definitivos de processos agudos relativamente remotos. Numa interpretação de conjuncto, apreciadas essas alterações do musculo de aspectos diversos, e comparadas com a evolução da doença, devemos admittir a occorrenca de uma condição allergica, denunciada na diversidade de reacções ao processo infectuoso. Resultante funcional dessa myocardite é a alteração do rythmo cardiaco, signal clinico que constitue a grande caracteristica physio-pathologica dessa doença.

Todas as modalidades de arhythmia ahi se observam, porque todas as propriedades da fibra cardiaca são attingidas. Extra-systoles de variadas origens e multiplos aspectos, alterações da conductibilidade com numerosos casos de bloqueio completo do coração, tachy-systolia auricular e, finalmente, fibrillação das auriculas, são outras tantas variantes de alterações do rythmo, que as mais das vezes se succedem, em evolução progressiva, ou

se apresentam simultaneas no mesmo doente. Nada custa explicar, dahi, a intensa e rapida degradação physiologica do órgão, assim tão degradado anatomicamente, e facil é comprehender porque a insuficiencia cardiaca constitua a razão mais frequente da morte nessa doença. Mas, não é a morte por asystolia progressiva é aqui verificada : a morte subita, em condições de apparente sufficiencia circulatoria, não raro em individuos moços, tem sido por nós observada em grande numero de doentes, e é referida, nas zonas de trypanosomiase, como occorrença de extrema frequencia.

Discutimos, em outra oportunidade, o mechanismo dessa morte subita, e emittimos hypotheses que a poderão explicar. No ponto de vista anatomo-pathologico, é bem facil comprehender tal occorrença, uma vez que o musculo cardiaco é tão profunda e extensamente attingido pela acção parasitaria, que o conduz a maxima degradação estructural. Alguns dos nossos diapositivos servem para lembrar os aspectos mais accentuados dessa modalidade clinica da doença.

Sem demorar na apreciação clinica e na interpretação pathogenica de outras modalidades da trypanosomiase, devemos, entretanto, emittir sobre as mesmas resumidos comentarios. São aspectos da doença menos esclarecidos, e constituem largos dominios nos quaes se deverão exercitar a intelligencia e o engenho technico dos nossos experimentadores.

Localizando-se o *Trypanosoma cruzi* nos diversos systemas endocrinicos do organismo humano, nos órgãos genitacs, nas capsulas supra-renaes, na glandula thyroide, e attingindo, ás vezes, aquelle organismo na sua phase de desenvolvimento embryonario, haveria de determinar profundas alterações dystrophicas, traduzidas em syndromes clinicas diversas. Entre taes syndromes devemos referir, como predominante e como factor relevante da inferiorização da nossa raça nos sertões brasileiros, o infantilismo. Existe um infantilismo seguramente atribuivel á acção pathogenica do *Trypanosoma cruzi*? Não temos duvida em opinar pela affirmativa, dada a extrema frequencia daquella condição nas regiões de alto indice endemico, e considerada, principalmente, a natureza dos processos pathogenicos dessa infecção, a occorrença possivel da impregnação parasitaria durante a vida intra-uterina. Nem melhores argumentos possuímos para attribuir á lues processos dystrophicos accentuados, e, apezar disso, não poderemos recusar a interferencia do treponema de Schaudinni na genese do infantilismo e de outras dystrophias.

Discutíveis são as relações de causa e effeito, acaso existentes, entre o bocio e a infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. Na exposiçào aqui realizada, e em publicações posteriores, não duvidamos em considerar as lesões da glandula thyroide, observadas nas regiões de trypanosomiase e frequentes nos individuos com outros symptomas da doença, como resultantes da acção directa desse protozoario. Razões diversas, e algumas altamente valiosas, levaram-nos áquella convicção. Mas, em sciencia não existem dogmas, e conceito de tanto alcance doutrinario, qual o referente á etio-pathogenia parasitaria do bocio endemico, não dispensa o fundamento de factos irrecusaveis. Embora persistente na convicção anterior, devemos confessar que o assumpto offerece margem a divergencias, sendo passivel de contestação a doutrina formulada. Será o bocio um symptoma accrescido ao quadro clinico da trypanosomiase, ou constituirá condição pathologica simultanea, ligada a factor etio-pathogenico desconhecido? Não será agora opportuno desenvolver os largos agrumentos, de ordem clinica, epidemiologica, physio-pathologica e anatomica, cabíveis para ratificar o nosso conceito, ou para infirmal-o. E' uma questão aberta, a merecer estudo e perspicacia.

Não insistiremos em referencias a outras modalidades clinicas dessa doença, e tambem lastimamos que não nos sobre espaço para amplas explicações relativas á epidemiologia da trypanosomiase americana. E' demasiado largo esse capitulo da nosologia brasileira, para que o pudesse expor, com maiores minucias, neste breve tempo. Quero, entretanto, como synthese dos factos referidos, firmar os seguintes conceitos irrecusaveis, concernentes á expressão clinica dessa doença :

A) As alterações cardiacas e nervosas da trypanosomiase americana acham-se amplamente esclarecidas e autorizam admittir, como definitivas e em systematisação nosographica bem baseada, as formas cardiaca e nervosa dessa especie morbida.

B) O *Trypanosoma cruzi* é factor etiologico de syndromes dystrophicas variadas, e á sua acção pathogenica dever-se-á attribuir o infantilismo, extremamente frequente nas zonas de trypanosomiase endemica.

C) A etio-pathogenia do bocio endemico, observado nas regiões onde grassa a trypanosomiase, é assumpto ainda em discussão, sendo valiosos os argumentos de natureza epidemiologica, pathogenica e clinica, que autorizam a hypothese parasitaria, anteriormente emittida.

D) As alterações variadas do rythmo cardiaco constituem a característica symptomatica de maior valia para o diagnostico clinico dessa infecção.

E) A phase aguda da trypanosomiase americana, quasi sempre verificada durante as primeiras idades da vida, poderá occorrer com symptomas extremamente attenuados, e passar não raro despercebida.

F) A transmissão congenita dessa doença, verificada em animaes de laboratorio, deverá ser admittida no homem, de accordo com numerosos factos de observação. A esse mecanismo da infecção attribuimos a maioria dos casos da forma nervosa, e bem assim os processos dystrophicos, de extrema frequencia nas regiões de barbeiro.

G) O indice endemico da trypanosomiase americana deverá ser apreciado, principalmente, pela percentagem, sempre muito elevada, de individuos com alterações do rythmo cardiaco.

Deveriamos finalizar este summario, ou antes inicial-o, pelas noções actuaes referentes á biologia do *Trypanosoma cruzi* e a sua evolução no triatoma transmissor. Muito haveria que dizer do assumpto, si para tanto o tempo nos sobrasse ; mas, apezar disso, os nossos diapositivos, rapidamente commentados, instruirão sobre alguns factos de maior interesse. Entretanto, devemos reconhecer que, apezar das persistentes pesquisas, o cyclo evolutivo desse protozoario, no insecto que o inocula, apresenta ainda grandes incognitas, que não serão afastadas de nossos trabalhos experimentaes, senão quando resolvidas.

Ao reverso de opiniões autorizadas, continuamos a admittir, nesse protozoario, um cylo evolutivo sexuado, no organismo do hematophago. E nem seria acorde com as leis geraes da biologia que essa especie viva se perpetuasse na natureza por divisões plasmaticas indefinidas, sem a interferencia renovadora de processos sexuaes. Mas, em verdade, só conhecemos da evolução sexuada do *Trypanosoma cruzi* algumas phases de passagem, havendo mister que novas pesquisas venham trazer esclarecimentos completos a esse ponto, do mais relevante interesse na historia dessa parasitose.





CINQUENTENÁRIO DA DESCOBERTA  
DA  
DOENÇA DE CHAGAS

CARLOS CHAGAS

(1879-1934)

BIO-BIBLIOGRAFIA

INSTITUTO OSWALDO CRUZ  
BIBLIOTECA  
RIO DE JANEIRO  
JULHO, 1959



## TRABALHOS PUBLICADOS

1903

Estudos hematologicos no impaludismo. These inaugural. Fac. Med. Rio de Janeiro. (Trabalho do Instituto de Manguinhos). Aprovada com distincão. Rio de Janeiro, Typ. da Papelaria União, 1903. 221 p., est. color., 1 graf. desd.

1

1905

Prophylaxia do impaludismo. Rio de Janeiro, Typ. Besnard Frères. 1905, 48 p. (Trabalho do Instituto de Manguinhos).

2

1906/07

Prophylaxia do impaludismo. *Brasil Med.*, 20 (31):315-317; (33):337-340; (41):419-422; 21 (16):151-154.

3

1907

Novas especies de culicideos brasileiros. 28 p., 3 figs. (Trabalho do Instituto de Manguinhos).

4

O novo genero *Myzorhynchella* de Theobald. Duas novas anophelinas brasileiras pertencentes a este genero. *Brasil Méd.*, 21 (30):291-293; (31):303-305.

5

Uma especie do genero *Taeniorhynchus*. *Brasil Méd.*, 21 (32):313-314, 3 figs.

6

1908

Beitrag zur Malariaphylaxis. *Z. Hyg. Infektr.*, 60:321-334.

7

Prophylaxia do impaludismo. Trabalho do Instituto de Manguinhos. Memoria apresentada ao 6.º Congresso Brasileiro de Medicina

1908

e Cirurgia. Nota previa sobre uma causa de erro nos exames de sangue para a pesquisa do hematozoario de Laveran. *Rev. Méd. S. Paulo*, 11 (19):391-399.

8

Trypanosoma minasense. Nota preliminar. *Brasil Méd.*, 22 (48): 471.

9

1909

Bemerkung zu der Arbeit von R. Gonder und H. von Berenberg-Gossler: "Malaria — plasmodien der Affen", *Malaria*, Lpz., 1 (1):138. (Com S. von Prowazek)

10

Neue Trypanosomen. Vorläufige Mitteilung. *Arch. Schiffs Tropenhyg.*, 13:120-122.

11

Nouvelle espèce de Trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2 (6):304-307.

12

Nova especie morbida do homem, produzida por um trypanozoma (*Trypanozoma Cruzi*). Nota prévia. *Brasil Méd.*, 23 (16):161.

13

Nova trypanosomiase humana. Nota apresentada à Academia Nacional de Medicina. *Impr. Méd.*, São Paulo, 17 (10):154-155.

Idem *Gaz. Med. Bahia*, 40:433-446.

14

Nova tripanozomiase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n.gen., n.sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1 (2):159-218, ests. 9-13. (Texto em português e alemão).

15

Uma nova Trypanosomiase humana. Comunicação do Dr. Oswaldo Cruz à Academia Nacional de Medicina, em sessão de 22 de abril sobre uma nota do Dr. Carlos Chagas. *Brasil Méd.*, 23 (7): 175-176.

16

1909

Ueber eine neue Trypanosomiasis des Menschen. Zweite vorläufige Mitteilung. *Arch. Schiffs Tropenhyg.*, 13 (11):351-353.

17

1910

Aspecto clinico geral da nova entidade morbida produzida pelo *Schizotrypanum Cruzi*. (Nota prévia). *Brasil Méd.*, 24 (27):263-265.

18

Estudos de citologia em nova especie de coccidio "Adelea hartmanni" do intestino do *Dysdercus ruficollis* L. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2 (1):168-185, ests. 11-15. (Texto em português e alemão).

19

Estudos sobre flajelados. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2 (1):64-125, ests. 4-9. (Texto em português e alemão). (Com Max Hartmann)

20

Nova entidade morbida do homem. Conferencia realizada na Academia Nacional de Medicina, a 26 de outubro de 1910, por ocasião da posse do A. *Brasil Méd.*, 24 (43):423-428; (44):433-437; (45):443-447.

Idem *Arch. Soc. Med. Cir. S. Paulo*, 1 (5):255-292.

Idem *Rev. Méd.*, S. Paulo, 13:426-437; 443-449.

21

Sobre a divizão nuclear da *Amoeba hyalina* Dang. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2 (2):159-167, est. 10. (Texto em português e alemão). (Com Max Hartmann)

22

Sobre a etiologia do bocio endemico no Estado de Minas Geraes. Nota preliminar. *Brasil Méd.*, 24 (17):163.

Idem *Rev. Méd.*, S. Paulo, 13 (9):164-165.

23

Vorläufige Mitteilung ueber Untersuchungen an Schlangenhämogregarinen. *Arch. Protistenk.*, 20 (3):351-360. (Com Max Hartmann)

24

1911

Le cycle de "*Schizotrypanum Cruzi*" chez l'homme et les animaux de laboratoire. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 4 (7):467-471.

25

1911

Molestia de Carlos Chagas. Conferencia realizada em 7 de agosto na Academia Nacional de Medicina. *Brasil Méd.*, 25 (34):340-343; (35):353-355; (36):361-364; (37):373-375. (Extr. do Jornal do Commercio de 30-8-1911).

Idem *Impr. Méd.*, S. Paulo, 19 (18):276-282; (19):289-295; (20):305-312.

26

Molestia de "Carlos Chagas" ou thyroidite parasitaria. Conferencia realizada perante a Associação medico-cirurgica de Minas Geraes, na sessão solemne de 30 de Julho proximo passado. *Rev. Méd.*, S. Paulo, 14 (18):337-356.

27

Nova entidade morbida do homem. Rezumo geral de estudos etiologicos e clinicos. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 3 (2):219-275. (Texto em português e alemão).

Idem *Rev. Méd.*, S. Paulo, 15 (6):101-122, 1912.

28

Sobre as variações ciclicas do cariozoma em duas especies de ciliados parasitos. Contribuição para o estudo do nucleo nos infuzorios. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 3 (1):136-144, ests. 9-10. (Texto em português e alemão).

29

1912

Discurso pronunciado na sessão solemne inaugural do 7.º Congresso brasileiro de medicina e cirurgia. Belo Horizonte. *Ann. 7.º Congresso bras. med. cir.*, 1:25-35, 21 de abril.

30

O mal de Chagas. Conferencia realizada em S. Paulo, a convite da Sociedade de Medicina e Cirurgia, sobre a tripanozomiose brasileira e de sua descoberta. *Arch. Soc. Med. Cir. S. Paulo*, 3 (9/10):34-66.

Idem *Rev. Méd.*, S. Paulo, 15 (17):337-350.

31

A proposito de um caso de desynteria amoebica observado em Juiz de Fora. *Rev. Méd. Minas*, 4 (3):79-85.

32

1912

Sobre um trypanosomo do tatú, *Tatusia novemcincta*, transmitido pela *Triatoma geniculata* Latr. (1811). Possibilidade de ser o tatú um depositario do *Trypanosoma Cruzi* no mundo exterior. (Nota previa). *Brasil Méd.*, 26 (30): 305-306.

33

1913

Les formes nerveuses d'une nouvelle Trypanosomiase (*Trypanosoma Cruzi* inoculé par *Triatoma megista*) (Maladie de Chagas). *Nouv. Iconogr. Salpét.*, 26:1-9.

34

Nova entidade morbida do homem. *Ann. Acad. Med.*, Rio de Janeiro, 76:45-84. (Conferencia).

35

Notas sobre a epidemiologia do Amazonas. (Conferencia realizada a 17 de outubro no Palácio Monroe). *Brasil Méd.*, 27 (42):450-456.

36

Revisão do cyclo evolutivo do "Trypanozoma Cruzi". *Brasil Méd.*, 27 (23):225.

37

Revision of the life cycle of "Trypanosoma cruzi". Supplementary note. Rio de Janeiro. Manguinhos, 5 p.

38

1915

Verificação no Rio de Janeiro da Molestia Sokodú (Rattenbisskrankheit) devida à mordedura de rato. *Brasil Méd.*, 29 (28): 217-220.

39

1916

Aspectos clinicos y anátomo-patológicos de la tripanosomiasis americana. *Prensa Méd. Argent.*, 3:125-127; 137-138; 153-158.

Idem *New Orleans Med. Sug. J.*, 72 (11):630-660, 1920.

40

Fecundação num flagelado de vida livre "Prowazekia cruzi" (Hartmann y Chagas). Nota prévia. *Brasil Méd.*, 30 (29):225. (Com Carlos Magarinos Torres)

## 1916

Idem 1.<sup>a</sup> Conferencia de la Soc. Sud-Americana Hig. Microbiologia y Patologia, Buenos Aires, 17-24 Septiembre de 1916. (Sección Microbiologia del 1.<sup>o</sup> Congresso Nacional de Medicina), p. 485-487.

41

Processos patojenicos da tripanosomiase americana. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 8 (2):5-36, ests. 4-5.

42

Tripanosomiase americana; forma aguda da doença. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 8 (2):37-60, ests. 6-10.

(Tradução espanhola, introdução e notas por S. Mazza. *MEPRA*, *Publ.* n. 55, 1941).

43

## 1918

Epidemiologia da trypanozomiase americana. (Academia Nacional de Medicina. Sessão em 24 de maio de 1918). *Brasil Méd.*, 32 (27): 213-214.

44

Historia da trypanozomiase americana (Doença do barbeiro). *Bol. Acad. Nac. Med.*, Rio de Janeiro, 89 (7):110-113.

45

Papel do tatú (Tatusia novemcincta) na transmissão do Trypanosoma cruzi. *Rev. med.-cirurg. Brasil*, 26 (5):220-223.

46

O papel do tatú na transmissão do Trypanozoma cruzi (Comunicação à Academia Nacional de Medicina). *Gaz. Med. da Bahia*, 49 (12): 536-542.

Idem *Trib. Méd.*, Rio de Janeiro, 24 (10): 91-94.

47

Trypanosomiase americana; sinonimia: doença do barbeiro. *Rev. Brasil.*, São Paulo, 32:1-33.

48

## 1920

Cardiac form of American Trypanosomiasis. 25 p.

49

Resumé of etiology and clinical aspects of American Trypanosomiasis. 23p.

50



1921

American Trypanosomiasis study of the parasite and of the transmitting insect. *Proc. Inst. Med. Chicago*, 3:220-242.

Idem *Chicago Med. Rec.*, 43:609-627.

51

A nova orientação do serviço sanitário no Brasil (Conferencia que realizou no salão da Bibliotheca Pública, o Sr. Dr. Carlos Chagas, Diretor da Saúde Pública). *Jornal do Commercio*, 11 de fevereiro de 1921.

52

1922

Descoberta do Tripanozoma Cruzi e verificação da Tripanosomiase americana. Retrospecto historico. *Mem. Inst Oswaldo Cruz*, 15 (1):67-76. (Texto em português e inglês)

53

Forma cardiaca da Trypanonomiase americana. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 14 (1):5-61. (Texto em português e inglês). (Com Eurico Villela)

54

Inauguração do Instituto de Radium em Belo Horizonte. Discurso pronunciado pelo Dr. Carlos Chagas, Director do Departamento Nacional de Saude Publica, em 7 de setembro de 1922. Rio de Janeiro, s/e, 16 p.

55

1924

Fécondation de la Prowazekia cruzi. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 91 (30):988-990.

56

Infection naturelle des singes du Para (Chrysothrix sciureus L.) par Trypanosoma Cruzi. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 90:873-876.

Idem *Sci. Med.*, Rio de Janeiro, 2 (2):75-76.

57

A trypanosomose americana. *Folha Méd*, Rio de Janeiro, 5 (1):5-8. (Conferencia feita na Academia Nacional de Medicina em 6 de dezembro de 1923).

58

1925

Amerikanische Trypanosomiasen (Chagasche Krankheit). Kurse aetiologische und Klinische Betrachtungen. 14 p.

59

Die Chagasche Krankheit. *Karlsbad. Aerztl. Vortr.*, 6:127-140.

60

Einige Ausdrucksformen der Amerikanischen Trypanosomiasis (Chagas Krankheit) 9 p.

61

Prophylaxie de la malaria., observations et recherches réalisés au Brésil. (s.n.t.) 10 p.

62

Ueber die amerikanische Trypanosomiasis (Chagaskrankheit). *Münch. Med. Wschr.*, 72 (47):2039-2040.

63

1926

Aula inaugural do Professor Carlos Chagas, no pavilhão Miguel Couto, a 14 de setembro de 1926. Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. Cadeira de Medicina Tropical. 20 p.

64

Quelques aspects de la Trypanosomiase americaine. *Rev. Hyg.*, Paris, 48: 694-702.

65

1927

A forma cardiaca da trypanosomiase americana. Comunicação feita à Academia Nacional de Medicina. *Lab. Clin. S. Araujo.*, 7 (42): 286-290.

Idem *Arch. Bras. Med.*, 18 (1):46-56, 1928.

66

Forma cardiaca da trypanosomiase Americana. *Brasil Méd.*, 41 (52):1386.

67

Quelques aspects evolutifs du Trypanosoma cruzi dans l'insect transmetteur. *C. R. Soc. Biol.*, Paris, 97 (25):824-832.

68

1928

Sur la recente irruption de fièvre jaune à Rio de Janeiro. *Bull. Off. Int. Hyg. Publ.*, 20 (10):1577-1583.

69

Sur les altérations du cœur dans la trypanosomiase américaine. (Maladie de Chagas). *Arch. Mal. Coeur*, 21 (10):641-655.

70

Trypanosomiasis americana. *Rev. Esp. Med. y Cir.*, 11:15-18.

71

1929

Amerikanische Trypanosomenkrankheit, Chagaskrankheit. In Mense, C. *Handb. d. Tropenkrankheiten.*, 3. ed. Bd. 5, Heft 1, p. 673-728. (Com Eurico Villela e H. da Rocha Lima)

72

La fièvre jaune. Recherches expérimentales effectuées à l'Institut Oswaldo Cruz. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 22 (6):398-407.

73

1930

Forma nervosa da tripanosomiase americana. (Conferencia realizada na Salpêtrière) *Rev. Clin.*, Rio de Janeiro, 4 (4):2-5.

74

1933

Luta contra a malária. Conferencia realizada em abril de 1933 no Núcleo Colonial São Bento (Ministerio do Trabalho, Industria e Comercio). Rio de Janeiro, Tip. Dept. Estatística e Publicidade, 1934. (23 p.).

75

1934

Estado actual da Trypanosomiase americana. Comunicação feita à Semana do Laboratório, São Paulo, Janeiro de 1932. *Rev. Biol. Hyg*, S. Paulo, 5 (2):58-64.

76

*1935*

Discursos e conferencias. Rio de Janeiro, Off. Graph. da S.A. A Noite. 289 p.

77

Manual de doenças tropicais e infectuosas. v. 1.º, Parte geral: Doenças produzidas por protozoarios, doenças produzidas por espirochetas e espirillos. Rio de Janeiro, Almanack Laemmert, 192 p. (Com Evandro Chagas)

78

TRABALHO DO INSTITUTO DE MANGUINHOS

---

# PROPHYLAXIA DO IMPALUDISMO

PELO

DR. CARLOS CHAGAS



## PROPHYLAXIA DO IMPALUDISMO

---

### I

#### *Mosquito*

Impressões recentes, de uma campanha prophylatica contra o impaludismo, constituem a base deste pequeno trabalho. E não se veja ahí o intuito de doutrinar ou o de innovar, sinão esse, perfeitamente accetavel, de registrar factos zelosamente observados, delles aproveitando as illações naturaes. Nestes assumptos, de ordem pratica, os ensinamentos dos livros, sejam dos mais sabios, deixam sempre á margem, esquecidos, pequenos detalhes, cuja importancia só a repetição de experiencias vem salientar. Além de que, nos estudos experimentaes, de regra é surgir, n'uma experiencia repetida, outra verdade a registrar. Dahi algum possivel interesse, certo pequeno, para a aprendizagem que nos proporcionou a pratica de conhecimentos scientificos amplamente sancionados.

O progredir dos estudos etiologicos tem trazido á hygiene moderna, na prophylaxia especifica das molestias infectuosas, o melhor de seus elementos de acção. Mais uma conquista do laboratorio, no campo da parasitologia, novo ensinamento pratico, applicavel á prophylaxia, que vae assim fugindo do empirismo para entrar no dominio pleno das sciencias experimentaes. E os processos geraes de hygiene, aquelles que traduziam a ignorancia da verdade no contagio das infecções, vão cedendo terreno a prati-

— 4 —

cas especializadas, expressivas agora de noções etiológicas novas, adquiridas com o determinismo experimental que as torna irrecusáveis.

Entre aquellas noções figura o culicídio, cujo papel epidemiológico constitue uma das mais benéficas conquistas da medicina moderna. Nem para mais, respeito á importancia deste agente de transmissão das especies morbidas, a divergencia doutrinaria dos estudiosos, ás vezes tão demorada em desaparecer nas verdades que a sciencia vae conquistando. E' que, para varrer daqui a possibilidade de duvidar, existem factos multiplos, de ordem experimental e de ordem pratica, sempre coherentes em afirmar a realidade da theoria. Exemplificam essa verdade a febre amarella e o impaludismo, molestias hoje evitaveis, cujos processos prophylaticos poder-se-hão reduzir a formulas algebricas, de applicação tão positiva quanto o é a daquellas que a mathematica nos offerece.

Exporemos as regras classicas, estabelecidas para uma campanha anti-paludica. E ahi, quando opportuno, traremos os dados de nossa observação pessoal. Necessario é, porém, rapido estudo prévio, no que interessa nosso ponto de vista, dos dous elementos epidemiologicos do impaludismo,—a anophelina e o doente impaludado,— bases da prophylaxia respectiva.

O culicídio transmissor do impaludismo pertence a sub-familia anophelina, que se divide em 13 generos, muitos delles com especies brazileiras. Diversas anophelinas têm sido responsabilizadas, experimentalmente, pela transmissão da molestia; possível é, porém, e até provavel, dada a identidade de condições biologicas entre ellas, possam todas re-



— 5 —

presentar aquelle papel, na etiologia da especie morbida.

São conhecidas no Brazil as seguintes anophelinas : 2 *cellia* (1) *cellia argyrotarsis* e *cellia albipes* ; 2 *myzomyias*, o *Myzomyia Lutz* e o *Myzomyia tibia-maculata* (recentes descriptas em Manguinhos pelo Dr. A. NEIVA); e 2 *pyretophorus*, o *Pyretophorus Lutz* e uma outra especie não descripta, cujos exemplares pertencem ao Instituto de Manguinhos, onde vão ser estudados. Novo genero foi creado, ha pouco, pelo Dr. OSWALDO CRUZ, com uma especie brasileira, a mesma a que o Dr. A. LUTZ deu a denominação de *Pyretophorus*. FAJARDI. Sobre este ponto, para resolvel o, é esperada a opinião de THEOBALD.

A distribuição destas anophelinas pelas diversas zonas do paiz é pouco conhecida, merecendo a attenção dos pesquisadores. Segundo GORDI predominam no Norte e em todo o littoral representantes do genero *cellia*, especialmente a *cellia albipes*. Tambem aqui, na cidade do Rio de Janeiro e pontos visinhos, são as 2 *cellia* as especies que mais abundam.

Tivemos oportunidade de fazer colheita de culicidios em Minas Geraes, em pontos diversos do Estado, e alli encontrámos representadas todas as especies brasileiras, excepção unica do *Myzomyia Lutz*. Predominantes são naquella zona as duas especies de *pyretophorus* e o novo genero estudado em Manguinhos, e tal é a abundancia destas anophelinas por todo o Estado, que acreditamos sejam ellas as principaes transmissoras do impaludismo nas margens do Rio S. Francisco, onde as epidemias são extensissimas e em

---

(1) Em Manguinhos é adoptada a classificação e a tecnologia de THEOBALD.

— 6 —

extremo mortíferas. Nas margens do Rio Itapanhaú, em Itatinga, onde realizámos nossa campanha prophylatica, encontrámos tres anophelinas: (*cellia arg. albipes*.) *Cyctolepidopteron medio-punctatum* e o *Myzomyia* Lutz. Allí predomina o *albipes*, vindo depois o *Myzomyia* Lutz, cuja importancia na transmissão do impaludismo das montanhas, em virtude da evolução delle nas bromelias, vamos em breve salientar, tendo a referir factos curiosos.

Tratemos agora da biologia das anophelinas, conhecimento que muito nos interessa e que lastimamos apresente ainda vastas lacunas, maximé a biologia das especies brazileiras. E essa imperfeição de estudos muito importa em prejuizo da prophylaxia anti-paludica, cuja pratica exige noção exacta dos habitos das anophelinas transmissoras, da evolução e das condições de existencia dellas, etc. Ahi está, para apoiar o que dizemos, o valioso auxilio trazido á prophylaxia anti-amarillica pelos estudos, hoje adeantados, relativos ao *Stegomyia fasciata*.

Tratando da biologia das anophelinas, somos forçados a resumir e tocar apenas nos pontos essenciaes. E' que o assumpto, demasiado vasto, bem merece estudo especial. Nem fallaremos da morphologia do culicídio, esperando trabalho nacional sobre este vasto capitulo da entomologia.

Na agua parada, ou naquella de movimento quasi inapreciavel, realiza-se a primeira phase evolutiva das anophelinas. Exigentes, porém, são estes culicídios do meio em que perpetuem a especie, dando preferencia ás aguas claras, providas de materias organicas e, ainda melhor, ás cobertas de vegetação. Distinguem-se, por esse lado, do *Culex*, para quem é satisfactorio qualquer deposito d'agua, seja das mais contaminadas.

- 7 -

Nas regiões pantanosas os focos de larvas de anophelinas são constituídos, ás vezes, por quasi toda a superficie do solo; naquellas, porém, onde as aguas têm declividade sufficiente, os pequenos correjos mal tratados, de margens cobertas de vegetação que impede o curso regular, determinando infiltrações das bordas e a formação de brejos, constituem os *habitats* por excellencia das larvas anophelinas. Além destes, innumerous outros existem, determinados por todas as condições de terreno que favoreçam a estagnação das aguas.

Um outro meio onde aquellas larvas evoluem, interessante porque explica factos até então paradoxaes, é esse descoberto por A. Lutz e formado pela agua em deposito no interior do receptaculo formado pela invaginação das folhas de certas plantas, especialmente das bromelias. Ahi a agua permanece por muitos dias protegida dos raios solares, servindo para a evolução de culicidios. Ficam assim explicadas epidemias havidas em lugares altos e que, pela obscuridade de um dos elementos, pareciam desatir a theoria culicidiana.

Lutz encontrou, em ponto elevado da serra do Cubatão, quando ahi grassava o impaludismo, o *Myzomyia* que tem seu nome e se desenvolve nas bromelias, vindo dest'arte eliminar a apparente contradicção do impaludismo das montanhas com a theoria etiologica actual. Tambem observámos uma pequena epidemia de impaludismo n'uma grande serra, a 600 ou 700 metros de altura, em ponto onde parecia impossivel a existencia de culicidios. Causou-nos o facto justa surpresa, desapparecida quando verificámos, na zona, a presença do *Myzomyia* Lutz. Foi isso n'um dos contra-fortes da cordilheira do mar, onde

- 8 -

a companhia Docas de Santos faz importante instalação de electricidade.

Na agua parada depõe a anophelina femea os ovos, geralmente no crepusculo da manhã, servindo-se de vegetaes fluctuantes, para nelles pousar, no acto da postura. Esta comprehende numero variavel de ovos, conforme a especie de mosquito, geralmente de 80 a 150.

Regra geral, estabelecida, é a morte do culicídio, realizada a primeira postura; para as anophelinas, porém, assim não é, sendo possivel a este mosquito desovar duas e mais vezes, no correr de sua vida alada. Tambem, applicada que o fosse ás anophelinas, aquella regra estaria em desaccôrdo com a theoria da transmissão do impaludismo, porquanto, para a evolução exogena do hematozoario, necessario é um praso minimo de 8 dias, menor, na maioria das vezes, do que o decorrido entre a metamorphose do culicídio e a primeira postura.

Para a maturação dos ovos necessita o colicídio de sangue, que é retirado do homem e dos animaes, selvagens e domesticos, por meio de um apparelho sugador perfeito, auxiliado de uma lymphá impedidora da coagulação do sangue, que é inoculado no inicio da picada. Esta lymphá contém um principio toxico irritante, responsavel pela dôr da picada, e possuindo o poder immunisante das toxinas bacterianas; dahi a maior sensibilidade dos recém-chegados ás picadas dos culicídios, que são mais penosas do que aos habitantes do lugar. Parece haver, no repetir de innocuações, a formação de uma anti-toxina capaz de actuar energicamente no ponto da picada, ahí neutralizando o principio irritante da saliva.

Os ovos das anophelinas distribuem-se ao aca-

— 9 —

so na superficie d'agua, sem formar figuras definitivas, como acontece aos do *Culex*, fracamente adherentes uns aos outros. Têm elles a fórma elliptica, com uma extremidade mais obtusa, convexas ambas as faces; medem geralmente de 0,<sup>mm</sup>6 a 1<sup>mm</sup> de comprimento e 0,<sup>mm</sup>16 de largura, em média geral. São corpos sempre fluctuantes, graças a um aparelho hydrostatico situado na parte médiana, importando a submersão delles na parada da evolução.

Do 2º ao 4º dia, depois da postura, realiza-se a metamorphose do ovo em larva, corpo vermiforme, composto de diversos anneis e medindo ao principio de 0,7<sup>mm</sup> a 0,9<sup>mm</sup>, attingindo, quando adultas, de 8,<sup>mm</sup> a 10,<sup>mm</sup> conforme a especie.

Apresentam as larvas movimentos muito rapidos, devidos ás palhetas natatorias do ultimo annel abdominal, e nutrem-se activamente de material existente na agua. As larvas das anophelinas são carnivoras e, por isso, servem-lhes de alimento insectos mortos, diversas larvas de coleopteros e de outros culicidios, etc. Na agua do mar ellas não se desenvolvem, embora o façam, segundo alguns auctores, em agua contendo forte proporção do chlorureto de sodio. Nesse particular, podemos trazer o contingente de nossa observação minuciosa. Pesquisámos cuidadosamente, durante mezes, larvas de anophelinas em aguas salobras, nos vastos mangues das margens do rio Itapajhaum, nunca as encontrando, ao contrario do que aconteceu com as larvas do *Culex*.

Facil é distinguir, só pela sua posição, as larvas das anophelinas das de outros culicidios, exceptuadas as de corethrina. Em virtude da ausencia do siphão respiratorio e da posição dos orificios de penetração do ar no 8º segmento abdominal, no mesmo

— 10 —

plano do abdomen, estas larvas conservam-sé horizontalmente collocadas na superficie d'agua, ahí respirando, quando as do *Culex* ficam obliquas e as do *Stegomyia* verticaes.

Para tomar alimento as larvas percorrem toda a massa do liquido e vão mesmo ao fundo; tambem o fazem, agora por instincto de conservação, quando a agua é agitada, o que difficulta captural-as. Tambem não é facil a colheita de larvas anophelinas, muito rapidas em desaparecerem, quando nos approximamos dos depositos que as contêm; para fazel-a, usamos de um recipiente collocado na estremidade de uma haste longa, mergulhando-o rapidamente no deposito, procurando de preferencia as bordas delle, onde mais abundam as larvas, adherentes aos vegetaes.

Inimigos em grande numero, diminuindo a quantidade dellas, têm as larvas na agua, contando-se entre elles as larvas de varios coleopteros, as de libellulas, varias especies de peixes, etc; destes ultimos, alguns (entre elles o peixe vulgarmente conhecido pelo nome barrigudinho) são de tanta voracidade que, onde são encontrados, não existe uma larva sequer, conforme largamente verificámos. E eis um benefico processo natural de prophylaxia.

Variavel é a duração da phase larvaria, dependente de varios factores, sendo os mais importantes a temperatura, a quantidade de nutrição do meio e a especie do culicídio. Paradas transitorias verificam-se nesta phase evolutiva, quando defeituosas as condições de existencia, podendo a larva permanecer em hibernação durante mezes. No solo humido, com ausencia d'agua, alguns pesquisadores têm verificado a presença de larvas vivas, aptas para continuarem a evoluir, e salientam esse facto pela ap-

— 11 —

parencia de destruição, possível, quando simplesmente exgottadas certas aguas estagnadas. Si fõrem favoraveis todas as condições de existencia, a evolução completa das larvas realiza-se n'um praso médio de 8 a 15 dias, nos paizes quentes; sendo possível, porém, variar muito esse praso, difficilmente fixavel de modo geral.

A phase seguinte, de nympha, tem uma duração de 2 a 5 dias. A nympha apresenta o aspecto de uma virgula e é formada de 2 partes, quando macroscopicamente examinada : uma anterior, mais volumosa e arredondada, composta do thorax e da cabeça; outra posterior, delgada, constituida pelo abdomen. A nympha tem movimentos muito rapidos, destinados apenas a evitar as causas de destruição. Ella não se alimenta, respirando só, por meio dos syphões localizados no pro-thorax. Fixas as nymphas na superficie d'agua, quando opportuna a metamorphose della, rompe-se-lhe horizontalmente o envolvero do thorax, surgindo a cabeça do mosquito e logo após as outras partes do corpo. Uma vez enxutas as azas, o culicídio vóa e tem inicio a phase alada da existencia delle.

As anophelinas habitam, de preferencia, os bosques, abrigadas nas folhas das arvores, nutrindo-se de succos vegetaes e de sangue dos animaes, domesticos e selvagens. Segundo alguns auctores, são estes culicídios capazes de extensos vôos, indo longe, até muitos kilometros do lugar do nascimento, levadas as femeas pela exigencia de sangue. Pensamos de modo diverso e julgamos com a razão aquelles que dizem accidental esse afastamento exaggerado do culicídio dos depositos larvarios. Sinão, como explicar o facto, por nós largamente observado, de que no interior do Brazil, em fazendas, sendo abundan-

— 12 —

tes as anophelinas a 400 ou 500 metros das casas de residencia, estas não são procuradas á tarde pelos culicidios, havendo ausencia absoluta delles no interior das habitações ? Acreditamos que as anophelinas abrigam-se, geralmente, nas arvores proximas dos depositos larvarios, só por excepção afastando-se dalli, levadas pelo vento ou pelas exigencias da alimentação.

E' especialmente no crepusculo que as femeas deste culicidio procuram sangue, invadindo então as habitações proximas e atacando homens e animaes ao alcance dellas. A'quella hora, si alguém estaciona em lugares de depositos larvarios, é vorazmente atacado por centenas de culicidios, sendo curiosa a observação, que fizemos, dos ataques successivos por especies diversas, algumas dellas chegando mais cêdo, quando ainda dia, ao passo que outras só apparecem com a ausencia da claridade. No interior das mattas, onde a sombra das arvores constitue uma meia obscuridade, as anophelinas picam durante o dia; fazem-n'o, porém, de modo menos intenso do que no crepusculo e procuram, de preferencia, as partes do corpo mais abrigadas da luz.

A existencia alada das anophelinas é variavel com diversos factores, sendo delles os mais importantes a temperatura, a alimentação e o tçongresso sexual. O individuo macho, depois da copula, deixa em breve de existir e a femea realiza 2 ou 3 posturas, que lhe exgottam a vitalidade. Pelo que, poder-se-ha dizer, em média geral, ser de 1 a 3 semanas a vida alada das anophelinas. Mezes, porém, podem as femeas viver, no estado de hibernação, quando muito baixa a temperatura, o que lhes impossibilita o exercicio das funcções vitaes. E permanecem então depois de fecundadas, abrigadas em lugares humidos,



---

— 13 —

a espera que as condições do meio exterior lhes permitam entrar em actividade e fazer a postura ; por esse processo fica garantida, nas regiões de inverno rigoroso, a perpetuação do culicídio. Entre nós, a hibernação raro será observada, porquanto não temos as baixas temperaturas, prolongadas, que determinam, nos paizes frios, aquelle estado.

A estivação, phenomeno proximo daquelle, é occasionada pelas grandes seccas, quando falta aos culicidios o meio necessario á evolução larvaria. Aqui tambem permanecem as femeas fecundadas, longos dias, até que a volta das aguas lhe facilite desovar. Claro está que este phenomèdo, como o primeiro, só se verifica em certas regiões, lá onde as estações são perfeitamente differenciadas, onde a ausencia de chuvas, durante mezes, é absoluta; raro será, portanto, no Brazil.

Outros dados relativos aos habitos das anophelinas virão melhor quando estudarmos a pratica da prophylaxia ; pelo que, passamos a tratar do outro elemento epidemiologico, o doente impaludado, deposito do hematozoario, onde o mosquito vae infectar-se.

---

## II

*Hematozoario e doente impaludado*

Duplo cyclo evolutivo, endogeno ou asexuado, no sangue humano, e exogeno ou sexuado, no organismo do mosquito, realiza o hematozoario do impaludismo. E a esta noção verdadeira liga-se intimamente a da transmissão da molestia, cumprindo, por isso, bem conhecer o phenomeno, especialmente em certos detalhes, que mais interessam o lado epidemiologico, para dahi lucrar orientação scientifica de valia nos estudos prophylaticos.

A synthese do facto é a seguinte: a anophelina, quando ingere sangue de um doente impaludado, leva, com o liquido nutriente, si ahi existem, as fórmas sexuadas do parasita, aquellas que se denominam gametos, destinados á perpetuação da especie. Os gametos são de dous sexos, realizando-se, no estomago do culicidio, a fecundação das femeas pelos flagellos, equivalentes aos espermatozoides dos vertebrados, emittidos pelos microgametocytos ou gametos machos. De movimentos activos, capazes de deslizarem pela mucosa do estomago, depressa os flagellos encontram os organismos femeas, dando-se então a fusão do protoplasma e da chromatina destes com o protoplasma e a chromatina daquelles. Dahi resulta o zigoto, corpo a principio espherico, de 6 a 7 microm. de comprimento, possuindo tambem movimentos ameboides, que o levam a abrir caminho através ás cellulas epiteliaes da mucosa, enkystando-se nas paredes do estomago.

— 15 —

Microgameto e macrogametocyta são as synonymias respectivas do flagello e do gameto femea.

Os kystos visíveis na face externa do estomago gastam na evolução completa de 10 a 15 dias, não estando ainda fixado o prazo certo. Medem, quando inteiramente desenvolvidos, de 60 a 80 microm. e contêm no interior pequenos corpos, de extremidades afiladas, compostos de um grande nucleo cercado de pequena quantidade de protoplasma. São estes os esporozoitos, que, uma vez chegado o kysto á maturação completa, são postos em liberdade, penetrando na cavidade geral do mosquito e sendo levados pela circulação até ás glandulas salivares. Eahi termina a evolução exogena do parasita, sporogonia ou amphigonia. Pela picada do culicídio são os esporozoitos inoculados na circulação do homem, onde invadem as hematias, em cujo interior vão crescer, desde o estadio annular, primeiro deste cyclo evolutivo, até o de shizonto, que representa o hematozoario adulto e dará lugar, quando completamente desenvolvido, á formação do corpo segmentado, ultimo termo de uma geração endogena.

O corpo segmentado é constituido pelos merozoitos, unidades em que se dividiu o shizonto. Pela ruptura do globulo vermelho são elles lançados no plasma, invadindo novas hematias e proseguindo na evolução asexuada.

O prazo de desenvolvimento do hematozoario está subordinado á variedade parazitaria, sendo de 48 horas para os parasitas da terçã benigna e da terçã grave, de 72 horas para o parasita da quartã. Na variedade africana, de ZIEMANN, o desenvolvimento realizar-se-hia num prazo de 24 a 48 horas.

Amplamente tratados pelos auctores são outros factos, que silenciamos, relativos á evolução do he-

— 16 —

matooario; sobre elles já escrevemos alhures, com minudencia, pelo que seria incorrer em repetição para aqui os trasladar. Cumpre sim dizer que, respeito á classificação, continuámos a adoptar o pensar de LAVERAN, BLANCHARD e outros, para quem o hema-tozoario é especificamente unico, representando variedades da mesma especie os parasitas descriptos pelos pluralistas, como especies diversas.

As razões em que se estribam, unicistas e pluralistas, neste debatido ponto da classificação, já as estudámos tambem e não poderão occupar lugar neste trabalho.

LAVERAN admite duas variedades para o parasita que descobriu: *hemamæba malarixæ variedade magna* e *hemamæba malarixæ variedade parva*. A primeira comprehende os parasitas da quartã e da terçã benigna, a outra sendo constituída pelo parasita da terçã grave, tropical de Kocu ou estivo-outomnal dos italianos.

Typos morphologicos da quartã, da terçã benigna e da terçã grave usamos chamar as variedades de hemamæba productoras do impaludismo; e continuaremos a fazel-o aqui, sem que isso importe em attentado ás regras estabelecidas, satisfazendo assim nossa convicção pessoal sobre o assumpto.

No ponto de vista da prophylaxia, mais que o de todas as outras phases, interessa o estudo da phase sexuada do hematozoario, representada pelo gameto, organismo unico que perpetua no mosquito a especie parasitaria; pelo que daremos mais demorada attenção a esse parographo.

Espherica e semi-lunar são as duas fórmas do gameto no sangue humano, apresentando a primeira quando o parasita é do typo morphologico da quartã ou da terçã benigna, a segundo quando da terçã grave.

- 17 -

Os caracteres seguintes, tirados de ZIEMANN, tornam facil diagnosticar a variedade de parasita a que pertence o gameto, tanto quanto o seu sexo:

«*Terçã benigna*: Gameto macho do tamanho de uma hematia, com pigmento disseminado e activamente movel, com plasma e chromatina abundantes.

*Gameto femea*: maior que a hematia, quasi redondo, tendo o pigmento disseminado e immovel, o plasma granuloso e mais escuro que no gameto macho, a chromatina menos abundante e disposta na periphèria.

*Quartã*: Gameto macho mais ou menos das dimensões de uma hematia, com pigmento disseminado e muito movel, plasma pallido. *Gameto femea*: arredondado, quasi  $1/3$  maior que a hematia, com pigmento disseminado, immovel, plasma granuloso e intensamente corado, chromatina escura e disposta na periphèria.

*Terçã grave*: Gameto macho: semi-lunar, grosseiro, com pigmento disseminado, chromatina abundante, plasma pallido e formação de membrana. Nas formações esphèricas, pigmento disseminado, movel. *Gameto femea*: crescente, de fórma mais esbelta, com quantidade menor de chromatina que no macho, existindo esta apenas no centro, cercada de uma corôa de pigmento; plasma com muita substancia de reserva e de colorido escuro. Nas formações esphèricas, pigmento central em corôa, pouco movel.

*Perniciosa africana* (ZIEMANN) gameto macho em crescente, muito mais raro que na perniciosa commum. Esphèras livres quasi com o mesmo aspecto do parasita da terçã benigna, differindo em ter metade das dimensões, com pigmento sem tonalidade amarello-esverdeada e sem a fórma em bastonete do da terçã. *Gameto femea*: crescentes, tambem muito mais

— 18 —

raros que na perniciososa commun; esphera semelhante aos gametos femeas da terçã, tendo a metade ou  $\frac{2}{3}$  das dimensões daquelle.»

O gameto representa no sangue humano uma fórma parasitaria de resistencia, quer á defeza natural do organismo, quer á acção destruidora do medicamento especifico; dahi a longa persistencia delle nos individuos cuja infecção não foi zelosamente cuidada desde o inicio, e que, embora livres de manifestações morbidas actuaes, constituem grande perigo, a evitar no intuito prophylatico. Nem isenta de difficuldades é a parte da prophylaxia relativa ao doente infectado, apresentando gametos no sangue, maximé quando estes são as fórmas sexuadas da terçã, grave. Estas fórmas resistem, de modo absoluto, no concluir de todos os experimentadores que cuidaram do facto, á acção da quinina; respeito, porém, aos gametos do impaludismo benigno, faltam experiencias decisivas, não realizadas, que nos conste; e algumas que tentámos, quando nos foi opportuno, ficaram demasiado incompletas para merecer referencia.

O gameto não tem a menor acção pathogenica e fóra até aqui considerado como devendo ser destruido no organismo, graças á phagocytose ou á outro meio de defesa natural. Noção nova, porém, vieram trazer as observações de SHAUDINN, que verificou a parthenogénese do parasita do impaludismo. Aqui o gameto se divide, no organismo humano, por kariokineze, em duas partes, uma dellas abundantemente provida de chromatina, intensamente coravel, e a outra só contendo chromatina pallida. A primeira portar-se-ha em seguida de modo identico ao shizonto, dando origem a corpos segmentados e a merozoitos, que serão inicio de novas gera-

— 19 —

ções de hematozoários, de evolução endógena, capazes, portanto, de acção pathogénica.

Dest'arte ficam explicadas as recidivas na molestia, aquelles accessos periódicos, com intervallos longos, até de annos, mesmo quando ausente o individuo de zonas onde pudesse ser admittida a hypothese de recidivas.

Consequencias de grande monta, no que diz respeito á prophylaxia e á intervenção therapeutica, traz ainda este novo conhecimento. Dada a parthenogénese, periodica, dos gametos no sangue e a tendencia dos parasitas em assumirem aqui a fórma sexuada, mais perigosos serão os impaludados, desta categoria, nas épocas consecutivas e pouco afastadas dos accessos, quando haverá, de certo, maior abundancia de gametos na circulação. Dever-se-ha, outrossim, aproveitar o periodo de manifestações morbidas para a intervenção energica com o medicamento específico, porquanto os parasitas, exceptuados naturalmente os gametos que não tomaram parte na parthenogénese actual, serão agora passíveis de destruição pela quinina.

Infectado o homem pelo impaludismo, estará elle desde logo, ainda no periodo de incubação da molestia e no correr dos primeiros accessos, apto para contaminar o mosquito? Ignorada é ainda a época do apparecimento de gametos, nos casos de primeira infecção, tanto quanto o praso necessario ao desenvolvimento completo de uma fórma sexuada do hematozoario.

Não temos experiencias nossas, concludentes deste facto, e tambem não conhecemos as de outros; dada, porém, a ausencia habitual dos gametos no sangue peripherico de doentes, nos primeiros accessos, ausencia que pensamos ter largamente verificado,

— 20 —

temos mais tendencia a negar que a afirmar o interrogado, acreditando de *absoluta efficacia* o tratamento do impaludado, quando têm lugar as primeiras manifestações morbidas, vantagem de grande alcance na pratica da prophylaxia, porquanto impede o apparecimento de gametos. E ahí está ainda o beneficio maior da intervenção energica e immediata da quinina, que, além de curar mais facilmente, impede que venha tornar-se o doente um elemento de propagação epidemica. Corrobora, de alguma fôrma, nosso pensar, a ausencia de epidemias em centros populosos, onde abundam as anophelinas e onde se verificam factos esporádicos de impaludismo. E' que, em taes casos, quando se dão os primeiros accessos, são os doentes medicados pela quinina, de habito applicada para debellar o elemento febre, seja espressivo de não importa que especie morbida. Um exemplo demonstrativo temos á mão, e si quizessemos não parariamos neste, na cidade de Juiz de Fôra, onde encontrámos, na parte mais habitada, quantidade immensa de anophelinas, tendo ainda sabido da verificação microscopica do diagnostico de impaludismo em alguns, na verdade raros, doentes. Apezar disso, da existencia alli dos dous elementos epidemiologicos, não grassa em Juiz de Fôra o impaludismo, sob a fôrma epidemica, como fôra possivel acontecer. Certo beneficio prophylatico é trazido aqui pela prompta assistencia medica, logo nas primeiras manifestações morbidas, o que impossibilita, talvez, o apparecimento de gametos e, portanto, a contaminação de culicidios.

Importancia immensa têm as crianças, habitando regiões paludosas, para a prophylaxia da molestia. Foi R. Kocu quem mostrou primeiro, largamente, a grande frequencia da presença de hema-



— 21 —

tozoarios no sangue de crianças, em todas as idades, na ausencia mesmo de qualquer manifestação morbida apreciavel, ou expressando se a parasitose de modo destoante do classico nos adultos, pelo que, muita vez obscura a indagações de ordem puramente clinica. Depois que o fez aquelle pesquisador, muitos outros verificaram o facto, hoje soberjamente sabido, do impaludismo latente nas primeiras idades. E justamente insistem quasi todos na frequencia dos gametos, que permanecem por longos annos no sangue das crianças, resistentes a toda intervenção therapeutica, fazendo de taes parasitados grande perigo, porque constituem nelles reservatorios permanentes do hematozoario.

ED. e ET. SERGENT, que têm tratado esse assumpto latamente, no vasto campo a elles offerecido pela Algeria, fazem da proporção centesimal de crianças infectadas o indice endemico de uma região paludosa.

Não exigem estes auctores a presença de parasitas no sangue para considerarem infectada uma criança; percutem ou apalpam o baço e fazem da esplenomegalia o melhor criterio diagnostico, seguros assim da raridade do erro.

Pelo que observámos do facto, somos levado a applaudir o modo de proceder daquelles pesquisadores. Na zona onde realizámos nossa campanha prophylatica havia 11 crianças, em idades de dous mezes até 12 annos; todas apresentavam grande augmento de baço, na maioria das vezes apreciavel pela palpção e sempre pela percussão, não raro tomando o orgam grande extensão do abdomen. Em taes casos, a pesquisa do parasita dava resultados variaveis, sendo negativo ou positivo, no mesmo individuo, em dias successivos. E eram quasi sempre gametos, salvo nos periodos febris da infecção, as fórmias parasitarias

— 22 —

encontradas. Das crianças, a de dous mezes, que me-receu nosso cuidado especial, jámais tivera qualquer manifestação morbida e apresentava satisfactoria apparencia de robustez, sendo nutrida exclusivamente pela propria mãe, tambem impaludada. Nella a esplenomegalia, unico elemento morbido apreciavel, era enorme, attingindo o baço a região umbilical. O exame do sangue foi aqui sempre positivo, revelando gametos esphericos, em quantidade variavel. Esta criança, no correr dos tres mezes de nosso trabalho, foi submettida ao uso diario da quinina, na dose de 10 centigrs. de chlorhydrato, por ingestão, não apresentando, naquelle praso, reacção morbida qualquer, nem tão pouco intolerancia pelo alcaloide.

Muitos adultos observámos tambem, com esplenomegalia e presença ou ausencia de hematozoarios na circulação peripherica. Adoptámos aqui o mesmo criterio que o dos auctores francezes citados e, no intuito prophylatico, considerávamos perigoso todo individuo que apresentasse augmento de baço, embora o exame parasitoscopico actual fosse negativo. E pensamos dever ser esta uma regra geral de prophylaxia anti-paludica : valer a esplenomegalia, n'uma zona paludosa, para indicar o isolamento do individuo, independente de qualquer resultado que possam trazer diversos exames do sangue. Claro fica a exclusão daquelles casos em que a esplenomegalia tenha causa diagnosticavel, outra que o impaludismo.

A razão do nosso pensar é obvia : possivel é um individuo parasitado apresentar ausencia de gametos na circulação peripherica, em exames mesmo repetidos, quando aquellas fórmulas de hematozoario fôrem pouco abundantes; e esperar exame positivo, que chegará uma vez, para agir no sentido prophylatico, fôra protelar medidas de urgente applicação.

— 23 —

Com a esplenomegalia o mesmo não se dá; esse é um signal permanente e constitue elemento morbido presente em todos os casos de impaludismo. Seja dito, de passagem, não chamarmos esplenomegalia só aos grandes augmentos do baço, aquelles que tornam o organo apalpavel sob o rebordo costal ou perceptivel no abdomen; damos a palavra á verdadeira accepção propedeutica e queremos, para a efficacia do criterio que adoptamos, a pesquisa do elemento morbido pela percussão, unico processo capaz de revelar os pequenos augmentos da viscera. Adoptar-se-ha, para percutir o baço, o methodo de BESNIER, que para nós é um dos melhores e cuja technica é a seguinte :

Começa-se a percutir, sobre a linha medio-axillar, de cima para baixo, desde o concavo da axilla. Determina-se o ponto em que a sonoridade pulmonar é modificada pela presença, sob o parenchyma, da extremidade superior do baço. Percute-se depois de baixo para cima, sobre a mesma linha, partindo da espinha iliaca e assim ficará determinada a extremidade inferior da viscera. A percussão em linhas convergentes para um ponto situado no meio dos dous extremos anteriores completará os limites da projecção do organo.

Nas regiões paludosas os reservatorios do hema-tozoario são constituídos ou pelas crianças ou pelos impaludados chronicos, individuos que apresentam, de quando em vez, incidentes agudos da molestia, conservando-se, nos intervallos delles, em condições de saúde satisfactorias. Nestes a pesquisa do hema-tozoario, maximé quando feita em épocas afastadas dos accessos, será frequentemente negativa ou revelará a presença de formas sexuadas do parasita.

Será conveniente, em taes casos, repetir o mais possivel os exames do sangue e manter o individuo

— 21 —

sob o uso permanente da quinina, sempre diario, no duplo intuito de evitar o apparecimento de accessos e de *surprender os periodos de parthenogénese dos gametos*.

Por esse meio, e pela protecção absoluta de taes doentes contra a picada de anophelinas, questão de que trataremos em breve, conseguir-se-ha inutilizar um dos dous elementos epidemiologicos da molestia, quasi sempre o mais resistente e que maiores difficuldades offerece á intervenção prophylatica.

Tal regra seguimos, quando praticámos o assumpto, e della colhemos resultados os mais beneficos.

Diversos impaludados chronicos, cuja infecção trazia accessos, frequentemente repetidos, 2, 3, 4 ou mais vezes por mez, fôram submettidos ao uso diario da quinina, na dose de 40 centigrs. de chlorhydrato, durante 3 mezes, além de rigorosamente protegidos das anophelinas. Na maioria delles houve, naquelle praso, ausencia absoluta de accessos ; em outros, raros, as manifestações morbidas espaçaram-se consideravelmente e, quando presentes, eram constituídas por pequenas reacções thermicas, de curta duração.

E' verdade que taes infecções eram occasionadas pelo hematozoario do impaludismo benigno, typo da terçã, não nos sendo dada oportunidade de fazer observações identicas respeito ao hematozoario do impaludismo grave, absolutamente ausente da região onde trabalhámos, embora existente em outro ponto distante menos de 6 kilometros dalli.

Muitos dos impaludados que observámos, apresentando gametos esphericos no sangue e grande augmento do baço, poderiam ser considerados como radicalmente curados, no fim de 3 mezes, quanto durou nossa assistencia a taes doentes. E assim pensamos, porque exames repetidos do sangue fôram

— 25 —

agora negativos, a percussão do baço revelando-o ás vezes normal, sempre diminuido, comparativamente ao augmento encontrado no inicio da intervenção prophylatica. E assim afastámos, por esse processo, cuja pratica é indispensavel nos casos identicos, um dos grandes perigos epidemiologicos da zona.

### *Medidas prophylaticas*

Vimos, até aqui, estudando as condições epidemicas do impaludismo, no intuito de bem comprehender e racionalmente executar uma campanha anti-paludica. Os factos expostos, assim de um modo geral, constituem de certo, apezar disso, orientação bastante para o fim que temos em mira, o de referir as regras prophylaticas classicas, adicionando-lhes alguns detalhes praticos, que lucrámos de uma pequena experiencia.

Poder-se-ha synthetisarn'um duplo intuito a prophylaxia do impaludismo: *impedir que o homem doente contamine o culicídio transmissor*, evitar *que o culicídio parasitado infecte o homem são*.

Tal objectivo é seguramente conquistavel pela execução dos processos prophylaticos deduzidos de conhecimentos etiologicos exactos, relativos ao hematozoario e á anophelina. A prophylaxia será, por isso mesmo, *anti-culicidica*, quando applicada ao mosquito, e *germicida* quando á destruição do hematozoario, na phase endogena da evolução delle.

Necessaria, n'um caso particular de uma campanha anti-paludica, a selecção de medidas praticas capazes de proporcionar o maximo de resultados, essa deverá ser a resultante de um estudo minucioso de todas as condições da experiencia, trabalho prévio

— 26 —

essencial e, no geral, aquelle que mais requer cuidado profissional e habilidade technica especializada.

Será, pois, a actividade do experimentador primeiro applicada ao estudo das anophelinas existentes na zona, campo da experiencia, procurando determinar-lhes as especies e colhendo a maior somma possível de dados relativos á biologia dellas.

Os depositos larvarios serão cuidadosamente estudados, quer nas relações de distancia entre elles e as habitações, quer para o intuito de escolher o melhor processo de os extinguir, o que exigirá, muitas vezes, noções de hydrographia.

Votar-se ha demorada attenção ao hematozoario, cujos reservorios serão pesquisados nas crianças e nos antigos impaludados, e cujos typos morphologicos serão cuidadosamente determinados. Nos infectados serão procurados os gametos, esphericos ou semilunares, tendo maxima importancia prophylatica a presença ou ausencia actual delles. E a periodicidade, si existe, regular, ou irregular, dos accessos de reacção thermica, será indicação tambem necessaria, destinada especialmente a orientar a applicação da quinina.

Atim de determinar o indice endemico da região e no intuito de afastar os elementos contaminadores dos culicidios, será trabalho prévio rigoroso a pesquisa dos casos de esplenomegalia, criterio que adoptamos para o isolamento permanente dos individuos julgados perigosos.

Indispensaveis são ainda conhecimentos relativos ás habitações e á natureza de vida e de trabalho da população a proteger contra o impaludismo. Em dadas condições, uma vez extinctos os reservorios locais do parasita, poderão elles chegar de outras zonas, onde grasse a molestia, pelo que deverá essa hypo-

— 27 —

these merecer cuidado, expresso na vigilancia dos recém-chegados.

Taes pesquisas levarão a escolha do methodo prophylatico mais applicavel ao caso particular, excluindo medidas inefficazes, fazendo adoptar aquellas capazes de proporcionar o maximo de resultados praticos. Cumpre, porém, afirmar a conveniencia de, n uma campanha anti-paludica, usar do maior numero de processos prophylaticos, porquanto sendo o exito final a resultante das vantagens colhidas na applicação de medidas parcellares, os resultados destas, sejam em bora minimos, serão cuidadosamente aproveitados.

*Prophylaxia anti-culicidica.*—A prophylaxia anti-culicidica será offensiva ou defensiva, conforme destinada á extincção dos culicidios ou á protecção do homem contra as picadas delles. Na primeira incluem-se todas as medidas que visam ou diminuir, no maximo de possibilidade pratica, os culicidios de uma zona, ou afastal-os do homem de distancia superior ao maior raio de seu vôo babitual.

Os processos que conduzem a taes resultados são os seguintes: 1.º trabalhos de hydrographia sanitaria, destinados a eliminar os *habitats* de evolução dos culicidios; 2.º medidas anti-larvarias; 3.º destruição domiciliaria dos culicidios adultos.

A prophylaxia defensiva comprehende a protecção individual e a collectiva contra as picadas, realizavel a primeira pelos véos, cortinados, etc, e a segunda pela protecção mechanica das habitações.

Estudemos parcelladamente cada um destes processos prophylaticos.

*Hydrographia anti-poludica.*—Vem de longe, e está contida na propria denominação da molestia, a dependencia entre o impaludismo e a estagnação das

aguas. Verdade é que a sciencia, conhecendo nas aguas estagnadas o *habitat* de evolução das anophelinas e explicando o papel destas na transmissão da especie morbida, veiu destruir a idéa de emanações subtlis, miasmaticas ou animadas, em que se expressava erroneamente o maleficio dos pantanos. O principio sanitario, porém, de deseccamento do solo, permanece nas noções modernas e constitue o methodo por excellencia de uma prophylaxia anti paludica definitiva. Cumpre, porém, especialisar de alguma fórmula o saneamento do solo, visando de preferencia os *habitats* das anophelinas, nem sempre constituidos pelas grandes collecções de agua prutefacta, mais pelas aguas limpidas, em pequenos depositos nas margens dos correjos mal tratados, nas depressões do solo occasionadas para fins agricolas, nas vallas de irrigação abandonadas, etc, etc. A drenagem do solo, o escoamento facil das aguas por meio de valias, a retificação de rios e de correjos, o deseccamento de bréjos e de pantanos, são trabalhos incumbidos á hydrographia sanitaria, á agronomia e á sylvicultura, cumprindo apenas ao medico experimentador oriental-os. Pelo que ficamos dispensado de entrar aqui em detalhes de execução, pertencentes á alçada scintifica outra que a nossa.

*Medidas anti-larvarias.*—O processo de escolha para extincção de culicidios, de todos o mais pratico e mais efficuz, é certamente constituido pelas medidas anti-larvarias.

Factos existem interessantes, na historia da prophylaxia do impaludismo, em que a destruição de larvas foi a unica medida prophylatica executada. Taes experimentos, e outros similares com a protecção mechanica exclusiva das habitações, visavam, quando a doutrina culicidiana tinha ainda contradictores,



— 29 —

demonstrar praticamente a verdade da transmissão pelo mosquito. Essa medida, porém, para ser unica, exige condições muito especiaes de experiencia, que permittam seja o methodo applicado de modo absoluto, sem a minima falha, com um rigor só realizavel em campo limitado, quando os depositos larvarios offereçam disposição favoravel ao ataque. Raro será possível, por isso, limitar a medidas anti-larvarias uma campanha contra o impaludismo.

O povoamento das aguas estagnadas pelos inimigos das larvas constitue uma medida prophylatica induzida de phenomenos naturaes. Entre taes inimigos figuram, como mais poderosos, os batracios e os peixes, destes ultimos especialmente certas especies, em extremo vorazes, que serão introduzidas, para ahí se multiplicarem, nas colleções de agua irremoviveis. Entre nós existe o *barrigudinho*, peixe de agua doce dos mais espalhados, facil de ser colhido em grande quantidade e que, sendo ainda dos mais devoradores de larvas, constituirá a especie preferida pará tal myster. Além de que, mesmo entre nós, tem sido esse peixe sobejamente experimentado, com proveito, na prophylaxia da febre amarella. Quanto aos batracios, além de passarem nas aguas uma phase unica de sua existencia, tornando-se depois terrestres, offerecem maiores difficuldades de captura do que os peixes. Muitos outros animaes, vertebrados ou invertebrados, no estado de larva ou no estado adulto, são grandes destruidores de larvas e nymphas de culicidios; difficil, porém, fôra na pratica aproveitá-los.

O povoamento, portanto, das aguas estagnadas pelos peixes, sabidos devoradores de larvas, constitue a 1.ª medida anti-larvaria, processo biologico, si assim podemos dizer. Vêm em seguida os meios chimicos,

— 30 —

multiplos, sendo delles o mais importante a petroli-  
sação, de cuja técnica passamos a tratar.

O petroleo, quando espalhado sobre a agua, ahi  
forma, pela differença de densidade e pelas exigen-  
cias de adhesão mollecular, uma camada continua, que  
isola da atmosphaera a massa liquida inferior. Respi-  
rando na atmosphaera livre, de onde retiram o oxyge-  
nio necessario á vida, as larvas de culicidios collo-  
cam se, para tal funcção, na superficie d'agua, onde,  
si encontram a camada de petroleo, serão asphyxiadas,  
devido á penetração da substancia nos conductos  
respiratorios, até as trachéas, e tambem intoxicadas.  
Acreditaram alguns experimentadores diferente o me-  
canismo da asphyxia das larvas pelo petroleo e ou-  
tros oleos de fraca densidade; attribuiam-n'o á agglome-  
ração dos pellos e cerdas do aparelho respiratorio,  
o que determinava a obturação dos orificios de entrada  
do ar. Tal mecanismo, porém, dada a raridade e pe-  
queno comprimento das cerdas dos orificios terminaes  
dos tubõs respiratorios, parece pouco aceitavel, tanto  
mais quanto estudos histologicos, realizados em larvas  
asphyxiadas por diversos oleos, têm mostrado as got-  
tas de oleo no interior dos tubos tracheanos, onde de-  
verão impedir a penetração do ar.

A quantidade de petroleo necessaria á extincção  
completa de larvas e nymphas tem sido avaliada em  
13 ou 20 cc<sup>3</sup> por metro quadrado de superficie, quer  
seja empregado o petroleo bruto exclusivo, quer de  
mistura, em partes iguaes, com o petroleo purificado,  
o que torna a substancia mais diffusivel. O tempo ne-  
cessario á acção do petroleo tem sido avaliada n'um  
minimo de 45 minutos e n'um maximo de 4 horas para  
as nymphas de anophelinas, n'um minimo de 1 hora e  
n'um maximo de 5 para as larvas.

Os depositos de agua a petrolisar deverão ser pré-

— 31 —

viamente preparados, retirando-se a vegetação aquática do interior e limpando as bordas da collecção líquida, além de que o petróleo possa occupar a totalidade da superfície, sem soluções de continuidade, que seriam abrigos das larvas. Já referimos a preferencia das larvas anophelinas pelas bordas das collecções d'água, onde se abrigam aos vegetaes; esquecido esse particular na petrolisação de um deposito larvario, será, muita vez, a medida inteiramente improficua.

Variavel com a extensão e fórma do deposito d'água, com a disposição regular ou irregular das bordas, etc—será o processo de espalhar o petróleo, não havendo um processo unico para esse detalhe de execução, nem apparatus modelos, pela perfeição e facilidade de technica.

Conforme os casos usar-se-hão de vassouras imbebidas do liquido, de regadores communs, de bombas varias de aspersão, etc. O petróleo diffunde-se por si mesmo na superficie da agua, sendo apenas necessario que a quantidade delle para um dado deposito seja mais do que a sufficiente para toda a superficie, de accôrdo com a relação acima estabelecida.

Os peixes, os crustaceos, as larvas de coleopteros, e outros inimigos dos culicidios não soffrem influencia nefasta alguma do petróleo, que, não se dissolvendo nem se emulcionando na agua, permanecendo intacto na superficie, deixará imperturbaveis em suas funcções aquelles elementos de prophylaxia natural.

A petrolisação deverá ser realizada periodicamente, de 8 em 8 ou de 10 em 10 dias, porque, sendo o petróleo volatil, depressa os depositos larvarios ficarão desprotegidos e serão contaminados pelas posturas dos culicidios. Quando presente na superficie, o petróleo afugenta, pelo cheiro activo, os culicidios alados, impedindo assim procurem a agua para

— 32 —

perpetuar a especie. Assim realizada, com aquelle praso maximo da periodicidade, a petrolisação impedirá sempre a metamorphose das nymphas e constituirá medida prophylatica excellente.

De execução relativamente facil, essa medida prophylatica é, no ponto de vista economico, uma das mais praticaveis, o que terá, em certos casos, grande importancia. Infelizmente, porém, como dissemos, esse processo tem indicações especiaes e, em relação ao impaludismo, dado o *habitat* frequente das larvas de anophelinas em pequenas colleções de agua, nas margens dos correjos, nos brejos, nas depressões do solo formados pelas pégadas dos animaes ou pelos trabalhos da agricultura, a petrolisação será muitas vezes impraticavel, Em taes casos mais valerá a hydrographia sanitaria, auxiliada pelas outras medidas anti-culicidas de que trataremos.

Deixamos em silencio varias substancias, empregadas tambem como larvicidas, as quaes, no terreno pratico, quer por exigencias de economia, quer por dificuldades de technica, ficam muto inferiores ao petroleo. E' sabida, por exemplo, a acção destruidora rapida da creolina sobre larvas e nymphas; usal-a, porém, n'uma campanha anti-paludica, fôra um absurdo economico. O mesmo em relação a muitas outras substancias chimicas.

*Destruição domiciliaria dos culicidios alados.*— Só no intêrior das habitações é praticavel a destruição dos culicidios alados. E no caso da prophylaxia do impaludismo essa medida tem importancia capital, porque acreditamos mais frequente a infecção domiciliaria da molestia do que a realizada no exterior, pelas razões seguintes: as anophelinas que penetram nas habitações, levadas pelas exigencias da fome, depois de sugarem, repletas de sangue e por isso mesmo

— 33 —

preguiçosas, permanecerão frequentemente no interior das casas, em lugares escuros, digerindo o alimento e a espera da maturação dos ovos. Ahi podem ficar por muitos dias, maximé quando não encontrarem facil sabida ou quando as condições externas de temperatura lhes fõrem menos propicias do que ás do interior das habitações. Haverá tempo, nessa permanencia, para a evolução do hematozoario, tanto mais quanto as anophelinas, não realizando posturas, têm probabilidade de vida mais longa; e será possível a infecção do homem nas picadas successivas, que têm lugar uma vez digerido o sangue de uma refeição anterior, o que se verifica n'um praso de 48 horas. A relação centesimal de anophelinas contaminadas será maior, por certo, naquellas encontradas no interior das habitações do que nas do exterior, porquanto as primeiras, além de possuirem vida mais longa, pela ausencia de congressos sexuaes e de posturas, só se nutrem de sangue humano, quando as segundas procuram tambem alimento nos animaes, e nellas a morte prematura impedirá muitas vezes a evolução completa do parasita.

Encontrámos referida, n'um recente e interessante artigo de Ruge sobre epidemiologia do impaludismo, a importancia da infecção domiciliaria, que explica para o auctor alguns factos aparentemente condictorios da theoria actual de transmissão; tal, entre outros, a ausencia de culicidios e a existencia de epidemias «de impaludismo nas estações de baixa temperatura permanente, facto observado por Schoo no norte da Hollanda.

Em razão dessa idéa, que julgamos verdadeira, torna-se indicada a destruição periodica das anophelinas no interior dos domicilios, de modo a evitar seja realizada a evolução do hematozoario naquellas con-

— 34 —

taminadas, o que limita á 8 dias o espaço maximo entre os expurgos.

E não só nas habitações das protegidas, tambem naquellas em que se tenham realizado a protecção mecanica total, a destruição dos culicidios constitue medida de grande monta. E' que, apesar do maior rigor na protecção dos domicilios collectivos, afim de evitar a penetração nelles dos mosquitos, esta realizar-se-ha, certo em proporções pequenas, ou pelas omissões inevitaveis da parte dos habitantes, ou pela habilidade que traz a fome aos culicidios. A destruição, porém, de 8 em 8 dias, impedindo sempre seja realizado o cyclo evolutivo exogeno do parasita, tornará inoffensivos aquelles que tenham illudido a protecção mecanica.

O processo mais efficaz de destruição domiciliarria dos culicidios é constituido pelas fumigações de diversas substancias, especialmente do enxofre, do pyrethro e do tabaco. As duas primeiras são as preferidas, mais o enxofre do que o pyrethro, tanto pela maior energia de acção quanto pela conveniencia de preço. Quanto as fumigações de tabaco, além de só actuarem quando applicadas intensamente, deixam no ambiente um cheiro activo, demorado em desaparecer, incompativel com a presença ahi do homem. mesmo muitas horas depois.

A combustão do enxofre dá como resultado o anhydrido sulfuroso, que, sob ser de facil penetração em todos os pequenos esconderijos dos mosquitos, atravessando mesmo as roupas em cujo interior possam elles se abrigar, possui uma acção insecticida das mais energicas, matando os culicidios quasi instantâneamente.

Para realizar o expurgo pelo enxofro ter-se-ha primeiro de obstruir todas as saídas dos culicidios,

— 35 —

impedindo ainda o escoamento do gaz por meio de toldos collocados sobre o telhado e de papel collado ás janellas, ás tellas metallicas, no caso das habitações protegidas, a todas as pequenas fendas das paredes, etc. Assim poder-se ha obter o maximo desaturação do ar pelo anhydrido sulfuroso, ficando garantida a morte da totalidade de culicidios. Tem sido avaliada em 8 ou 10 grs. por metro cubico a quantidade de enxofre necessario ao expurgo completo de um ambiente fechado; na pratica, porém, dadas as impurezas da substancia, convirá exceder aquella cifra, empregando sempre de 15 a 20 grs. por metro cubico.

A combustão do enxofre, de mistura com pequena quantidade de azotato de potassio, não offerece difficuldade, usando-se, para realizal-a, de recipientes quaesquer, collocados sobre uma tripeça. O expurgo será feito durante o dia, quando ausentes dos domicilios os habitantes, por espaço de 1 hora. Uma vez retirados os papeis das portas e janellas, depressa o anhydrido sulfuroso diffundir-se ha para o exterior, deixando livre o ambiente, cujo ar não offerecerá inconveniente algum á respiração.

Tivemos oportunidade de usar methodicamente desta medida prophylatica em habitações protegidas, com resultado, a nosso vêr, muito favoraveis.

Os domicilios que protegemos, por meio de telas metallicas de 1,5 mill. de malha, eram habitados por operarios, cada domicilio por grande numero delles, geralmente descuidados de nossos conselhos prophylaticos, o que tornava deficiente a medida; por outro lado, existia na zona o *myzomyia Lutzii*, anophelina de dimensões muito pequenas que, estamos certo, pôde atravessar as telas de 1,5 mill., conforme verificámos no domicilio de isolamentos dos impaludados, sob liscalisação rigorosa. Nelle, apesar de nossa vigilancia

— 36 —

permanente, encontravamos todas as manhãs diversos exemplares de *Myzomyia Lutzi* e só desta especie de anophelinas, nunca a *Cellia albipes*, a mais abundante na região, o que nos leva naturalmente a crer penestrassem as myzomyias pelas telas. Nos domicilios dos operarios são, não obstante o maior zêlo nosso em tornar real a protecção mecanica, diariamente verificavamos a presença de algumas anophelinas, especialmente do *albipes*.

Para invalidar a deficiencia da protecção mecanica, realizavamos expurgos semanaes rigorosos em todos os domicilios, seguro assim de impossibilitar a evolução exogena do parasita, afastando dest'arte o perigo da infecção domiciliaria, a que ligamos importancia maxima nas epidemias de impaludismo.

Cumpre insistir em que os culicidios, penetrando no interior das habitações, levados pela fome, menor esforço applicarão para sahir dellas; e os expurgos, especialmente nos domicilios protegidos e habitados por operarios, constituirão medida prophylatica de muito alcance, extinguindo culicidios provavelmente contaminados.

---

#### MEDIDAS PROPHYLATICAS

##### *Prophylaxia anti-paludica defensiva*

##### 1.º Protecção individual contra os culicidios.

Nenhum processo existe, de protecção individual contra as picadas de culicidios, realmente eficaz na prophylaxia do impaludismo. Todos os meios usados para tal fim exigem do homem certo gráo de cultura, sendo por isso inapplicaveis ás grandes collectividades, ondê se encontram individuos, ou incapazes de comprehenderem a technica do meio prophylatico, ou a elle voluntariamente refractarios.



— 37 —

Nem por isso deixa a protecção individual de ter algumas indicações, merecendo estudo o meio de realizá-la.

E' uso tradicional, nas zonas onde ha abundancia de culicidios, procurar o homem afugental-os pelo fumo do tabaco; tal meio, porém, é inteiramente inefficaz, pouca influencia exercendo o tabaco sobre os culicidios, que continuam a perseguir insistentes os fumantes. Nem valerá fumar nos domicilios, para esse intuito, porquanto o afastamento dos culicidios será transitorio, depressa se habituando elles ao cheiro do tabaco.

As unções protectoras da pelle com diversos oleos de cheiro activo, com pomadas consideradas insecticidas ou substancias amargas, têm sido aconselhadas. Assim tambem as loções de petroleo, de essencia de eucalyptus, de mentho, etc. Taes meios são de todo improducentes.

O uso de véos e de cortinados é aconselhavel e, em certos casos, imprescindivel. Os individuos, que, por exigencias de trabalho, permanecem fóra das habitações além do pôr do sól, só por esse meio livrar-se ão das picadas infectantes. E, tratando-se de um impaludado, o rigor da medida será extremo, visto importar agora em perigo colectivo essa condição do individuo. Não bastará, porém, á garantia prophylactica, a protecção das partes descobertas; as vestes de uso habitual são facilmente atravessadas pela tromba dos culicidios, sendo por isso illusoria e inefficaz a defeza do rosto pelos véos e a das mãos por espessas luvas. Tornar-se-ia indispensavel usar o homem, em tal caso, vestimentas espessas ou de uma substancia resistente, que os culicidios não pudessem atravessar. E essa condição poderá ser satisfeita nos climas tropicaes, quando o verão obriga á escolha de

roupas leves, pouco espessas, que facilitem a irradiação calorífica? Em indivíduos de certa cultura e de condição social mais elevada, nos chefes de serviço, nos profissionais técnicos, etc., occupados em trabalhos de engenharia e outros quaesquer nas zonas paludosas, poder-se-á obter a protecção individual contra picadas de culicídeos; nos operários, porém, naquelles pouco confiantes de taes medidas, fóra de má regra confiar nesses meios, certo a fallencia delles.

A protecção pelos cortinados é realizada no interior das habitações e dispensavel nos domicilios protegidos. A existencia, porém, de impaludados n'um dormitório colectivo indicaria, como uma garantia a mais, o uso de cortinados, sob os quaes estivessem taes indivíduos rigorosamente collocados, emquanto permanecessem nas habitações.

*2º Protecção colectiva contra os culicídeos.*

A protecção colectiva contra as picadas de culicídeos é realizada pela defeza mechanica das habitações, por meio de télas metallicas applicadas á janellas e de tambores ás portas.

Vem de GRASSI a pratica desse meio prophylatico, por elle realizado na Italia, em experiencia inicial, n'uma viaferrea, com resultados os mais convincentes.

SAMBON e LOW, enviados da Escola de medicina tropical de Londres, residiram durante mezes de grande intensidade epidemica no meio de pantanos, em Fumaroli, n'uma habitação protegida. Fizeram-n'o como experiencia scientifica e ficaram immunes de impaludismo, embora se entregassem ao trabalho de revolvimento do solo, andassem pelas margens de pantanos, provocassem, emfim, todas as causas reputadas influentes na infecção pelo impaludismo. Só evitavam as picadas dos culicídeos, recolhendo-se

— 39 —

á casa quando necessario, antes do crepusculo da tarde, della se retirando depois do da manhã. E trouxeram assim uma demonstração experimental do processo, que depressa passou a constituir uma das regras prophylaticas de maior alcance.

Variavel é a technica da defeza mecanica de uma habitação. As télas metallicas, cujas malhas são de 1 e 1/2 millimetro, servirão em muitos casos, quando as dimensões exiguas das anophelinas da zona não indicarem malhas menores. Assim é que, entre nós, naquellas regiões onde só existem cellias e pyrethorophoros, as malhas de 1 e 1/2 millimetro serão usadas; a presença, porém, de myzomyias exigirá télas de 1 millimetro.

Cuidado especial deve merecer a ventilação das habitações protegidas. As casas, para satisfazerem tal exigencia, serão munidas de vastas janellas e terão, entre a cobertura e a terminação das paredes, um espaço de 40 a 60 centimetros occupado por téla metallica. Nenhuma fenda existirá na cobertura e nas paredes da casa, de modo que se tenha garantia absoluta da impossibilidade de penetração dos culicidios. Os tambores, que serão applicados no exterior das habitações, exigem construcção especial, conforme os casos.

Assim, em barracões destinados a operarios, de cujo zêlo não será dado esperar muito, a solidez dos tambores e o fechamento automatico rapido das portas contituirá condição muito cuidada. Para isso, são necessarias fortes molas de aço e dobradiças poderosas, cujo funcionamento regular será observado. Em taes barracões será de conveniencia, quando possivel, existir uma unica entrada.

Não entraremos em mais detalhes, relativos a defeza mecanica das casas, por ser questão technica especial. Passamos a indicar as condições da pro-

— 40 —

tecção do homem em taes casas, particularizando as regras ao caso, entre nós mais commum, da prophylaxia de um nucleo de operarios, em trabalhos de agricultura, em construcção de estradas de ferro, etc, etc. Dividir-se-á conforme de principio o dissêmos, o operariado em 2 grupos, o dos infectados e o dos indemnes, de accôrde com o criterio da esplenomegalia.

Os infectados terão para residencia commum um ou mais barracões protegidos, cuja' defeza mecanica rigorosa será indispensavel. Recolher-se-ão antes do crepusculo da tarde e no correr da noite ficarão impedidos de sahir ao exterior. Essa é a regra classica ; observações, porém, feitas entre nós mostram a pouca frequencia com que as anophelinas picam no correr da noite, parecendo que só o fazem nas primeiras horas. Si assim fôr, aquella regra poderá ser modificada. Só depois do crepusculo da manhã poderão deixar os barracões. E a realidade absoluta dessa medida, uma das principaes na prophylaxia do impaldismo, será garantida pela fiscalisação directa do medico, que terá sob suas vistas pessoas de absoluta confiança, incumbidas de vigiar os operarios nas obrigações necessarias a este ponto.

Tal medida visa, isolando os reservatorios de hematozoarios, impedir a infecção de culicidios. Dahi o rigor com que deverá ser praticada, constituindo ella uma das maiores garantias de successo na prophylaxia anti-paludica.

Os recém-infectados, logo que tenha logar o primeiro accesso, serão collocados nos barracões dos impaldados, onde permanecerão até a cura completa, verificada pelo exame do sangue.

Um ponto, a nosso vêr, pouco esclarecido, é o da hora exacta em que setorna preciso recolherem-se

— 41 —

os impaludados. O crepusculo *solar* começa geralmente antes do momento em que os culicidios iniciam o ataque ao homem, momento que usamos denominar *crepusculo culicidiano*. Este, conforme verificámos, é variavel de uma região a outra e tambem com as especies de culicidios, talvez devido a condições de temperatura e de luz. Zonas conhecemos nas quaes, ao menos no verão, os culicidios só começam a picar no entrar da noite, quando em outros logares ainda em plena claridade atacam vorazmente homens e animaes. E, sendo assim, muitas vezes serão os impaludados recolhidos uma hora e mais antes da occasião necessaria, o que poderá importar em medida de rigor exaggerado. Como proceder? Procurar conhecer exactamente o crepusculo culicidiano da zona e determinar, de accôrdo com elle, precedendo-o naturalmente de um quarto a meia hora, o momento de recolherem-se os impaludados.

Vejamos como realizar a protecção dos individuos indemnes. Fôra exigencia demasiado attentatoria do bem estar individual obrigar operarios, em estado hygidó, n'um clima tropical, sob o dominio de altas temperaturas, recolherem-se ao interior de baracões no crepusculo da tarde. Fatigados do trabalho, reúnem-se elles á tarde no exterior das casas, em palestra commum, gozando de uma temperatura relativamente amena. E julgamos vexatoria a medida prophylatica que viesse roubar-lhes aquelle agrado, salvo condições especiaes.

Verdade é que será possivel construir habitações munidas de grandes varandas protegidas, afim de tornar praticavel o isolamento desde o crepusculo. Isso, porém, não é muito pratico tratando-se da prophylaxia de operarios. Para os chefes de serviço, os profissionaes technicos, etc., sim, convirá construir habita-

— 42 —

ções com vastas varandas, afim de garantir-lhes protecção absoluta contra as picadas de culicidios.

Resultará dahi ser indispensavel a protecção mecnica das habitações dos operarios indemnes? Não. Vamos dizer porque: Dissemos pensar, pelos motivos expostos, ser o impaludismo uma molestia essencialmente de contagio domiciliario, sem excluir, comprehende-se, a infecção no exterior. As anophelinas infectadas permanecem no interior das habitações, onde se realiza a evolução exogena do germen e infecção consequente do homem. A protecção mecnica vem trazer o beneficio, nada pequeno, de evitar a infecção domiciliaria. Os culicidios, que, por uma falha qualquer da defeza, tenham penetrado nos barracões, si ahi encontram individuos infectados, contaminar-se-ão e, como não encontram facil sahida, permanecem no interior, em digestão das refeições successivas de sangue que irão fazendo. Não poderão transmittira molestia a outro homem, porque em taes barracões serão feitos expurgos periodicos, de 8 em 8 dias, os quaes impedirão seja completada a evolução do hematozoario. E só destinada a esse intuito, a evitar a infecção domiciliaria, deve ser realizada a limpeza mecnica das habitações dos individuos indemnes, aos quaes não seja possivel impôr a obrigação de se recolherem no crepusculo.

Não é, bem se vê, uma regra prophylatica idéal; traz, porém, beneficio de tal alcance que deverá ser obrigatoria nas campanhas anti-paludicas systematicas.

*Protecção mecnica rigorosa dos impaludados, de modo a collocal-os inteira e seguramente ao abrigo das picadas de culicidios, habitações dos individuos indemnes em casas protegidas, no intuito de eliminar as infecções domiciliaries, eis como comprehendemos a pro-*

— 43 —

*phylaxia anti-paludica defensiva collectiva, na hypothese que formulámos.* Casos haverá em que a prophylaxia defensiva contra as picadas de culicidios poderá ser completa; tanto melhor, seguros serão os resultados. Quizemos encarar o assumpto sob a condição mais frequente entre nós e, praticamente, não sabemos de solução mais racional.

*Prophylaxia germicida.* — Destina-se a prophylaxia germicida á destruição do hematozoario na phase endogena da evolução d'elle e tem como resultado pratico: 1º impedir a contaminação dos culicidios, extinguindo os reservatorios de germens; 2º impedir a evolução no organismo humano dos esporozoitos recém-inoculados.

A prophylaxia germicida é realizada pela quinina, medicamento especifico, usado n'um duplo intuito: para curar os impaludados e para tornar immunes os individuos sãos.

*Tratamento dos impaludados.* — Não nos deterá a therapeutica do impaludismo agudo, naquelles casos curados desde logo, nos quaes não se verificam as recidivas. Estudaremos o methodo therapeutico a applicar nos impaludados com recidivas, visto serem estes os que representam importante papel na epidemiologia da molestia.

As recidivas podem ser divididas em 2 grupos: 1º as que têm lugar pouco tempo (dias, semanas) depois da infecção primitiva; 2º as que se verificam mezes e annos após o primeiro ataque da molestia. Vejamos as indicações therapeuticas nos dous casos.

Duas theorias existem com respeito á causa das recidivas: Segundo BIGNAMI, as recidivas de curtos intervallos seriam devidas á hematozoarios, que, escapando á acção da quinina, multiplicam-se na circulação, durante a apyrexia, até attingirem a cifra nu-

— 44 —

merica necessaria a provocar reacção thermica. As recidivas tardias, de longos intervallos, seriam explicadas pelos hematozoarios retidos no interior de leucocytos, onde poderiam permanecer vivos durante mezes e annos, até que a destruição dos globulos brancos os collocassem de novo em condições de multiplicação. Essa theoria, em absoluta desharmonia com os factos, está em descredito.

SCHAUDINN, estudando a terçã benigna, verificou a partenogenése dos gametos femeas, phenomeno já observado pelo prot. GRASSI com os gametos da tropical. Explica o sabio allemão as recidivas de longos e de curtos intervallos por aquelle phenomeno, harmonisando-se esse pensar com os conhecimentos até aqui adquiridos sobre o assumpto. Essa theoria de SCHAUDINN, que afirma voltarem os gametos na occasião das recidivas á evolução schizogonica, tornando-se, portanto, sensiveis á acção da quinina, será a base do tratamento especifico. Indispensavel, porém, fóra precisar o dia das recidivas, no intuito de administrar a quinina na oportunidade necessaria para que ella estivesse na circulação justamente quando houvesse ruptura dos corpos segmentados. E esse ponto acha-se ainda obscuro, requerendo novas pesquisas.

Algumas indicações temos na observação do modo de se succederem as recidivas, sendo interessantes neste ponto os trabalhos de CACCINI e os de CARDUCCI (1), que servirão de base ao tratamento nos casos das recidivas de curtos intervallos.

CARDUCCI tira as conclusões seguintes de multiplas observações :

Febre estivo - outomual : 1º a recidiva tem lo-

---

(1) Atti della Societa per gli studi della malaria—1906.



— 45 —

gar com o maximo de frequencia no 7º dia de apyrexia completa, ás vezes no 8º, raramente no 9º; 2º as recidivas seguintes, quando compostas de um accesso unico, têm logar decorrido um numero de dias multiplo do 1º espaço de apyrexia ( $2 \times 7$ ,  $3 \times 7$ , etc.); si compostas de muitos accessos, têm logar após um periodo de latencia igual ao primeiro; 3º algumas vezes, raramente, a recidiva salta um periodo; 4º quasi todas as recidivas são precedidas de uma pequena elevação thermica ( $37^\circ,2$ ,  $37^\circ,3$ ); 5º as recidivas são ás vezes constituidas por elevação thermica consideravel; outras vezes a reacção thermica é pequena ( $37^\circ,8$ ,  $38^\circ$ ), possuindo, porém, uma acção anemiantes das mais intensas.

Em relação á terçã benigna e á quartã as conclusões do auctor são as mesmas, sendo de notar que nestas fórmas da molestia as recidivas saltam mais frequentemente um e ás vezes dous periodos e que a acção anemiantes é aqui menos intensa.

As observações de CACCINI são mais ou menos identicas.

De accôrdo com estes dados é possivel estabelecer o methodo de tratamento seguinte, nos casos de recidivas de curtos intervallos:

No 1º dia de apyrexia, após os accessos iniciaes, 1 gramma de quinina; nos 2º, 3º e 4º idem; nos 5º e 6º dias nenhuma quinina; no 7º dia 1 gramma e meia e depois disso 1 gramma e meia nos 11º, 21º e 28º dias, etc.

Assim será continuado o tratamento até que desapareçam os accessos de recidivas. Exames de sangue repetidos acompanharão o methodo de cura, afim de verificar a occasião em que os individuos deixam de ser perigosos no ponto de vista prophylatico.

— 46 —

Tal methodo de cura denomina-se discontinuo e é o racional, mais acceitavel do que o methodo continuo ou quotidiano, no qual doses de 20 a 60 centigrs. de um sal quinico são administradas diariamente.

Maiores difficuldades offerece o tratamento dos impaludados com recidivas de longos intervallos, de mezes e até de annos. Inutil fôra quinisar taes individuos nas phases de latencia da molestia, quer no intuito prophylatico quer no de cura. E' que estudos recentes vieram demonstrar, contrariando a opinião de Koch, ser possivel contaminarem-se as anophelinas nos impaludados em uso de quinina, uma vez presentes no sangue as formas sexuadas. Quanto á cura, sabemos serem os gametos da terçã grave inteiramente insensíveis á acção da quinina, parecendo o mesmo acontecer aos das formas benignas da molestia. E assim sendo, ter-se-á de esperar os accidentes agudos da molestia para realizar a applicação da quinina. Bem claro está que, si n'um dos periodos de recidiva a totalidade dos gametos voltassem á evoluçã schizogonica, seria possivel obter a cura pela applicação da quinina em dose sufficiente.

Isso, porém, não se verifica de certo, permanecendo parasitas sob a fórma sexuada, quando outros voltam á schizogonia. São factos estes ainda obscuros, que esperam a attenção dos pesquisadores, e de cujo esclarecimento advirá grande vantagem pratica. (Do que é sabido poder-se-a deduzir a regra de applicar a quinina em doses fortes nos impaludados chronicos, casos de recidivas de longos intervallos, na occasião dos accessos. Claro está a condição perigosa de taes individuos, que exigem cuidado prophylatico permanente.

*Applicação preventiva da quinina.*— Constitue

— 47 —

hoje um methodo prophylatico universal e de uso obrigatorio em alguns paizes a quininisacão preventiva. Casos ha em que, dada a impossibilidade de praticar outras medidas, será esta a unica regra prophylatica, que offerece a vantagem de facil applicação e de absoluto rigor.

Nas travessias pelas zonas paludosas, quer de exercitos em marcha, de commissões exploradoras, de expedições scientificas, etc., este methodo será praticado, bastando, para segurança do resultado, o rigor da execução. Mesmo nas regiões onde se realizam trabalhos permanentes, Mesmo nos nucleos populosos onde grasse o impaludismo, é sempre applicavel a prophylaxia quinica. Realmente, o impaludismo é molestia de paroxysmos epidemicos, dirigidos pelas condições climaticas da região, o que indica o uso da quinina no correr das estações perigosas, com interrupção durante os periodos de acalmia epidemica.

Estes serão aproveitados para o tratamento, tanto quanto possivel radical, dos infectados nas épocas de epidemias.

Tres são os methodos usados na applicação preventiva da quinina ; 1.º— Doses fracas quotidianas (10 a 25 centigrs. de qualquer dos saes) ; 2.º—Doses médias de 2 em 2 ou de 3 em 3 dias, de 30 a 50 centigrs.); 3.º—Doses fortes uma a duas vezes por semana (60 centigrs. a 1 gramma). Qualquer dos tres methodos tem sido largamente experimentado, com resultados favoraveis. Preferimos o 2º methodo, de doses médias, e usamos applicar 50 centigrs. de chlorhydrato ou de bi-sulfato de 3 em 3 dias. Temos experiencia pessóal que garante a efficacia desse processo, si executado com absoluto rigor, sob vigilancia medica permanente. E podemos garantir a inteira innocui-

— 48 —

dade do medicamento assim applicado, inoffensivo a qualquer funcção, não trazendo a menor perturbação digestiva, ao contrario, actuando talvez como appetitivo. Nem sabemos de contra-indicações, sinão rarissimas, á quinina. Estas limitam-se a casos de idyosincrasia nos quaes o medicamento occasiona perturbações variaveis e, ás vezes, de tal intensidade que tornam a medida impraticavel.

Resistencia não pequena encontra a applicação preventiva da quinina entre operarios. Allegam, de regra, ser dispensavel o remedio em estado de saúde ; objectam razões multiplas, attribuem á quinina todas as perturbações organicas que lhes advenham. E só demorada propaganda, ou obrigação disciplinar, poderá levar o methodo a resultado util.

Era nosso intuito, de principio, tratar mais demoradamente esse assumpto, da prophylaxia do impaludismo. Opportunidade, porém, se nos apresenta de realizar novas observações e pesquisas. Dahi o aguardarmos ulterior publicação para outros conhecimentos.

---

**Carlos Chagas**

---

**Discursos**  
**e**  
**Conferencias**

---

**Rio de Janeiro**

**1935**



### III

Aula inaugural da Cadeira de Medicina Tropical.  
14 de Setembro de 1926.

Ao empenho com que o Sr. Professor Rocha Vaz, na recente reforma do ensino, procurou aperfeiçoar a educação técnica dos nossos médicos, nella ampliando a aprendizagem da nosologia brasileira, devemos attribuir a criação desta disciplina. Poder-se-ia discutir, em objecções de doutrina sempre acataveis, o acerto dessa iniciativa, mas ninguem, em bôa justiça, desconhecerá o nobre intuito patriótico que levou o actual Director da Faculdade a assim decidir.

Allegar-se-á, alguma vez, que sendo tropical e inter-tropical o clima do Brasil, tropical é entre nós toda a pathologia. Sim, e não recusarei fundamento a esse conceito; mas é também de attentar em que neste, como em outros paizes de climas quentes, acrescentam-se ao quadro nosologico cosmopolita algumas doenças caracteristicamente tropicaes, de pro-

cessos etio-pathogenicos subordinados aos factores climaticos e, o que mais é, representam taes doencas o mais relevante de nossos problemas medico-sociaes.

As nações da Euroça, zelosas de suas colonias nos tropicos, organizaram em especialização, seja nas universidades ou em grandes Institutos de pesquisas, o estudo e o ensino da pathologia dos paizes quentes. Aqui, não tanto interesses de ordem economica quanto deveres do mais exaltado e previdente nacionalismo nos obrigam ao estudo e á pesquisa da nosologia brasileira, afim de promover o aperfeiçoamento de nossa raça, de raros predicados nativos, e de realizar, pelo methodo prophylatico, a redempção sanitaria de nosso vasto territorio.

O Sr. Director da Faculdade, a quem devo agradecer, na regencia desta cadeira, o prestigio á escola de Oswaldo Cruz, bem acertou na directriz de nosso zelo patriotico, e, como brasileiro, soube actuar de accordo com os interesses do Brasil.

Srs. Estudantes: Não desconheço os predicados de intelligencia e de character, que habilitam os moços de minha Terra ao alto mister de medicos, e sei ainda da assiduidade e do esforço que no estudo vindes empenhando. Dahi a consciencia exacta, que possuo, de minhas responsabilidades no magisterio, e tambem dahi a timidez com que de vós eu hoje me approximo. De mim não tenho muito, ou nada tenho, para dilatar as vossa perspectivas de estudo e de



## DISCURSOS E CONFERENCIAS 139

saber, mas vós outros tendes tudo, um thesouro inestimavel de fé e de enthusiasmo, os ardores de uma mocidade sadia e resplendente, para garantir o exito da lida em que nos vamos empenhar.

---

Em aspectos peculiares á nosologia dos paizes quentes autoriza-se a systematizaçãõ de estudos que fazem assumpto da cadeira de medicina tropical.

O clima não constitue factor etio-pathogenico directo de qualquer entidade morbida bem definida, mas, por elle, a doença se transforma e modifica, e delle se originam as variantes nosologicas apreciaveis nas diversas regiões da terra.

Nos paizes quentes, tropicaes e sub-tropicaes, as mesmas influencias cosmicas, as mesmas energias creadoras que estimulam e favorecem a vida animal e vegetal, imprimem á pathologia humana characteristics regionaes, que a definem, e, assim, alteram a feiçãõ generica da pathologia cosmopolita.

A riqueza da flora e da fauna pathogenicas é o factor predominante na nosologia dos paizes tropicaes. As especies parasitarias, especialmente os protozoarios, ahi são mais abundantes e apresentam modificações biologicas, que, ás mais das vezes, augmentam os effeitos de seu parasitismo nocivo; mas, além disso, vivem e proliferam nos tropicos outros parasitos, que não prescindem das condições clima-

ticas dessas regiões e só nellas encontram os elementos naturaes indispensaveis a seu metabolismo e a sua multiplicação.

Dahi resulta, em primeiro lugar, serem mais frequentes, e quasi sempre mais graves, nos paizes quentes, as doenças ocasionadas pelos protozoarios e, em geral, pelos parasitos animaes, e resulta ainda a existencia de outras entidades morbidas desconhecidas nos paizes frios e temperados.

Entretanto, nem só os germens pathogenicos, causa primaria da doença infectuosa, experimentam a acção do clima e assim variam de virulencia e de capacidade morbifica; tambem o organismo humano é influenciado pelos mesmos factores mesologicos, que determinam desvios e adaptações no metabolismo normal, e igualmente alteram e regulam os processos physio-pathologicos, nos quaes se expressam as resistencias funcçionaes á aggressão parasitaria. E, desse modo, modificando a acção e as reacções pathogenicas, ou seja actuando sobre os phenomenos biologicos fundamentaes, que se exteriorizam na doença, o clima afeição a nosologia dos paizes quentes.

Constituirá, então, a pathologia tropical capitulo bem demarcado da medicina humana, e obedece a criterio didactico acertado seu estudo em disciplina especial ?

São muito poucas, em verdade, e contam-se por algumas unidades apenas, as doenças exclusivas dos

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 141

paizes tropicaes, e tambem rarissimas aquellas circumscriptas aos paizes frios e temperados. A maioria das especies morbidas escapam a delimitações geographicas nas quaes se deveria basear o conceito de uma pathologia de latitudes, e as mesmas doencas se representam nos quadros nosologicos de todas as regiões do globo. A syphilis, a tuberculose, o cancer, as infecções do grupo colli-typho, as pneumopathias infecciosas, as parasitoses intestinaes, e grande numero de outras especies infectuosas, attingem o homem em quaesquer zonas da terra, desde as mais frias, de climas glaciaes, até as de temperaturas mais elevadas, de climas torridos. E si assim é relativamente ás infecções, mais se affirma a uniformidade nosologica, em todos os paizes, quando apreciamos os processos morbidos que independem, mediata ou immediatamente, de agentes animados. Na pathologia de aparelhos e de systemas organicos nunca se decifram variantes regionaes apreciaveis, senão constancia dos elementos fundamentaes e dos signaes, que por toda parte a caracterizam.

Por outro lado, mesmo no agrupamento das entidades morbidas, que o criterio epidemiologico unanime reuniu e classificou como tropicaes, mesmo ahi a maioria de doencas transpõe os limites geographicos das zonas equatoriaes e se verifica em paizes de clima temperado ou mesmo frio.

A malaria, pela sua diffusão nos paizes quentes, e pela extensão nelles de seus maleficios, é a mais

citada das doenças tropicaes; pois mesmo ella tem o seu fóco tradicional na Italia e grassa periodicamente em paizes temperados, senão frios, de todos os continentes.

A uncinorrose, outra das doenças mais diffundidas nas regiões quentes, e que figura entre as grandes endemias dos tropicos, é verificada, em alto indice endemico, nas minas da Europa septentrional e grassa em outros paizes frios e temperados, fóra das regiões tropicaes. É mesmo interessante referir que a etiologia dessa doença tropical foi reconhecida em São Gothardo, nos Alpes. A peste bubonica e a cholera apresentam os seus maiores fócos em zonas quentes, mas pela primeira acham-se invadidos todos os portos do Mediterraneo, e muitos do mar do Norte, e a cholera tem attingido frequentemente paizes frios e temperados, como o norte da Russia, a Europa Central e Occidental. As leishmanioses, cutanea e visceral, figuram tambem no quadro clinico da pathologia dos tropicos, e entretanto o kala-azar foi verificado na Hespanha, até em Madrid, como endemia extensa, e foi reconhecido em outros paizes da Europa; e a leishmaniose cutanea é doença muito diffundida na Argentina e outros paizes de clima frio ou temperado. E nessa resenha de factos epidemiologicos poderiamos proseguir ainda, até concluir afinal que a maioria das denominadas doenças tropicaes, se não teem uma distribui-

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 143

ção universal, escapam comtudo á restricção climatica que fundamenta a nomenclatura adoptada.

Será então artificial o agrupamento das doenças tropicaes e carece de logica essa systematização geographica da pathologia humana ?

Não haverá acerto numa conclusão assim absoluta, e vejamos por que.

Se é certo que a pathologia dos paizes tropicaes se assemelha á dos paizes frios e temperados em aspectos nosologicos communs a muitas ou a todas as regiões da Terra, se existem doenças cosmopolitas, que assignalam a expressão uniforme da pathologia humana, e se, em verdade, os processos morbidos, quanto á vida universal, não se transmutam e transfiguram de modo radical pela influencia das latitudes; se assim é, de facto, nem por isso faltam á pathologia dos paizes quentes características fundamentais, que a delimitam como ramo-especial da medicina e bem definem os objectivos de sua aprendizagem.

A pathologia tropical é, acima de tudo, uma pathologia infectuosa, visto ser no quadro das doenças produzidas pelos agentes animados que se reconhecem mais profundas as influencias do clima.

As doenças epidemicas, num conceito generico de seu mechanismo, representam phenomenos biologicos que obedecem ás leis da vida universal, e, por isso mesmo, sobre ellas se exercitam as mesmas for-

ças cosmicas, modificadoras dos reinos animal e vegetal.

Já nos paizes frios e temperados, nas diversas estações do anno, se apreciam modificações profundas na epidemiologia, na pathogenia e nos aspectos clinicos das doenças transmissiveis. A prevalencia estacional das infecções, e as suas variantes symptomaticas, resultam, é certo, de factores diversos, alguns delles ainda obscuros; mas taes alterações de morbidade, de processos pathogenicos e de symptomas constituem, antes de tudo, função das latitudes, e nellas prepondera, directa ou indirectamente o clima, na summula dos phenomenos meteorologicos que o definem.

Nos tropicos se extremam os factores climaticos que, por toda a parte, regulam, modificam e, de um modo geral, mais estimulam os phenomenos vitaes; e ahi, portanto, melhor se caracterisam modalidades geographicas da pathologia cosmopolita.

É nas exigencias biologicas dos germens pathogenicos e no mecanismo de sua diffusão, que as mais das vezes se explicam os aspectos peculiares á nosologia dos paizes quentes.

O contagio das doenças parasitarias se realiza por dous processos geraes: "directo" e "indirecto". No processo directo os germens, sem longa permanencia e sem qualquer transformação ou evolução no mundo exterior, se transmittem de pessoa a pessoa, por contacto immediato, ou por intermedio de ob-

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 145

jectos inanimados, á pequena distancia. E' assim que se diffunde a maioria de doenças occasionaes por microbios e outros parasitos vegetaes. Releva notar aqui, de passagem, que a extrema fragilidade dos germens pathogenicos, no mundo exterior, restringe ao minimo o contagio directo mediato, por intermedio de objectos, utensilios, etc. Uma vez expellidos do organismo parasitado, seu "habitat" natural e necessario, os germens pathogenicos soffrem acção nociva de factores externos e depressa morrem ou perdem de virulencia e de capacidade infectante. Só os objectos recentemente contaminados podem vehicular o contagio, que é principalmente diffundido pelo proprio doente ou pelos portadores são de germens virulentos. Nesta doutrina se esclarece a diffusão da grande maioria de doenças microbianas, e nem a invalidam alguns factos excepçionaes, representados pelo contagio de raras especies mais resistentes aos agentes exteriores (os microbios pyogenicos) e de outras que produzem esporos.

No contagio indirecto o germen deve permanecer por espaço de tempo mais longo no mundo exterior, onde se conserva inalteravel ou experimenta transformações que o tornam apto a invadir outros organismos. Nada interessa ás nossas deduções considerar os aspectos do contagio directo, nos quaes o germen, em regra bacteria, é conservado intacto em meio favoravel, antes de passar a outro hospedador.

A transmissão da doença pela agua, pelos alimentos, pelos excretos, e ainda a vehiculação mechanica pelos insectos, etc., constituem assumptos de epidemiologia geral e escapam aos intentos desta palestra. Vamos apreciar, em traços abreviados, as modalidades do contagio indirecto, que se relacionam com a feição climatica da pathologia humana.

A transmissão de algumas das principaes doenças tropicaes subordina-se a tres modalidades epidemiologicas bem definidas: 1º, alguns germens, uma vez expellidos pelas vias naturaes dos organismos parasitados, devem transformar-se ou evoluir no mundo exterior, antes de infectar outros organismos; e para tanto se fazem exigidas determinadas condições de temperamento, de humanidade, de luz, etc. Pelo que, as respectivas doenças só podem existir e se propagar nas regiões em que se verifiquem os factores climaticos necessarios. E como nas zonas tropicaes, as mais quentes, as mais humidas e as mais illuminadas da terra, taes factores attingem o optimo e são mais diffundidos, correlatamente as doenças respectivas são ahi mais frequentes e, quasi sempre, mais graves. Entretanto, fóra dos tropicos e embora menos accentuadas, podem verificar-se os factores acima referidos, ou seja accidentalmente, como nos trabalhos de minas, ou periodicamente, em paizes temperados, de accordo com as estações do anno; e é por isso que as doenças desse grupo não



## DISCURSOS E CONFERENCIAS 147

são exclusivas dos paizes quentes, mas nelles se difundem com maior intensidade.

A uncinariose é um dos exemplos dessa occorrença epidemiologica. Os ovos do *ankylostoma doudenale* e os do *necator americanus*, expellidos nas fézes, só evoluem quando o permitem as condições externas de temperatura e de humidade. Se estas condições existem, os embryões do parasito, após rapida evolução, escapam de seu envolucro, transformam-se depressa e penetram no organismo, através da pelle, sendo conduzidos aos pulmões e dahi, pelo esophago, agora preparados para resistir á acção do succo gastrico, attingem a séde habitual do parasito no intestino delgado.

O momento critico na vida desse verme é o de sua permanencia no mundo exterior, quando elle se transfere de um a outro hospedador. Se faltam ao embryão as condições externas de temperatura e de humidade, é certo que elle morre, e ahi pára o cyclo do parasito; mas, se ao contrario taes condições se apresentam optimas, o desenvolvimento exogeno do verme é mais rapido e facilitada a sua passagem a novo hospedador. Dahi resulta a prevalencia e a maior diffusão da uncinariose nos paizes quentes e a sua raridade nos paizes frios e temperados. Nem se afastam da mesma exigencia cilmatica muitos parasitos intestinaes inoffensivos, ou de capacidade pathogenica duvidosa, que constituem a grande riqueza parasitaria do organismo humano nos tropicos.

Na dysenteria amebiana os kystos são encontrados nas fezes dos doentes ou dos portadores, e por elles se diffunde o contagio. Mas para que os kystos de amebas do typo histolytico possam permanecer vivos e completar sua evolução no ambiente exterior, tambem se requerem condições determinadas de calor e de humidade. A morbidade dessa doença, portanto, e o seu predominio nos tropicos constituem função de factores mesologicos necessarios.

Dispensamos a enumeração de outros processos etio-pathogenicos, que tambem se subordinam a essa primeira circumstancia epidemiologica dos paizes quentes.

2º — Na segunda modalidade de contagio indirecto os parasitos escapam dos organismos infectados pelas vias naturaes de excreção, mas tem de realizar, antes de invadir outros organismos, evolução previa em hospedador intermediario. E ahi ha que considerar não só a distribuição geographica limitada, e sempre regulada pelo clima, dos hospedadores intermediarios, quando ainda as influencias climatologicas na evolução exogena dos parasitos. Pelo que, as respectivas doenças são tambem regionaes, e principalmente tropicaes, visto como os hospedadores representam, ás mais das vezes, especies animaes dos tropicos e é nos paizes quentes que as condições climaticas mais favorecem o cyclo intermediario do parasito.

Alguns trematodios e cestodios do homem exem-

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 149

plificam, num cyclo digenético de phases alternantes no homem e num invertebrado, essa modalidade de contagio indirecto.

O *schistosomum mansoni* é um trematodio muito frequente no Brasil, e occasiona symptomas dysentericos e outras alterações morbidas nas pessoas infectadas. A séde do parasito adulto é o figado, onde se encontram o macho e a femea sempre conjugados.

Os ovos, de aspecto bem caracterizados pela espicula lateral, são eliminados nas fezes e, uma vez na agua, deixam escapar um embryão ciliado, que penetra a antenna de um mollusco, em cujo organismo tem logar o cyclo intermediario, até a phase de cercarias. Estas escapam dos moluscos e se deslocam rapidamente na agua, onde podem permanecer vivas em determinadas condições de temperatura, até encontrar o hospedador vertebrado, em cujo organismo penetram através da pelle. E' assim que se realiza a infecção humana pelo parazito da *schistozomo-se* ou *bilharziose*.

A evolução desse parasito no molusco foi estudada, entre nós, por Adolpho Lutz, o famoso sabio a quem attribuímos, com justiça, algumas das melhores paginas da medicina experimental em nossa terra.

Lutz determinou as especies de planorbios que hospedam o parasito e estabeleceu ainda a sua distribuição geographica no Brasil, reconhecendo a maior frequencia desse molusco, e o mais alto indice ende-

150

CARLOS CHAGAS

mico da schistosomose, em regiões do norte e nordeste do paiz.

Pouco ou quasi nada differem do anterior os cyclos digeneticos do *schistosomum hematobium* e do *schistosomum japonicum*, agentes tambem de entidades morbidas bem definidas. Os moluscos intermediarios de qualquer dessas formas da bilharziose, ou pertençam ao genero planorbis, ao genero bollinus ou ao genero hypsobia, predominam nos paizes quentes, e pela distribuição geographica das especies hospedoras, quanto ainda pelas condições climatologicas que facilitam nellas a evolução do trematodio, regula-se a frequencia da *bilharzioses* nos paizes tropicaes e sub-tropicaes.

3º — Na terceira modalidade de contagio indirecto intervêm os insectos hematophagos, nos quaes se realiza, ou a multiplicação ou a evolução dos germens, antes de sua passagem a outro hospedor. Aqui a interferencia de insectos sugadores de sangue representa uma necessidade biologica, que concerne á conservação da especie parasitaria. E assim é porque os parasitos desse grupo nunca são eliminados dos organismos infectados pelas vias naturaes de excreção, e não se poderiam diffundir e nem perpetuar, uma vez que, mantidos no interior do hospedor actual, com a morte deste desapareceriam. Os hematophagos, com seu aparelho sugador penetrante, retiram do organismo, com o sangue, taes parasitos, e assim tornam possível a sua transferen-

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 151

cia a outros vertebrados, ou seja a perpetuação da especie parasitaria.

No insecto transmissor os parasitos realizam, muita vez, uma outra evolução ou *cyclo* sexuado, cuja finalidade biologica é restabelecer, no individuo, o vigor e as propriedades especificas exgotadas pela repetição dos *cyclos* endogeneos asexuados. Ou assim é, como se verifica com o protozoario da malaria e outros hemo-parasitos, ou então se desconhecem os actos intimos dessa evolução e acredita-se que o germen, como os *spirochetas*, apenas experimentam augmento numerico, garantindo-se dest'arte sua diffusão entre novos hospedadores definitivos.

Os insectos sugadores de sangue e transmissores de germens pathogenicos se incluem em diversos agrupamentos zologicos, e dos que interessam á pathologia humana haveremos de cuidar opportunamente nesta cadeira, em conjuncto ou a proposito dos parasitos por elles transmittidos. Mas, desde agora, assentemos no conceito de que á função biologica dos hospedadores intermediarios ligam-se o predomínio climatico e a prevalencia estacional de muitas doenças parasitarias. Antes de tudo, se é certo que alguns daquelles insectos apresentam larga distribuição geographica, outros, ao contrario, encontram-se em regiões limitadas e têm a sua existencia vital subordinada a condições climatologicas especiaes. Os *culicidios* transmissores da malaria, os *ixodideos* e *argasidios* que diffundem algumas *spirochetoses*, os

siphonapteros transmissores da peste, todos esses insectos se encontram em diversos paizes e varias latitudes, e dahi resulta a mais vasta distribuição das respectivas doenças. Ao contrario, as glossinas e os triátomas, que transmittem as trypanosomiasas humanas, os pediculidios vehiculadores dos typhos exanthematico, e recorrente, o culicídio da febre amarella, e ainda outros hematophagos transmissores de parasitos têm distribuição geographica mais restricta e nesta se limita a diffusão das doenças por elles disseminadas. Entretanto, não é só e nem mesmo é tanto desse modo que se fazem sentir aqui as influencias climaticas. A evolução exogena dos germens dessas doenças depende principalmente de condições externas de temperatura e de humidade, imprescindiveis para que o cyclo sexuado se inicie e se complete, ou para que os parasitos se multipliquem e permaneçam vivos no organismo transmissor. Quando optimas aquellas condições, o cyclo exogeno se realiza num espaço de tempo minimo e será maximo o numero de unidades parasitarias resultantes; e á medida que os factores externos se vão tornando menos propicios áquelle cyclo mais se difficulta a propagação da doença, e diminue do mesmo passo a virulencia do parasito.

Accrescente-se ainda a tudo isso, que o cyclo e todos os phenomenos vitaes do proprio insecto transmissor, elementos tambem essenciaes na propagação

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 153

da doença, soffrem identicas influencias do clima, e pelas mesmas se regulam.

Desses principios epidemiologicos concluiremos immediatamente que a propagação das doenças discutidas depende, a um tempo, da presença do hematophago transmissor e de condições externas de humidade e temperatura, imprescindiveis á evolução exogena do parasito, e assim comprehendemos ainda que em determinadas regiões poder-se-á verificar a existencia de insectos transmissores, sem que ahi se propaguem as doenças por elles vehiculadas. Concluiremos tambem, dos mesmos principios, que a intensidade da propagação epidemica e a gravidade dessas doenças dependem, nas zonas em que são ellas endemicas, de condições climatologicas transitorias, as quaes accrescentam o numero e a actividade do insecto e augmentam a quantidade e a virulencia dos germens por elles inoculados.

E deste modo se esclarece, nesta circumstancia ultima, a prevalencia estacional de taes doenças, nos paizes em que as mesmas grassam como endemicas.

A distribuição geographica parcial das doenças propagadas pelos insectos acha-se assim explicada nas exigencias climaticas dessa modalidade de contagio indirecto. E porque nas regiões tropicaes e sub-tropicaes predominam tanto os hematophagos vehiculadores quanto os factores climatologicos favoraveis ao cyclo parasitario, a maior parte das doenças desse grupo figuram na nozologia dos paizes quentes.

Como contraste epidemiológico, mas que autoriza as mesmas conclusões, o typho exanthematico é doença predominante nos paizes frios e temperados. Os pediculidios transmissores mal se adaptam e nem se propagam nos climas equatoriales, e desse modo restringe-se a diffusão da rickezia Prowazeki, parasito descoberto e magistralmente estudado pelo grande pesquisador brasileiro, o Sr. professor Rocha Lima.

Enumerando as tres principaes modalidades de contagio indirecto, e reconhecendo a subordinação de cada uma dellas aos factores climatologicos variaveis com as latitudes da Terra, indicamos, a um tempo, em traços resumidos, os fundamentos essenciaes da pathologia tropical.

A doença infectuosa, e sobretudo a ocasionada pelos parasitos animaes, distribue-se parcialmente nas diversas regiões da terra, porque é tambem parcial a distribuição dos factores epidemiologicos que facultam sua existencia e propagação.

Do que expuzemos, em raciocinio geral, resulta a preponderancia da acção do clima sobre os germens productores da infecção e sobre os agentes animados da sua diffusão. Deveremos concluir, dahi, que as variantes reaccionaes, qualitativas ou quantitativas, do organismo humano nada importam á feição especial da pathologia dos paizes quentes? Não, visto como a expressão symptomatica da doença infectuosa tanto resulta da natureza e intensidade do factor, que aggride, quanto das reacções do organismo, que se



## DISCURSOS E CONFERENCIAS 155

defende. E nos paizes quentes tambem variam, com o metabolismo normal, os processos physio-pathologicos, que fixam a modalidade symptomatica das entidades morbidas nos tropicos.

Entretanto, devemos attentar em que o organismo humano, pela fixidez de sua propria constituição e pelo mecanismo regulador de sua temperatura normal, representa meio de cultura praticamente inalteravel, no qual os germens pathogenicos, em todos os paizes e sob quaesquer condições climaticas, podem viver e proliferar. Pelo que, as doenças mais caracteristicamente tropicaes, uma vez adquiridas em seus focos de propagação nos tropicos, perduram e evoluem até nas regiões mais frias da Terra. A trypanosomiase africana, ou lethargia dos pretos, só se transmite nas zonas quentes, onde se encontra a glossina; mas a infecção pelo trypanosoma gambiense perdura por longos annos em qualquer paiz da Terra.

Na mesma condição epidemiologica se incluem muitos outros, quasi todos os parasitos pathogenicos, que escapam inteiramente ás influencias climaticas quando em evolução no hospedador vertebrado. E concluiremos então que as doenças tropicaes, a maioria dellas, assim se denominam porque só se transmitem e propagam nos tropicos, e não porque só ahi possam existir e evoluir. Escapam a essa regra apenas duas ou tres affecções cutaneas, produzidas por cogumellos que, como as plantas tropicaes, só vivem e proliferam nas condições de temperatura e humida-

de dos paizes quentes. Mas taes parasitos, superficialmente localizados na pelle, soffrem acção directa dos factores externos.

Aproveitando agora, os factos epidemiologicos referidos, haveremos de admittir que a pathologia tropical abrange os tres grupos nozologicos seguintes: 1º, doenças cosmopolitas, mas modificadas nos tropicos; 2º, doenças predominantes, mais diffundidas e, em geral, mais graves nos paizes tropicaes, mas que se observam em algumas regiões temperadas, ou mesmo nas regiões mais frias da Terra, em circumstancias artificiaes; 3º, finalmente, doenças exclusivas dos paizes tropicaes e sub-tropicaes.

Assim definimos, em conceito geral, esse capitulo da pathologia humana, e desde logo indicamos a amplitude de indagações scientificas que ahi se fazem exigidas.

Mas, num criterio didactico acertado, temos que reconhecer a impossibilidade de abranger, em espaço de tempo limitado e a par de outras disciplinas escolares, assumptos tão varios e de tanta extensão, e havemos de fugir, quanto possivel, ás abstracções de doutrina e de conhecimentos theoreticos, empenhado em que os senhores estudantes mais se exercitem em factos concretos e, desse modo, melhor se aperfeiçoem para a pratica e a pesquisa da medicina tropical no Brasil

E', dahi, primordial escopo desta cadeira, estudar e pesquisar a nozologia brasileira, ou seja demo-

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 157

rar-se no ensino e na investigação das principaes doenças peculiares a nosso paiz, e daquellas que, entre nós, mais interessam ao clinico, em seus intuitos de cural-as e ao hygienista, em sua funcção de combatel-as ou de evital-as.

Ajustar-se-á, portanto, o nosso programma de ensino ás condições particulares da nozologia brasileira, e para esboçal-o deveremos reconhecer, primeiro, como se define, entre nós, a pathologia dos paizes quentes.

De todos nós conhecidas as noções fundamentaes de climatologia, dellas prescindimos nesta palestra inicial, e nem julgamos opportuna, ou no momento proveitosa e necessaria ás nossas conclusões a descripção minuciosa e demorada do clima do Brasil. Deste importa saber, por ora, que o nosso vasto territorio poderá ser dividido em tres grandes zonas: 1<sup>a</sup> zona torrida, com uma temperatura media annual superior a 25<sup>o</sup>; 2<sup>a</sup> zona quente, com a media thermica annual entre 20<sup>o</sup> e 25<sup>o</sup>; 3<sup>a</sup> zona temperada cuja temperatura media annual varia entre 15<sup>o</sup> e 20<sup>o</sup>. Mas essas grandes divisões climaticas, limitadas pelas isothermicas de 25<sup>o</sup> e 20<sup>o</sup>, que separam vastas extensões geographicas, trazem ao pathologista e ao hygienista indicações de valor apenas relativo, e não bastam ao raciocinio medico ou sanitario. E' imprescindivel á nosologia e á hygiene que a noção geral de zonas climaticas seja completada pelo conhecimento exacto dos climas de localidades, caracteri-

zados não só pela media thermica annual, mas por elementos meteorologicos diversos e ainda pela topographia das regiões (climas da planicie, de littoral, de montanha etc.) E' nos climas de localidades, ou principalmente nelles, que se definem, em cada paiz, as condições modificadoras da pathologia, porque dentro dos mesmos limites geographicos podem variar, aqui e ali, e não raro em regiões muito proximas, os factores epidemiologicos da doença. No Brasil, em qualquer das tres grandes zonas climaticas, e devido a grandes variantes meteorologicas locais, encontram-se quasi todos os climas da Terra; mas, em largas extensões de nosso territorio reconhecem-se aspectos bem definidos da pathologia regional.

E' no vasto capitulo das infecções, que tambem entre nós mais se revelam mutações qualitativas ou quantitativas, attribuiveis ao clima. Algumas doenças infectuosas cosmopolitas aqui não se diffundem e outras se apresentam profundamente modificadas, no que concerne a sua morbilidade e gravidade.

Citemos poucos factos, dos mais conhecidos, para sustentar o principio:

Os typhos exanthematico e recorrente nunca foram aqui verificados, o que se não deve tanto attribuir á ausencia do contagio inicial quanto á inadaptação dos pediculidios transmissores ao nosso ambiente climatico. As frequentes communicações maritimas com outros paizes em que são endemicas aquellás parasitoses, e o convivio dos piolhos com o homem, de-

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 159

veriam ter determinado a introdução entre nós da ricketzia, sobretudo pelos emigrantes e apesar das medidas de vigilância sanitária internacional. Entretanto, nem mesmo casos isolados daquellas infecções até hoje ocorreram, e não ha muito que receiar nesse caso, graças á circumstancia acima annunciada.

No grupo das febres eruptivas é saliente a inadaptação do germen da escarlatina, ainda ignorado, ao nosso meio. Os casos importados dessa doença permanecem unicos e, pelo menos nas zonas quentes e torridas, não se verificam surtos epidemicos. E a influencia ahi da temperatura bem se denuncia em pequenas epidemias de escarlatina nas zonas frias do sul do paiz.

As doenças de Weischselbaum e de Heine-Medine determinam em paizes frios ou temperados epidemias de grande extensão e intensidade, qual a de 1906 em Nova York, pela ultima daquellas doenças, com 29 mil casos e 6 mil obitos, o maior surto epidemico até hoje verificado na doença de Heine-Medine. Entre nós, ao contrario, apesar de grassarem sob a fórmula endêmica, só se constata casos isolados, das duas doenças, e nunca surtos epidemicos de importancia. E outras infecções, principalmente as do grupo intestinal, como as dysenterias bacillares, revelam-se entre nós mais frequentes do que nos paizes frios e temperados.

Por outro lado, não se conservam tão pouco inalterados aqui os symptomas das infecções cosmopoli-

tas, e muitas dellas apresentam feição clinica peculiar a este e a outros paizes quentes. Acreditava-se que a febre typhoide profundamente se modificava entre nós, e Torres Homem assignalou desvios apreciaveis na curva thermica e em outros symptomas dessa doença. Mas, no tempo em que o grande mestre da nosologia brasileira assim concluia, não se praticava o diagnostico experimental das doenças do grupo typho-paratyphico, e dahi talvez o absolutismo de um conceito, que a melhor interpretação dos factos modificou. E' certo que a febre typhoide entre nós, e devido á influencia dos factores mesologicos, apresenta frequentes vezes fórmas atypicas, só identificaveis pelo methodo experimental; mas tambem não são poucos, e sem duvida representam maioria, os casos dessa doença que perfeitamente se ajustam á symptomatologia classica, estabelecida pela experiencia em paizes de climas frios e temperados. Os grandes desvios assignalados na febre typhoide, entre nós, representam principalmente as características clinicas das infecções paratyphicas.

Nos processos infectuosos, agudos e chronicos, de outros aparelhos organicos, especialmente do aparelho respiratorio, alterações clinicas se observam, que assignalam, em nosso paiz, as respectivas doenças; não cabe, porém, nesta cadeira a explanação de taes factos, sobre os quaes se applica a alta capacidade dos nossos mestres de clinica medica.

Mais nos interessam outros problemas peculiares

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 161

á pathologia brasileira, definidos em modificações aqui soffridas pelas especies morbidas propriamente tropicaes ou pela existencia de especies, senão exclusivas, melhor estudadas e conhecidas em nosso paiz.

Saibamos, portanto, antes de tudo, quaes sejam as grandes dcnças tropicaes do Brasil, e, em traços geraes, como se caracterizam algumas. A malaria, é, nesse grupo, a mais diffundida das nossas doenças ruraes, e tambem aquella cujo estudo aprofundado mais interessa á educação medica nacional. Vastos territorios, do extremo norte aos limites sul do paiz, apresentam alto indice endemico dessa doença e soffrem surtos epidemicos annuaes de grande intensidade.

Todas as especies parasitarias, e tambem as formas clinicas mais variadas da malaria, se verificam entre nós, e, cu seja no predomínio de uma das tres especies do hematozoario, ou na extensão e intensidade das epidemias, quanto ainda na gravidade dessa doença, é decisiva a influencia dos factores climaticos locaes. Na vasta Amazonia, o mais aterrador dos focos dessa parasitose, apresentam-se optimas as condições mezologicas á vida e á actividade do culicídio transmissor, ao cyclo exogeno sexuado, e, quiçá, á propria evolução humana do protozoario. Dahi resultam, naquellas regiões, gravidade maxima da infecção paludica e alto indice de lethalidade, e resulta, ainda, aspecto peculiar á curva epidemiologica naquellas regiões de extremo calor e de humidade maxi-

ma. Mas em outros valles dos nossos grandes rios os mesmos elementos climaticos se repetem e assim se reproduzem na curva endemo-epidemic da malaria as mesmas características da Amazonia. Ao contrario, em climas amenos, verifica-se quasi sempre o predominio das especies benignas do parasito, e atenuação correlativa da doença.

A nossa leishmaniose cutanea, melhor denominada leishmaniose tegumentaria pelo eminente syphilographo professor Rabello, tem os seus focos de intensidade e gravidade maximas tambem regulados pelos climas de localidades. E' ainda no extremo norte do Brasil que se verificam, não só a maior extensão dessa endemia, quanto ainda os casos mais graves representados pelas formas mucosas dessa doença. Ahi se encontram ainda as modalidades clinicas curiosas, expressas em grandes papilomas cutaneos, que tomam ás vezes todo um membro, ou grandes superficies em outras regiões da pelle. Como explicar essas variantes da infecção, que em alguns paizes se limita a lesões ulcerosas limitadas da pelle, o classico botão do oriente? E quaes os elementos epidemiologicos influenciados pelo clima? Parece certo que o transmissor seja o phlebotomo, mas pouco sabemos da biologia do parasito e não se conhecem, com segurança, as phases do cyclo no invertebrado. Dahi, dessas incognitas no cyclo exogeno do parasito, resultam dificuldades á interpretação de variantes climaticas da doença.



## DISCURSOS E CONFERENCIAS 163

A uncinariose a framboesia tropica ou bouba brasileira, as filariozes, a dysenteria amebiana, a sporotrichose, e ainda outras doenças proprias dos climas quentes predominam no quadro nosologico do Brasil. Mas, de tantas entidades morbidas, nem mesmo em synthese poderiamos aqui apreciar as características epidemiologicas ou clinicas, que, a seu tempo, havemos de referir.

Como doença que, acima de qualquer outra, assignala a pathologia brasileira, temos que designar a trypanozomiose americana, transmittida pelos triatomas. E' uma entidade morbida essencialmente brasileira, não porque seja exclusiva de nosso paiz, mas pela razão maior de haver sido aqui verificada e esclarecida em seus grandes aspectos epidemiologicos, etio-pathogenicos e clinicos. Foi verificada posteriormente em outros paizes da America Central e da America do Sul e forma um capitulo novo da pathologia tropical, creado pela actividade de alguns pesquisadores brasileiros. Será ella, por isso mesmo, o assumpto inicial deste curso.

Não ha de variar o nosso do criterio didactico a que vos habituastes, senhores estudantes, na aprendizagem proveitosa dos nossos mestres da medicina interna. E delles não poderei eu, nem de longe approximar-me, na valia de sua experiencia, nas abundancias de sua cultura magistral, senão imitar-lhes essas normas que fundamentam a elevação da mentalidade medica do Brasil.

Ahi tenho, e ahi tendes os professores de amanhã, como symbolo de todos e dos melhores predicados profissionaes, essa figura singular de mestre, cuja primazia no saber e na bondade a ninguem inferiorisa, porque é elle um patrimonio da classe e, na sua grandeza, a todos os medicos brasileiros nobilita. No inicio deste curso, quando comvosco vou de novo approximar-me da doença, eu tenho de render graças a Miguel Couto, que do doente pela primeira vez me approximou.

Nada haverá de pessoal ou de original, repito, em nosso methodo didactico, mas devo salientar a importancia maxima da pesquisa experimental nos estudos dessa disciplina.

A historia da doença tropical é, primacialmente, o estudo biologico dos parasitos pathogenicos.

Do microscopio não podem, agora, prescindir os que estudam e praticam a medicina nos paizes quentes, porque é de seu manejo que resultam indicações essenciaes á finalidade do nosso mistér, isto é, ao tratamento e ao prognostico da doença. Os signaes clinicos bastam, de sobra, para diagnosticar a malaria e outras especies parasitarias, mas a intervenção therapeuticamente e a previsão evolutiva dos processos infectuosos não dispensam conhecimentos exactos, concernentes ao germen, a sua especie e biologia, que só o methodo experimental proporciona. Haveremos então de concluir que o medico, nos paizes quentes, deverá ampliar-se no experimentador? Não, e ha que

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 165

adoptar conceito menos extremado, no qual apenas se requer do clinico educação technica que o habilite a pesquisas essenciaes de rotina e o tornem apto a ajuizar com acerto, pelas verificações experimentaes, da natureza, intensidade e evolução dos processos etio-pathogenicos. Nem eu me afasto, assim opinando, do entender autorizado de Clementino Fraga, o professor de expressão attica e de ideas novas, que no assumpto firmou doutrina. Não podemos ao clinico recusar prerrogativas de indução, a que o conduzem os elementos valiosos da semiotica physica, e de modo algum devemos pretender que ao laboratorio se subordine o raciocinio do medico, para só concluir pelos olhos e não pela intelligencia. Tambem fugimos a esse absurdo, e assentamos em que o laboratorio apenas prolonga a enfermaria, e vem proseguir ou completar a indagação etio-pathogenica, sempre orientada pelo conceito clinico inicial, que a todas as pesquisas antecede.

Nos estudos que hoje iniciamos temos de lidar com os methodos da propedeutica physica, mas nelles haveremos de nos valer tambem de subsidios indispensaveis, lucrados principalmente da bacteriologia, da protozoologia, da helminthologia e da entomologia medica.

Assim deve ser para que a aprendizagem das especies nosologicas, peculiares a nosso paiz, se amplie e se complete em noções biologicas e epidemiologicas essenciaes e proveitosas ao medico e ao hygienista.

Meus senhores: as realizações praticas da hygiene e da medicina tropicaes vieram destruir o velho preconceito de uma fatalidade climatica, que se traduzia na inadaptação das raças originarias dos paizes frios e temperados ás regiões mais quentes da terra.

O methodo scientifico vae dominando a doença nos tropicos, e assim desaparecem as restricções geographicas á vida sadia e á actividade humana, e desse modo se dilatam os dominios da civilização e do trabalho productivo.

Nada restringe agora a expansão dos povos nessas regiões fertilissimas da terra, porque o acerto do methodo prophylactico, baseado no determinismo do contagio infectuoso, torna a vida possivel sob todas as latitudes e protege o homem contra a doença em quaesquer condições climaticas.

Vivemos, Srs. estudantes, num paiz de clima tropical e inter-tropical, e é por isso que os destinos de nossa Terra, a sua grandeza e a felicidade de sua gente, não prescindem dos beneficios de vossa acção professional, que se vae exercitar nesse vasto territorio sem limites, para povoal-o e enriquecel-o.

Attentae ðem nessa missão de patriotismo e estudae com esforço a doença do Brasil.

## IV

Lição de abertura dos cursos da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. — 1928.

Sr. Director.

Só a fé inabalavel nos destinos do ensino medico no Brasil, e ainda a confiança viva na mentalidade de nossa gente, haveriam induzido V. Excia. a aceitar a excelsa honra e as tamanhas responsabilidades desse alto posto. Até elle o elevaram, na preferencia zelosa e providente do actual Governo da Republica, todas e as melhores prerogativas da experiencia e do saber, que definem a individualidade profissional de V. Excia. e nelle o animam novas idéas e firmes propositos de aperfeiçoamento tecnico, e nelle o fortalecem a ponderação da sabedoria e a consciencia exacta de magnifica finalidade.

Eu creio bem, Sr. Director, que a V. Excia. nada illude esse optimismo forte e creador, na previsão segura da victoria. Sabem e querem os mes-

tres ensinar, e mais valem ahi, á perfeição e á dignidade do ensino, os privilegios de intelligencia e de character, as possibilidades sadias dessa mocidade activa e generosa, que symbolisa a esperanza de um futuro largo e fecundo, que traz na alma a chama ardente de nossa grandeza scientifica. Uns e outros, mestres e discipulos, apreciam muito alto a sinceridade e a decisão com que V. Excia. se empenha nessa obra de cultura e de civismo, uns e outros se aprestam exaltados para essa lida nobilitante, em que se ha de effectivar um grande programma de evolução e de renascimento. E nesse ambiente de harmonia e solidariedade collectivas, nessa disciplina espiritual em que se experimentam as vantagens de uma autoridade serena e maneirada, todos porfiam em ampliar a fama e o renome desta casa augusta e magestosa, todos se extremam e se dignificam na assiduidade do trabalho e na diligencia do estudo.

Acertará V. Excia. nesse conceito moderno de que o ensino didactico da medicina se deva ampliar na pesquisa scientifica original? E, então, as ciencias medicas, objecto do apprendizado escolar, haveriam de constituir, a mais, largos dominios de indagação experimental, destinada a acrescentar, a transmutar, a renovar doutrinas, e a perceber o eterno desconhecido, que sempre perdura na doença?

Deve ahi agora opinar, porque V. Excia. assim decidiu, um pesquisador obscuro, que, sem jactan-

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 169

cia de innovar, muito a medo, pela carencia de engenho philosophico essencial á these suggerida, dirá apenas quanto lhe inspiram o largo tirocinio no laboratorio, a permanencia, raras vezes proficua, na pesquisa experimental, a demora no estudo da nosologia brasileira, e, acima de tudo, o zelo e a devoção pela cultura medica nacional, os grandes ideaes de sciencia e de perfeição humana.

Divergem, e mesmo se extremam, de quando em quando, conceitos autorizados sobre esse ponto do methodo pedagogico, nas faculdades medicas.

No ensino, opinam ás vezes, só ha que aproveitar a sciencia feita e acabada, e desviar o alumno do terreno especulativo, afim de instruil-o em noções adquiridas, em verdades irrecusaveis, em doutrinas ratificadas, e ainda em hypotheses prova-veis e necessarias. Não quero insistir muito na objecção que ahi surge immediata, e desapprova em absoluto, o uso exclusivo do methodo descriptivo, no estudo das sciencias medicas: a medicina não é ainda uma sciencia acabada, de leis immutaveis, de verdades definitivas, de doutrinas integraes. E', sim, uma sciencia em evolução, cada dia ampliada nos inventos do genio medico universal, cada vez mais distanciada do empirismo irracional e mais approximada das sciencias exactas. E si os conhecimentos medicos desse modo crescem e se renovam, si a verdade de hontem na de hoje se transforma e modifica, não mais attenderá o ensino ao espirito scien-

170

CARLOS CHAGAS

tífico moderno, quando perdure nessa phase do passado, puramente descriptiva, e não acerte na directriz fecunda da pesquisa experimental.

Mas, mesmo assim, nessa restricção inaceitavel da actividade escolar, nessa concépção anachronica que limita os objectivos do ensino á formação de profissionaes para a assistencia á saúde e para a cura da doença, mesmo que ahi se estacione, o methodo experimental e a analyse concreta dos factos, nos gabinetes das sciencias fundamentaes, *preclinicas*, e nos laboratorios das disciplinas de applicação, constituem a base firme da educação medica actual, e fundamentam todas as perspectivas de uma pratica scientifica e efficiente. Nem de outro modo, senão nesse criterio, poder-se-á transmittir aos que aprendem a medicina a *technica intellectual* indispensavel a uma sciencia inductiva, e nelles dispartar as faculdades de observação, de raciocinio e de critica, fortalecidas na experiencia pessoal, que conduzem ao acerto das conclusões. Mas, sei muito bem que assim entendem os nossos mestres, e que desde muito, em normas de alta pedagogia, não estacionam mais no conceito dogmatico, na affirmacão categorica, mas autorizam a doutrina e ratificam o preceito na observação concreta e na verificacão experimental, agora exigidas. E não vae demorar que passemos adiante, mais aperfeiçãoando o methodo, corrigindo falhas, eliminando abertas, e melhor attendendo, então, no apuro do estudo e da experien-



## DISCURSOS E CONFERENCIAS 171

cia, na logica e no determinismo do raciocinio indutivo, o alto escopo de uma grande sciencia, de uma grande e bella sciencia, que se faz arte na defesa da vida.

Numa opportunidade como a de hoje, da ultima vez em que nos reunimos para fim identico, o Sr. Professor Clementino Fraga disse do ensino das clinicas, de suas exigencias modernas, quanto de mais acertado poderiam idear a consciencia alta de um mestre e o espirito largo de um clinico. Denunciou, na expressão desassombrada de seu juizo, erros e faltas a emendar, mas a um passo formulou programmas e indicou possibilidades de aperfeiçoamento, que em todos avivaram o empenho decidido de corrigir e progredir.

Naquella sabia lição o Professor Fraga insistiu, e ninguem delle diverge, em que o ensino das clinicas deva agora mais exercitar-se nos laboratorios de pesquisas e nos institutos anatomo-pathologicos, para que a noção verdadeira da doença, a percepção exacta de seu mechanismo, tenham como base ineludivel o conhecimento etio-pathogenico do symptoma e de seu substratum anatomico.

E' do passado essa dualidade de tendencias, na orientação do ensino, ou para o leito do hospital ou para os laboratorios de pesquisas, assim definindo, uma escola clinica, que mais demorava na indagação dos symptomas, e uma escola scientifica que mais insistia na pesquisa experimental. E' outro o cri-

terio actual, baseado no desenvolvimento sempre crescente das sciencias biologicas e physico-chimicas, e na sua applicação ao estudo do processo morbido. A enfermaria, o laboratorio e o instituto anatomo-pathologico hoje se penetram e se completam, e constituem uma só unidade technica, na qual se applicam intelligencia, perspicacia e discernimento para esclarecer a doença.

Mas, nada se arreceie a nossa sinceridade de assignalar, nesse passo, algumas deficiencias do ensino entre nós. Dellas se exclue a responsabilidade dos mestres, que empenham á perfeição do methodo toda a superioridade do immenso saber e de vasta experiencia, que reconhecem as imposições de maior tirocinio experimental no estudo de suas disciplinas, mas a quem faltavam elementos essenciaes á realização de um grande programma de educação clinica, nos molçes da nova medicina. Deus me guarde de pretender diminuir, nessa pequena restricção, os titulos de honra desta casa benemerita, de tanta fama e de tão alto renome, onde resguardamos um immenso patrimonio moral e onde cada dia mais enobrece e se dignifica a mentalidade medica do Brasil. Reconheçamos, com justiça e ufania, que a carencia de installações materiaes e de outros requisitos proporcionados ás normas avançadas e modelares do ensino, nada obstou que ahi se formassem, nas enfermarias desse vetusto e piedoso Hospital, grandes capacidades clinicas, medicos de saber e de

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 173

virtudes, que tão bem servem aos intentos humanitários da medicina patria.

Um nome só da actualidade, symbolo e orgulho de uma geração, mestre dos mestres, e o maior de todos, bastaria para indicar o alto nivel em que se exercita o ensino da medicina applicada, em nossa Faculdade. Miguel Couto vale nesta casa como exemplo de devoção á sciencia e á dignidade do magisterio, programma de um aprendizado em que se apuram, para alliviar o soffrimento, tanto as faculdades da intelligencia quanto os predicados do coração.

Não ha defficiencia de methodo, quando ensina Miguel Couto, porque elle a um tempo ensina a sciencia e a piedade, e á voz de suas doutrinas, á luz de seu espirito, ás inspirações de seu character, bem se aprende a ser medico, ou seja a exercer uma arte tão exigente de cultura scientifica moderna, quanto de nobre abnegação e de alta consciencia moral.

Não me permittirei eu, portanto, reverente a esse e a todos os grandes nomes do ensino clinico, condemnar o que se faz, sinão desejar que mais se faça.

Em verdade, meus nobres collegas, é de lastimar que os nossos alumnos, numa percentagem assaz elevada, ainda permaneçam assim distanciados dos laboratorios e dos institutos de anatomia pathologica, a aguardar, de longe, que até elles venha, em

peças anatomicas, em tubos de reacções chímicas e de culturas microbianas, em preparações microscópicas, e ás vezes em projecções luminosas, a demonstração experimental do acerto clinico.

Nada interferem na technica da pesquisa, de nenhum modo se exercitam na pratica do methodo scientifico. E tanto vale assignalar que nesse systema, decerto a corrigir, é superficial a noção ensinada, apenas transmittida em impressões sensoriaes momentaneas, e, por isso mesmo, pouco duradouras. Ensinar, fazendo, e aprender, praticando, é agora o preceito, firmado na autoridade de quem dirige, e duas vezes aqui mesmo enunciado. Nelle se indica a participação activa do estudante nos trabalhos de pesquisas, a sua actividade pessoal nos laboratorios de experimentação e nos gabinetes anatomicos. E nem de outro modo attenderemos á orientação didáctica aqui preferida, na qual enfermaria, laboratorio e instituto natomo-pathologico se confundem numa só unidade technica. Não attingimos essa perfeição necessaria por duas razões fundamentaes: 1º pela falta de um moderno Hospital de clinicas; 2º pela ausencia de limitação numerica de alumnos, nos diversos cursos da Faculdade.

O Hospital ahi vem, e o actual Governo da Republica, que ampara e pretende impulsionar essa realização incomparavel, essa velha mas sempre nova aspiração technica dos nossos mestres, o Sr. Presidente da Republica e o seu eminente Ministro

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 175

do Interior, vão desse modo estabelecer os fundamentos da grandeza e do prestígio das sciencias medicas brasileiras.

O Hospital das clinicas, vae chegar depressa, nessa firmeza de acção e nesse revelar de energias propulsoras, com que o Professor João Marinho nos conforta e tranquilisa. E quando elle ahi estiver, magestoso nas suas linhas architectonicas, perfeito na sua organização technica, e eterno nos seus beneficios, ninguem mais ousará dizer, como ás vezes se diz, que no Brasil são grandes os medicos, mas é pequena a medicina. Vem o Hospital e virá tambem o dispositivo legal, para proporcionar á nossa capacidade didactica o numero de matriculas nos cursos medicos.

Mãe desattento, vou desattendendo á incumbencia precisa do Sr. Director, porque tanto me desviei da these annunciada.

Pergunto: A pesquisa scientifica original, que visa penetrar mais fundo o eterno segredo da vida e da doença, deverá ser considerada na actividade normal do ensino? É de admittir, antes de tudo, que as faculdades medicas de hoje não se podem destinar ao objectivo unico de ensinar um officio embora, alto e de tanta dignidade, qual esse de zelar a saúde e de defender a vida. Não pode ser assim, porque é nellas, messes centros de cultura scientifica e de formação profissional, que se organiza, principalmente, a evolução renovadora da medicina, e

ahi se ha de pretender agora, na conquista de verdades novas, firmar conceitos e crear doutrinas, instituir principios e systemas definitivos, aperfeiçoar o methodo e dilatar suas possibilidades praticas, e assim, dia a dia, melhor apparelhar a sciencia para dominar a doença e vigiar os altos destinos humanos. E' por isso que tambem o desconhecido e não só os conhecimentos adquiridos, exige attenção e diligencia dos que trabalham a medicina, e não poderia permanecer á margem da actividade escolar. Não se limitam ao ensino de hoje as responsabilidades de mestres e discipulos, mas no de amanhã se prolongam e mais se affirmam, porque si é grande o medico do presente, e elevado seu patrimonio espiritual, maior e mais elevado, um e outro, deverão ser no futuro.

Nem será de outro modo, senão nos laboratorios e institutos de pesquisas experimentaes, no manejo do methodo biologico e da technica physico-chimica moderna, que mais se esclareça a pathologia humana e melhor se illuminem os largos dominios da medicina scientifica.

Sim, todos accordam em que assim, é, mas relegue-se a Institutos especiaes, para tanto organizados, a pesquisa original, e restrinjam-se as faculdades, para mais apural-o, ao ensino didactico, nelle aproveitado, do methodo experimental, quanto exija á verificação concreta e á instrucção technica individual.

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 177

Não sei si boas razões, mas razões offerecem os que assim preferem opinar.

De tantas e sempre crescentes obrigações didacticas está pejado o tirocinio das escolas medicas, e tão amplo é o programma em que se ha de applicar a attenção do alumno, que seria attentado á melhor regra de pedagogia dahi desvial-o para outro mister. Assignale-se ainda que a pesquisa scientifica original, tanto exalta a imaginação e tanto seduz a curiosidade, que afinal, nos seus encantos e deleites espirituaes, absorverá do alumno o esforço integral, e nelle diminuirá, quando não o anule, o aprendizado technico-scientifico, que se deve estender ás diversas disciplinas do curso medico. Objecções similares e imperativas são attinentes ao Professor. Este, cujo mister representa o acume da eminencia espiritual, haverá que devotar ao ensino toda a capacidade de seu esforço individual na execução de um vasto programma, em que sejam attendidas as exigencias actuaes do methodo pedagogico e a formidavel productividade scientifica de nossos dias. Não lhe sobrariam lazeres para a indagação experimental, tanto lhe impõe de estudo, de meditação e de raciocinio, no zelo da propria função, o só encargo de ensinar.

Além de que, nem todo professor, nem alguns dos melhores professores universitarios, de eximia capacidade didactica, possuem tendencia individual para a pesquisa, habilidade technica educada, espi-

rito de curiosidade e de perspicacia aguçada, e outros privilégios que não devem faltar ao pesquisador. E nem por isso, porque se não inclinem e se não devam inclinar nessa direcção, menos fazem pela efficiencia do ensino, pela formação intellectual do alumno e pela dignidade do magisterio.

Não bastassem taes argumentos, outros e ainda numerosos, poderiam abonar o mesmo preceito e do assumpto pretender decidir: mas nem esses, nem os que emittimos, mais convencem do que os factos, e aproveitam á melhor directriz.

O prestigio da medicina allemã, e a sua expansão pelo mundo inteiro, resultaram, antes de tudo, da preeminencia da pesquisa scientifica nas suas numerosas universidades. A estas se annexaram magnificos institutos, e nellas se incluíram vastos laboratorios de pesquisas, onde o genio teutonico, na disciplina do methodo e da intelligencia, crêa verdades eternas e ampara a felicidade da vida.

E nos Estados Unidos, cuja mentalidade se pretende ás vezes diminuir nesse conceito tradicional de utilitarismo, e na falsa idéa de que é aquelle o imperio maximo da mechanica applicada, mas só da mechanica, lá, nessa deslumbrante civilização que vae ultrapassando a propria utopia, cada qual das grandes universidades, e cada um dos magnificos hospitaes, é tambem centro de indagação experimental e de vasta producção scientifica. E, porque assim seja, mais se affirma, em todos os ramos da bio-



## DISCURSOS E CONFERENCIAS 179

logia, a ascendencia reformadora da grande raça yankee.

Outros exemplos, de velhas normas tradicionais que agora se renovam, poderiam servir também á convicção que aqui nos anima. Mas devo antes, em traços breves, attender aos argumentos theoreticos que a boa norma pretendem contrariar.

Deapparecem taes argumentos, quando definidas, no melhor criterio, as regras que ahi nos devem dirigir.

Não se querem applicados á actividade scientifica original todos os alumnos dos cursos medicos, senão alguns de aptidões e tendencias accentuadas para a pesquisa experimental, de elevada capacidade mental e de excepcional persistencia no esforço, que de motu-proprio, intemeratos na lida escolar, assumissem maiores encargos. Nelles, eu bem creio, hade resentir-se a educação do medico, disservida pela do pesquisador. Mas não é outra a resultante da especialização inevitavel, que se inicia nas escolas, e na pratica se fixa e perdura. O futuro cirurgião é quasi sempre, deve ser sempre, um melhor estudante de cirurgia do que de medicina interna, e fôra antipedagogico, fôra desattender aos reclamos de legitimas preferencias individuaes, pretender nivelar, no ensino das disciplinas de applicação, capacidades technicas que se destinam a misteres diversos. Claro está que para a exigencia didactica existe o meio termo razoavel, no qual ha que salvaguardar

180

CARLOS CHAGAS

a cultura geral e variada, indispensavel a todo medico. Mas temos que admittir, temos mesmo que animar a especialização technica e scientifica, ahi incluída a do pesquisador porque nella reside toda possibilidade de aperfeiçoamento e de evolução. Entretanto, e esse ponto deve ser bem entendido, a pesquisa original não poderá constituir prerogativa exclusiva dos que se destinam á actividade scientifica, como função definitiva. Estou muito longe de opinar assim, e si os laboratorios e institutos das faculdades medicas devem aproveitar á instrucção de futuros pesquisadores, tambem se devem destinar a qualquer actividade scientifica, mesmo transitoria, que se exercite em problemas opportunos, a todo instante suggeridos pelo ensino e sempre presentes na sabedoria dos mestres.

Não ha mister, nessa orientação, que o Professor seja tambem um experimentador. Si o fôr, tanto melhor, mais servirá assim, numa actividade desdobrada, ao ensino e á sciencia, e servirá ao ensino indefinidamente, como mestre de hoje e mestre de amanhã, na projecção, pelo tempo afóra, do que inventar e corrigir. Mas que o não seja, nem por isso será menos valiosa a ascendencia de sua cultura, de seu saber e de sua experiencia. Não será um tecnico de laboratorio mas é um tecnico na sua disciplina, e saberá, mais do que ninguem, indicar á pesquisa os problemas a esclarecer, orientar-a na melhor direcção e interpretar-a com maior autori-

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 181

dade. Tenho, a proposito, uma evidencia que convence: o nosso grande professor de gynecologia, inexcelsível na pratica e na doutrina de sua especialidade, e a quem sobram tambem as vantagens da alta cultura geral, procurou-me, ainda em dias recentes, porque desejava annexar a sua clinica um assistente de Manguinhos, para pesquisar nos dominios de sua sciencia, onde perduram incognitos, que se indicam imperativos á indagação experimental. E o Sr. Professor Magalhães desde logo esboçou todo um programma de pesquisas originaes, que haveriam de attender á sua curiosidade de sabio, a seu zelo de professor e a suas responsabilidades de pratico. De tão alto vem e tanto vale essa iniciativa de aperfeiçoamento technico e de evolução scientifica, que a these dispensaria outra defesa.

Mas, só agora atinamos na grande razão, da razão primordial, que ahí vae resolver e na melhor direcção, daqui por diante, nos conduzir: a pesquisa scientifica deve exercitar-se, entre nós, parallelamente ao ensino, porque assim o indicam, por assim o exigem o zelo pela medicina nacional e as obrigações de seu cultivo.

Na casa de Oswaldo Cruz, numa das salas em que a gratidão e a saudade resguardam um thesouro de recordações infinitas, avivam e renovam, a todo momento, a supremacia de um espirito, a ascendencia de uma vontade e a magia de um coração, naquelle santuario de eterno culto, poucas palavras

no bronze perpetuam uma grande vida e consagram uma gloria legitima: Oswaldo Gonçalves Cruz, creador da medicina experimental no Brasil. Palavras simples, breves palavras, mas que synthesizam a historia magnifica da nova medicina brasileira.

Não desconheço, ninguem desconhece a obra memoravel do engenho medico de nossos maiores, na systematisação nosographica e na definição symptomatica da doença; e ninguem ousaria deslustrar a fama e o renome desses obreiros valorosos da medicina clinica, que, nesse dominio, na observação pertinaz e no raciocinio logico, tanto construíram e renovaram. Mas, a verdade é que as deficiencias do methodo restringiam a capacidade creadora dos nossos melhores espiritos, e quando houvessemos de esclarecer a doença do Brasil na sua etio-pathogenia animada, quando devessemos definil-a na sua razão etiologica e na sua modalidade regional, paravamos desalentados, e então reconheciamos a grande lacuna de nossa actividade technica. Ahi parava a medicina clinica, e parava tambem, o que era peor, a medicina preventiva.

Nessas vastas regiões inter-tropicaes, na força e no vigor dessa natureza sempre nova, na opulencia dessa fauna e dessa flora incomparaveis, não se ampliariam acaso, em novas especies morbidas, os dominios da pathologia humana? E a propria doença cosmopolita haveria de experimentar, nas influen-

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 183

cias climaticas, modificações profundas, que a definiriam em novos aspectos etio-pathogenicos, symptomaticos, e principalmente epidemiologicos. De nada disso sabiamos e de tudo isso havia mister que soubessemos. Foi a esse passo de nossa evolução medica que Oswaldo Cruz organizou a sua escola experimental, e a ella destinou as abundancias de seu genio, e nella fundamentou a realização de seus ideaes de sciencia. Não devo, nesta oportunidade, na summula incompleta de grandes feitos, diminuir o esplendor de uma existencia, que “symbolisa a maior belleza das acções humanas”. A historia de Manguinhos é a historia de Oswaldo Cruz, é, no Brasil, a propria historia da pesquisa experimental, no vasto campo da pathologia humana e animal.

A’ clinica levou o laboratorio, desde logo, seu concurso inestimavel, e a medicina pratica, nas vantagens do diagnostico preciso e de prognostico certo, mais se elevou em dignidade e eficiencia. Mas, foi muito mais nos dominios da medicina scientifica que se affirmou a superioridade do novo methodo: A doença do Brasil poude, então, ser melhor conhecida, e penetrada nos segredos de sua modalidade. E indagada á luz da pesquisa experimental a nosologia brasileira, nella assignalaram aspectos peculiares, definiram-se condições mesologicas, esclareceram-se incognitos que obstavam na cura e prevenção da doença, realizações praticas inadiaveis. Foi possivel, dahi, que a hygiene publica attendesse,

na efficacia de seus processos, aos clamores de nossa cultura e aos interesses fundamentaes de nosso progresso. A doença dos campos foi levado o methodo prophylactico infallivel, agora baseado em dados epidemiologicos exactos, e nas grandes metropoles a prophylaxia desviou-se das generalidades de applicação dos methodos creados sob o criterio de elementos extranhos a nosso meio, de conceitos epidemiologicos referentes a outros paizes, para acertar na directriz de adaptações necessarias, para dirigir-se pelos factores epidemiologicos reconhecidos na pesquisa dos nossos proprios laboratorios. E foi por isso que começamos a exercer pleno dominio sobre a doença infectuosa, e é por isso que impedimos agora a sua diffusão e garantimos o exterminio immediato de seus surtos epidemicos. As resultantes desse feito ahi se apreciam na queda formidavel do coefficiente mortuario desta grande metropole, outrora a maior necropole da Terra, e hoje uma das cidades de melhores condições sanitarias do mundo. E resultantes ainda melhores, mais animadoras e nobilitantes da capacidade technica dos nossos higienistas, ahi se approximam, já ahi se revelam na robustez e no vigor do homem do campo, na fecundidade da Terra por elle cultivada.

Tudo isso, ninguem ousará contestal-o, representa, acima de tudo, o exito da actividade scientifica de nossos pesquisadores, tudo isso lucrámos nós de uma nova lida, em que se apura, na pesquisa ex-

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 185

perimental, a alta mentalidade medica do Brasil. Tudo isso, meus senhores, é a “nacionalisação da medicina brasileira”.

Mas, continuaremos sem esmorecer, nessa direcção de tanta proficuidade. Quasi nada vale quanto fizemos, no balanço de nossas necessidades, e na apreciação sincera do immenso desconhecido que ainda perdura, no vasto campo da nosologia brasileira. Nem hade ser, tal, que se não cumpra essa missão reveladora, que se não effective esse programma de intelligencia e de fé.

Nos objectivos de sciencia, nos encargos de zelar a fama e o renome da medicina brasileira, eu não sei de limites, eu não posso admittir divisas entre Manguinhos e esta Faculdade. Quero, sim, todos devemos querer, que numa cooperação estreita de intelligencias e de capacidades technicas, numa acção parallela e sempre solidaria, esses dois grandes institutos se prolonguem e se completem, e assim attendam a quanto delles exigem, ao muito que de uma e outra exigem o nosso aperfeiçoamento technico e o prestigio de nossa cultura medica.

A pesquisa scientifica não se poderia excluir do ensino, pois é neste, é principalmente nelle, que despontam, a cada passo, na complexidade dos phenomenos biologicos, nos mysterios infinitos da vida e da doença, factos novos, á interpretar, problemas obscuros, a esclarecer.

Nas enfermarias dos hospitaes, nos laboratorios

e institutos que as continuam, haveremos de transpor os confins das noções adquiridas, e penetrar nessa zona sem limites de hypotheses indecisas, de interpretações duvidosas, de incognitas absolutas, em que se debate o espirito do pesquisador, observando ou experimentando, para crear a verdade e destruir o erro.

Assim deveremos fazer, especialmente os que trabalhamos a nosologia brasileira, porque nella perdura o desconhecido, porque ahi existe farta messe de verdades novas, que só se devem destinar á capacidade, á perspicacia e ás alegrias dos pesquisadores do Brasil.

As nossas disciplinas de applicação, ás clinicas em que se estuda a medicina interna, a cirurgia e outras especialidades, a esses ramos do ensino, principalmente, cabe o encargo, o alto encargo dignificador, de integrar na pesquisa scientifica a eficiencia e a autoridade do methodo didactico. É ahi que se encontra a doença a estudar, o doente a curar ou a alliviar, e a intelligencia a cultivar. E nessas cadeiras, alumnos, auxiliares de ensino, e principalmente pesquisadores especializados, representam uma grande força espiritual, capaz de realizações magnificas, quando applicadas á actividade scientifica. E ahi existe, antes de tudo, a ascendencia moral e intellectual do mestre, ahi se aproveitam, na orientação e na disciplina do esforço, a sabedoria e a autoridade do Professor.



## DISCURSOS E CONFERENCIAS 187

Nunca se allegue, para excluir a pesquisa do ensino medico, que não raro o pesquisador se desvia para os dominios da sciencia pura, e pouco aproveitará, dahi por deante, á evolução da medicina. Eu não sei, em verdade, onde os limites entre as sciencias puras e as de applicação. A sciencia é uma unica, e o que hoje representa uma conquista scientifica abstracta, sem qualquer fundo utilitario, será amanhã uma noção applicada e, as vezes do mais alto alcance pratico.

Um facto, um só facto da nossa vida scientifica, vale muito para demonstrar a projecção da pesquisa original, aparentemente extranha a quaesquer objectivos praticos, nos dominios da pathologia humana.

Um dos discipulos de Manguinhos, estudando a biologia e a cytologia dos protozoarios, aprenderá que alguns delles, quando parasitos de vertebrados e transmittidos de um a outro hospedador pela interferencia de insectos sugadores, no organismo destes apresentavam mutações evolutivas, que os distanciavam do aspecto morphologico definitivo. Esta noção fundamental, adquirida na calma de um laboratorio, reviveu nos sertões do Brasil, quando o exame do tubo digestivo de um hematophago, o triatoma megista, ahi revelou flagellados com a morphologia de critidias. Deveriam estas representar phase de desenvolvimento de um trypanozoma de vertebrado, e não tardou que a previsão se confir-

masse. Mas, as vantagens de uma excelente escola clinica, de ensinamentos valiosos, embora diminuidos na inferioridade individual do discipulo, haviam levado o mesmo pesquisador a extranhar anomalias symptomaticas, reconhecidas na observação clinica, e a adivinhar alguma cousa nova, quiçá uma outra doença, naquellas regiões. E mais era que o insecto, o barbeiro, só habitava as residencias do homem e só do sangue deste se alimentava. Raciocinámos, experimentámos e de novo observámos, e tudo indicava, e tudo fazia admittir que o novo trypanosoma, observado primeiro no intestino do sugador, na phase de chrithina, e depois no sangue de um macaco, infectado pela picada de insecto, deveria ser, não poderia deixar de ser, um parasito pathogenico do homem. E no dia em que o exame de sangue de um doente nos proporcionou a incomparavel emoção de uma verdade nova, o achado não representava uma surpresa do acaso, senão o resultado de uma previsão segura.

Attentai, senhores, em que não é esse um caso pessoal, e só por isso eu me permitti aqui referil-o. Ahi nada fui, ahi nada fiz, porque foi tudo a pesquisa experimental, porque nessa verificação, nesse invento de uma nova doença, só valeram os beneficios do methodo, só se affirmam as excellencias de uma escola, só se definem as largas perspectivas da actividade scientifica.

Mas devo concluir, e devo fazel-o convencido

## DISCURSOS E CONFERENCIAS 189

de que nada accrescentei á convicção firmada sobre a conveniencia de "ensinar pesquisando, e de pesquisar ensinando"

A pesquisa scientifica ahi vem, nas installações que a vão facilitar e obrigar. E será uma phase nova no ensino, de energias exaltadas, de esforços redobrados.

E, Sr. Ministro, V. Excia. que nos ampara com o alto prestigio de sua autoridade, que nos assiste com a ascendencia de sua vontade, que nos anima com o acerto de suas decisões, terá realizado uma grande obra de civilização e de progresso. E ahi nos ha de valer tambem, com as luzes de seu saber e a força de seu prestigio, o Sr. Director do Departamento Nacional do Ensino, que nesta casa se creou e, na sua acção, poude tanto honral-a.

Senhores estudantes: escutae e meditae essa voz oracular de Ramon y Cajal, um dos maiores creadores do systema nervoso dos vertebrados, gloria da Hespanha e patrimonio intellectual da humanidade, quando assim fala:

Ante a sciencia está o Universo inteiro, apenas explorado; o céu, salpicado de sóes que se agitam num espaço infinito; o mar, com seus mysteriosos abyssos; a terra, guardando em suas entranhas o passado da vida e as paginas da historia do homem; e o orgnismo humano, obra maior da criação, offerecendc-nos em cada cellula uma incognita e em cada vagido um thema de eterna meditação.



Em 1910, fazendo eco ao reconhecimento da comunidade científica internacional, a Academia Nacional de Medicina abre uma vaga especial para Chagas, que passa os dois anos seguintes levantando a carta epidemiológica do vale do Amazonas e em 1912 recebe o prêmio Schaudinn ao melhor trabalho sobre protozoologia e microbiologia. Nomeado Diretor do Instituto Osvaldo Cruz em 1917, cargo que ocupou até sua morte, Chagas dirige em 1918 a campanha contra a gripe espanhola no Rio de Janeiro e, no ano seguinte, como Diretor da Saúde Pública da cidade, aperfeiçoa e moderniza seus serviços sanitários. Em 1925, ocupa cátedra na Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro e recebe o prêmio Kummel da Universidade de Hamburgo e ainda o título de *magister honoris causa* das Universidades de Harvard e Paris. Membro das academias de medicina de Lima (1922), Nova York (1926) e Paris (1930), Chagas elabora trabalhos científicos que se destacam pelo rigor metodológico e científico. A presente reedição de alguns de seus textos mais importantes, muitos dos quais traduzidos para o espanhol, o alemão, o inglês e o francês, além de uma homenagem pelo primeiro centenário do seu nascimento, constitui-se em obra de referência para o pesquisador, tornando acessíveis publicações fundamentais há muito esgotadas.

Destinada a divulgar obras centradas na discussão dos grandes problemas nacionais, a coleção *Temas Brasileiros* é o resultado das preocupações da Universidade de Brasília com a compreensão da realidade brasileira, notadamente quando relacionada com a vida institucional do país. Acolhendo trabalhos acadêmicos de alta qualificação, a coleção incluirá também a tradução de livros de autores estrangeiros sobre o Brasil, sempre que possam representar significativa contribuição para o esclarecimento de questões relevantes relacionadas com a evolução nacional. Contribuirá, da mesma forma, para a reedição de estudos históricos, políticos, econômicos, sociais e jurídicos, imprescindíveis para o conhecimento do Brasil, desde que, por sua raridade, sejam obras de difícil alcance para os interessados e os estudantes em geral.