

STUDIES ON Q FEVER IN PANAMA¹

By

ENID C. DE RODANICHE AND ARCADIO RODANICHE

(Received for publication August 26th, 1948)

Since its first recognition as a clinical entity by Derrick (1) in Australia in 1935, Q fever has been shown to exist in widely separated sections of the world. In the United States the first naturally contracted case was reported by Hesdorffer and Duffalo (2) in 1941, although the etiological agent had been isolated previously from ticks by Davis and Cox (3) in 1938 and demonstrated by Dyer (4) to be the cause of a laboratory infection. Subsequently, spontaneous epidemics among meat handlers were described in Texas in 1946 by Irons, Topping and Shepard (5) and in Chicago in 1947 by Shepard (6). During the late world war this disease caused severe outbreaks among troops stationed in the Mediterranean area (7, 8) where it is apparently endemic. Recently, outbreaks, serologically diagnosed, have been described in Switzerland by Gsell (9). In 1946 Cheney and Geib (10) reported the first case on the Isthmus of Panama in an American soldier stationed for one year in the Canal Zone, and the present authors (11) one year later identified the first case in a native Panamanian.

We became interested in 1947 in investigating the possible etiological role of Q fever in the numerous cases of fever of undetermined origin and of atypical pneumonia observed in Panama. Applebaum and Shrager (12) in 1945 classified 71 per cent of a group of 500 cases

of primary pneumonia hospitalized in the Canal Zone as atypical. However, they made no etiological studies. We wished to attempt isolation of the etiological agent and to perform serological examinations in suitable patients. The cooperation of the medical staff of the Santo Tomas Hospital in the City of Panama was solicited. Unfortunately, the number of cases referred to us for examination by the various medical services of the hospital was small. In some instances the patient was referred only after acute symptoms had subsided and in others the patient was dismissed immediately upon defervescence without providing opportunity to obtain convalescent serum.

Where obtainable, citrated acute-phase blood was inoculated intraperitoneally in paired adult male guinea pigs for possible isolation of *Rickettsia burneti*. Temperatures were taken once daily before feeding at approximately 9 A.M. A temperature of 103.4 F or higher was considered febrile, although normal animals rarely exceeded 102.6 at this hour.

The complement-fixation test, according to the method described by Bengtson (13), was employed routinely for the serological studies. Antigen was prepared according to the method (method I, fraction D) described by Topping (14). The Italian strain of *R. burneti* received through the courtesy of Dr. Robert Huebner of the United States Public Health Service in April, 1947, was employed for routine production of antigen because it exhibits a heavier growth in chick embryo and a higher

¹From the Department of Public Health and Santo Tomas Hospital, Panama, R. P., and Gorgas Memorial Laboratory, Panama, R. P.

degree of antigenicity than the strain (J. D.) isolated by us locally.

A total of 26 patients was studied. These included 17 cases of atypical

pneumonia classified on the basis of clinical symptoms, roentgenological studies, failure to find significant respiratory pathogens in smears or cultures of

TABLE 1

Complement-fixation reactions and attempted rickettsial isolations in selected patients

Case no.	Clinical diagnosis	Serological study of acute-phase serum		Serological study of convalescent serum		Isolation of rickettsia
		No. days after onset when bled	Titer	No. days after delerescence when bled	Titer	
1	Q fever	11	1 in 64	30 and 60	1 in 512	Yes
2	Fever undet. origin	13	Negative	5	Negative	No
3	Atypical pneumonia	6	Negative	8	Negative	No
4	Infectious hepatitis	20	1 in 128	—*	—	No
5	Atypical pneumonia	7	Negative	2	Negative	No
6	Atypical pneumonia	—	—	3	Negative	—
7	Atypical pneumonia	7	Negative	1	Negative	No
8	Fever undet. origin, latent syphilis	18	Negative	25	Negative	No
9	Fever undet. origin	25	Negative	—	—	No
10	Atypical pneumonia	3	Negative	2	Negative	No
11	Atypical pneumonia	22	Negative	—	—	No
12	Atypical pneumonia	—	—	30	Negative	—
13	Atypical pneumonia	—	—	14	Negative	—
14	Atypical pneumonia	—	—	1	Negative	—
15	Fever undet. origin	8	Negative	3	Negative	No
16	Atypical pneumonia	5	Negative	1	Negative	No
17	Q fever	—	—	18 and 25	1 in 128 and 1 in 1,024	—
18	Fever undet. origin	6	Negative	2	Negative	No
19	Atypical pneumonia	10	Negative	—	—	No
20	Primary atypical pneumonia	6	Negative	7	Negative	No
21	Fever undet. origin	—	—	14	Negative	—
22	Atypical pneumonia	—	—	7	1 in 8	—
23	Atypical pneumonia	—	—	30	Negative	—
24	Atypical pneumonia	—	—	30	Negative	—
25	Fever undet. origin	15	1 in 8	2	1 in 8	No
26	Atypical pneumonia	—	—	10	Negative	—
27	Murine typhus	16	Negative	—	—	—
28	Murine typhus	4	Negative	2	Negative	—
29†	Murine typhus	6	Negative	3	Negative	—

* — indicates no test was performed.

† A strain of *R. mooseri* was isolated from the blood of this patient.

the sputum, leucocyte count within normal limits and failure to respond to the usual therapy; one case of primary atypical pneumonia with rising titer of cold agglutinins in the serum; 7 cases of fever of undetermined origin and one case ultimately diagnosed as infectious hepatitis. Three cases of murine typhus were also examined to determine whether there might be any serological cross reaction. Results are presented in table 1. Only 3 of these patients revealed any significant complement-fixing titer in their sera. Patient no. 1, besides showing a rising titer of antibodies during convalescence, also yielded a strain of *Rickettsia burneti* which we have designated the J. D. strain. Unfortunately, patient no. 17 was not referred to the junior author until after defervescence. Only limited clinical data are available for this patient. The increase in titer of the serum during the convalescent stage, however, leaves no doubt as to the diagnosis. Patient no. 4, who gave a positive titer of 1 in 128 on the twentieth day of fever, presented clinical symptoms compatible with a diagnosis of infectious hepatitis. Unfortunately, this patient was dismissed before a second sample of blood was obtained and could not be contacted again. It is, therefore, uncertain whether the positive titer resulted from a past or present infection with Q fever or whether it represented a totally nonspecific reaction. Wertman (15) has noted false-positive serological reactions to Q fever in syphilitic patients. It should prove of interest, therefore, to determine if such reactions occur in infectious jaundice. No significant titer of complement-fixing antibodies against Q fever was obtained in 3 murine typhus sera. This result is in accordance with the findings of Bengtson (13) and others.

Patient no. 1

J. D., 33-year-old male Panamanian salesman, resident during his entire life in the Republic of Panama, entered Santo Tomas Hospital on March 2nd, 1947, showing fever, anorexia and general malaise. For 6 days prior to his hospitalization he had suffered high fevers which began suddenly and recurred at irregular intervals of the day and which were preceded frequently by chills and associated with frontal headaches and generalized myalgias. He did not complain during his illness of upper respiratory tract symptoms. At the beginning of his illness he experienced semirigidity of the neck. There were no cutaneous efflorescences. Physical examination revealed crepitant râles and slight dullness in the base of the right lung with moderate splenomegaly. On March 5th, the patient produced a small amount of whitish sputum streaked with fresh blood. Bacteriological examination of this sputum failed to reveal *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* or other significant respiratory pathogens. A roentgenogram of the lung taken on March 5th showed a central pneumonic process in the right lower lobe. On March 8th a second x-ray revealed beginning resolution of the pneumonic process. His fever gradually descended from a maximum of 103.5 F on March 3rd to normal from March 9th on. A roentgenogram taken on May 9th showed the pneumonic process almost to have disappeared. Laboratory findings included leucocyte counts of 5,800, 6,800 and 8,000 on March 2nd, 4th and 6th, respectively, with an essentially normal differential count. One plus albumin and many erythrocytes were reported in the urine of March 3rd, with continued one plus albumin but diminished erythrocytes on March 4th. Smears for malaria were consistently negative, as were likewise the Weil-Felix reaction with *Proteus* OX19 and *Proteus* OK, and the Kahn reaction. Positive complement fixation was obtained in this laboratory with blood drawn on March 5th, April 8th and May 9th. Dr. Huebner of the National Institute of Health kindly examined blood samples submitted to him for confirmation of our findings and reported titers of 1 in 64 for serum drawn on March 6th and of 1 in 512 or higher for sera drawn on April 8th and May 9th.

Isolation of *Rickettsia burneti*

The etiological agent was isolated from blood drawn on March 5th and 6th by intraperitoneal inoculation of guinea pigs and has been maintained since that time by continuous passage in these animals and occasional passage in yolk sac of chick embryos. It produces fever of 103.5 to 106 F for 2 to 6 days in guinea pigs inoculated intraperitoneally or subcutaneously after an incubation period of 3 to 12 days. Slight loss of weight, inappetence and ruffling of the fur may occur. Macroscopic testicular reactions are not observed. The majority of animals recover, but some may die either during the acute phase of the illness or after a period of apparent recuperation. The latter usually show respiratory distress, or occasionally nervous symptoms such as circling, tremors and opisthotonos. Mortality was higher (30 per cent) and nervous symptoms more prominent during the earlier passages. Continued passage apparently has diminished the virulence for guinea pigs as recent passages have given a mortality of only about 10 per cent.

Animals dying or sacrificed during the acute phase show consistently great enlargement and friability of the spleen, slight inguinal adenopathy and enlargement of the liver with discrete macroscopic patches of subcapsular necrosis. Focal necrosis of the liver is found in the guinea pig in tsutsugamushi disease (16) but this is the first time it has been reported in Q fever, thus constituting a definite strain difference. Congestion of the meninges with occasional meningeal hemorrhages is observed in animals showing neurological symptoms. Pulmonary lesions may be noted during the acute phase but are more prominent in the chronic phase of the illness.

Animals dying within 31 days after defervescence usually show atrophy of the spleen and testes, disappearance of the polar testicular fat, traces of scarring in the liver and pulmonary lesions varying from congestion and patchy hemorrhagic pneumonia to consolidations at times involving more than one half of one lobe.

Typical rickettsia have never been observed in contact or impression smears of the various organs of guinea pigs infected with homologous blood. However, after inoculation with infective yolk sac they are abundantly present in intracellular and extracellular position in smears of the spleen, tunica vaginalis and peritoneal fluid, and in lesser quantities in smears of the brain, lung, liver and kidney. Inoculation with yolk-sac suspensions produces a severe disease with a mortality rate of 100 per cent.

The rickettsia were readily adapted to growth in yolk sac of developing chick embryos, where they exhibit typical morphology but show a tendency to grow in agglomerations as contrasted with the Italian strain where growth is more diffuse and abundant. Death of the embryo usually occurs in 3 days.

This strain gives perfect cross-immunity with the Italian strain and shows neutralization, agglutination and complement fixation (see table 1) in the presence of positive Q fever sera, though in lower titer than the Italian strain. In this connection we may note that Topping and co-workers (17) have noted a higher antigenicity for the Italian and Balkan grippe strains of *R. burneti* than for the American and Panamanian strains. There are no significant cross-serological reactions between the J. D. strain of Q fever and a strain of *Rickettsia mooseri* isolated locally from a patient with murine typhus (18).

Patient no. 17

This patient was referred to us during convalescence. The following clinical data were available. M. U., a 75-year-old Panamanian teacher, entered the Santo Tomas Hospital on April 9th with complaint of fever, chills, dysuria and nausea for the preceding 8 days, which had failed to respond to treatment with sulfadiazine initiated 3 days previously. Physical examination revealed a blood pressure of 150/90, auricular fibrillation of the paroxysmic type and râles (no specification) in the bases of both lungs. No roentgenograms of the lung were made. Fever reached a peak of 103.5 F on April 10th and then diminished progressively to normal on April 12th, continuing normal until dismissal on April 30th. No cutaneous efflorescences were observed. A positive Weil-Felix reaction in titer of 1 in 80 with *Proteus* OX19 was obtained on April 10th and 14th. Other laboratory findings included leucocyte counts of 8,150 and 6,800, with normal differential on April 9th and 10th, and 3 plus albumin in the urine with granular casts, 20 to 30 leucocytes per field and occasional erythrocytes on April 9th, and one plus albumin with 15 leucocytes per field on April 11th. Smears for malaria were negative. We obtained positive complement-fixation in titer of 1 in 128 with serum drawn on April 19th and in titer of 1 in 1,024 with that drawn on April 26th. Dr. Huebner was so kind as to check the same serum samples reporting a titer of 1 in 256 for the first and a titer greater than 1 in 256 for the second.

As *Rickettsia burneti* were isolated or significant serological titers obtained in only two of 18 cases of atypical pneumonia, it is evident that Q fever does not constitute the principal cause of this syndrome in Panama. However, it does occur, apparently, with sufficient frequency to merit serious consideration in the differential diagnosis. The relation of *R. burneti* to fevers of undetermined origin demands further investigation.

Laboratory experiences with Q fever

As laboratory outbreaks of Q fever have been reported almost consistently

wherever *Rickettsia burneti* has been subjected to investigation (19-21), we pursued this study with some degree of caution. However, our confidence increased as months passed without a single laboratory case. The Gorgas Memorial Laboratory is a concrete and block structure consisting of 3 floors. It has a permanent staff of 15 persons, including Panamanian and American nationals. In addition it receives for varying periods of time visiting scientists and students seeking training in some special field. There are also a number of regular visitors with whom constant contact is maintained, as well as the usual brief visits of workmen and others. The virus studies are conducted on the ground floor laboratory. Infected animals are maintained in separate screened quarters about 15 feet distant from the main building.

Although the first strain of *R. burneti* to be studied here (J. D.) was isolated in guinea pigs in March, 1947, egg inoculations being initiated about 1 month later, no suspicious febrile illnesses were recorded among any of the personnel until February, 1948, when two employees developed mild febrile illnesses of 2-day and 5-day duration, respectively. Serological examination of the first of these (no. 6, table 2) on the second day of fever and 1 week later, when completely recovered, and attempted virus isolation yielded negative results. However, from the second (no. 3, table 2), *R. burneti* was isolated from blood drawn on the fourth day of the febrile period and a positive serology was obtained during convalescence. Details of this case are presented below.

This patient, a 31-year-old male American zoologist, engaged actively in laboratory and field investigations of malaria control in Panama, noted general malaise, debility and fever beginning February 9th, 1948. Temper-

TABLE 2
Complement-fixation reactions in laboratory personnel

Emp- poyee no.	Occupation	Health status	Serological examinations			
			Date blood drawn	Titer	Date blood drawn	Titer
1	Virologist	No signifi- cant illness	4-28-47	Negative	9-9-47	1 in 128
2	Research assistant	No signifi- cant illness	2-12-48	1 in 64	—	—
3*	Malariologist	Q fever	2-12-48	Negative	3-1-48	1 in 256
4	Dishwasher	No signifi- cant illness	3-16-48	1 in 16	—	—
5	Technician	No signifi- cant illness	3-8-48	Negative	—	—
6	Technician	Fever undet. origin	3-18-48	Negative	3-25-48	Negative
7	Animal caretaker	No signifi- cant illness	3-17-48	1 in 8	—	—
8	Animal caretaker	No signifi- cant illness	3-18-48	Negative	—	—

* A strain of *R. burneti* was isolated from this employee.

atures varied from 99 F to a peak of 101.8 F on February 10th and 11th. The fever curve showed a consistent rise in the afternoon and early evening, reaching its highest point at about 8 P.M. On February 13th, there was marked decline in temperature with normal recordings from the 14th on. Symptoms were never severe enough to cause the patient to seek medical attention and he continued in a state of semiactivity throughout the febrile period. Recuperation was rapid and complete. There were no cutaneous efflorescences. No roentgenograms or routine laboratory studies were made, with the exception of a negative Weil-Felix reaction performed with serum drawn on February 12th. A blood sample taken on February 12th was used to inoculate two guinea pigs intraperitoneally, one of which developed fever on the eleventh day after inoculation. Blood taken during the febrile stage from this animal was used to inoculate fertile 7-day-old eggs in which growth of typical rickettsia was observed. Both animals later proved refractory to inoculation with the J. D. strain of *R. burneti*. Due to the difficulty of maintenance, this strain was not studied further. Acute-phase blood fixed complement in a titer of 1 in 4 and convalescent blood drawn on March 1st in titer of 1 in 256.

The source of infection in this case can not be definitely established. This research worker spends some time each week in active field work and has frequently removed engorged seed ticks from his person. Thus, it can not be ascertained whether infection was contracted in the laboratory or in nature. In August, 1944, one month after his arrival on the Isthmus, he suffered a febrile illness of 3-week duration for which he was hospitalized in the Canal Zone. Roentgenological evidence of atypical pneumonia was obtained although chest signs and symptoms were minimal. The etiological agent was never identified. He also suffered brief febrile illnesses in 1945 and 1946. There is no evidence to indicate the possible role of Q fever in any of these previous illnesses.

Complement-fixation reactions were performed from time to time with the serum of such of the laboratory person-

nel as showed willingness to submit to blood drawing. Results of these tests appear in table 2. The relatively high proportion of positive reactors among the laboratory personnel is of interest. Of especial interest are the results recorded for employee no. 1, engaged in conduct of the rickettsial investigations, who performed all animal and egg inoculations, animal autopsies and preparation of antigens. Blood drawn on April 28th, 1947, one month after the initiation of studies of Q fever in the guinea pig, gave a negative serological reaction, whereas that drawn in September, 1947, was positive in a titer of 1 in 128. This individual suffered no febrile illness whatsoever during the interval and therefore evidently had contracted a subclinical infection. Employee no. 2 also gave a positive reaction in a titer of 1 in 64 with serum drawn on February 2nd, 1948. She had been engaged for the previous 6 months assisting in the conduct of experimental work in the virus laboratory. No previous examination of her blood had been made. She had suffered no febrile illness during this period, but had been immunized to Rocky Mountain spotted fever in the spring of 1942 when a student at the University of Montana. Employees no. 4 and no. 7, who showed low grade titers, were engaged as dishwasher and animal caretaker, respectively. They had no record of recent febrile illnesses.

Epidemiological considerations

We have been unable to identify the source of infection in the two hospitalized patients no. 1 and no. 17. Neither had any connection whatsoever with the Gorgas Memorial Laboratory, and in fact, the strain isolated from patient no. 1 was the first Q fever strain to be stud-

ied here. This patient was a traveling salesman and had repeated occasion to pass over dry, dusty roads bordered by numerous small cattle farms, but patient no. 17 resided permanently on one of the principal streets of the City of Panama which she had not left during the incubation period of the disease. Both cases occurred during the dry season when ticks are most prevalent. However, neither had noted any tick bites. Although several species of ticks have now been identified as vectors of Q fever, patients frequently give histories without reference to contact with these arthropods. The various laboratory outbreaks, as well as the experiences of Robbins and co-workers (22) in Italy, seem to point to a dust-borne infection. Derrick (23) has summarized evidence indicating that infection in man is incurred by inhalation of dried tick feces deposited on cattle hairs. In this connection we may note that cattle are transported in open trucks through the streets of Panama to the slaughterhouse located in the center of the city. We have found the tick, *Amblyomma cajennense*, which commonly attacks cattle among other hosts, including man, in Panama to be a laboratory vector. Thus, conditions seem favorable for transmission by the method suggested by Derrick.

In view of the experiences of other investigators working with *Rickettsia burneti*, our failure to observe any laboratory outbreak is interesting. All possible aseptic precautions are observed in the handling of infectious material here. However, the elaborate facilities for the protection of the personnel of the National Institute of Health, facilities far beyond the means of this laboratory, have failed to prevent a second outbreak there (24). Our relative freedom from laboratory cases possibly

may be explained by a greater degree of resistance in the local population, by the greater ventilation possible in a tropical climate or by the absence of some unknown vector.

Our identification of two cases of Q fever in permanently resident Panamanians indicates that this disease is endemic here, and should be given serious consideration in the diagnosis of the atypical pneumonias. However, it is evidently not the principal cause of this syndrome in this area. Its role in fevers of undetermined origin and mild influenza-like infections demands further investigation. The strain of *R. burneti* isolated from patient no. 1 differs in certain minor characteristics from other known strains. Especially notable is the consistent production of discrete areas of subcapsular necrosis in the liver of the guinea pig.

SUMMARY

In a study of 26 cases of atypical pneumonia and fever of undetermined origin in Panama, two were identified as Q fever. From one of these a strain of *Rickettsia burneti* was isolated.

A case possibly contracted in the laboratory and a subclinical infection are described.

REFERENCES

- Derrick, E. H. Q fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigations. *Med. Jour. Australia*, 1937, 2: 281.
- Hesdorffer, M. B., and Duffalo, J. A. American Q fever; report of a probable case. *Jour. Amer. Med. Ass'n*, 1941, 116: 1901.
- Davis, G. E., and Cox, H. R. A. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. I. Isolation from *Dermacentor andersoni*, reactions in animals and filtration experiments. *Pub. Health Rep.*, 1938, 53: 2259.
- Dyer, R. E. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. IV. Human infection. *Pub. Health Rep.*, 1938, 53: 2277.
- Irons, J. V., Topping, N. H., and Shepard, C. C. Outbreak of Q fever in the United States. *Pub. Health Rep.*, 1946, 61: 784.
- Shepard, C. C. An outbreak of Q fever in a Chicago packing house. *Amer. Jour. Hyg.*, 1947, 46: 185.
- Robbins, F. C., and Ragan, C. A. Q fever in the Mediterranean area: report of its occurrence in Allied troops. I. Clinical features of the disease. *Amer. Jour. Hyg.*, 1946, 44: 6.
- Feinstein, M., Yesner, R., and Marks, J. L. Epidemics of Q fever among troops returning from Italy in the spring of 1945. I. Clinical aspects of the epidemic at Camp Patrick Henry, Virginia. *Amer. Jour. Hyg.*, 1946, 44: 72.
- Gsell, O. Q-fever (Queenslandfieber) in der Schweiz (endemische Pneumonien durch *Rickettsia burneti*). *Schweiz. Med. Wehnschr.*, 1948, 78: 1-8.
- Cheney, G., and Geib, W. A. The identification of Q fever in Panama. *Amer. Jour. Hyg.*, 1946, 44: 158.
- Rodaniche, E., and Rodaniche, A. Q fever. Report of a case and study of the etiologic agent. *Arch. Hosp. Santo Tomas*, 1947, 2: 327.
- Applebaum, I. L., and Shrager, J. The pneumonias in Panama. A study of 500 consecutive cases. *Amer. Jour. Trop. Med.*, 1945, 25: 423.
- Bengtson, I. Complement-fixation in endemic typhus fever. *Pub. Health Rep.*, 1941, 56: 649.
- Topping, N. H., and Shepard, C. C. The preparation of antigens from yolk sacs infected with rickettsia. *Pub. Health Rep.*, 1946, 61: 701.
- Wertman, K. Non-specific complement-fixing antigen in embryonic egg tissues. *Jour. Lab. and Clin. Med.*, 1945, 30: 112.
- Settle, E. B., Pinkerton, H., and Corbett, A. J. A pathologic study of tsutsugamushi disease (scrub typhus) with notes on clinicopathologic correlation. *Jour. Lab. and Clin. Med.*, 1945, 30: 639.

17. Topping, N. H., Shepard, C. C., and Huebner, R. J. Q fever: an immunological comparison of strains. *Amer. Jour. Hyg.*, 1946, *44*: 173.
18. Rodaniche, E. Cross-immune reactions between Panamanian strains of Q fever and endemic typhus. *Amer. Jour. Trop. Med.*, 1948, *28*: 683.
19. Hornibrook, J. W., and Nelson, K. R. An institutional outbreak of pneumonitis. I. Epidemiological and clinical studies. *Pub. Health Rep.*, 1940, *55*: 1936.
20. Robbins, F. C., and Rustigian, R. Q fever in the Mediterranean area. IV. A laboratory outbreak. *Amer. Jour. Hyg.*, 1946, *44*: 64.
21. Commission on Acute Respiratory Diseases, Fort Bragg, N. C. A laboratory outbreak of Q fever caused by the Balkan grippe strain of *Rickettsia burneti*. *Amer. Jour. Hyg.*, 1946, *44*: 123.
22. Robbins, F. C., Ross, L. G., and Warner, F. B. Q fever in the Mediterranean area: report of its occurrence in Allied troops. II. Epidemiology. *Amer. Jour. Hyg.*, 1946, *44*: 23.
23. Derrick, E. H. Epidemiology of Q fever. *Amer. Jour. Hyg.*, 1944, *43*: 357.
24. Spicknall, C. G., Huebner, R. J., Finger, J. A., and Blocker, W. P. Report of an outbreak of Q fever at the National Institute of Health. I. Clinical features. *Ann. Int. Med.*, 1947, *27*: 28.

FIEBRE "Q"

REPORTE DE UN CASO Y ESTUDIO DEL AGENTE ETIOLOGICO



ENID C. DE RODANICHE, PH. D.
Jefe del Laboratorio de Salud Pública.

ARCADIO RODANICHE, M. D.
Residente en Medicina Interna, Hospital Santo Tomás.



Reimpreso de Archivos del Hospital Santo Tomás
Julio a Diciembre 1947, Vol. II, pp. 327-348

IMPRENTA NACIONAL — ORDEN 1264 — 5-6-43

Panamá, Rep. de Panamá

FIEBRE "Q"

REPORTE DE UN CASO Y ESTUDIO DEL AGENTE ETIOLOGICO

ENID C. DE RODANICHE, PH. D.

Jefe del Laboratorio de Salud Pública.

ARCADIO RODANICHE, M. D.

Residente en Medicina Interna, Hospital Santo Tomás.

La fiebre "Q" fué descrita por primera vez como una entidad clínica por Derrick en 1937 (1). Los primeros casos de esta enfermedad fueron observados por él en 1935 en Queenslandia, Australia (de donde proviene el nombre abreviado de fiebre "Q") y se caracterizaban por un comienzo brusco con fiebre de 1 a 3 semanas de duración, cefalea, malestar general, anorexia y dolor de las extremidades y espalda. La mayoría de estos casos eran empleados de lecherías y manipuladores de carne. Patología pulmonar pasó desapercibida debido a que los signos y síntomas pulmonares no eran prominentes y a que no se tomaron radiografías pulmonares de rutina. Eflorescencias cutáneas ocurrían con extremada rareza y la reacción de Weil-Felix resultaba siempre negativa. El agente etiológico fué luego aislado por Burnet y Freeman en 1937 (2) y se comprobó ser una rickettsia. Derrick (3) más tarde propuso el nombre de *Rickettsia burneti* para el viro de la fiebre "Q" australiana. Independientemente en 1938 Davis y Cox (4) aislaron del *Dermacentor andersoni* un agente filtrable capaz de producir fiebre "Q" en el cobayo. Cox (5) describió la enfermedad en este animal y reportó el agente etiológico como una rickettsia que ocurre en los tejidos animales como parásito intra- y extracelular que crece artificialmente en el cultivo de tejidos de Maitland modificado. Tanto la nínfa como el adulto de *Dermacentor andersoni* fueron probados capaces de transmitir la rickettsia y se demostró que el viro pasa de una generación de garrapatas a otra mediante sus

Expresamos agradecimiento al Dr. Herbert Clark, Director del Gorgas Memorial Laboratory por haber puesto a nuestra disposición el equipo y las facilidades amplias de esa institución.

Agradecemos a los Drs. Juan M. Herrera y Carlos Calero, su invaluable asistencia en la toma de las microfotografías aquí reproducidas.

huevos (6). La primera descripción de un caso en el hombre en los EE. UU. la debemos a Dyer (7) cuyo paciente, un miembro del National Institute of Health de ese país, desarrolló el síndrome de la fiebre "Q" ya descrito, después de manipular cobayos infectados y cultivos de rickettsia en embrión de pollo. El virus fué aislado de su sangre mediante la inoculación de animales. Se comprobó que cobayos inmunes a la cepa de la fiebre "Q" australiana (*Rickettsia burneti*) eran completamente protegidos contra esta nueva rickettsia. Esta fué la primera indicación de parentesco entre las fiebres australiana y americana. El nombre *Rickettsia diapórica* (del griego que significa "habilidad de pasar al través de") fué sugerido por Cox (8) en 1939 para la cepa americana. Cox opinó que este organismo pertenecía al grupo de las rickettsias debido a sus características morfológicas, de teñidos y de cultivo, aunque difiere de las otras en la gran facilidad con que es filtrada y en su inability de estimular la producción de anticuerpos contra el grupo Proteus OX. Burnet y Freeman (9) y Dyer (10) han verificado la perfecta inmunidad cruzada entre *R. diapórica* y *R. burneti*. Sin embargo, pequeñas diferencias han sido notadas, a saber, que la cepa americana produce enfermedad más severa en el cobayo y es fácilmente demostrable en los frotis de tejidos de este animal, mientras que la cepa australiana produce enfermedad más benigna en el cobayo y el virus no puede ser demostrado en frotis de los tejidos.

Evidencia de la existencia de casos esporádicos de esta enfermedad en el hombre en varias partes de los EE. UU. fué obtenida por Cox en 1940 (11) quien aisló el agente etiológico o probó la existencia de anticuerpos en 19 de 72 muestras de sangre enviadas a su laboratorio por varios médicos. También en 1940 Hornibrook (12), Dyer (13) y Lillie (14) y sus colaboradores describieron un brote de fiebre "Q" entre los miembros del National Institute of Health en Washington, D.C. que afectó 15 de los 153 empleados. A estos investigadores pertenece el crédito de haber llamado la atención a la existencia de patología pulmonar en la presencia de signos y síntomas pulmonares insignificantes. Estos llamados brotes de laboratorio han sido reportados casi consistentemente cuandoquiera que investigadores se han dedicado al estudio de la fiebre "Q" (12, 18, 27). Y es sólo recientemente que epidemias naturales han sido reconocidas fuera de Australia como lo prueban los excelentes reportes del Cuerpo Médico de la Armada de los EE. UU. en colaboración con el Army Medical School y el National Institute of Health, acerca de brotes epidémicos entre las fuerzas armadas en el Mediterráneo, especialmente Italia, Córcega y Grecia (15-21), y más recientemente aún, el brote epidémico que afectó 55 manipuladores de carne y empleados de la zaurda de Amarillo, Texas (22-25).

En 1946, Cheney y Geib (26) describieron un caso esporádico de fiebre "Q" en un soldado norteamericano acantonado en la Zona del Canal durante un año, el primero identificado en esta área. A nuestro saber, ningún otro caso ha sido descrito en Panamá. Consideramos por consiguiente de interés presentar un caso de fiebre "Q" identificado como tal al iniciar estudio etiológico de las neumonías atípicas aquí en Panamá. De este paciente, José D., ha sido aislada una rickettsia, la cual, después de ser sometida a considerable estudio nos parece diferir en varios detalles de los organismos de fiebre "Q" reportados hasta la fecha.

REPORTE DE CASO

José D., varón, de 33 años de edad, trigueño, distribuidor de billetes de lotería en el interior, ha residido en la República de Panamá toda su vida.

Dolencia principal: Fiebre, malestar general, anorexia.

Enfermedad actual: El 2 de Marzo de 1947, día de su hospitalización, hacía ya 6 días que este paciente sufría fiebres altas, iniciadas bruscamente, que recurrían a intervalos irregulares del día precedidas irregularmente por escalofríos y asociadas de cefalea frontal, mialgias generalizadas, malestar general y anorexia. En los comienzos de su enfermedad experimentó semi-rigidez de la nuca. El paciente no da historia de eflorescencias cutáneas.

Historia de Familia: Vive con su esposa y 5 hijos, todos en buen estado de salud. No hay historia de tuberculosis en la familia.

Exámen Físico: Fiebre de 103.5°F., P. A. 100/70. Se auscultaron rales crepitantes y se percibió leve mate en la base del pulmón derecho. Se encontró moderada esplenomegalia, piel seca, calurosa y limpia.

Curso y Progreso: Antes de su hospitalización este paciente había recibido quinina intramuscular por varios días sin obtener alivio alguno. El tratamiento en este hospital fue esencialmente sintomático y de soporte. Sulfonamidas y penicilina no alteran el curso de la enfermedad (20). El 5 de Marzo arrancó esputos blancos cruzados por estrías de sangre fresca. Estos esputos resultaron negativos por bacilos de tuberculosis y su cultivo mostró sólo la presencia de flora bacterina característica de las vías respiratorias altas. Radiografía pulmonar de Marzo 5 reveló: "Proceso neumónico central en el aspecto interno del lóbulo inferior derecho".

Radiografía del 8 de Marzo muestra "proceso neumónico en resolución". Su fiebre descendió gradualmente de un máximo de 103.5°F el día 3 de Marzo a temperatura normal del 9 de Marzo en adelante. Se le dió de alta el 11 del mismo mes. Otra radiografía tomada el 9 de Mayo revela que "el proceso neumónico ha desaparecido casi totalmente". Se tomó sangre venosa para inoculación de animales y estudio serológico, los días 5, 6 y 7 de Marzo, 8 de Abril y 9 de Mayo.

Laboratorio:

Marzo 2 y 3: Placas por malaria negativas.

Marzo 2: GB 5,800 N 74% L 18% M 8%.

Marzo 3: Orina: muchos eritrocitos, albúmina +, azúcar +.

Marzo 4: Orina: pocos eritrocitos, albúmina +
GB 6,800 N 78% L 18% M 2% E 2%
GR 4,250,000 Hb. 85%.

Marzo 6: GB 8,050 N 79% L 18% M 3%.

Marzo 5 y Abril 8: Reacciones de Weil-Felix con Proteus OX 19, O Kingsbury y OX 2 resultaron negativas hasta en las diluciones más bajas—de 1-20.

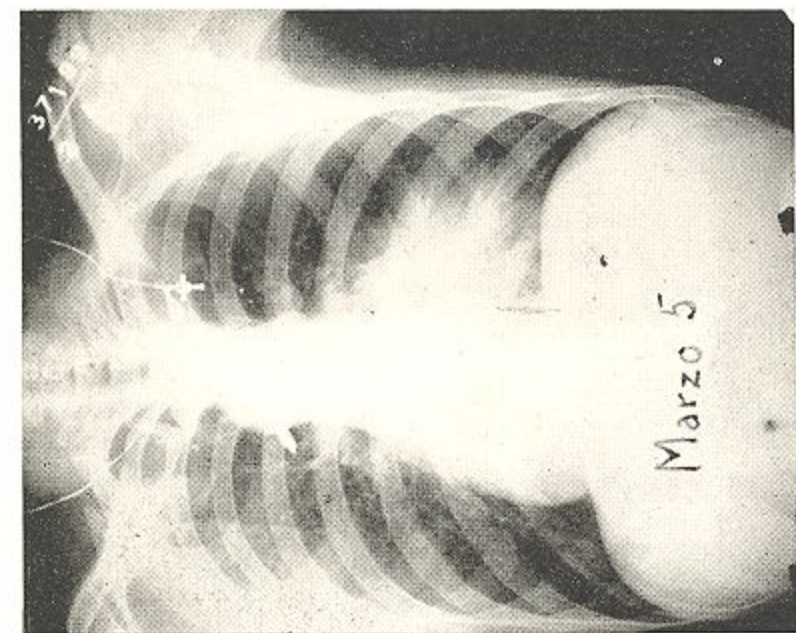


FIGURA No. 1.

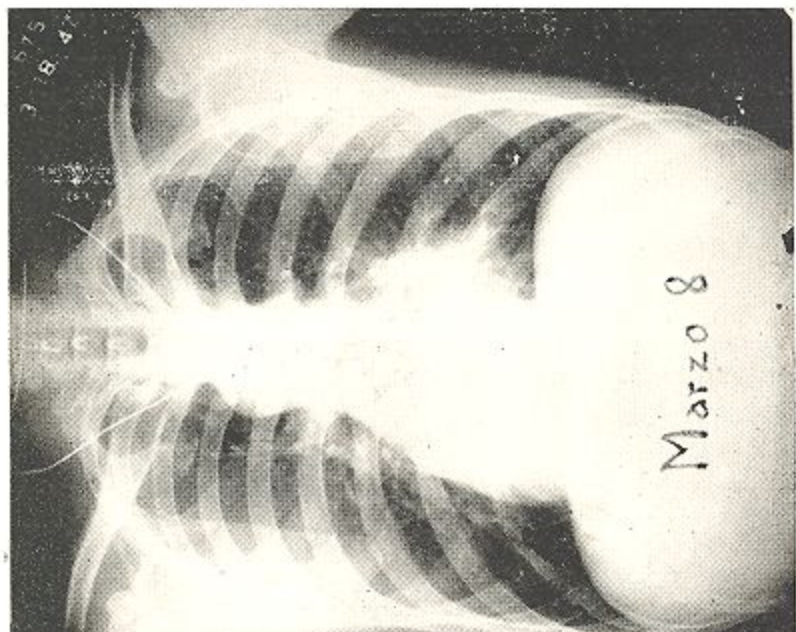
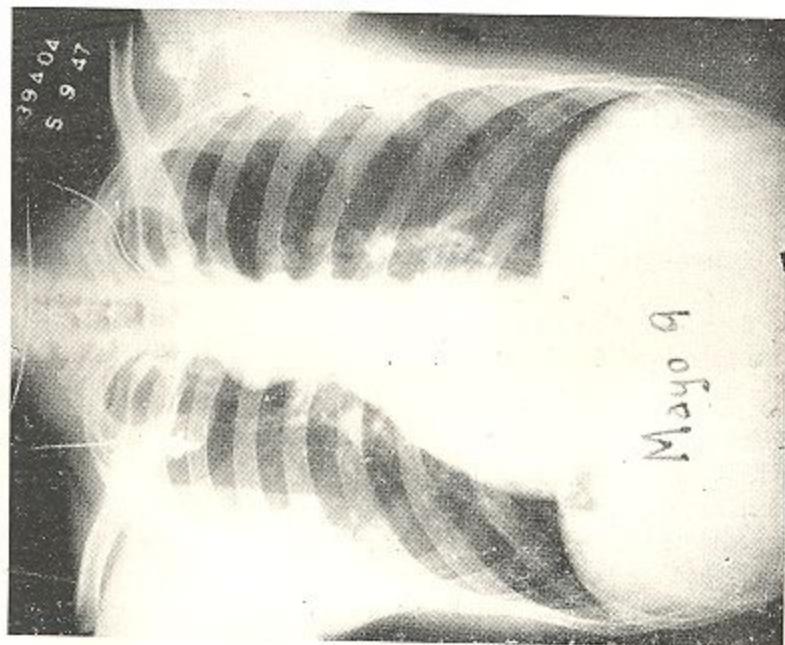


FIGURA No. 2.



FIGURAS 1, 2 y 3

RADIOGRAFIAS PULMONARES MOSTRANDO EL PROGRESO DE LA LESION DE INFILTRACION PULMONAR DE TIPO BRONQUIAL Y PERIBRONQUIAL.

FIGURA No. 3.

Diagnóstico Diferencial. En el diagnóstico diferencial de la fiebre "Q" han de ser consideradas las enfermedades caracterizadas por dos síndromes: I. fiebres altas, a veces de iniciación brusca con leucopenia o cuenta leucocitaria entre límites normales, calofríos de incidencia irregular, mialgia y cefalea; y II. las afecciones que añaden al cuadro anterior hallazgos de neumonía atípica sin síntomas de las vías respiratorias altas.

Bajo el grupo I hay que diferenciar malaria, las fiebres del grupo tifoidea-paratifoidea y brucelosis. En la diferenciación de las enfermedades a rickettsias recurrimos a las pruebas de Weil-Felix, de aglutinación y fijación de complemento, y la presencia de exantemas característicos. Dengue presenta leucopenia con reducción de polimorfonucleares, curva térmica en forma de silla de montar y exantema característico. La fiebre pappataci o de 3 días es una afección breve con bradicardia y cuenta leucocitaria similar al dengue.

Bajo el grupo II hay que diferenciar las llamadas neumonías primarias atípicas cuyo agente etiológico es desconocido pero que son siempre iniciadas por afecciones de las vías respiratorias altas y desarrollan en su curso aglutininas del frío en un 30 a 90% de los casos. Luego las neumonías atípicas debidas a agentes etiológicos conocidos, tales como la neumonía al viro de la influenza que también está acompañada de síntomas de las vías respiratorias altas y para la cual existen pruebas serológicas específicas. Psittacosis y "ornithosis" ofrecen historia de contacto con los agentes portadores, el loro o la paloma respectivamente y sus viros se aíslan tanto de la sangre como del esputo del paciente. Neumonía a *Coccidioides immitis* ha sido raramente identificada fuera de los confines del Valle de San Joaquín, E.E. UU., y su factor etiológico puede ser aislado del esputo, y para más identificación hay pruebas serológicas. Por último se deben tener presente las neumonías de etiología bacteriana que presentan leucocitosis, agente etiológico en el esputo y para las cuales existen recursos terapéuticos efectivos.

El diagnóstico final de la fiebre "Q" se basa sin embargo en el aislamiento de la rickettsia o en la prueba de la presencia de anticuerpos en la sangre del paciente.

EPIDEMIOLOGIA

La fuente de infección en este caso es desconocida. El paciente no da historia de contacto con ganado ni de picaduras por garrapatas. Su familia se ha mantenido en estado de buena salud antes, durante y después de su enfermedad.

La epidemiología de la fiebre "Q" ha sido siempre un enigma en la mayoría de los brotes epidémicos recordados. A pesar de que la garrapata lleva naturalmente consigo la infección, los pacientes dan frecuentemente historia sin referencia a la picadura de estos artrópodos. Y aunque algunas epidemias, especialmente en Australia y la de Tejas (22) han afectado a vaqueros y manipuladores de carne, en otros, esta relación no ha sido establecida. En los varios brotes de laboratorio y en el área mediterránea la evidencia parece sugerir una infección transmitida por el polvo. En este respecto puede considerarse significativo que nuestro paciente adquirió la infección

en el medio de la estación seca cuando el polvo es un factor importante en el Interior. Derrick (28) presenta evidencia de que en Australia el "bandicoot" y el ganado vacuno sirven como hiesped "reservoir" y la garrapata, *Haemaphysalis humerosa*, como vector, siendo la manera de transmisión la inhalación de las heces de la garrapata secas sobre la piel del ganado.

ESTUDIOS ETIOLOGICOS

El 5 de Marzo de 1947, el octavo día de fiebre de José D., 5 cc. de sangre venosa fueron obtenidos para estudio de laboratorio. Fué retirado el suero para estudio serológico y el coágulo triturado con 4 cc. de salina fisiológica neutral. Después de la sedimentación de las partículas groseras, 2.5 cc. del líquido sobrenadante fueron inyectados intraperitonealmente a dos cobayos normales, N° 1 y 2. Como se temió que esta pequeña cantidad de inóculo no fuese suficiente para establecer infección, una segunda muestra de sangre citratada obtenida el siguiente día, Marzo 6, fué inyectada intraperitonealmente a un tercer cobayo, N° 3. Los tres animales desarrollaron temperaturas de 104°F o más, el 10°, 11° y 12° días después de inoculación, respectivamente. El cobayo N° 1 fué sacrificado el primer día de fiebre. Mostraba hígado moscado, bazo grande y friable; las otras vísceras estaban aparentemente normales. Un extracto de secciones de hígado y bazo en salina al 10% fué usado para subinoculaciones. Cuatro cc. de sangre fueron obtenidos mediante punción al corazón del cobayo N° 3 el primer día de fiebre y usados para inoculación. Este cobayo N° 3 mantuvo temperatura elevada por 3 días y recuperó. Aún goza de aparente buena salud 3 meses después de su inoculación. El cobayo N° 2 después de 4 días de fiebre de 103.4 a 104.0°F tuvo un descenso de temperatura a 98.4°F en el 5° día o sean 15 días después de inoculación. Se observó entonces su estado de marcado decaimiento con pérdida de 15% de peso, pelo erizado y síntomas nerviosos tales como temblores, ataxia, andar en círculos y saltos mortales. Poco después cayó postrado y murió exhibiendo respiración difícil y entrecortada. Examen post-mortem inmediato reveló bazo grande y friable, hígado moscado, liso, congestionado, punteado por áreas de necrosis superficial. El pulmón presentaba varias áreas de congestión y hemorragia. Se observó también leve adenopatía inguinal y congestión meníngea. No se notaron cambios macroscópicos en las otras vísceras inclusive testes y túnica vaginalis.

LA ENFERMEDAD EN EL COBAYO

Este viro ha sido mantenido hasta la fecha mediante 18 pasajes sucesivos en cobayos por medio de inoculación intraperitoneal de sangre de corazón citratada obtenida durante los períodos febriles o por medio de extractos de varios órganos (hígado bazo, pulmón, cerebro) obtenidos de animales sacrificados durante accesos febriles o después de varios días de apirexia. Ningún animal inoculado ha dejado de desarrollar reacción febril. Después del primer pasaje el período de incubación bajó a 3 días y ha permanecido entre 3 y 5 días en los pasajes sucesivos. La pirexia dura de 2 a 6 días y varía de 103.5° a 106.0° F. Las temperaturas se toman en la mañana de cada día.



FIGURA 4

*Bazo. Repleción de los senos con hiperplasia de elementos reticulares.
(Hematoxilina-Eosina)*

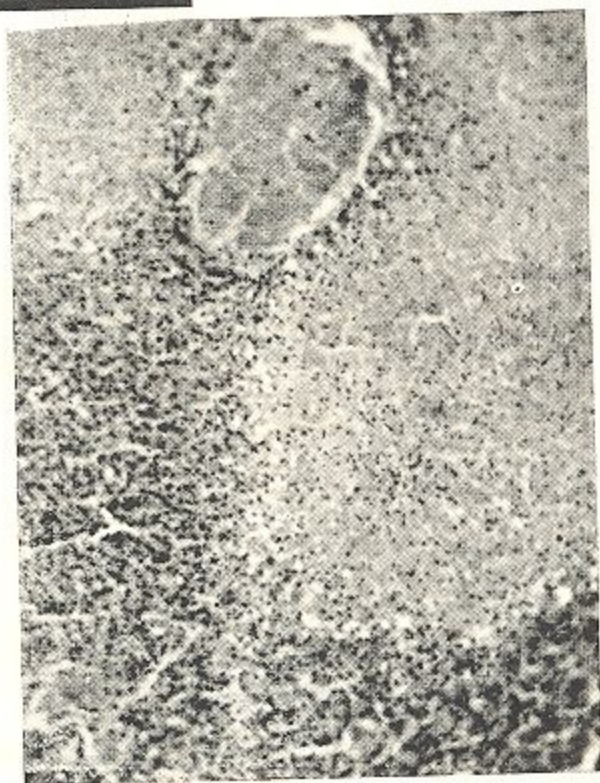


FIGURA 5.

*Hígado. Aspecto de los focos necróticos del parénquima.
(Hematoxilina-Eosina)*

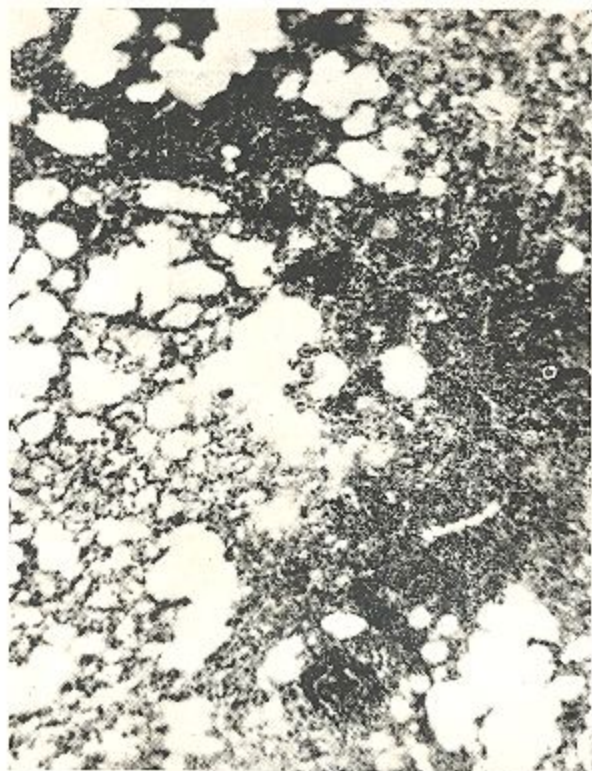


FIGURA 6

*Pulmón. Focos neumónicos con abundante exudación hemática.
(Hematoxilina-Eosina)*

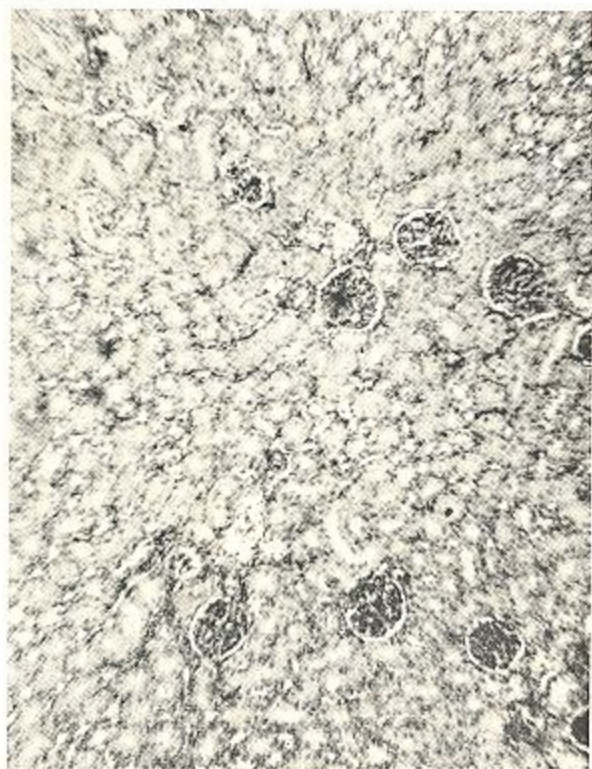


FIGURA 7.

*Riñón. Repleción de ramilletes glomerulares; moderada turbidez del epitelio tubular.
(Hematoxilina-Eosina).*

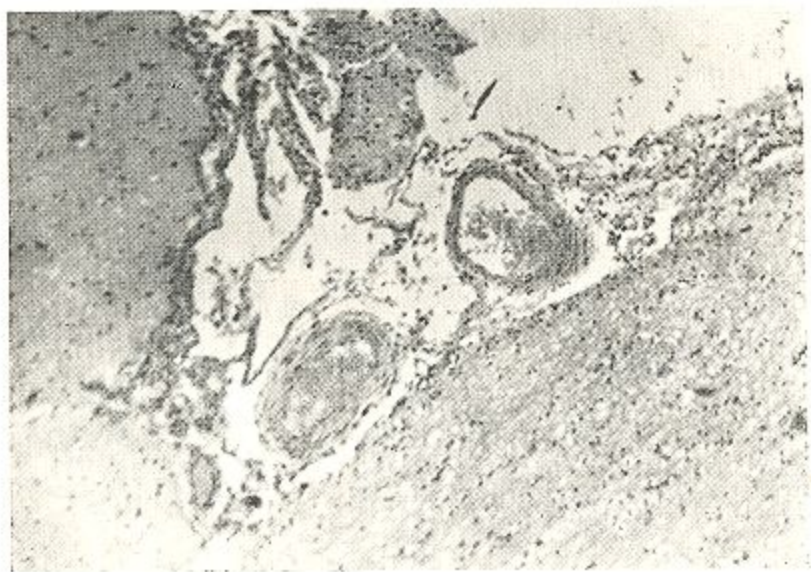


FIGURA 8.

Cerebro. Discretos infiltrados celulares y hemorragias piales.
(Hematoxilina - Eosina).

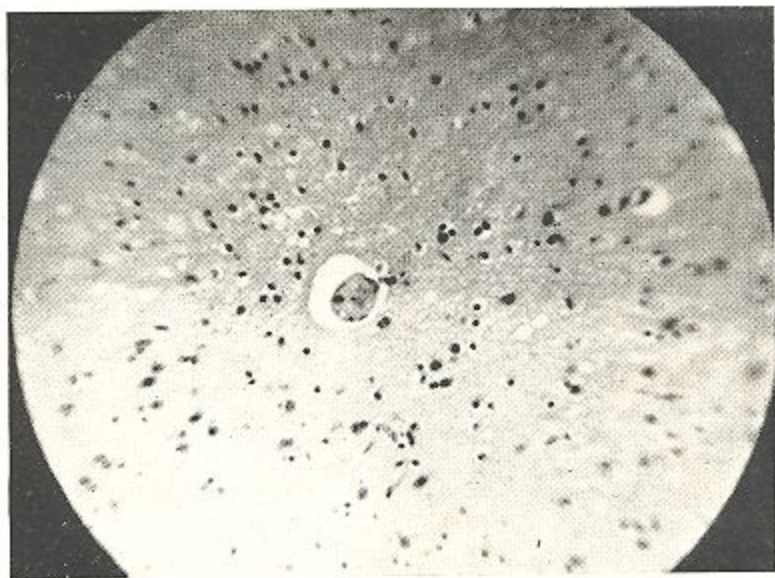


FIGURA 9.

Cerebro. Edema perivascular. (Hematoxilina-Eosina).

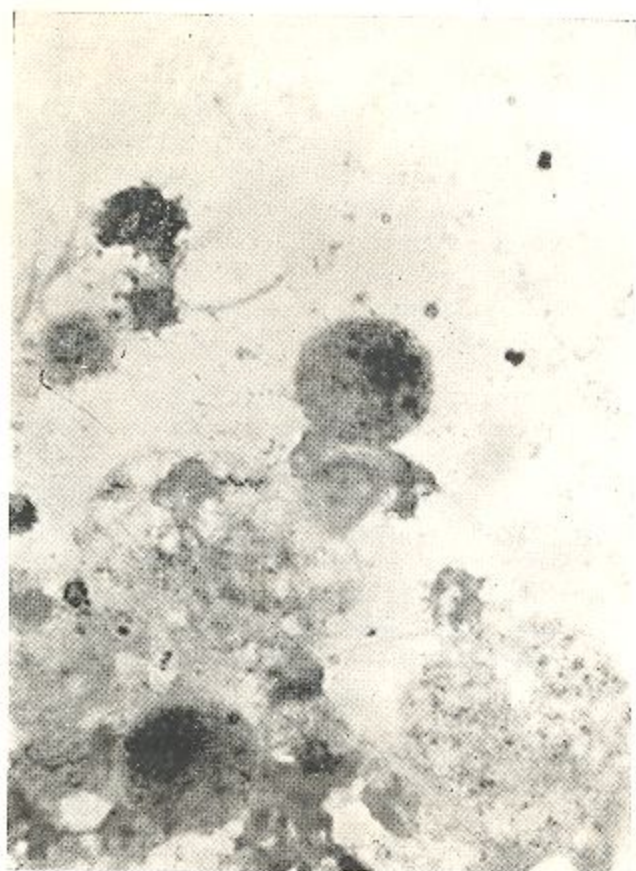


FIGURA 10.

Frotis de la túnica vaginal de cobayo mostrando rickettsias individuales y en grupos intra - y extracelulares.

(Giemsa.)

Hay por regla general pérdida de peso de 8 a 10% durante los períodos de temperatura alta. Los animales pueden recuperar completamente, pueden continuar declinando gradualmente a la muerte o después de un período aparentemente normal, pueden desarrollar inapetencia, caquexia, apatía, decaimiento, y morir. Muerte espontánea ha ocurrido en aproximadamente 30% de los animales inmediatamente después de defervescencia o hasta 31 días más tarde. La infección puede ser también establecida por la vía subcutánea. En estos casos hay pequeña prolongación del período de incubación pero sin manifestar lesión inflamatoria en el punto de inoculación subcutánea o intradérmica. En dos cobayos se observaron petequias en la túnica vaginal. De ordinario ambos testículos y las túnicas aparecen esencialmente normales. Nunca se observó lesión escrotal macroscópica. En animales sacrificados después de varios días de apirexia se observan frecuentemente de moderado a marcado oscurecimiento y reducción de la grasa polar de los testes. La autopsia de todos los animales sacrificados durante el período febril ha revelado de nuevo los cambios anatomopatológicos ya descritos en el cobayo N° 2, a saber, gran esplenomegalia y friabilidad de este órgano; hígado moscado con moderado aumento de tamaño con áreas de necrosis subcapsular y de consistencia suave; pulmones con varias áreas de congestión y hemorragia; y las meninges, por regla general, congestionadas.

Microscópicamente el hígado muestra congestión vascular, cambios celulares que avanzan de degeneración albuminoidea a necrosis del parénquima y hemorragia en estas áreas de necrosis sin evidencia de infiltración celular de carácter infeccioso. La pulpa esplénica presenta marcada congestión de sus sinusoides y se encuentra punteada de numerosos granulos dorados y amorfos de hemosiderina y numerosos nódulos integrados principalmente por endotelio hiperplástico; los cuerpos de Malpígio se presentan generalmente disminuídos de tamaño y sus centros no dan evidencia de actividad germinal. Los pulmones muestran varias áreas hemorrágicas sin infiltración polimorfonuclear. En el riñón se observa congestión vascular de los glomérulos y del resto del parénquima, degeneración turbia y pequeñas áreas discretas de necrosis sin infiltración celular de ninguna clase. En el cerebro se nota edema generalizado y en especial edema perivascular, trombosis con hemorragia bajo la pía mater. El páncreas se presenta aparentemente normal.

En animales muertos después del período febril, el cuadro patológico es variable, presentando bazo atrófico de consistencia firme, hígado aparentemente normal o con evidencias de cicatrices; el pulmón generalmente da evidencias de moderada a extensa neumonitis. Numerosos frotis teñidos por el método de Giemsa o de Macchiavello hechos de bazo, hígado, pulmón, testes, túnica, cerebro, riñón y meninges de cobayos inoculados con la sangre humana original o subinoculados con sangre y extracto de órganos de cobayos infectados han resultado consistentemente negativos por organismos morfológicamente del tipo rickettsia. Sin embargo cuerpos de inclusión tanto intra- como extracelulares y rara vez intranucleares son fácilmente demostrables en frotis hechos de bazo, hígado, y túnica de animales sacrificados o muertos durante el período activo de la enfermedad. Estos se observan como masas discretas de tamaño variable y de consistencia homogénea o moteada que tiñen de rosado a rojo con el método de Macchiavello y de azul a morado claro con el método de Giemsa.

TABLA I

Características de la Enfermedad Producida en el Cobayo por las Varias Cepas de Fiebre "Q" cuando el Inóculo es de Origen Humano o Tejido Homólogo.

Cepa	Período de incubación	No. días de fiebre	Mortalidad	Reacción local inflamatoria por inoculación cutánea	Síntomas	Patología Post-Mortem	Presencia de Rickettsias en frotis	Referencias
Australiana	2-18	4-6	0	No	Fiebre	Esplenomegalia	No	2, 10
Norte-americana	2-10	2-8	33%	Sí	Fiebre	Adenopatía inguinal. Bazo friable, grande, exudado gris. Congestión y consolidación pulmonar. Tinte "ictérico" de la grasa polar de los testes.	Rickettsias típicas intra- y extra-celulares.	4, 6, 10, 11
Italiana	5-13	1-6	Ocasional después de varios pasajes.	Sí	Fiebre, adelgazamiento, piel erizada	Bazo grande friable. Areas de congestión y consolidación pulmonar. Disminución y oscurecimiento de la grasa polar	No	17
Gripe balcánico	4-9	2-6	Frecuente después de varios pasajes	No hay datos	Fiebre	No hay esplenomegalia. Aumento de líquido seroso en cavidad pleural o peritoneal.	No	29
Panaména (C. Z.)	3-8	1-4	Ocasional.	Sí	Fiebre, Piel erizada	Granulomas abdominales en el lugar de la inoculación. Pneumonitis ocasional.	"Cuerpos de Inclusión"	26
Panaména (J. D.)	3-12	2-6	30%	No	Fiebre, piel erizada, síntomas nerviosos ocasionales	Bazo grande, friable. Congestión y necrosis superficial del hígado. Congestión y consolidación pulmonar. Disminución y oscurecimiento de la grasa polar de los testes.	"Cuerpos de Inclusión"	

Debido a que la enfermedad producida por el agente etiológico en el cobayo constituye un factor importante en la identificación de las varias cepas de fiebre "Q" presentamos en la tabla I un sumario de las características dominantes de cada una de las cepas descritas en la literatura hasta el presente. Podrá observarse que nuestra cepa difiere de todas las otras en la producción de necrosis del hígado, y edema cerebral perivascular y hemorragia meníngea con desarrollo ocasional de síntomas nerviosos poco tiempo antes de la muerte. Se asemeja a la cepa americana en la gran severidad de la enfermedad en el cobayo pero difiere de ésta en la ausencia de lesiones epidérmicas o subcutáneas después de inoculación por estas vías, y en la ausencia de las rickettsias en los frotis hechos de los tejidos del cobayo ya sea este infectado con inóculo de sangre humana o de cobayo. Sin embargo cuerpos de inclusión intracitoplásmicos y ocasionalmente extracelulares han sido observados consistentemente, y se asemejan mucho a aquellos descritos en las infecciones causadas por la gripe balcánica (29) y por la cepa panameña de Cheney y Geib (26).

Después de inocular cobayos con los cultivos del viro en membrana vitelina del embrión de pollo se pueden observar en los frotis de testes y túnica vaginal, bazo e hígado, abundantes rickettsias típicas intra- y extracelulares como descritas por Cox (5), y en cantidades más pequeñas, también en frotis hechos de pulmón, riñones y meninges. Estas se observan como organismos característicamente pleomorfos que tiñen rosado con la tinta de Macchiavello y purpúreo con Giemsa. Diminutas formas cocoides, diplococoides y bacilares predominan, pero formas filamentosas y cadenas cortas de cuerpos cocoides son frecuentes. La inoculación del cobayo con extractos de la membrana vitelina infectada resulta en gran aumento de severidad de la enfermedad con reducción del período de incubación a 1-2 días y muerte invariable dentro de 5-13 días.

LA ENFERMEDAD EN OTROS ANIMALES

El Ratón Blanco: Inoculación intraperitoneal de ratones con extractos de tejidos de cobayo infectado o de membrana vitelina no produce síntomas. Sin embargo examen de animales sacrificados de 6 a 9 días después de inoculados revela marcada esplenomegalia y moderada hepatomegalia. Cuerpos de inclusión intracitoplásmicos ~~y ocasionalmente extracelulares en la forma de grupos individuales de rickettsia~~ son observados en frotis del bazo. El agente etiológico ha sido mantenido a través de 6 pasajes en el ratón mediante inoculación intraperitoneal de extractos esplénicos. Al subinocular cobayos con extractos de los bazos de estos ratones se reproduce el síndrome típico de esta enfermedad. Seis ratones inoculados intracerebralmente con una emulsión de cerebro del cobayo N° 2 descrito previamente no desarrollaron signos de enfermedad alguna y no se observaron cambios patológicos en estos animales al ser sacrificados de 8 a 35 días después de inoculación.

La Rata Blanca: Los hallazgos en estos animales han resultado variables y serán el objeto de un reporte en el futuro. Sin embargo reacciones escrotales nunca fueron observadas.

El Conejo Blanco: Los resultados de la inoculación intraperitoneal de estos animales con sangre de cobayo infectado fueron esencialmente negativos. Esto está de acuerdo con los hallazgos de Davis y Cox (4) quienes encontraron sin embargo que a pesar de que los conejos permanecen asintomáticos pueden portar el viro en su sangre por 2 a 3 pasajes como ha sido demostrado mediante subinoculación en cobayos.

CULTIVO EN EMBRION DE POLLO

Después del octavo pasaje en cobayos la sangre infectada citratada fue usada para inocular huevos fértiles de gallina de 6 días de incubación. Se inoculó 0.5 cc. directamente a la yema del huevo de acuerdo con el método descrito por Cox (30, 31). Hasta la fecha se han hecho 11 pasajes en huevos de 6 a 9 días de incubación. En el primer pasaje cuerpos de inclusión intracitoplásmicos similares a los descritos en los tejidos de cobayos fueron observados en moderada abundancia en frotis de la membrana vitelina. Después del segundo pasaje, rickettsias intra- y extracelulares típicas fueron observadas con mayor frecuencia. Sólo ocasionalmente pudimos notar rickettsias en el embrión mismo o en la membrana corioalantóica.

FILTRABILIDAD

El agente infeccioso se filtra con facilidad al través de los filtros de Berkefeld "N" y "W" y Mandler "regular". En dos ocasiones sangre hemolizada mediante la adición de agua destilada estéril resultó infecciosa para el cobayo después de haber sido filtrada al través del Berkefeld "N" y en una ocasión después de ser filtrada al través del Mandler "regular". Similarmente, una suspensión de extracto esplénico produjo la enfermedad típica en cobayos después de ser filtrada con un Berkefeld "W". Una muestra de sangre hemolizada resultó no infecciosa después de pasar un filtro de Seitz a pesar de que una prueba de control anterior había mostrado esta sangre capaz de producir la infección. Estos hallazgos verifican las observaciones de Davis y Cox (4) acerca de la *Rickettsia* diapórica la cual fácilmente pasa los filtros Berkefeld "N" y "W" pero no pasa al través de un solo disco de Seitz.

PRUEBAS DE PROTECCION CON EL SUERO DEL PACIENTE

Suero separado de la sangre del paciente José D. el 8 de Abril, o sea 28 días después de defervescencia fué puesto a prueba por la presencia de anticuerpos neutralizantes. La técnica originalmente descrita por Dyer (7) fué seguida excepto que nuestras preparaciones permanecieron una hora en vez de media hora a la temperatura del ambiente antes de ser inoculada. La fuente del antígeno fué el suero separado de la sangre de cobayos infectados en el segundo día de fiebre.

La Tabla II muestra que el suero de José D. impartió protección completa contra las cantidades más pequeñas del antígeno; y con las cantidades mayores de antígeno prolongó el período de incubación.

TABLA II

Resultado de las Pruebas de Protección en el Cobayo, Contra la Cepa Homóloga de *Rickettsia* Mediante el Uso de Suero Convaleciente del Paciente. (*)

RESULTADOS			
Suero Convaleciente	Suero Infeccioso de Cobayo	Período de Incubación (días)	Número de Días de Fiebre
0.5 cc.	1.0 cc.	6	4
0.5 cc.	0.5 cc.	6	5
0.5 cc.	0.25 cc.	0	0
0.5 cc.	0.1 cc.	0	0
Control			
Suero Normal			
0.5 cc.	1.0 cc.	4	5
0.5 cc.	0.5 cc.	5	4
0.5 cc.	0.25 cc.	3	5
0.5 cc.	0.1 cc.	5	5

(*) Cada sistema representa un cobayo.

TABLA III

Resultado del Estudio de Inmunización Cruzada entre la Cepa Panameña JD y la Italiana.

Nº del Cobayo	Cepa Inmunizante	Cepa en Prueba	Nº de Días Después de Deferescencia antes de Ser Reinculados con la Cepa de Prueba	Período de Incubación	Número de Días de Fiebre
43	Control	JD	4	6
44	Control	JD	3	6
23	Italiana	JD	9	..	0
24	Italiana	JD	9	..	0
45	Control	JD	4	4
46	Control	JD	4	4
26	Italiana	JD	16	..	0
27	Italiana	JD	16	..	0
40	Control	Italiana	10	1
41	Control	Italiana	6	3
12	JD	Italiana	24	..	0
16	JD	Italiana	20	..	0
26	Control	Italiana	5	4
27	Control	Italiana	5	3
3	JD	Italiana	25	..	0
14	JD	Italiana	12	..	0

INMUNIZACION CRUZADA ENTRE LA CEPA PANAMEÑA JOSE D. Y LA CEPA ITALIANA

Gracias a la cortesía del Dr. Huebner del United States Public Health Service recibimos cultivos de la rickettsia de la fiebre "Q" italiana en membrana vitelina liofilizada de embrio de pollo. Con esta cepa se estableció brevemente infección en cobayos y luego se usó en pruebas de inmunidad cruzada con la cepa aquí descrita. Hacemos referencia a la Tabla III la cual mostrará que infección previa con la rickettsia italiana o la panameña (J. D.) i partió completa protección contra la cepa heteróloga al ser inoculada de 9 a 25 días después de defervescencia. Este hallazgo está en armonía con el hecho establecido de que las varias cepas de fiebre "Q" poseen similitud antigénica que imparte completa inmunidad cruzada recíproca a cobayos a pesar de las variaciones en virulencia y morfología (32, 33). Esta inmunización cruzada no existe entre fiebre "Q" y fiebre de las montañas rocosas, fiebre boutonneuse, fiebre brasilense o tifo endémico o epidémico. (11)

DISCUSION

La cepa de rickettsia aislada en el caso de fiebre "Q" aquí descrito es de interés por su habilidad de producir lesiones discretas de necrosis superficial en el hígado y ocasionalmente síntomas y patología del sistema nervioso central en cobayos. Necrosis de las células hepáticas fué descrita por Lillie y sus colaboradores (14) en un caso fatal en el hombre pero no ha sido nunca descrita en la literatura de medicina experimental. Es de interés anotar que Robbins y Ragan (15) observaron moderada rigidez nucal en varios de sus pacientes, en 3 de los cuales esta rigidez era tan acentuada que se juzgó indicado recurrir a punción lumbar. El viro de la fiebre "Q" fué aislado del fluido espinal de uno de estos casos.

La incidencia de fiebre "Q" en Panamá, es desconocida. Sin embargo en vista de la incidencia moderada de neumonías atípicas en este país parece probable que la fiebre "Q" es más común de lo que se supone. La epidemiología de la infección en esta área tanto como en otras partes del mundo es aún problema no resuelto que invita al estudio.

CONCLUSIONES

Se ha presentado la historia de un caso de fiebre "Q" en un panameño. El factor etiológico fue aislado e identificado mediante su patogenicidad en animales experimentales, su morfología, cultivo en la membrana vitelina de embrios de pollo y prueba de inmunización cruzada con la cepa italiana. Varía sin embargo en ciertos detalles de las cepas descritas hasta el presente en el hecho de que causa necrosis hepática y es capaz de producir síntomas y patología nerviosos en el cobayo. Se demostró la presencia de anticuerpos neutralizantes en el suero convalesciente del paciente.

REFERENCIAS

1. DERRICK, E. H.....A New Fever Entity: Clinical Features, Diagnosis and Laboratory Investigations, Med. J. Australia 2:281 (Aug. 21) 1937.
2. BURNET, F. M. and FREEMAN,
MAVIS.....Experimental Studies in the Virus of "Q" Fever, Med. J. Australia 2:299 (Aug. 21) 1937.
3. DERRICK, E. H.....Rickettsia burneti: The Cause of "Q" Fever, Med. J. Australia 1:14 (Jan. 7) 1939.
4. DAVIS, G. E. and COX, H. R.....A Filter-passing Infectious Agent Isolated from Ticks: I. Isolation from Dermacentor andersoni, Reactions in Animals and Filtration Experiments, Pub. Health Rep. 53:2259 (Dec. 30) 1938.
5. COX, H. R.A Filter-passing Infectious Agent Isolated from Ticks: III. Description of Organism and Cultivation Experiments, Pub. Health Rep. 53:2270 (Dec. 30) 1938.
6. PARKER, R. R. and DAVIS, G. E. A Filter-passing Infectious Agent Isolated from Ticks: II. Transmission by Dermacentor andersoni, Pub. Health Rep. 53:2267 (Dec. 30) 1938.
7. DYER, R. E.....A Filter-passing Infectious Agent Isolated from Ticks: IV. Human Infection, Pub. Health Rep. 53:2277 (Dec. 30) 1938.
8. COX, H. H.....Studies of a Filter-passing Infectious Agent Isolated from Ticks: V. Further Attempts to Cultivate in Cell-free Media. Suggested Classification, Pub. Health Rep. 54:1822 (Otb. 6) 1939.
9. BURNET, F. M. and FREEMAN,
MAVIS.....A Comparative Study of Rickettsial Strains from an Infection of Ticks in Montana (United States of America) and from "Q" Fever, Med J. Australia 2:887 (Dec. 16) 1939.

10. DYER, R. R..... Similarity of Australian "Q" Fever and a Disease Caused by an Infectious Agent Isolated from Ticks in Montana, Pub. Helath Rep. 54: 1229 (July 7) 1939.
11. COX, H. R..... Rickettsia diaporica and American "Q" Fever, Am. J. Trop. Med. 20:463 (July) 1940.
12. HORNIBROOK, J. W. and NELSON, R. R..... An Institutional Outbreak of Pneumonitis. I Epidemiological and Clinical Studies, Pub. Health Rep. 55: 1936 (Oct. 25) 1940.
13. DYER, R. E., TOPPING, N. H. and BENGTON, I. A..... An Institutional Outbreak of Pneumonitis. II Isolation and Identification of Causative Agent, Pub. Health Rep. 55:1945 (Oct. 25) 1940.
14. LILLIE, R. D., PERRIN, T. L. and ARMSTRONG, CHAS..... An Institutional Outbreak of Pneumonitis: III Histopathology in Man and Rhesus Monkeys in the Pneumonitis due to the Virus of "Q" Fever, Pub. Health Rep. 56. 149 (Jan. 24) 1941.
15. ROBBINS, F. C. and RAGAN, CHAS, A..... "Q" Fever in the Mediterranean Area: Report of its Occurrence in Allied Troops I. Clinical Features of the Disease, Am. J. Hyg. 44: 6 (July) 1946.
16. ROBBINS, F. C., GAULD, R. L. and WARNER, F. B..... "Q" Fever in the Mediterranean Area: Report of its Occurrence in Allied Troops II. Epidemiology, Am. J. Hyg. 44:23 (July) 1946
17. ROBBINS, F. C., RUSTIGIAN, R., SNYDER, M. J. and SMADDEL, J. E..... "Q" Fever in the Mediterranean Area: Report of its Occurrence in Allied Troops III. The Etiological Agent, Am J. Hyg. 44: 51 (July) 1946.
18. ROBBINS, F. C. and RUSTIGIAN, R..... "Q" Fever in the Mediterranean Area: Report of its Occurrence in Allied Troops IV. Laboratory Outbreak, Am. J. Hyg. 44: 64 (July) 1946.
19. FEINSTEIN, M., YESNER, R. and MARKS, J. L..... Epidemics of "Q" Fever among Troops Returning from Italy in the Spring of 1945

I. Clinical Aspects of the Epidemic at Camp Patrick Henry, Virginia, Am. J. Hyg. 44: 72 (July) 1946.

20. COMMISSION on ACUTE RESPIRATORY DISEASES, FORT BRAVG, N. C..... Epidemics of "Q" Fever among Troops Returning from Italy in the Spring of 1945 II. Epidemiological Studies, Am. J. Hyg. 44: 88 (July) 1946.
21. COMMISSION on ACUTE RESPIRATORY DISEASES, FORT BRAGG, N. C..... Epidemics of "Q" Fever among Troops Returning from Italy in the Spring of 1945 III. Etiological Studies, Am. J. Hyg. 44: 103 (July) 1946.
22. TOPPING, N. H., SHEPARD, C. C. and IRONS, J. V..... "Q" Fever in the United States I. Epidemiologic Studies of an Outbreak among Stock Handlers and Slaughterhouse Workers, J. A. M. A. 133: 813 (March 22) 1947.
23. IRONS, J. V. and HOOPER, J. M. "Q" Fever in the United States II. Clinical Data on an Outbreak among Stock Handlers and Slaughterhouse Workers, J. A. M. A. 033 815 (March 22) 1947.
24. IRONS, J. V., MURPHY, J. N. and WOLFE, D. M..... "Q" Fever in the United States III. Serologic Observations among Stock Handlers and Slaughterhouse Workers, J. A. M. A. 133: 819 (March 22) 1947.
25. COX, H. R., TESAR, W. C. and IRONS, J. V..... "Q" Fever in the United States IV. Isolation and Identification of Rickettsias in an Outbreak among Stock Handlers and Slaughterhouse Workers, J. A. M. A. 133: 820 (March 22) 1947.
26. CHENEY, G. and GEIB, W. A... The Identification of "Q" Fever in Panama, Am. J. Hyg. 44: 158 (July) 1946.
27. COMMISSION on ACUTE RESPIRATORY DISEASES, FORT BRAGG, N. C..... A Laboratory Outbreak of "Q" Fever Caused by the Balkan Grippe Strain of Rickettsia burneti, Am. J. Hyg. 44: 123 (July) 1946

28. DERRICK, E. H.....The Epidemiology of "Q" Fever, J. Hygiene
43: 357, 1944.
29. COMMISSION on ACUTE RES-
PIRATORY DISEASES, FORT
BRAGG, N. C.....Identification and Characteristics of the
Balkan Grippe Strain of Rickettsia burneti,
Am. J. Hyg. 44: 110 (July) 1946.
30. COX, H. R.....Use of Yolk Sac of Developing Chick Em-
bryo as Medium for Growing Rickettsia
of Rocky Mountain Spotted Fever and
Typhus Groups, Pub. Health Rep. 53: 2241
(Dec. 23) 1938.
31. COX, H. R.....The Cultivation of Rickettsia diaporica in
Tissue Cultures and in the Tissues of De-
veloping Chick Embryos, Public Health Rep.
54: 2171 (Dec. 8) 1939.
32. TOPPING, N. H., SHEPARD, C.
C. and HUEBNER, R. J....."Q" Fever: An Immunological Comparison
of Strains, Am. J. Hyg. 44: 173 (July) 1946.
33. BENGTON, IDA.....Immunological Relationships between the
Rickettsia of Australian and American "Q"
Fever, Pub. Health Rep. 56: 272 (Feb. 14)
1941.