

EL PARASIT EN LA PARASÍFILIS

pel Dr. RICARD MORAGAS I GRACIA

La qüestió de l'unitat o pluralitat dels virus sífilítics, és un problema ja molt antic i discutit de llarg temps, per a explicar l'evolució d'aquesta malaltia. Els vells clínics, i al davant de tots el mestre FOURNIER, ja remarcaven d'una manera ben explícita, que hi havia dues classes de síflis nerviosa. Una, sense saber per què, resistia al tractament clàssic específic; i per aquesta resistència, ja la clasificava, llavors, fora del quadre normal de la síflis. Eren neuropaties parasifilítiques que no obeïen a la medicació, igual o més forta, que curava altres lesions nervioses, i a les lesions cutànnees, mucoses i visceralas.

Altra curava més fàcilment, a condició que no s'haguessin establert lesions anatòmiques cicatricials del teixit nerviós que feien impossible el retorn a la normalitat.

Es veia que l'hemiplexia o la paraplexia banal d'origen sífilític, cedia ràpidament el tractament; en canvi la paràlisi general i la tabes eren considerades com a molt rebels, per no dir irreductibles.

Això va fer nèixer la concepció de dos virus diferents, molt abans ja de la troballa del treponema en el cervell dels paralítics generals i comprovació de les propietats biològiques i anatomopatològiques, molt abans, també, del descobriment del paràsit de la síflis.

Veiem doncs que aquest concepte de la diversitat de virus no és nou. Que estava apoiat no sols en la ineficàcia del tractament, sinó també, en dades referents als orígens dels virus.

S'havia observat l'aparició de la paràlisi general i de les tabes, en malalts infectats en la mateixa font, la presentació de dites malalties en els dos cónjuges en distints intervals o simultàniament, amb símptomes inicials idèntics, etc. Molts anys enrera ja veiérem que els autors francesos parlaven de la sífilis à *virus nerveux*, apoiats solament en l'observació clínica.

No detallarem aquí els casos clínics que apoiem aquesta concepció, puix han sigut detingudament descrits per llurs autors. MARIE i BEAUSSART publicaren una sèrie d'observacions recollides a l'Asil de Villejuif de 1907 a 1912 referents a sífilis nerviosa conjugal i familiar. LEVADITI cita un cas d'un paralític general mort dos anys després del començ de sa malaltia, i la dona del qual era tabètica. Altres casos, fan referència a l'aparició de la tabes i de la malaltia de BAYLE en subjectes contaminats d'una mateixa font, per un virus d'afinitat nerviosa. ERB cita cinc homes, no emparentats, infectats per la mateixa prostituta, que varen tornar-se paralítics i tabètics. NONNE parla de tres amics que contragueren la sífilis després d'haver estat en contacte, la mateixa nit, amb idèntica dona pública; un d'ells va tenir la tabes, els altres dos la malaltia de BAYLE. BROSIUS observà set bufadors de vidre contaminats per un dels seus companys (infecció bucal); dos varen ser paralítics i altres dos tabètics, deu anys després. BABINSKI menciona la història de dos estudiants, de cert parentiu, que varen contraure la infecció al mateix temps, donada per una amiga comú; tots dos varen ser paralítics generals quinze anys després. Per altre cantó MOTT, observa dos germans de llet infectats per la mateixa dida que contragueren tots dos una meningoencefalitis específica. MARIE i BEAUSSART parlen de dos fets d'idèntic gènere. Es tracta de dos bessons infectats per la mateixa amiga que varen tornar-se paralítics generals a l'ensems i altres dos germans infectats a la mateixa font dels quals l'un va ser tabètic i l'altre paralític.

I així podríem anar relatant moltes altres observacions del mateix estil recollides per MOREL-LAVALLÉE, GOLSMIDT, etc., que no comentem per no fer massa llarga aquesta enumeració.

Actualment, la concepció de dos virus diferents, que abans sols era apoiada per la ineficàcia del tractament i per l'historial de l'evolució de la malaltia, sembla que pot apoiar-se en fets experimentals. Un gran pas ha sigut el descobriment del *treponeema pallidum* per NOGUCHI, en l'any 1913, en el cervell dels

paralítics generals, descobriment que a no tardar va ésser confirmat per diversos experimentadors.

En el mateix any, LEVADITI en col·laboració amb DANULESCO, varen transmetre el treponema de la paràlisi general al conill, inoculant dins l'escrot de dit animal, sang recollida de la circulació general d'un malalt afecte de la malaltia de BAYLE. Aquest treponema va ésser entretingut per passatges regulars en el conill i així va ésser possible comparar-lo, des del punt de vista morfològic, biològic i anatomo-patològic, amb el virus de la sífilis habitual, cutània, mucosa i visceral. Aquest virus, conservat igualment sobre el conill, havia sigut aïllat per M. TRUFFE, i procedia d'un sífiloma primari humà.

En presència d'aquests dos gèrmens de distint origen, LEVADITI junt amb A. MARIE, varen emprendre una sèrie d'investigacions d'ordre experimental, que els varen conduir a admetre dues varietats del paràsit: una *dermotropa*, productora de les manifestacions habituals de la pell, mucoses i vísceres, i altra *neurotropa* productora de les neurosífilis. En una nota presentada a l'*Académie des Sciences* el Juny de 1914, afirmaven que el treponema dels paralítics generals havia de ser considerat com una varietat a part, *neurotropa*, del *spirochaeta pallida*.

Seguint a LEVADITI i NOGUCHI, tot una sèrie d'investigacions entrenen la busca del paràsit de la sífilis en el cervell dels tabètics i paralítics generals. Les troballes són positives encara que no en gran nombre. MOORE junt amb NOGUCHI publiquen altres casos. MARINESCO i MINÉA en els talls de cervell de paralítics generals confirmen la presència del paràsit i assaïgen de marcar sa topografia. El tant per cent d'aquestes comprovacions arriba al 88 %.

Altres experimentacions no es limiten a aquesta troballa. Tantegen de fer inoculacions del paràsit en els animals. Resultant aquestes inoculacions quasi sempre negatives amb productes procedents de paralítics morts, es dirigeixen als vius, extreient, mitjançant la trepanació del lòbul frontal i amb ajuda d'un tròcar, un petit cilindre de substància cerebral i inoculant-la immediatament al conill. Els resultats són molt sovint positius (WILE). NOGUCHI, VICHOLS, ULENHUTH i MÜLZER ja admeten l'existència d'una raça *neurotropa*, d'espines menys grosses i més apretades que el treponema ordinari i dotada de menor mobilitat.

Heu's aquí com tots aquests experiments, en donar una pro-

va indubitable de la naturalesa espiril·lar de la paràlisi general, venien a establir sobre una base incommovible la concepció d'ESSMARCH i JESSEN (1857) i sobre tot de FOURNIER (1859) basada solament sobre la clínica i l'estadística.

Avui doncs, podem afirmar que en les manifestacions de la parasífilis, existeix sempre l'agent patògen de la sífilis. Dit agent es pot comprovar en l'escorça cerebral, en la sang o en el líquid cefalo-raquídi. Aquesta existència pot ser descoberta, sigui per l'examen microscòpic (cervell), sigui per inoculació dels animals, en particular el conill.

En presència d'aquesta afirmació, anirem a comprovar si és certa la diferenciació del paràsit de la neurosífilis, del paràsit de la sífilis comú. Passarem revista a totes les proves que aporten els defensors del dualisme basades en dades d'observació clínica i experimentals i examinarem també els arguments dels unicistes contraris a aquesta afirmació.

CARACTERS ESPECÍFICS DEL VIRUS DE LA PARÀLISI GENERAL

C. LEVADITI i A. MARIE, insisteixen molt particularment, sobre els caràcters específics del virus de la paràlisi general i sobre les diferències que separen aquest virus, del de la sífilis habitual, cutània, mucosa i visceral.

Ja FOURNIER deia que la sífilis debuta i evoluciona, en els futurs paralític general i tabètic, d'una manera molt benigna. L'accident primari és molt lleuger i fugaç; les manifestacions secundàries moltes vegades no es presenten i les lesions terciàries cutànies i viscerals són sovint rares.

També hi ha un altre argument a favor de la hipòtesi neurotròpica. En els països tropicals, on la sífilis cutània, mucosa i visceral és de les més greus, rares vegades es presenten les manifestacions de la parasífilis representades per la paràlisi general i la tabes. El virus d'afinitat mucocutània sembla doncs, infinitament més estès per aquestes regions, que el germen neurotròp.

Molts fan intervenir per explicar aquesta particularitat influències ètniques i climatològiques. De totes maneres hem de tenir en compte, que a Europa, la paràlisi general, no va ésser senyalada freqüentment fins a final del segle XVII, mentre que la sífilis greu, epidèmica, ja feia anys que feia estralls. És molt probable que es tracti aquí d'un fet d'adaptació del germen es-

pirillar envers els centres nerviosos, originant una raça d'aptitud patògena especial. La població tropical es troba avui dia en el mateix lloc que ocupaven fa segles, els blancs de l'Europa, quan la sífilis tenia una gravetat excepcional, però sense que es presentessin localitzacions llunyanes en el sistema nerviós central.

Tots els fets de sífilis familiar, ja comentats anteriorment, i les particularitats que acabem d'exposar, va fer que molts autors, ente ells ERB, NONNE i MOTT, fossin clarament partidaris de la hipòtesi del neurotropisme, i això molt temps abans del descobriment del *treponema pallidum* i de la comprovació d'aquest paràsit en l'escorça cerebral, en la sang i en el líquid cefalo-raquidi.

Hi han experimentadors que no accepten dita hipòtesi, acceptant com simples casualitats tota la sèrie d'observacions recollides de l'especificitat del virus neurotrop i dient, que els candidats a la tabes i a la paràlisi general, són subjectes que, des del principi, tenen una manera especial de reaccionar vis a vis del virus sífilític habitual, que són individus amb sistema nerviós decaïgut, cansat, i, per tant, amb menys defenses contra l'agent infectant.

Per sentar ben bé aquesta especificitat, hem de demanar que ens ho aclareixi la part experimental. Anem a veure el que diuen LEVADITI i A. MARIE sobre la comparació dels dos virus, dermatrop i neurotrop.

Llurs estudis han demostrat ben clarament que dits virus, en lloc de ser idèntics, tenen diferències molt marcades. Aquestes diferències són de naturalesa biològica i anatomopatològica. Dites experiències han sigut fetes amb els dos virus mencionats. Virus dermatrop aïllat per TRUFFI i virus neurotrop de LEVADITI i MARIE. L'animal d'experimentació ha sigut el conill.

Període d'incubació.—El període d'incubació que precedeix a les lesions provocades pel *virus neurotrop*, és molt llarg. En les experiències de LEVADITI, a partir de la primera inoculació, ha sigut de 127 dies. Després, a mida que varen fer ss passatges successius, ha sigut més breu. De 94 dies, de 77, de 60, de 55 dies. Altres autors, també l'han trobat llarg. NOGUCHI assenyala, en dos casos positius, 87 i 110 dies (virus cerebral de P. G.). GREUS (virus sanguini de P. G.), de 7 a 9 setmanes.

Al contrari, la incubació, quant es tracta del virus dermatrop, es molt més curta. Fent la transmissió del home al conill,

el període latent ha sigut de sis setmanes. Fet en sèrie, aquest període s'escurça fins no passar de 15 dies.

LEVADITI i MARIE senten la següent conclusió: la durada del període d'incubació del virus neurotrop inoculat al conill, tant si es tracta de la primera transmissió (origen humà), com de passatges ulteriors, és sensiblement superior al que precedeix l'aparició dels accidents engendrats pel virus dermatrop.

Aspecte de les lesions.—Des del punt de vista macroscòpic, el virus neurotrop, engendra en els conills lesions essencialment superficials, erosions més o menys extenses, cobertes d'escates i voltades d'una zona d'infiltració dèrmica. El virus dermatrop, origina lesions ulceroses, indurades, de base cartilaginosa, cobertes de crostes, que interessin a la vegada l'escrot i la vaginal.

Des del punt de vista microscòpic, les alteracions provocades pel virus neurotrop estan constituïdes per un engruiximent dèrmic i una infiltració de mononuclears i plasmazellen, que assenten sobre les papil·les i les zones més superficials del dermis. La epidermis està en vies de descamació i acaba per ulcerar-se. Dita ulceració té com a base, les zones dèrmiques més voveres a la capa de MALPIGHI. Es comproven poques lesions d'endoarteritis, però sí una perivascularitis intensa, sense obstrucció dels vasos i amb dilatació d'aquests.

Al contrari, amb el *virus dermatrop*, la infiltració i l'endarteritis, és molt més marcada, la invasió dels teixits profunds, més intensa. Tota la part macroscòpicament cartilaginosa, que constitueix la base indurada del sífiloma, mostra alteracions vasculars, focus d'infiltració amb mononuclears, neoformacions conjuntives, de tal manera marcades que semblen d'un xancre humà.

Finalment, ço més interessant, és la topografia dels treponemes, comprovada amb talls impregnats amb la plata. En les lesions de virus *neurotrop*, els espiroquetes mostren una aninitat molt gran per als epitelis de la capa de MALPIGHI. Els paràsits, pul·lulen de preferència a nivell de les cèl·lules epitelials de l'epidermis, dissociant aquestes cèl·lules, principalment les de la capa basal, com si volguessin penetrar-les. En canvi, en les lesions *dermatropes*, els treponemes, molt abundants, estan repartits uniformement per tot. Es multipliquen, sobre tot, en les zones dèrmiques infiltrades i al voltant dels vasos. La topo-

grafia és la mateixa que es troba en els sífilomes primaris humans.

En el següent quadre se resumeix les diferències descrites:

<i>Virus neurotrop</i>	<i>Virus dermatrop</i>
Macròscòpicament:	
Erosió pàpulo-escamosa	Xancre indurat.
Microscòpicament:	
Epidermis:	
Erosió, descamació lleugera	Ulceració profunda.
Dermis:	
Lesions vasculars, sense endarteritis, periarteritis.	Endo i periarteritis.
Infiltració:	
Poc acusada	Intensa.
Neoformació conjuntiva:	
Nul·la	Intensa.
Distribució dels treponemes:	
Capa epitelial	Capcs profundes.

Evolució.—El virus *neurotrop* es distingeix del treponema de la sífilis habitual pel fet que les alteracions que provoca en el conill es curen amb gran lentitud, cosa que no passa amb el *dermotrop*.

Virulència.—Operant sobre els micos inferiors, LEVADITI comprova que el virus *dermotrop* conserva sa virulència fins després d'un gran nombre de passatges pel conill, efectuats durant un període de 6 anys. El mateix succeeix amb els micos antropoides. Mercès a un accident de laboratori, comprova, també, que és patògen per a l'home.

Una persona, d'entre les que varen pendre part en aquestes investigacions, s'infectà accidentalment per punxada, en el dors de la mà amb suc procedent de xancre d'un conill. Tretze dies després, l'examen de la sang donà una Wassermann negativa. Als 24 dies va comprovar-se una màcula lleugerament eritematosa que va tornar-se papulosa set dies després. Aquesta pàpula, lleugerament indurada, estava coberta d'escates en son centre. Wassermann encara negativa. Absència de ganglis i mani-

festacions secundàries. La lesió no començà de desaparèixer fins els 38 dies de la seva aparició. La reacció de Wassermann va ésser llavors positiva. Passats 15 dies més, desapareix tot indici d'accident primari. La lesió, examinada diferents vegades, era molt rica en treponemes. El subjecte, va ésser seguit durant més de 6 mesos. En cap moment va presentar manifestacions secundàries cutànies ni mucoses. La reacció va continuar positiva tot el temps de l'observació.

D'aquesta observació es desprèn que el virus dermatrop, malgrat la seva adaptació al conill, continuava sent patògen per a l'home. No obstant, aquesta actitud patògena, sembla ésser atenuada per a l'espècie humana, si és té en compte la lleugeresa de la lesió local, l'absència d'infart ganglionar i l'aparició retardada de la reacció de Wassermann en la sang.

Comprovada aquesta virulència, encara que atenuada, del virus dermatrop per als micos i l'home, LEVADITI, va voler apreciar-la, en els paralítics generals d'antecedents sífilítics indubitables, amb reacció de Wassermann positiva en la sang i en líquid cefalo-raquídi. Tractava de comprovar les experiències ja antigues de KRAFT-EBING sobre la no transmissibilitat de la sífilis als paralítics generals. Les dues observacions que descriu varen confirmar la veritat d'aquest fet.

D'això es desprèn que els subjectes afectes de malaltia de BAYLE, portadors de treponemes de localització cerebral i sanguínia, ofereixen una immunitat cutània marcada enfront del virus dermatrop de passatge.

Referent a la virulència del virus *neurotrop*, LEVADITI, basat en dues experiències fetes amb un mico inferior i amb un antropoide, dedueix que, contràriament al virus dermatrop, el germen de la paràlisi general, està desproveït de virulència per als micos inferiors i els antropoides, sempre que, després d'un sol passatge pel conill, es fa la inoculació subcutània a aquestes espècies animals.

Faltava fer ara la comprovació, per aquest virus, de la virulència en l'home. L'absència de tot poder patògen manifest en els micos inferiors i antropoides, determinà que un dels col·laboradors que havia participat en aquestes investigacions, es prestés a l'experiència.

Heu's aquí l'experiència: X., sense cap antecedent sífilític, reacció de Wassermann negativa. El 10 de Març de 1914, es procedí a la inoculació per escarificació en el braç dret, amb un

suc ric en treponemes procedent d'un conill (primer passatge). Cap reacció, ni general ni local, durant llargs mesos d'observació. Reacció de Wassermann negativa als 43 dies. Actualment, cinc anys després d'aquesta temptativa, el subjecte no presenta cap trastorn que pugui ser atribuït a la infecció pel germen neurotrop descrit. La reacció de Wassermann continua negativa.

D'aquesta experiència en deduïm que aquest virus no solament no posseeix cap virulència per als micos inferiors i antropoides sinó que també no la posseeix per a l'home. Tampoc ha sigut, a l'igual que el dermatrop, virulent per als paràlisis generals amb Wassermann positiva en la sang i líquid cèfalo-raquídi, segons es desprèn de dues inoculacions fetes pel mateix LEVADITI.

Per a refermar més aquestes diferències dels dos virus LEVADITI i A. MARIE, han fet una sèrie d'experiències d'immunitat creuada en el conill. Se sap que els conills que curen de la sífilis experimental deguda al virus dermatrop, són refractaris a una segona inoculació per aquest mateix virus. Dones, si els dos treponemes son idèntics, aquest estat refractari deuria manifestar-se, no solament per al germen dermatrop, sinó, també, per al treponema de la paràlisi general.

No ha succeït res d'això. Els conills curats del virus dermatrop i per tant vacunats contra aquest virus, contrauen les alteracions pàpulo-escamoses de la paràlisi general. I a l'inversa, els conills infectats per aquest darrer virus i per tant vacunats, poden adquirir les manifestacions que dona el virus dermatrop quan s'intenta sa inoculació.

Resulta, doncs que entre l'espíroquet a de la sífilis habitual (virus dermatrop) i el de la paràlisi general i la tabes (virus neurotrop), existeixen diferències, almenys tan marcades com entre l'espírril de DUTTON i de OBERMAYER, productors de la febre recurrent africana i europea respectivament, ja que les experiències d'immunitat creuada entre aquests dos gèrmens, han sigut també negatives i per aquest motiu s'han considerat com dues varietats a part, pertanyents a un mateix grup.

De l'estudi de les anteriors experiències, es dedueix, que existeixen particularitats ben marcades entre els dos virus, que fan admetre varietats ben definides dintre una espècie tipus. Però aquestes diferenciacions són primitives, o sigui que el germen ja té una aptitud patògena especial fixada en el moment de la infecció, o es que aquesta aptitud la adquireix per

condicions especials, una volta ha colonitzat sobre el nou medi?

LEVADITI, creu que hi ha treponemas amb aptitud neurotropa més o menys marcada de bon principi, gèrmens, que són capaços d'adaptar-se fàcilment als centres encèfalo-medul·lars, i fins de transformar-se, a la llarga, en una varietat amb caràcters fixos, de neurotropisme quasi exclusiu.

Aquest neurotropisme, pot ésser de tal manera pronunciat, que les lesions engendrades per aquesta varietat en l'escorça cerebral i medul·lar, no tinguin res a veure amb les que l'anatomia patològica considera com a característiques de la sífilis. Tots els que han estudiat la histologia patològica de la paràlisi general, entre altres NISSL, ALZHEIMER, BINSWANGER, BALLEE, fan remarcar, la poca semblança que hi ha entre les alteracions pròpiament dites sifilitiques del cervell (endarteritis, goma, meningitis específica) i les que caracteritzen la malaltia de BAYLE. Tant va cridar aquest punt l'atenció, que molt abans del descobriment del treponema neurotrop en el cervell dels paralítics generals, FISCHER, després d'estudiar profundament la qüestió, ja deia que la «paràlisi general progressiva, no podia ser considerada, des del punt de vista anatomopatològic, com una lesió sifilitica *directa* del cervell».

Malgrat tots els arguments de caràcter experimental i clínic exposats, encara hi ha autors com SICART que neguen d'una manera ferma tal diferenciació i es declaren partidaris acèrrims de la doctrina unitària. Segons dit autor, el virus sifilitic és únic, i les modalitats clíniques que pot determinar són funció del terror sobre què evoluciona, funció, potser, també deguda a sa sensibilització per a certs teixits.

Esperem, mentrestant, que nous fets estableixin d'una manera indubitable aquesta diferenciació a favor dels dualistes, i potser llavors, sabrem ben bé el perquè de la ineficàcia dels diversos tractaments antisifilitics aplicats als paralítics generals i als tabètics. Això seria un pas més enllà, per arribar a trobar el procediment racional per al tractament eficaç, d'una malaltia enfront de la qual, avui ens trobem gairebé desproveïts d'una terapèutica pràctica i segura.

BIBLIOGRAFIA

LEVADITI: Presència del treponema en la sang dels paralítics generals.—*C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1913, t. CLVII, pàg 864, sessió del 10 de Novembre.

LEVADITI i A. MARIE (de Villejuif): El treponema de la paràlisi general.—*C. R. de l'Acad de Sciences*, 1914, t. CLVIII, pàg. 1595, sessió del 8 de Juny.

C. LEVADITI i A. MARIE: *Annales de l'Institut Pasteur*, n.º 11, Novembre 1919, pàg. 741-775.

C. LEVADITI i A. MARIE: Pluralité des virus syphilitiques — *Presse Médicale*. n.º 66, 15 Setembre 1920, pàg. 646.

MARIE i BEAUSSART: Casos de sífilis nerviosa conjugal i familiar. *La Clinique*, 3 Febrer 1911, pàg. 75. n.º 5.

A. MARIE, LEVADITI i G. BANU: Nous assaigs de transmissió del treponema de la paràlisi general al conill.—*C. R. de l'Acad des Sciences*, t. CLXIX, 27 Oct. 1919, p. 742.

Idem: Transmissió experimental del treponema de la paràlisi general (virus neurotrop) per contacte sexual.—*Ibid.*, t. CLXX, 26 Abril 1920, pàg. 1021.

MOREL-LAVALLÉE: Paràlisi general i sífilis. — *Revue de Médecine*, 1893.

NOGUCHI: Presència del treponema en el cervell dels paralítics generals, mitjançant la tècnica d'impregnació argèntica de LEVADITI —*C. R. de la Soc. de Biol.*, sessió de 15 de Febrer de 1913, t. LXXXIV n.º 7.

NONNE: Syphilis und Nervensystem.

J. A. F. PFEIFFER: (Asil governamental de Washington).—Races de *trep. pallid.* aïllades en cervells de paralítics generals. *Proceed. of the Soc. for exper. Biol. and med.*, t. XIV, Octubre 1916, p 1

F. PULIDO VALENTE: Sobre l'etiologia i patogènia de la paràlisi general.—*Arq. do Inst. Bact. Camara Pestana*, t. V, f. 1, 1917, pàgs. 29-88. 3 pl.

J. A. SICART: Unité du virus syphilitique.—*Presse Médicale*, n.º 52, 21 Juliol de 1920, pàg. 513.

J. WILE i DE KRUIF: Cultiu del *Sp. pallida* d'origen cerebral.—*Journ. Amer. Assoc.*, 26 Febrer, 1916 p. 646

J. WILE: Sífilis experimental transmesa al conill amb substància cerebral procedent d'un paralític general amb vida.—*Journ. of exper med.*, t. XXIII, Febrer 1916.

Idem: Treponemes en el líquid cèfaloraquídi en el curs de la paràlisi general. — *Amer. journ. of syphilis*, t. I, Gener 1917, p. 81.