

Contribución al estudio de la actinomicosis experimental

por

Renato Soto P.*

(Recibido para su publicación el 23 de mayo de 1955)

La finalidad de este trabajo es hacer un estudio comparativo de los géneros y especies más importantes de actinomicetes en cuanto a su inoculabilidad y patogenicidad para animales de laboratorio. El estudio abarca los organismos siguientes: *Nocardia asteroides*, *N. brasiliensis*, Especie *maduræ*, Especie *pelletieri*, *Streptomyces griseus*, *Actinomyces paraguayensis*, y *Micromonospora sp.* No se incluye *Actinomyces bovis* por ser difícil su conservación en micotecas, y por no haberse podido aislar, ya que no se presentó ningún caso de infección por ese organismo durante la realización de este estudio.

RESEÑA HISTORICA

Nocardia asteroides (Eppinger 1890) Blanchard 1896

En 1902 MAC CALLUM (16) informa de la muerte de cobayos y conejos con lesiones miliares muy extendidas, después de la inoculación intraperitoneal y subcutánea, especialmente por la vía intravenosa.

En 1906 NAKAYAMA (17) por inoculación intraperitoneal en cobayos obtiene una peritonitis transitoria que nunca fue fatal.

En 1923 DAVIS y GARCÍA (6) trabajando con una cepa de *N. asteroides* aislada por ellos, reportaron la patogenicidad para conejos, cobayos y ratones; por inoculación intraperitoneal obtuvieron intensa invasión miliar en algunos órganos, y su estudio histopatológico reveló abundantes células mononucleares, epitelioides y tejido conjuntivo; por inoculación intravenosa uno de los conejos pre-

* Cátedra de Micología de la Facultad de Ciencias, Sección de Microbiología. Universidad de Costa Rica.

sentó infección en riñón y pulmones, encontrándose formas radiadas o sea granos actinomicóticos semejantes a los del *A. bovis*, células gigantes, epitelioides, mononucleares pequeños y grandes y tejido conjuntivo en la periferia; en la inoculación subcutánea sólo obtuvieron una infección localizada. En 1928 BARONI (2) obtiene resultados semejantes, encontrando también granos, siendo algunos provistos de mazas.

En 1928 BUNS y GRUBAUER (cit. en DRAKE y HENRICI (7)) obtienen resultados negativos por inoculación de *N. asteroides*, mientras que en 1929 MANDELSTAMM y KALININ (cit. en DRAKE y HENRICI (7)) y HUNTEMULLER (12) obtienen la muerte con síntomas toxémicos y sin lesiones en los órganos.

En 1930 KULIKOWSKA (13) informa de la muerte en cobayos por inoculación intraperitoneal de *N. asteroides* al cabo de 5 a 17 días, observando peritonitis aguda y numerosos abscesos en diversos órganos.

En 1930 NEGRONI (18) verificó que conejos inoculados por vías venosa o peritoneal morían muchas veces por acción tóxica de los parásitos.

En 1933 BISHOP y FENSTERMACHER (3) empleando una cepa de *N. asteroides* aislada de una infección bovina, encuentran resultados positivos en cobayos usando la vía peritoneal; por inoculación subcutánea se producía la muerte con lesiones locales y metástasis.

En 1933 BRETEY (4) no observa ningún efecto en cobayos, después de tres inoculaciones por vía peritoneal de 10 mg. de organismos vivos.

En 1936 GORDON y HAGAN (11) llevan a cabo un estudio comparativo de patogenicidad de actinomicetes ácido resistentes aislados del suelo y de infecciones humanas, para animales de laboratorio; las cepas procedentes de lesiones humanas eran patógenas para conejos y cobayos, mientras que de las aisladas del suelo, sólo una presentó alta virulencia para conejos siendo inocua para cobayos; el tipo de lesiones en conejos fue de múltiples zonas necróticas en vísceras, tejido subcutáneo y debajo del peritoneo y pleura; en cobayos había abundantes nódulos amarillentos en vísceras y mesenterio.

En 1937 GOLDSWORTHY (9) encuentra pocas lesiones en cobayos inoculados con *N. asteroides* mientras que los conejos inoculados por vía venosa desarrollaban lesiones granulomatosas en pulmones. En 1937 Goyal obtiene resultados semejantes.

En 1938 TOPLEY y WILSON (20), en 1943 DRAKE y HENRICI (7), y en 1945 LACAZ (14) obtienen resultados positivos por inoculación de *N. asteroides* en conejos, ratas y ratones. GOMES (cit. en LACAZ (14)), llega a obtener idénticos resultados. En 1943 DRAKE y HENRICI (7) observan que por inoculación intraperitoneal en cobayos, se provocaba una peritonitis aguda que era fatal cuando la dosis era alta; si el animal sobrevivía una semana o más, las lesiones sanaban y el proceso inflamatorio cedía. En estos animales la muerte parecía ser debida más a un efecto tóxico por absorción de alguna sustancia que a infección verdadera.

En 1948 CONANT y ROSEBURY (5) señalan a *N. asteroides* como la única especie que muestra propiedades patogénicas en animales de laboratorio. Están de acuerdo estos autores, en que los casos de muerte son debidos más a un efecto tóxico del inoculum, que a la invasión extensiva del hongo.

En 1949 TUCKER y HIRSCH (21) mencionan en su trabajo 4 diferentes cepas de *Nocardia* tomando en consideración su morfología macroscópica, sus propiedades bioquímicas y su patogenicidad para animales de laboratorio; de ellas la llamada cepa de Eppinger es patógena para conejos y cobayos, la cepa de Aoyama y Miyamoto no es patógena, la de Birt y Leishman es patógena sólo para cobayos, y por último la cepa Berestnoff tampoco fue patógena para animales de laboratorio. Tanto Henrici como Baldacci (cit. en TUCKER y HIRSCH (21)) se inclinan a considerar todas estas especies mencionadas como variantes de *N. asteroides*.

Nocardia brasiliensis (Lindenberg 1909) Castellani y Chalmers 1913

En 1923 LINDENBERG (15) y GOMES (10) obtienen resultados negativos por inoculación de *N. brasiliensis* en animales de laboratorio.

En 1945 LACAZ (14) inoculara ratones por vía subplantar a partir de material purulento de enfermos portadores de micetoma por *N. brasiliensis* obteniendo resultados negativos; por inoculación subcutánea del mismo material en ratones, obtuvo también resultados similares.

Especie *maduræ* (VINCENT 1894) (22)

En 1927 REENSTIERNA (19) logra obtener una infección experimental en conejos utilizando la vía intratesticular.

En 1938 TOPLEY y WILSON (20) por inoculación subcutánea de este hongo, obtienen la formación de un nódulo local, que con el tiempo degeneró.

En 1945 LACAZ (14) inoculando conejos por vía intratesticular, obtuvo un ligero proceso inflamatorio que desapareció tiempo después; en ratas, cobayos y ratones, ninguna alteración se manifestó después de dos meses de observación.

Actinomyces paraguayensis ALMEIDA 1940 (1)

Los únicos estudios que pudimos encontrar respecto a la inoculación experimental de *A. paraguayensis* fueron los de LACAZ 1945 (14) quien inocula conejos, cobayos y ratas obteniendo resultados negativos.

MATERIAL Y METODO

Las cepas empleadas en el estudio presente fueron las siguientes:

Cepa de *Nocardia asteroides* N° 20

Procedencia:

Enviada por Carlos da Silva Lacaz con el N° 20. Conservada en la micoteca de la Fac. Med. de Sao Paulo, Brasil con el N° 212.

Aislamiento u otros datos:

Aislada por Lindenberg en Río de Janeiro, Brasil, 1936.

Cepa de *Nocardia brasiliensis* N° 440.

Procedencia:

Proporcionada por González Ochoa, sección de Micología del Inst. de Sal. y Enf. Trops., México D. F., Rep. de México.

Aislamiento u otros datos:

Aislada de H. H. el 10 de enero de 1949.

Cepa de Especie *maduræ* N° 123

Procedencia:

Enviada por H. G. Johnstone, Univ. de Calif., E.U.A., como *Nocardia* sp. para su determinación.

Aislamiento u otros datos:

Aislada de un caso tomado como maduromicosis del pie dic. 28 de 1945.

Cepa de Especie *pelletieri* N° 293

Procedencia:

Recibida como *Actinomyces* n. sp. de la Fac. Med. de Baia, Brasil, el 30 de nov. de 1944.

Aislamiento u otros datos:

Aislada de un caso de micetoma del pie.

Cepa de *Streptomyces griseus* N° 975

Procedencia:

Enviada por E. Mackinnon, Montevideo, Uruguay, el 24 de marzo de 1947.

Aislamiento u otros datos:

Recibida del Centraalbureau voor Schimmelcultures te Baarn, Holanda.

Cepa de *Actinomyces paraguayensis* N° 285.

Procedencia:

Enviada por F. Almeida, de Brasil como *Nocardia paraguayensis*, el 30 de nov. de 1944.

Aislamiento u otros datos:

Aislado de un caso de micetoma torácico.

Cepa de *Micromonospora* sp. N° 9905.

Procedencia:

Enviada por Unger el 30 de nov. de 1944.

Aislamiento u otros datos:

Aislada del contenido de la cavidad pleural de un paciente sospechoso de actinomicosis torácica.

Cada una de las cepas anteriormente mencionadas fue inoculada en lotes de animales compuestos de tres conejos, tres cobayos y tres ratas, utilizando las vías intravenosa, intraperitoneal y subcutánea para cada lote.

La edad de las colonias fue de 15 a 30 días, cultivadas en Sabouraud glucosado al 2% y mantenidas a 27°C de temperatura. El triturado se llevó a cabo en morteros estériles, utilizando solución salina con 8.50 gramos de cloruro de sodio q. p. por 1000 ml. de agua.

Los animales se tuvieron en observación diariamente durante un mes, al cabo del cual, si no se presentaba la muerte en alguno de ellos, se sacrificaban utilizando una mezcla de cloroformo y éter de petróleo.

Las vísceras recogidas fueron: corazón, pulmones, bazo, hígado y riñones, conservándolas en formol al 10% para su fijación. Los cortes se hicieron de 10 micras, utilizando el micrótopo de congelación, y las técnicas de coloración fueron las siguientes: hematoxilina-eosina, Gallego, Gram y carbonato de plata amoniacal en frío.

RESULTADOS

NOCARDIA ASTEROIDES

En el cuadro 1 se resumen los resultados obtenidos en la inoculación del primer material experimentado.

CUADRO I

Inoculación de Nocardia asteroides en animales

Lote	Nº	Animal	Vía de inoculación	Inoculum en cc.	Resultado
I	1	Conejo	Venosa	1,00	Positivo
	2	Conejo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Conejo	Subcutánea	1,00	Negativo
II	1	Cobayo	Venosa	0,25	Positivo
	2	Cobayo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Cobayo	Subcutánea	0,50	Negativo
III	1	Rata	Venosa	0,25	Sospechoso
	2	Rata	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Rata	Subcutánea	0,50	Negativo

A continuación se anota las observaciones de los animales inoculados.

LOTE I. CONEJO Nº 1

El animal murió a los 10 días de haber sido inoculado. El examen macroscópico de las vísceras recogidas reveló lo siguiente:

Riñones:

Presentan hemorragia subcapsular, con pequeñas zonas de nódulos blanquecinos.

Pulmones:

Hay presencia de numerosas lesiones blanquecinas (microabscesos), algunas subpleurales y otras localizadas en el parénquima del órgano.

Corazón:

No se observa lesiones macroscópicas aparentes.

Higado:

Se observa 7 nodulillos pequeños, del tamaño de la cabeza de un alfiler, algunos de forma irregular que hacen prominencia en la cápsula de Glisson.

Bazo:

Sin lesiones aparentes.

El examen histopatológico de estos órganos dio los siguientes resultados:

Riñón:

Presenta en los cortes lesiones de tipo granulomatoso sin llegar a formar granos actinomicóticos. Las lesiones se encuentran localizadas tanto en la zona cortical (Fig. 1) como en la medular (Fig. 2), existiendo algunas en la parte correspondiente a la papila renal. Los granulomas son de tamaño y forma variable, de bordes irregulares, coloreándose intensamente con la hematoxilina (coloración de hematoxilina-eosina) y resaltando con bastante claridad a la coloración con carbonato de plata amoniacal en frío. Alrededor del microabsceso se acumulan leucocitos (polimorfonucleares, linfocitos pequeños y grandes), células plasmáticas, histiocitos, estando el absceso limitado por una fuerte reacción conjuntiva, formando espesa cápsula que da al conjunto un aspecto seudotumoral.

Por la coloración de Gram, se logra ver en la parte central de los granulomas, uno que otro filamento cortado a través, y en la periferia algunos filamentos cortos Gram-positivos (Fig. 3) de un grosor de alrededor de una micra y que en ocasiones se presentan ramificados y granulosos.

Pulmón:

Presenta intensa invasión de granulomas distribuidos en todo el parénquima pulmonar (Fig. 4). La forma y el tamaño son variables, siendo semejantes a los estudiados en las lesiones renales. Hay células linfoplasmocitarias, epitelioides, histiocitos y alguna que otra célula gigante, conteniendo numerosos núcleos dispuestos en la parte periférica de la célula (células tipo Langhans). En la parte central de algunos granulomas se nota grandes zonas irregulares de necrosis (Fig. 4). El órgano en sí, además de las lesiones tuberculoides, se halla bastante afectado presentando infiltrado perivascular, pequeñas zonas en las que observamos células de tipo linfocitario, y en los alvéolos pequeños, exudado y células descamadas en su luz.

Se observa, con la coloración de Gram, en la periferia de los microabscesos, micelio microsifonado, Gram-positivo, que fragmenta en cortos elementos cocoides (Fig. 5), siendo en ocasiones ramificado. En algunas zonas únicamente se observan los filamentos cortados a través. En uno de los cortes coloreados con Gram, pudimos encontrar, en el centro de uno de los microabscesos una porción ligeramente ovalada, Gram-negativa, de cuyos bordes salía a manera de corona radiada, una gran cantidad de micelio microsifonado, cuya porción terminal se mostraba un poco más gruesa que el resto del filamento (Fig. 6) dando al conjunto un aspecto bastante peculiar, de forma asteroide.

Corazón:

Presenta un absceso único entre las fibras musculares, y localizado en la parte media posterior del órgano. El granuloma es bastante grande, de forma ova-

lada estando bien delimitado por una barrera de linfocitos, células plasmáticas e histiocitarias, con zonas de necrosis en la parte central (Fig. 7)

El resto del órgano se encuentra normal. Por la técnica de Gram se hacen patentes los filamentos delgados de *N. asteroides*, Gram-positivos, localizados de preferencia en la periferia del microabsceso.

Hígado:

Una parte del órgano se encuentra con lesiones miliares, de tamaño, forma y número variables (Fig. 8). Los granulomas se hallan rodeados de gran cantidad de leucocitos mononucleares, células epitelioides, plasmáticas y algunas gigantes tipo Langhans. La trabécula de tejido conjuntivo, sobre todo en uno de ellos (Fig. 9) se halla muy bien desarrollada siendo bastante gruesa. El órgano presenta reacción inflamatoria intensa, habiendo numerosos nódulos linfáticos localizados en el parénquima hepático, infiltración perivascular en los espacios porta y dilatación moderada de los vasos (Fig. 10).

Bazo:

No se observa lesiones provocadas por *N. asteroides*. La arquitectura del órgano es normal.

LOTE I. CONEJO Nº 2

Fue sacrificado a los 30 días de haber sido inoculado. No hay exudado peritoneal ni congestión de sus vísceras. A los exámenes macroscópico y microscópico todos los órganos se muestran perfectamente sanos y sin lesiones de tipo actinomicótico, excepción hecha del hígado que presenta en la cara inferior un nodulillo de 1,5 mm. de diámetro, cercano a la cara superior de la vesícula biliar y que, después del examen microscópico de los cortes realizados, nos reveló ser producido por *Eimeria stiedæ*.

LOTE I. CONEJO Nº 3

Sacrificado a los 30 días de haber sido inoculado. Al efectuar la necropsia, el animal se muestra aparentemente normal. Al examen macroscópico, todos los órganos se muestran sanos. En el examen microscópico nos encontramos con un pequeño foco de infiltración linfocitaria, localizado en el miocardio, y otro en el pericardio. El resto del corazón es normal. En el hígado observamos infiltración difusa linfocitaria del estroma hepático. No hay lesiones de tipo granulomatoso en ninguno de los cortes estudiados.

El resto de las vísceras estudiadas se presentan en condiciones histológicas normales.

LOTE II. COBAYO Nº 1

Murió a los 10 días de inoculado. Al examen macroscópico en algunas vísceras se presentan nodulillos pequeños blanquecinos, especialmente en el corazón.

Riñones:

En uno de ellos sólo se observa un nodulillo localizado en la cápsula libre,

mientras que el otro presenta múltiples microabscesos amarillentos, tanto en la parte interna del órgano como en su cápsula.

Pulmones:

Presentan en uno de los lóbulos, tres nodulillos blanquecinos del tamaño de la cabeza de un alfiler.

Corazón:

Presenta numerosos nodulillos pequeños, blanco-amarillentos de localización externa e interna.

Hígado:

Se encontró un solo nodulillo blanco sospechoso de ser de origen micótico. El resto del órgano es aparentemente normal.

Bazo:

Aparentemente sano.

El estudio microscópico dio los siguientes resultados:

Riñón:

Se observan varios focos de diferentes tamaños de infiltración linfocitaria, localizados preferentemente en la zona cortical (Fig. 11). En la mayoría de ellos no se aprecia reacción limitante del estroma, excepción hecha de uno localizado en la parte medular, que es bastante grande con ligeras zonas de necrosis, abundantes leucocitos mononucleares, algunas células epitelioides y abundante proliferación de tejido conjuntivo fibroso (Fig. 12). Con la coloración de Gram, se ven algunos filamentos Gram-positivos presentes en la periferia de los abscesos, siendo algunos largos ramificados y otros cortos bacilares. Tiñendo al carbonato de plata amoniacoal en frío, vemos con mayor claridad uno de los nódulos señalados anteriormente, de gran tamaño y acompañado de otro de menor diámetro y separados entre sí por gran cantidad de tejido conjuntivo.

Pulmón:

Los pulmones se presentan intensamente congestionados, con grandes zonas de infiltración leucocitaria, monocitos, macro y microlinfocitos, células plasmáticas y abundante pigmento. La arquitectura histológica del pulmón se ha perdido casi por completo, no llegándose a observar en gran parte del órgano la separación en bronquios y alvéolos pulmonares (Fig. 13). La coloración de Gram mostró en algunos sitios, pequeñas agrupaciones de micelio microsifonado Gram-positivo.

Corazón:

El miocardio se halla intensamente invadido, presentando gran cantidad de microabscesos, de diferentes formas y tamaño. En la parte central de algunos de ellos se notan pequeñas zonas de necrosis, de forma irregular (Fig. 14). Hay gran cantidad de linfocitos (macro y micro) y de células plasmáticas y epitelioides. Los granulomas no se hallan perfectamente bien delimitados por tejido conjuntivo, ya que en los que existe, éste no llega a formar al microabsceso una ver-

dadera cápsula limitante. Cada uno de los nódulos señalados anteriormente se halla intensamente invadido por micelio microsifonado Gram-positivo.

Hígado:

Se encuentra bastante afectado, presentando grandes regiones de tejido necrosado (Fig. 15), con gran acumulación de células hepáticas en varios estados de necrobiosis (Fig. 16). No se observan microabscesos ni infiltración linfocitaria. Hay tendencia a la vacuolización del estroma. La coloración de Gram no revela filamentos que indiquen que hubo infección activa.

Bazo:

No se observan lesiones histopatológicas.

LOTE II. COBAYO N° 2

Sacrificado a los 30 días de inoculación. El aspecto general del animal en la necropsia es completamente sano. A los exámenes macroscópico y microscópico no hay lesiones actinomicósicas en ninguna de las piezas estudiadas.

LOTE II. COBAYO N° 3

Sacrificado a los 30 días de inoculación. Los exámenes macroscópico y microscópico, muestran todas las vísceras aparentemente sanas. No hay lesiones actinomicósicas en los cortes estudiados.

LOTE III. RATA N° 1

El animal se sacrificó a los 30 días de inoculación. Al examen macroscópico, los órganos se presentan aparentemente sanos. Al examen microscópico, el único órgano ligeramente afectado fue el corazón, que presenta unos pocos focos de infiltración leucocitaria (linfocitos, monocitos y células plasmáticas). No hay formación de microabscesos, ni reacción de tejido conjuntivo. El hígado pone de manifiesto una ligerísima infiltración periportal.

LOTE III. RATA N° 2

Sacrificada a los 30 días, a los exámenes macroscópico y microscópico sus vísceras se presentan aparentemente normales; no hay lesiones actinomicósicas en los cortes estudiados.

LOTE III. RATA N° 3

Sacrificada al cabo de 30 días; al examen macroscópico presenta las vísceras aparentemente sanas, siendo esto confirmado por su estudio histopatológico.

NOCARDIA BRASILIENSIS

En el cuadro 2 se resume los resultados obtenidos en la inoculación con este organismo.

CUADRO 2

Inoculación de Nocardia brasiliensis en animales

Lote	Nº	Animal	Vía de inoculación	Inoculum en cc.	Resultado
I	1	Conejo	Venosa	1,00	Negativo
	2	Conejo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Conejo	Subcutánea	1,00	Negativo
II	1	Cobayo	Venosa	0,25	Negativo
	2	Cobayo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Cobayo	Subcutánea	0,50	Negativo
III	1	Rata	Venosa	0,25	Positivo
	2	Rata	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Rata	Subcutánea	0,50	Negativo

LOTE I. CONEJO Nº 1

Sacrificado a los 30 días de inoculado; en la necropsia no muestra alteraciones generales aparentes. Al examen macroscópico, todos los órganos se presentan aparentemente sanos. Al examen microscópico, ninguno de los órganos presenta lesiones de tipo actinomicótico. En el pulmón encontramos una ligera congestión, en el corazón un pequeño foco de infiltración linfocitaria y en el hígado infiltración difusa del parénquima hepático.

LOTE I. CONEJO Nº 2

El animal murió a los 7 días; no hay alteraciones generales en las cavidades torácica y abdominal. Al examen macroscópico, el único órgano afectado es el hígado que presenta zonas caseosas, poco sospechosas de ser lesiones actinomicóticas. El examen microscópico demostró que, efectivamente, las lesiones encontradas en el hígado fueron ocasionadas por coccidios (*Eimeria stiedæ*). No hay lesiones actinomicóticas en ninguno de los cortes estudiados.

LOTE I. CONEJO Nº 3

El animal fue sacrificado a los 30 días. Excepción hecha del hígado, que presenta una infección por coccidios (*Eimeria stiedæ*), todos los órganos se presentan sin lesiones actinomicóticas.

LOTE II. COBAYO Nº 1

Fue sacrificado a los 30 días de inoculación. Al examen macroscópico, to-

dos los órganos están aparentemente sanos. Al examen microscópico, no presentó granos actinomicóticos. El riñón presenta una pequeña zona de infiltración linfocitaria; el pulmón muestra ligera congestión de los alvéolos y algunos pequeños focos infiltrativos. En el corazón observamos pequeñísimos focos de infiltración leucocitaria y en el hígado algunos focos bien circunscritos de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos.

LOTE II. COBAYO N^o 2

Sacrificado al cabo de 30 días, al aspecto del animal tanto en vida como en la necropsia, fue aparentemente normal. A los exámenes macroscópico y microscópico ninguno de los órganos presentó alteraciones visibles.

LOTE II. COBAYO N^o 3

Sacrificado a los 30 días. En el sitio de inoculación no hubo formación de nódulo local. A los exámenes macroscópico y microscópico no se observaron lesiones actinomicóticas de los órganos y cortes estudiados.

LOTE III. RATA N^o 1

El animal murió a los 12 días de inoculación. En la necropsia se presentan las vísceras muy invadidas, con exudado peritoneal. Al examen macroscópico observamos:

Riñones:

Numerosísimos nodulitos blanquecinos muy pequeños que recubren toda la superficie renal.

Pulmones:

Abundantísimos nodulillos blancos, de localización subpleural y distribuidos en todo el parénquima (Fig. 17).

Corazón:

Aparentemente sano.

Hígado:

Numerosos nódulos blancos de uno a tres milímetros de diámetro de forma redonda (Fig. 17).

Bazo:

Presenta también nódulos blancos de tamaño pequeño, pero en número no muy grande.

El estudio histopatológico mostró:

Riñón:

Se observan numerosos sinus microabscesos con su parte central ocupada por granos actinomicóticos, carentes de mazas, con forma y tamaño variable, rodeados por gran número de mononucleares, polimorfonucleares, algunas células de tipo Langhans, células epitelioides, células histiocitarias y tejido conjuntivo fibroso en la periferia (Figs. 18 y 19). En alguno de los granos se nota una cierta corona radiada pero sin llegar a verse con claridad las mazas (Fig. 20). Se observan también microabscesos rodeados por una enorme proliferación de tejido conjuntivo fibroso, en cuya parte central no se han llegado a formar los típicos granos actinomicóticos. Por medio de la coloración de Gram se hace patente un abundantísimo micelio microsifonado, Gram-positivo, fragmentado en ocasiones o filamentoso y ramificado en otras. Con el carbonato de plata amoniacal en frío, se destacan, en algunos microabscesos, zonas de necrosis de forma irregular, rodeadas por gran cantidad de células leucocitarias y algunas macrofágicas, de citoplasma vacuolizado. Los fibroblastos siguen un curso circular y paralelo en torno del centro de necrosis, viéndose en algunos puntos entre ellos, células epitelioides y una o más células gigantes con gran cantidad de nucleos dispuestos central o periféricamente (Figs. 18 y 19).

Pulmón:

Presenta gran número de granos actinomicóticos sin mazas y lesiones de tipo granulomatoso. Alrededor de los abscesos encontramos gran cantidad de células linfoplasmocitarias, células epitelioides, células histiocitarias (Fig. 21) y algunas células gigantes de tipo Langhans. Un poco más afuera, vemos que el absceso se halla limitado por una fuerte reacción conjuntiva, formando una gruesa cápsula, que da al conjunto un aspecto seudotumoral (Figs. 22 y 27). Se observan además, algunos focos de infiltración perivascular y perialveolar (Fig. 23). Con la coloración de Gram, se observan abundantísimos filamentos Gram-positivos (Fig. 24), entre las células y formando los microabscesos (Fig. 25). Con el carbonato de plata amoniacal en frío, se ven los granos actinomicóticos señalados anteriormente de color negro y aspecto asteroide (Figs. 26 y 27).

Corazón:

Se nota un solo microabsceso bien formado y localizado en la parte posterior del órgano (Fig. 28). A su alrededor presenta células plasmáticas, linfocitos, células epitelioides y tejido conjuntivo en la periferia y entre los haces de fibras musculares paquetes de infiltración linfoplasmocitaria.

Hígado:

Presenta abundantes lesiones de tipo granulomatoso, con gran proliferación de tejido conjuntivo fibroso, que le dan al órgano un aspecto cicatricial. Los granos actinomicóticos se encuentran rodeados de gran número de células y tejido conjuntivo fibroso (Fig. 29). Con la coloración de Gram se observan los filamentos Gram-positivos, agrupados en granos (Fig. 30) o localizados entre las trabéculas de Remak como cortos fragmentos, o largos sinuosos (Figs. 31 y 32).

Bazo:

Al igual que las vísceras anteriores presenta gran invasión miliar de microabscesos repartidos en todo el órgano, rodeados por células plasmáticas, epiteloides, macrófagos, pequeños y grandes linfocitos, neutrófilos y algunas células gigantes (Fig. 33).

LOTE III. RATAS N^o 2 y 3

Sacrificadas a los 30 días, la apariencia de los animales en la necropsia y en el estudio histopatológico fue normal.

ESPECIE MADURÆ

El cuadro 3 muestra los resultados obtenidos con este organismo.

CUADRO 3

Inoculación de especie maduræ en animales

Lote	N ^o	Animal	Vía de inoculación	Inoculum en cc.	Resultado
I	1	Conejo	Venosa	1,00	Negativo
	2	Conejo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Conejo	Subcutánea	1,00	Negativo
II	1	Cobayo	Venosa	0,25	Negativo
	2	Cobayo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Cobayo	Subcutánea	0,50	Negativo
III	1	Rata	Venosa	0,25	Negativo
	2	Rata	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Rata	Subcutánea	0,50	Negativo

LOTE I. CONEJOS N^o 1, 2 y 3

El conejo N^o 1 murió a los 12 días de inoculado y únicamente al examen microscópico del hígado presentó infección por *Eimeria stiedæ*. Los otros dos conejos fueron sacrificados a los 30 días de inoculación. En ambos se observó macroscópicamente nódulos blanquecinos en el hígado, que resultaron corresponder a lesiones causadas por *Eimeria stiedæ*.

LOTE II. COBAYOS N° 1, 2 y 3

Todos los cobayos fueron sacrificados a los 30 días de inoculación; ninguno mostró lesiones actinomicósicas.

LOTE III. RATAS N° 1, 2 y 3

Las tres ratas fueron sacrificadas a los 30 días de inoculación. En ninguna se encontró lesiones actinomicósicas. La primera presentaba un quiste hialino en el hígado, que resultó deberse a *Cysticercus fasciolaris*. Las otras dos ratas mostraban infección bacteriana en los pulmones, que había provocado la formación de nódulos caseosos.

ESPECIE PELLETIERI

El cuadro N° 4 muestra los resultados obtenidos con esta cepa.

CUADRO 4

Inoculación de especie pelletieri en animales

Lote	N°	Animal	Vía de inoculación	Inoculum en cc.	Resultado
I	1	Conejo	Venosa	1,00	Sospechoso
	2	Conejo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Conejo	Subcutánea	1,00	Negativo
II	1	Cobayo	Venosa	0,25	Negativo
	2	Cobayo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Cobayo	Subcutánea	0,50	Negativo
III	1	Rata	Venosa	0,25	Negativo
	2	Rata	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Rata	Subcutánea	0,50	Negativo

LOTE I. CONEJOS N° 1, 2 y 3

Los tres conejos fueron sacrificados a los 30 días de inoculación. Todos los órganos del conejo N° 1 parecían sanos al examen macroscópico. El examen microscópico no reveló lesiones actinomicósicas, pero el hígado presentó pequeñas zonas de infiltración linfocitaria perivascular, similares a las observadas en otros casos de infección positiva. Los otros dos conejos no mostraron ninguna lesión actinomicósica.

LOTE II. COBAYOS N° 1, 2, y 3

Ninguno de los tres animales sacrificados todos a los 30 días de inoculación, mostró lesiones actinomicósicas. El cobayo N° 2 tenía numerosos nódulos negros en los pulmones, de origen exógeno.

LOTE III. RATAS N° 1, 2 y 3

Las tres ratas fueron sacrificadas a los 30 días de inoculación. Todas presentaban en los pulmones nódulos blanquecinos de tamaño variable, debidos a infección bacteriana, y pigmentación exógena. En ninguna rata se encontró lesiones actinomicósicas.

STREPTOMYCES GRISEUS

El cuadro 5 muestra los resultados obtenidos con esta cepa.

CUADRO 5

Inoculación de Streptomyces griseus en animales

Lote	N°	Animal	Vía de inoculación	Inoculum en cc.	Resultado
I	1	Conejo	Venosa	1,00	Negativo
	2	Conejo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Conejo	Subcutánea	1,00	Negativo
II	1	Cobayo	Venosa	0,25	Negativo
	2	Cobayo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Cobayo	Subcutánea	0,50	Negativo
III	1	Rata	Venosa	0,25	Negativo
	2	Rata	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Rata	Subcutánea	0,50	Negativo

LOTE I. CONEJOS N° 1, 2 y 3

Los tres conejos fueron sacrificados a los 30 días de inoculación. El conejo N° 1 presentó únicamente un pequeño nódulo en el hígado, que resultó al examen histológico debido a lesiones producidas por *Eimeria stiedæ*; en el riñón, corazón e hígado se observó focos de infiltración linfocitaria. Los órganos de los

otros dos conejos estaban aparentemente sanos; en ambos el examen microscópico permitió observar sólo una pequeña infiltración linfocitaria perivascular en el hígado.

LOTE II. COBAYOS 1, 2 y 3

Los tres cobayos, sacrificados a los 30 días de inoculación, tenían todos los órganos aparentemente sanos; no había lesiones actinomicósicas al corte histológico.

LOTE III. RATAS Nº 1, 2 y 3

Las tres ratas fueron sacrificadas a los 30 días de inoculación. Al examen macroscópico, las ratas Nº 1 y 2, presentan nódulos caseosos en los pulmones, debido a lesiones de origen bacteriano; las ratas Nº 2 y 3 tenían quistes hialinos en el hígado, que histológicamente se comprobó eran debidos a *Cysticercus fasciolaris*. No se encontró ninguna lesión actinomicósica.

ACTINOMYCES PARAGUAYENSIS

El cuadro 6 muestra los resultados obtenidos con este organismo.

CUADRO 6

Inoculación de Actinomyces paraguayensis en animales

Lote	Nº	Animal	Vía de inoculación	Inoculum en cc.	Resultado
I	1	Conejo	Venosa	1,00	Sospechoso
	2	Conejo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Conejo	Subcutánea	1,00	Negativo
II	1	Cobayo	Venosa	0,25	Sospechoso
	2	Cobayo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Cobayo	Subcutánea	0,50	Negativo
III	1	Rata	Venosa	0,25	Sospechoso
	2	Rata	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Rata	Subcutánea	0,50	Negativo

LOTE I. CONEJOS N° 1, 2 y 3

Todos los conejos fueron sacrificados a los 30 días de inoculación. Al examen macroscópico, solamente el conejo N° 3 presentaba nódulos blanquecinos en uno de los lóbulos hepáticos, que el examen histológico mostró deberse a infección por *Eimeria stiedæ*. Al examen microscópico, el conejo N° 1 presentó pequeñas infiltraciones renales; congestión pulmonar con zonas hemorrágicas e hiperpigmentadas; infiltración linfocitaria con zonas hemorrágicas en el miocardio e infiltración perivascular en el hígado. El conejo N° 2 mostró ligera congestión pulmonar y lesiones hepáticas producidas por *Eimeria stiedæ*. En ninguno de los animales hubo lesiones actinomicóticas.

LOTE II. COBAYOS N° 1, 2 y 3

Los tres cobayos fueron sacrificados a los 30 días de inoculación. Solamente el N° 2 presentó nódulos caseosos pulmonares de origen bacteriano. Al examen microscópico, el cobayo N° 1 mostró pequeña infiltración mononuclear renal. En ninguno hubo lesiones actinomicóticas.

LOTE III. RATAS N° 1, 2 y 3

Las tres ratas murieron a los 15 días de inoculación. La rata N° 1 presenta al examen macroscópico un nódulo grande, caseoso, en un lóbulo pulmonar; varios nodulillos de tamaño variado y caseosos en el hígado y además, una masa caseosa de forma irregular en la base del mismo órgano. Al examen microscópico el pulmón muestra infiltración linfocitaria, con infección bacteriana, y el hígado pequeñas zonas de necrosis con células en vías de necrobiosis. Los pulmones de las ratas N° 2 y 3 se hallan afectados por masas caseosas de origen bacteriano, y el hígado de la N° 2 presenta un quiste hialino debido a *Cysticercus fasciolaris*. Ninguna presentó lesiones actinomicóticas.

MICROMONOSPORA SP.

El cuadro 7 muestra los resultados obtenidos con esta cepa.

LOTE I. CONEJOS N° 1, 2 y 3

Todos los animales fueron sacrificados a los 30 días de inoculación; y en ninguno se encontró lesiones macroscópicas. Al examen histológico, solamente el conejo N° 1 presentó pequeños focos de infiltración linfocitaria en el pulmón.

LOTE II. COBAYOS N° 1, 2 y 3

Los tres cobayos fueron sacrificados a los 30 días de inoculación. Ninguno presentó lesiones macroscópicas ni microscópicas.

CUADRO 7

Inoculación de Micromonospora sp. en animales

Lote	Nº	Animal	Vía de inoculación	Inoculum en cc.	Resultado
I	1	Conejo	Venosa	1,00	Negativo
	2	Conejo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Conejo	Subcutánea	1,00	Negativo
II	1	Cobayo	Venosa	0,25	Negativo
	2	Cobayo	Peritoneal	2,00	Negativo
	3	Cobayo	Subcutánea	0,50	Negativo
III	1	Rata	Venosa	0,25	Negativo
	2	Rata	Peritoneal	2,00	Sospechoso
	3	Rata	Subcutánea	0,50	Negativo

LOTE III. RATAS Nº 1, 2 y 3

Las ratas Nº 1 y 2 fueron sacrificadas a los 30 días de inoculación; la tercera murió a los 15 días. En las Nº 1 y 3, el pulmón presentó nódulos caseosos debidos a lesiones bacterianas; la Nº 3 también presentó infección bacteriana en el hígado. Los órganos de la rata Nº 2 estaban aparentemente sanos; sin embargo, al examen microscópico, se vio masas purulentas endobronquiales, lesiones bacterianas y áreas de esclerosis pulmonares. En el hígado se notó la presencia de pequeñas aglomeraciones de células en vías de necrobiosis. En ninguna rata se encontró lesiones actinomicóticas.

DISCUSION

Analizando los resultados obtenidos en la inoculación de animales de laboratorio, podemos considerar que, algunos de ellos están de acuerdo con los diversos autores, como son los resultados positivos en la inoculación de *Nocardia asteroides* por vía venosa, y los negativos en la inoculación de la especie *maduræ* y *Actinomyces paraguayensis*, pero difieren con aquellos que afirman obtener resultados positivos al inocular *N. asteroides* por las vías peritoneal y subcutánea, y resultados negativos con *Nocardia brasiliensis* utilizando cualquiera de las vías ya mencionadas. Creemos que tal divergencia de resultados sólo es posible explicar

considerando que las cepas empleadas por los distintos autores posean una marcada diferencia en cuanto a su virulencia y que debemos tomar también en consideración la susceptibilidad de los animales utilizados.

Como vimos en uno de los trabajos consultados de inoculabilidad (GORDON y HAGAN (11) una de las cepas de *N. asteroides* aislada del suelo presentó alta virulencia para conejos, siendo inocua para los cobayos. También es sabido que algunas especies saprofíticas pueden llegar a ser patógenas para animales de laboratorio, como hizo notar Brumpt. De nuestros resultados se desprende que *N. asteroides* tiene una marcada patogenicidad especialmente para conejos y cobayos, utilizando la vía venosa, y que *N. brasiliensis* es grandemente patógena para ratas, empleando la misma vía. Podemos afirmar también que la mayoría de las lesiones de importancia que encontramos, fueron en gran parte producidas por invasión intensa del hongo, siendo esta la causa de muerte y no como señalan algunos autores, que más que a infección activa se debe la muerte a sustancias de origen tóxico. Claro que esto último sobre todo en hígado lo pudimos comprobar por la observación de algunas áreas de necrosis, pero no es fundamental y las principales lesiones se deben a presencia de abundante micelio distribuido irregularmente o formando granos constituidos por una trama filamentosamente densa.

La inoculación por vías venosa, peritoneal y subcutánea en conejos, cobayos y ratas de la especie *maduræ* dio resultado negativo. La inoculación por vías venosa, peritoneal y subcutánea de la especie *pelletieri* en conejos, cobayos y ratas, nos dio únicamente un resultado sospechoso en el conejo inoculado con 1 cc. por vía endovenosa. Los resultados obtenidos con la inoculación de la cepa *Streptomyces griseus* por vías venosa, peritoneal y subcutánea en conejos, cobayos y ratas, fueron negativos. Los resultados obtenidos con la inoculación de *Actinomyces paraguayensis* por vías peritoneal y subcutánea en conejos, cobayos y ratas fueron negativos, mientras fueron sospechosos los de los animales inoculados por vía venosa.

Los resultados obtenidos inoculando la cepa *Micromonospora* sp. por vías venosa, peritoneal y subcutánea en conejos y cobayos fueron negativos, resultando únicamente sospechoso el de la inoculación peritoneal de 2cc. en rata.

RESUMEN

Se lleva a cabo la inoculación de las siguientes cepas de actinomicetes: *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, especies *maduræ* y *pelletieri*, *S. griseus*, *A. paraguayensis* y *Micromonospora* sp. en conejos, cobayos y ratas, utilizando para cada lote de animales las vías venosas, peritoneal y subcutánea. Se sacrifican aquellos animales que han sobrevivido a la inoculación a los 30 días, y se estudian macroscópicamente y microscópicamente las siguientes vísceras: riñones, pulmones, corazón, hígado y bazo. De los resultados obtenidos podemos concluir los siguientes puntos;

1. Que la cepa empleada de *Nocardia asteroides* se mostró patógena solamente para los conejos y cobayos, por vía venosa, y que las inoculaciones hechas por vías peritoneal y subcutánea en estos animales y en ratas nos dieron resultados negativos.
2. Que la cepa empleada de *Nocardia brasiliensis* es grandemente patógena únicamente para la rata y por vía venosa; las inoculaciones hechas por las vías peritoneal y subcutánea dieron resultados negativos. Los conejos y cobayos no fueron susceptibles a esta cepa por ninguna de las tres vías usadas (venosa, peritoneal y subcutánea).
3. Que la especie *maduræ* no es patógena para ninguno de los animales utilizados, por ninguna de las tres vías usadas (venosa, peritoneal y subcutánea).
4. Que la especie *pelletieri* dio únicamente un resultado sospechoso en el conejo inoculado con 1 cc. por vía venosa, siendo los demás resultados negativos.
5. Que la cepa empleada de *Streptomyces griseus* no es patógena para ninguno de los animales utilizados, por ninguna de las tres vías usadas (venosa, peritoneal y subcutánea).
6. Que la cepa empleada de *Actinomyces paraguayensis* dio resultado sospechoso en los animales inoculados por la vía venosa, siendo negativos los demás.
7. Que la cepa empleada de *Micromonospora sp.* dio únicamente un resultado sospechoso en la rata inoculada con 2 cc. por vía peritoneal, siendo los demás resultados negativos.

SUMMARY

Experimental inoculation was carried out on rabbits, guinea pigs and rats, of the following strains of actinomycetes: *Nocardia asteroides*, *N. brasiliensis*, species *maduræ*, species *pelletieri*, *Streptomyces griseus*, *Actinomyces paraguayensis* and *Micromonospora sp.*, using in each case venous, intraperitoneal and subcutaneous inoculation. Animals surviving inoculation 30 days were killed; macroscopic and microscopic examination was made of kidneys, lungs, heart, liver and spleen. Results may be summarized as follows:

1. The strain used of *Nocardia asteroides* was pathogenic only on rabbits and guinea pigs; intraperitoneal and subcutaneous inoculations were ineffective in these animals, and all inoculations on rats.
2. The strain used of *Nocardia brasiliensis* is strongly pathogenic only for rats in venous inoculation; intraperitoneal and subcutaneous inoculations were

negative. Rabbits and guinea pigs were resistant to this strain in all forms of inoculations.

3. Species *maduræ* is not pathogenic on any of the animals used and in any of three forms of inoculation.
4. Species *pelletieri* gave only one dubious infection on the rabbit inoculated venously with 1 cc., all other results being negative.
5. The strain used of *Streptomyces griseus* is not pathogenic on any of the animals used and in any of the three forms of inoculation.
6. The strain used of *Actinomyces paraguayensis* gave dubious indications of infection in venous inoculation on all three animals; intraperitoneal and subcutaneous inoculations were negative.
7. The strain used of *Micromonospora sp.* gave only one dubious infection on the rat given an intraperitoneal inoculation of 2 cc.; all others inoculations were negative.

RIASSUNTO

L'A. inocula con le ceppe di actinomiceti seguenti: *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, specie *maduræ*, *pelletieri*, *S. griseus*, *A. paraguayensis* e *Micromonospora sp.*, conigli, cavie e topi, usando per ogni gruppo di animali la via endovenosa, peritoneale e sottocutanea. Gli animali sopravvissuti all' inoculazione si uccidono dopo 30 giorni e se ne studiano macroscopicamente e microscopicamente le seguenti viscere: reni, polmoni, cuore, fegato e milza. Dai risultati si conclude che la *Nocardia asteroides* è patogena solo per i conigli e le cavie e solamente per via endovenosa. La *Nocardia brasiliensis* è fortemente patogena per i topi unicamente per via endovenosa. La specie *Maduræ* non è patogena per nessuno degli animali sperimentati, e così pure la specie *Streptomyces griseus*. La *pelletieri* da un risultato sospetto nel coniglio inoculato per via endovenosa con 1 cc. L'*Actinomyces paraguayensis* da un risultato sospetto unicamente negli animali iniettati per via endovenosa. La ceppa di *Micromonospora sp.* da unicamente un risultato sospetto nel topo inoculato con 2 cc. per via peritoneale.

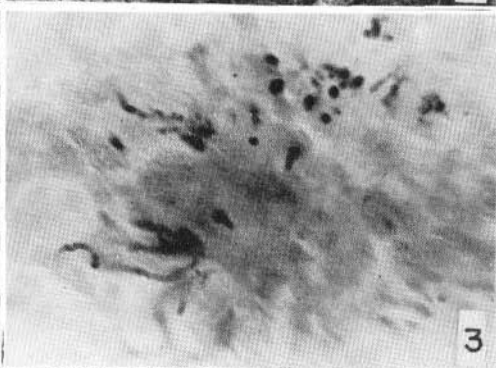
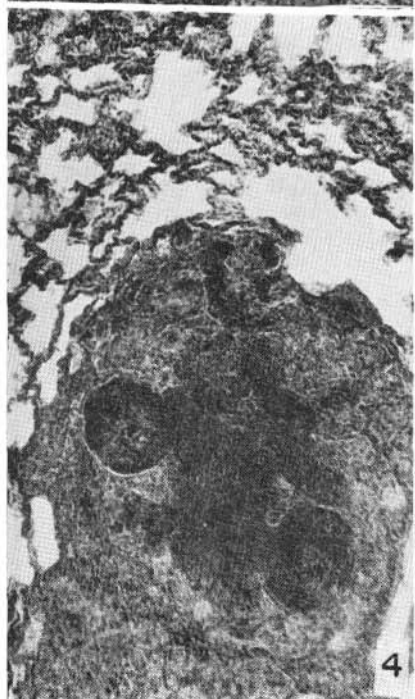
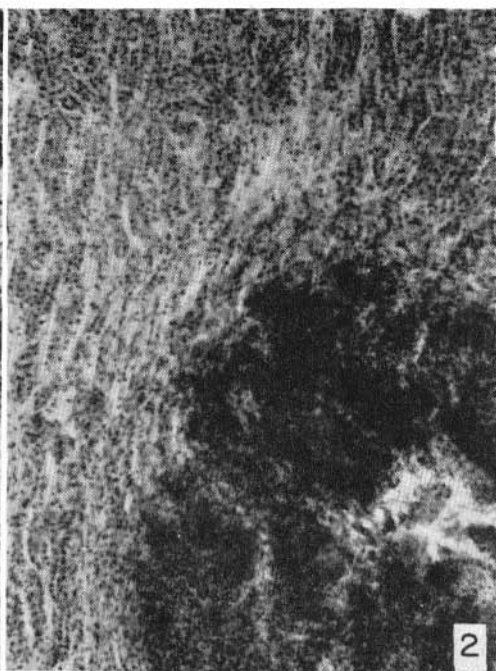
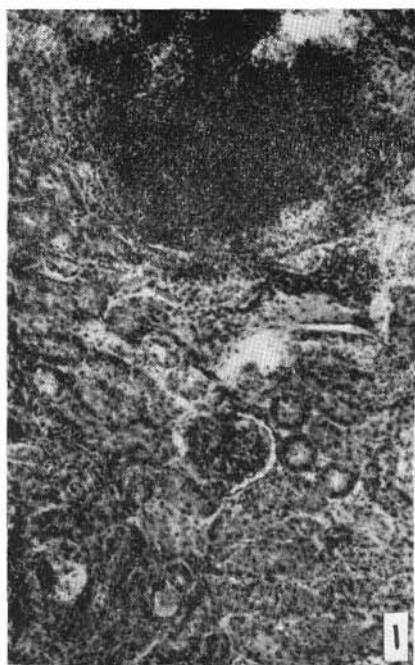
BIBLIOGRAFIA

1. ALMEIDA, F. DE
1940. Actinomicose de graos pretos. *Folia clin. biol.* 12:7
2. BARONI, E.
1928. *Actinomicosi sperimentale*. VI + 157 pp. Cappelli Ed. Bologna.
3. BISHOP, L. M. & R. FENSTERMACHER
1933. An acid-fast *Actinomyces* obtained from lesions resembling bovine tuberculosis. *Cornell Vet.*, 23:287.

4. BRETEY, J.
1933. Sur les propriétés antigens "in vivo" et "in vitro" des *Nocardia* et des *Streptotobrix* et sur la toxicité de leurs extraits. *C. R. Soc. Biol.*, 113:350.
5. CONANT, N. F. & T. ROSEBURY
1948. *The Actinomycetes*. In R. J. DUBOS, *Bacterial and Mycotic infections of man*. 576 - 587 pp. L. B. Lippincott
6. DAVIS, D. J. & O. GARCÍA
1923. Experimental study of the pathogenic acid-fast *Actinomycetes* (*Nocardia*). *Arch. Derm. Syph.*, 7:1.
7. DRAKE, C. H. & A. T. HENRICI
1943 *Nocardia asteroides*. Its pathogenicity and allergic properties. *Am. Rev. Tuberc.*, 48:184.
8. EPPINGER, H.
1891. Über eine neue pathogene *Cladotrix* und eine durch vie hervorgerufene pseudotuberculose. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. path.*, 9:387 (cit. en DRAKE Y HENRICI (7)).
9. GOLDSWORTHY, N. E.
1937. Pulmonary actinomycosis caused by an acid-fast species of *Actinomyces*. *Jour. Path. Bact.*, 45:17.
10. GOMES, J. M.
1923. Nocardiose de localização rara. *Ann. paulist. Med. Cirug.*, 14:150..
11. GORDON, R. E. & W. A. HAGAN
1936. A study of some acid-fast *Actinomycetes* from soil with special reference to pathogenicity for animals. *Jour infect. Dis.*, 59:200-206.
12. HUNTEMULLER,—
1921 Streptotricheenerkrankungen. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 69:110 (cit. en DRAKE & HENRICI (7)).
13. KULIKOWSKA,—
1930. Ein Pils der Gruppe "Trichomycetes" in einen Falle von Lungenmykose. *Zbl. Bakt.* 1. Abt. 1. Orig., 117:90. (Cit. en DRAKE & HENRICI (7)).
14. LACAZ, C. S.
1945. *Contribuição para o estudo dos Actinomycetos productores de micetomas*. Tesis Fac. Med. Univ. São Paulo, Brasil.
15. LINDENBERG, A.
1909. Un nouveau mycétome. *Arch. Parasit.*, 13:265.
16. MAC CALLUM, W. G.
1902. On the life history of *Actinomyces asteroides*. *Zbl. Bakt.*, 1. Abt. 1, Orig., 31:529-547.

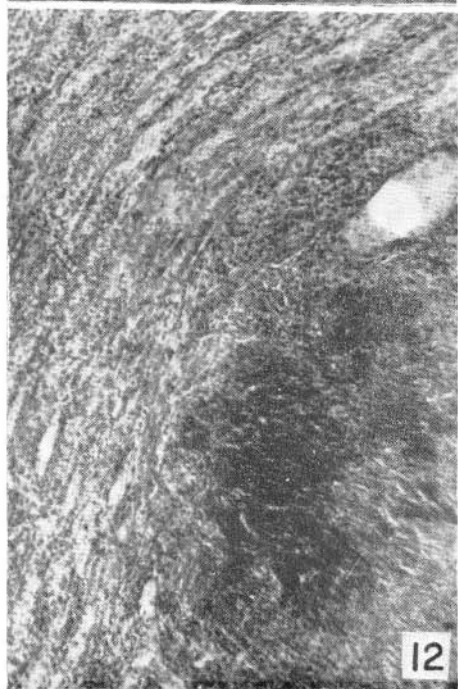
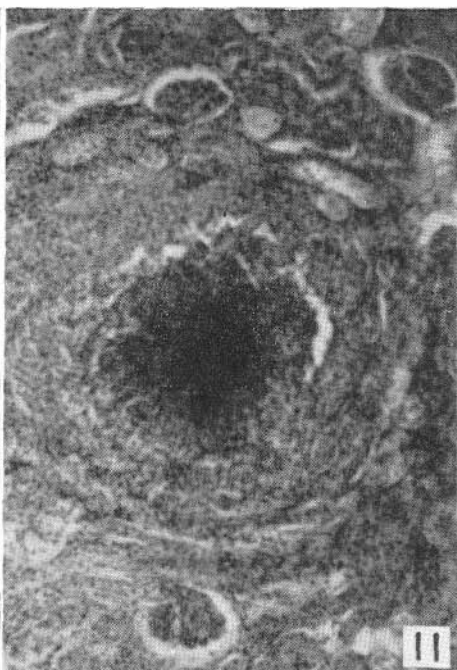
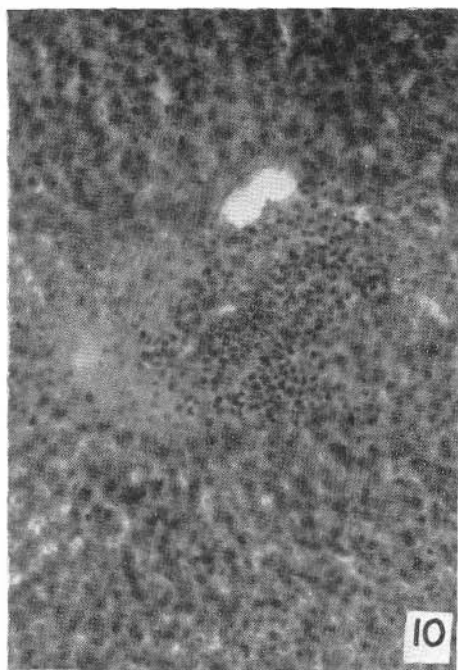
17. NAKAYAMA, H.
1906. Impfversuche mit *Aktinomyces asteroides* Eppinger an Meerschweinchen zugleich ein Beitr. z. Frage der Uberempfindlichkeit. *Arch of Hyg.*, 58:207.
Cit. en DRAKE & HENRICI (7).
18. NEGRONI, P.
1930. *Actinomyces* y actinomicosis experimental. *Rev. Soc. argent. Biol.*, 6:539.
19. REENSTIerna, J.
1927. Reproduction expérimentale du mycétome chez le lapin. *Bull Inst. Pasteur*, 25:131.
20. TOPEY, W. W. C., G. S. WILSON & A. A. MILES
1949. *Bacteriología e Inmunidad*. Trad. española de la III ed. en inglés. Vol. II. VIII + 959 — 2087 pp. Salvat. Ed. Madrid.
21. TUCKER, F. C. & E. F. HIRSCH
1949. Nocardiosis, with report of three cases of actinomycosis due to *N. asteroides*. *Jour. inf. Dis.*, 85: 72.
22. VINCENT, M. H.
1894. Etude sur le parasite du "Pie de Madura". *Ann Inst. Pasteur*, 8 me. année, Mars. N° 3.

- Fig. 1: *Riñón*. Granuloma presente en la zona córtica que se colorea intensamente con hematoxilina. Nótase la reacción linfomonohistiocitaria que rodea el granuloma. (Hematox-eosina 100 X).
- Fig. 2: *Riñón*. Microabsceso localizado en la zona medular del órgano. Alrededor del mismo se aprecia, con menor evidencia, la presencia de elementos linfocitarios, plasma-células e histiocitos. (Hematox-eosina 100 X).
- Fig. 3: *Riñón*. Se observan los filamentos micelianos de *N. asteroides* algunos largos y ramificados, siendo otros de aspecto redondo o ligeramente ovalados por estar cortados a través. (Gram 900 X).
- Fig. 4: *Pulmón*. Presencia de un gran nódulo granulomatoso con zona central necrótica y rodeado de elementos celulares de tipo linfomonocitario. No hay reacción conjuntiva en la periferia del nódulo. (Hematox-eosina 100 X).
- Fig. 5: *Pulmón*. Obsérvese tres filamentos que encontramos en la periferia de uno de los granulomas. (Gram 900 X).

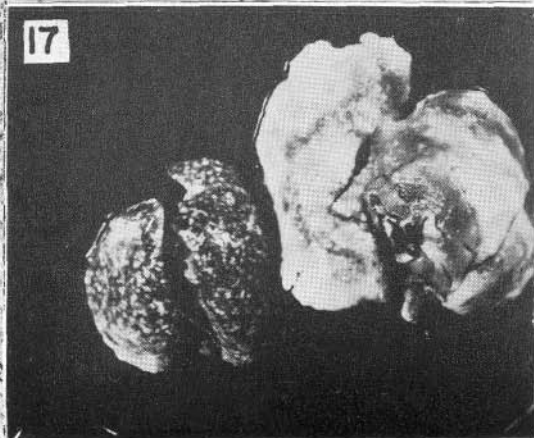
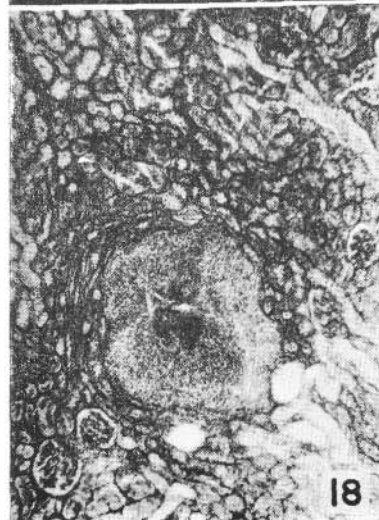
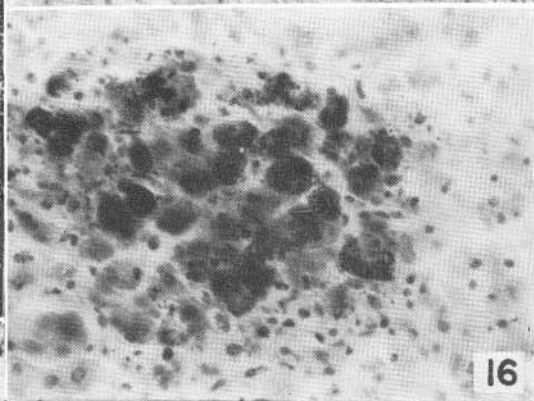
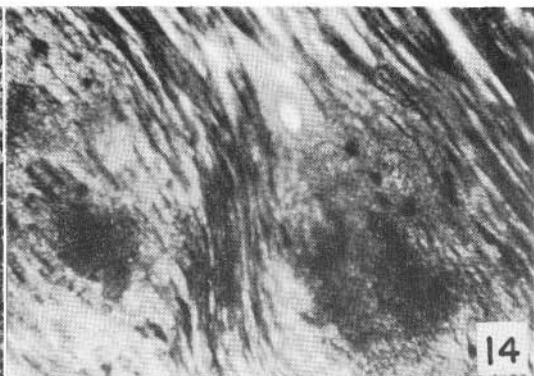
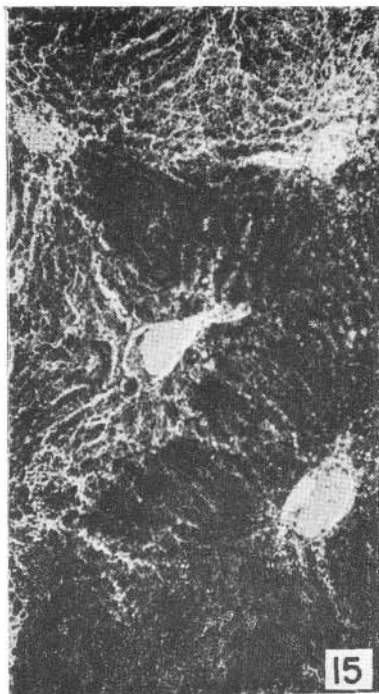


- Fig. 6: *Pulmón*. En el centro de un microabsceso se ha notado la presencia de esta forma asteroide. Obsérvese la gran cantidad de filamentos microfónicos rodeando la parte central del grano actinomicótico. (Gram 400 X).
- Fig. 7: *Corazón*. Granuloma localizado entre las fibras musculares. Zona central levemente necrótica. Rodea el granuloma una reacción típica linfomonocitaria. (Hematox-eosina 100 X).
- Fig. 8: *Hígado*. Presencia de un nódulo rodeado por una reacción granulomatosa. La estructura del órgano está totalmente alterada. (Hematox-eosina 100 X).
- Fig. 9: *Hígado*. Nódulo que hacía prominencia en la cápsula de Glisson. Nótese la gran cantidad de linfocitos y la gruesa cápsula de tejido fibroso que rodea al microabsceso. (Hematox-eosina 100 X).

- Fig. 10: *Hígado*. Aspecto de la infiltración linfocitaria. (Hematox-eosina 400 X).
- Fig. 11: *Riñón*. Nódulo localizado en la región cortical. Todavía no encontramos necrosis central pero sí vemos la presencia de una reacción perinodular de tipo linfomonocitario. (Hematox-eosina 100 X).
- Fig. 12: *Riñón*. Nódulo localizado en la región medular; en su parte central empieza a notarse la necrosis, escasa es la reacción linfomonocitaria. (Hematox-eosina 100 X)
- Fig. 13: *Pulmón*. Presencia de extensa infiltración pulmonar que altera en parte la estructura normal del órgano. (Hematox-eosina 100 X).



- Fig. 14: *Corazón*. Presencia de dos microabscesos que distienden las fibras musculares y tienen pequeñas zonas de necrosis. (Carbonato de plata amoniacal en frío 100 X).
- Fig. 15: *Hígado*. Nótese la marcada necrosis del órgano. (Hematox-eosina 100 X).
- Fig. 16: *Hígado*. Gran cantidad de linfocitos, polimorfonucleares, células plasmáticas y monocitos, invadiendo los hepatocitos en necrobiosis. (Hematox-eosina 400 X).
- Fig. 17: *Pulmón e Hígado*. Obsérvese en ambos órganos la presencia de pequeños nódulos blanquecinos parecidos a las lesiones miliare.
- Fig. 18: *Riñón*. Microabsceso cuya parte central presenta una pequeña área de necrosis. Rodeando ésta tenemos gran cantidad de células linfoplasmocitarias, epitelioídes, histiocitarias y más afuera tejido conjuntivo dando al conjunto un aspecto seudotumoral. (Carbonato de plata amoniacal en frío 100 X).



- Fig. 19: *Riñón*. Detalle de la Fig. 18. (Carbonato de plata amoniacal en frío 400 X).
- Fig. 20: *Riñón*. Microabsceso encontrado en la zona cortical del órgano; nótese periféricamente una cierta disposición radial que da la impresión de ser mazas actinomicósicas. (Hematox-eosina 400 X).
- Fig. 21: *Pulmón*. Aspecto que presenta uno de los granos actinomicósicos con su fuerte reacción celular. (Hematox-eosina 400 X).
- Fig. 22: *Pulmón*. Microabsceso con su parte central ocupada por un grano actinomicósico. (Carbonato de plata amoniacal en frío 100 X).
- Fig. 23: *Pulmón*. Presencia de un microabsceso con un grano actinomicósico central y clara infiltración linfocitaria perialveolar. (Carbonato de plata amoniacal en frío 100 X).
- Fig. 24: *Pulmón*. Aspecto de los filamentos de *N. brasiliensis*. Nótese algunos de mayor grosor, cortos y otros largos y ramificados. (Gram 900 X).
- Fig. 25: *Pulmón*. Aspecto radiado de uno de los granos actinomicósicos observados. La parte central más oscura se presentó de color rojo intenso y el resto de color azul pálido. (Gram. 100 X).
- Fig. 26: *Pulmón*. Grano actinomicósico. Obsérvese la posición radial de los filamentos micelianos. (Carbonato de plata amoniacal en frío 400 X).

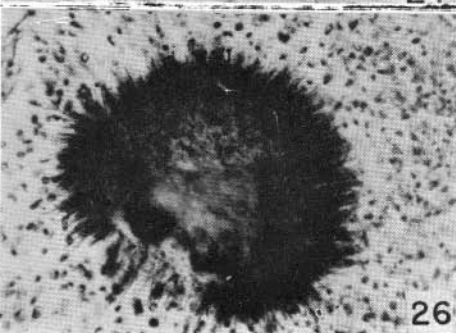
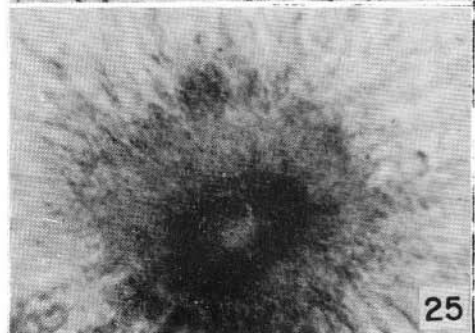
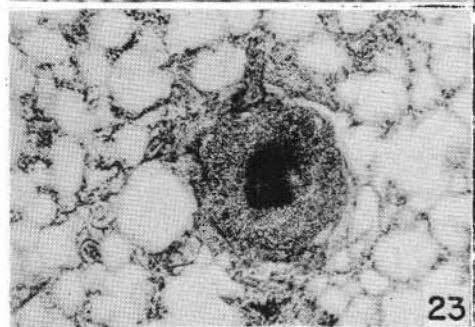
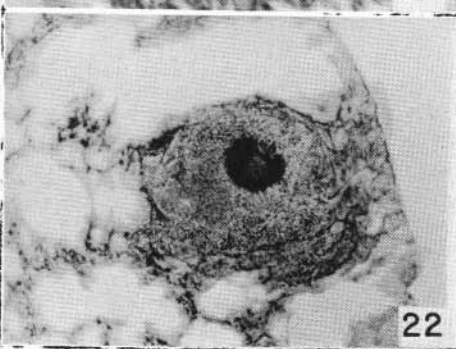
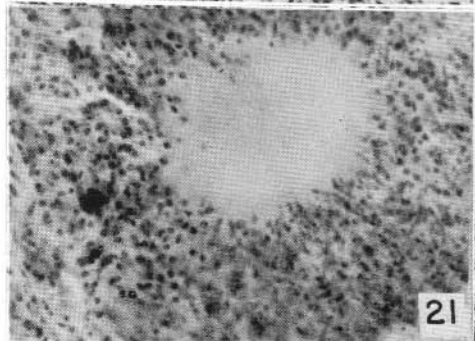
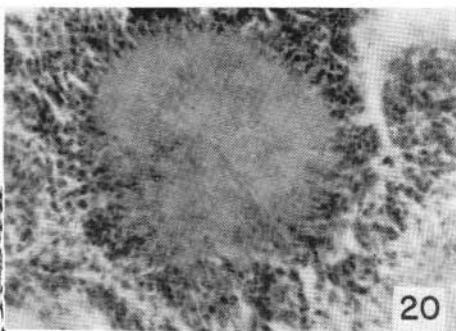
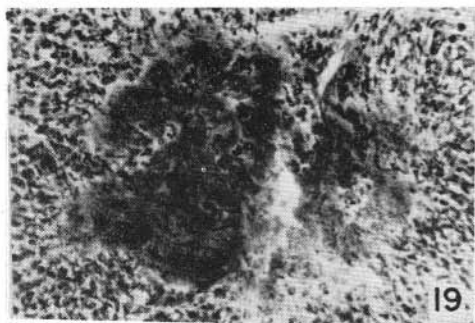


Fig. 27: *Pulmón*. Nótese la forma radiada del grano actinomicósico, además es evidente la reacción linfomonocitaria, histioide y proliferativa. (Carbonato de plata amoniacal en frío 250 X).

Fig. 28: *Corazón*: Rodeando el pequeño grano actinomicósico se observan elementos linfomonocitarios, plasmacélulas, histiocitos. (Tricrómico de Masson 250 X).

Fig. 29: *Higado*. Grano actinomicósico con su parte central más oscura y filamentosa. Rodeando al grano encontramos los mismos elementos celulares ya mencionados. (Carbonato de plata amoniacal en frío 400 X).

Fig. 30: *Higado*. Pequeño grano actinomicósico constituido en su mayoría por típicos filamentos micelianos. (Gram 900 X).

Fig. 31: *Higado*. Filamento largo y sinuoso Gram positivo de *N. brasiliensis*. (Gram 900 X).

Fig. 32: *Higado*. Tres filamentos granulados Gram positivos de *N. brasiliensis*. (Gram 900 X).

Fig. 33: *Bazo*. Grano actinomicósico de gran tamaño, bordes irregulares, rodeado por una gran infiltración linfomonocitaria, células plasmáticas e histiocitos. (Hematox-eosina 400 X).

