

Enfermedad de Lyme

Estudios de la Forma Cística

de *Borrelia burgdorferi*



Mecanismos de Persistencia

Junio, 2001

Otro aspecto [de infecciones espiroquetales] ... es la aparente continuación del proceso de la enfermedad después que los organismos ya no son detectables. El “secuestro” o la desaparición de la sangre de *Borrelia* en los períodos sin fiebre entre recaídas de fiebre reincidente puede ser debido a la acción de anticuerpos específicos, pero también puede representar el ejemplo más sencillo de “ocultamiento.” ¿Por qué es tan difícil de cultivar o aún de visualizar las espiroquetas en la membrana y líquido sinovial de pacientes con artritis de Lyme de larga duración? ¿Qué es sífilis terciaria en la ausencia de *Treponema pallidum*?

Jorge L. Benach, Ph.D. and James L. Coleman, Ph.D. 1993.

Overview of Spirochetal Infections.

In Lyme Disease, ed. Patricia K. Coyle, M.D.

St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., p. 61.

Formación de Quistes: Un Mecanismo de Supervivencia

Descripciones de enquistamiento espiroquetal — de la literatura en *Treponema*

Bajo condiciones estresantes, la treponema se ‘empaqueta’ así misma en un rollo compacto (Fig. 8) y se cubre con una cápsula mucosa transparente, que resiste la penetración de drogas y anticuerpos. Los organismos pueden persistir en esta forma por un período prolongado sin ninguna reacción del huésped. Las treponemas enquistadas y el huésped coexisten más o menos pacíficamente, pero bajo circunstancias propicias los quistes se pueden transformar de nuevo a la usual forma espiral, que daña las células del huésped y produce una respuesta.

Ovcinnikov NM; Delectorsku VV. 1971.

Current Concepts of the Morphology and Biology of Treponema

Pallidum Based on Electron Microscopy.

British Journal of Venereal Diseases, 47:316.

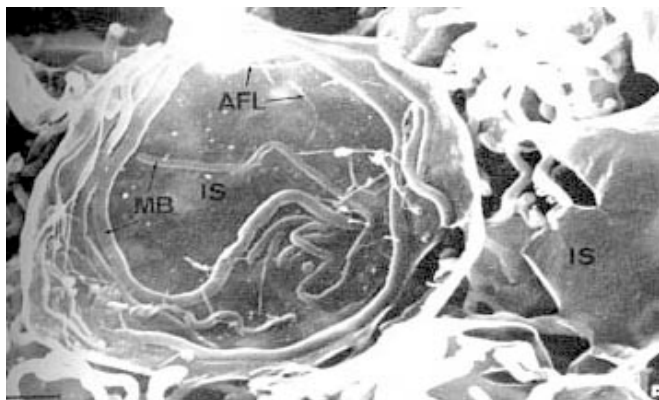
Nosotros concluimos que tales quistes..[sirven para] pasan por alto las condiciones ambientales adversas y aseguran la propagación del organismo. ...La existencia del agente causante de sífilis en una forma de no-espiroqueta ha sido hipotetizada por mucho tiempo para explicar el estado latente de sífilis y la infectividad de tejidos faltos de treponemas demostrable... Esto concuerda con lo que sucede generalmente en protozoos en la naturaleza; ...la mayoría de quistes en protozoos son el medio de proteger su contenido contra condiciones desfavorables pero algunos de ellos son diseñados mas bien para asegurar un largo período de descanso. Posteriormente, dependiendo de las condiciones cuando la exposición perjudicial pasa, los quistes protectores pueden llegar a ser quistes de multiplicación. Ellos no son meramente protectores pero sirven también para la reproducción.

Al-Qudah AA; Mostratos A; Quesnel LB. 1983.

A Proposed Life Cycle for the Reiter Treponeme.

Journal of Applied Bacteriology, 55:426-427.

Quiste T. macrodentium mostrando espiroquetas enrolladas adentro



Umemoto T; Namikawa I. et al. 1982.

In "An internal view of the spherical body of Treponema macrodentium as revealed by scanning electron microscopy." Microbiology & Immunology, 26(3):195.

---INDICE---

Transformación *In Vivo* de Formas Císticas de Borrelia a Espiroquetas Normales.....1

Conversión de formas císticas de Borrelia garinii a espiroquetas móviles in vivo.

Gruntar I; Malovrh T; Murgia R; Cinco M. 2001.

Forma Cística de Borrelia: Susceptibilidad al Tratamiento con Metronidazole..2

Un estudio in vitro de la susceptibilidad de formas móviles y císticas de Borrelia burgdorferi al metronidazole.

Brorson O; Brorson S. 1999.

Metodología para la Generación de Formas Císticas de Borrelia burgdorferi...3

Un método rápido para generar formas císticas de Borrelia burgdorferi, y su reversión a espiroquetas móviles.

Brorson O; Brorson S. 1998.

Transformación de Espiroquetas de Borrelia a Formas Císticas en el Líquido Espinal.....4

Conversión in vitro de Borrelia burgdorferi a formas císticas en líquido espinal, y la transformación a espiroquetas móviles por incubación en el medio BSK-H.

Brorson O; Brorson S. 1998.

Transformación de Borrelia Burgdorferi Enquistada a Espiroquetas Normales.....5

Transformación de formas císticas de Borrelia burgdorferi a espiroquetas normales y móviles.

Brorson O; Brorson S. 1997.

Estudio confirmatorio: Transformación de Borrelia a una Forma Cística.....6

Formación de Quiste por Suero de inanición-inducido en Borrelia burgdorferi bajo condiciones definidas.

Alban PS; Nelson DR. 1999.

Pleomorfismo En Borrelia: Variantes de Esferoplasto-Formas L Sin Paredes Celulares.....7

Formación y cultivación de variantes de esferoplasto-formas-L de Borrelia burgdorferi.

Mursic VP; Wanner G; Reinhardt S; Wilske B; Busch U; Marget W. 1996.

Variantes Morfológicas In Vivo de Borrelia Burgdorferi en Biopsias de Piel.....8

Heterogeneidad de Borrelia burgdorferi en la piel.

Aberer E; Kersten A; Klade H; Poitschek C; Jurecka W. 1996.

Sobrevivencia de Borrelia Enquistada Después de la Incubación con Antibióticos.....9

Los efectos de penicilina, ceftriaxone, y doxycycline en la morfología de Borrelia burgdorferi.

Kersten A; Poitschek C; Rauch S; Aberer E. 1995.

Descubrimiento In Vivo de Quistes de Borrelia en Eritema Crónico Migratorio.....10

Microscopía electrónica de células Langerhans y Borrelia burgdorferi en pacientes con la Enfermedad de Lyme.

Hulinska D; Bartak P; Hercogova J; Hancil J; Basta J; Schramlova J. 1994.

Descubrimientos In Vivo: Observación de Quistes de Borrelia en Autopsia de Cerebro Humano.....11

Borreliosis neocortical concurrente y la Enfermedad de Alzheimer; demostración de una forma de quiste de espiroqueta.

Alan B. MacDonald. 1988.

Observaciones tempranas de Espiroquetas y Formas Granulares.....12

El gránulo infectivo en ciertas infecciones protozoarias, como ilustrado por el espiroquetosis del ave Sudanesa.

Andrew Balfour, M.D. 1911.

Conversión de Formas Císticas de Borrelia garinii a Espiroquetas Móviles In Vivo.

Fecha de Publicación: Mayo, 2001

Fuente: APMIS, 109(5):383-8.

Autores: Gruntar I; Malovrh T; Murgia R; Cinco M.

Institución: Institute of Microbiology and Parasitology, Veterinary Faculty,
Ljubljana, Slovenia.

Abstracto

Formas císticas (también llamadas esferoplastos o formas de inanición) y su habilidad de reconvertirse en espiroquetas móviles normales ya ha sido demostrado en el complejo de lato sensu de *Borrelia burgdorferi*. La meta de este estudio era para determinar si *B. garinii* móvil podría evolucionar de formas císticas, no sólo in vitro pero también in vivo, en ratones con quistes-vacunados. Los quistes preparados en el agua destilada eran capaces de reconvertirse en espiroquetas móviles normales en cualquier momento durante experimentos in vitro, durando un mes, aún después de congelado-descongelado de los quistes. Las espiroquetas móviles se aislaron exitosamente de 2 de los 15 ratones vacunados intraperitonealmente con formas císticas, mostrando la infectividad de los quistes. La capacidad demostrada de los quistes de reconvertirse en espiroquetas móviles in vivo y su resistencia sorprendente a condiciones ambientales adversas debe llevar a estudios adicionales en la representación y función de estas formas en la Enfermedad de Lyme.

Citaciones del Artículo de Texto-Completo

“Interesantes conclusiones se pueden extraer de los resultados de los experimentos de inoculación de quiste en ratones: **las formas císticas de *B. garinii* mantienen su capacidad de reconvertirse en espiroquetas normales no sólo in vitro pero también in vivo y por lo tanto pueden ser consideradas infecciosas, por lo menos en ratones BALB/c.**”

“*Borrelia* latente evacuada en quistes podría ser resistente a antibióticos (debido a una actividad metabólica baja), y fase bajo condiciones ambientales no óptimas. **Formas císticas de *Borrelia* pueden por lo tanto ser responsables de los frecuentes fracasos de terapia de antibiótico y de las recaídas comúnmente reportadas de la Enfermedad de Lyme.**”

**** NOTA:** De acuerdo con el Título 17 U. S. C. Sección 107, este material se distribuye sin ganancias a aquellos que han expresado un previo interés en recibir la información incluida para investigación y propósitos educativos. *La letra negra se ha agregado y no es parte del texto original.* **

Un Estudio In Vitro de la Susceptibilidad de Formas Císticas y Móviles de *Borrelia burgdorferi* a Metronidazole

Fecha de Publicación: Junio, 1999

Fuente: APMIS, 107(6):566-576.

Autores: (1) Brorson O; (2) Brorson S.

Institución: (1) Department of Microbiology, Vestfold Sentralsykehus, Tonsberg
(2) Department of Pathology, Ulleval Hospital, Oslo, Norway

Abstracto

La meta de este estudio era para examinar la susceptibilidad de las formas císticas y móviles de *Borrelia burgdorferi* a metronidazole. Puesto que *B. burgdorferi* es una bacteria micro-aeróbica como *Helicobacter pylori*, metronidazole (MZ) fue escogida en la prueba de susceptibilidad. Para ambas incubaciones, micro-aeróbicas e aeróbicas, las espiroquetas móviles normales eran resistentes a este antibiótico con un $MBC_{50} = 512$ [micro]g/ml. La conversión de espiroquetas móviles a formas císticas no se observó cuando estas fueron incubadas con MZ. Cuando estas fueron incubadas bajo condiciones micro-aeróbicas, las formas císticas activas biológicamente tuvieron un $MBC_{50} = 4$ [micro]g/ml, pero el MBC_{50} fue ≥ 32 [micro]g/ml con incubación aeróbica a 37[grados]C. Teñidos con naranja acridina (AO), la microscopía de campo oscuro

(DFM), y la microscopía electrónico de transmisión (TEM) revelaron que el contenido de los quistes se degradaron cuando la concentración de MZ era \geq MBC. Algunos quistes también se quebraron. En el momento en que son incubados con una concentración suficiente de MZ, las estructuras del centro no se desarrollaron dentro de los quistes, y AO reveló menos RNA en los quistes. **Nuestras observaciones pueden ayudar a los esfuerzos de tratar las infecciones resistentes causadas por B. burgdorferi con una combinación de MZ y otros antibióticos para erradicar ambas formas císticas y móviles de B. burgdorferi.**

Citaciones del Artículo de Texto-Completo

“Serología, PCR, y cultivo son importantes para el diagnóstico definitivo de Lyme borreliosis, pero todas estas técnicas tienen defectos, y los resultados falsos-positivos y falsos-negativos son frecuentes. Muchos informes reclaman que todos los antibióticos conocidos tienen defectos en el tratamiento de Lyme borreliosis. **B. burgdorferi tiene la habilidad de hacer formas císticas in vivo e in vitro, por ejemplo: cuando expuesta a antibióticos usados comúnmente para tratar Lyme borreliosis. Este fenómeno, combinado con la habilidad de los quistes de reconvertirse a espiroquetas móviles normales puede explicar una reactivación de la enfermedad después de una cura ilusoria – y no un “síndrome de pos-Lyme” como postulado por otros investigadores.**” (p.566)

“*Helicobacter pylori* es también [como B. burgdorferi] capaz de transformarse a formas globulares (cistóideas) e invertirse a formas móviles normales, y para esto un tratamiento de bacteria con tres o más antibióticos ha sido establecido. Por lo tanto el medicamento con MZ [metronidazole] como uno de los antibióticos podría ser de valor, también para curar las infecciones causadas por formas móviles y císticas de B. burgdorferi. (p.574)

** NOTA: De acuerdo con el Título 17 U. S. C. Sección 107, este material se distribuye sin ganancias a aquellos que han expresado un previo interés en recibir la información incluida para investigación y propósitos educativos. *La letra negra se ha agregado y no es parte del texto original.* **

Un Método Rápido para Generar Formas Císticas de *Borrelia burgdorferi*, y Su Reversión a Espiroquetas Móviles

Fecha de Publicación: Diciembre, 1998

Fuente: APMIS, 106(12):1131-1141

Autores: (1) Brorson O; (2) Brorson S.

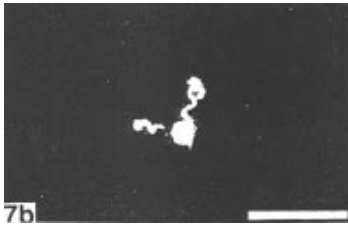
Institución: (1) Department of Microbiology, Vestfold Sentralsykehus, Tonsberg
(2) Department of Pathology, Ulleval Hospital, Oslo, Norway

Abstracto

Borrelia burgdorferi móviles fueron transferidas a agua destilada (106 por MI). Los cultivos fueron observados por microscopía de campo oscuro (DFM), microscopía de contraste de interferencia (ICM) y microscopía electrónica de transmisión (TEM). **95% de las espiroquetas fueron convertidas a quistes después de 1 minuto, y después de 4 horas no se observaron borrelia móviles normales.** En el momento en que es transferido al medio de crecimiento (BSK-H), los quistes se volvieron más pequeños y más irregulares, y estaban llenos de sustancias orgánicas. Después de 1 día, 1-5 estructuras delgadas brotaron de los quistes. Ellos continuaron creciendo tanto en longitud como en espesor hasta que alcanzaron una estructura de espiroqueta normal. Finalmente, **estas espiroquetas recién nacidas separadas de los quistes,** para entonces su movilidad había llegado a ser normal. El método presente para producir grandes cantidades de formas císticas de *B. burgdorferi* es muy adecuado para estudios adicionales de este microbio único.

Citación del Artículo de Texto-Completo

“...formas císticas pueden ocurrir en el organismo humano (11,14,15), y ellas pueden explicar los largos períodos de estado latente, la resistencia a antibióticos, los resultados de serología negativos (3-7,10,12,13,28), y la baja sensibilidad de PCR (5,8,10).” (p.1139)



B. burgdorferi. Espiroquetas en desarrollo vistas saliendo de un quiste.

Brorson O; Brorson SH. 1999.

**** NOTA:** De acuerdo con el Título 17 U. S. C. Sección 107, este material se distribuye sin ganancias a aquellos que han expresado un previo interés en recibir la información incluida para investigación y propósitos educativos.

*La letra negra se ha agregado y no es parte del texto original. ***

Conversión In Vitro de Borrelia burgdorferi a Formas Císticas en el Líquido Espinal, y Transformación de Espiroquetas Móviles por Incubación en el Medio BSK-H

Fecha de Publicación: Mayo-Junio, 1998

Fuente: Infection, 26(3):144-50

Autores: Brorson O; Brorson S.

Institución: Dept. of Microbiology, Vestfold Sentralsykehus, Tonsberg

Abstracto

El propósito de este estudio era para examinar las alteraciones estructurales de *Borrelia burgdorferi* cuando expuesta al líquido espinal. Espiroquetas móviles normales se vacunaron dentro del líquido espinal, y las espiroquetas fueron convertidas a quistes (esferoplastos Formas-L) después de 1-24 horas. Cuando estas formas císticas fueron transferidas a un rico medio BSK-H, los quistes volvieron a su normalidad, espiroquetas móviles después de una incubación de 9 a 17 días. Los cultivos fueron examinados por la microscopía de campo oscuro (DFM), la microscopía de contraste de interferencia (ICM) y la microscopía electrónica de transmisión (TEM). **Cuándo se sospecha neuroborreliosis, es necesario entender que B. burgdorferi puede estar presente en forma cística, y estos quistes tienen que ser reconocidos por microscopio. Este estudio también puede explicar por qué el cultivo del líquido espinal a menudo es negativo con respecto a B. burgdorferi.**

Citación del Artículo de Texto-Completo

“No se sabe si las formas císticas de B. burgdorferi pueden ser detectadas por PCR, pero si asumimos que los quistes no pueden ser detectados por PCR, esto puede explicar por qué PCR en el líquido espinal es negativo aún cuando el paciente tiene el diagnóstico de neuroborreliosis.”

**** NOTA:** De acuerdo con el Título 17 U. S. C. Sección 107, este material se distribuye sin ganancias a aquellos que han expresado un previo interés en recibir la información incluida para investigación y propósitos educativos.

*La letra negra se ha agregado y no es parte del texto original. ***

Transformación de Formas Císticas de Borrelia burgdorferi a Normales, Espiroquetas Móviles

Fecha de Publicación: 1997

Fuente: Infection, 25(4):240-246

Autores: (1) Brorson O; (2) Brorson S.

Institución: (1) Department of Microbiology, Vestfold Sentralsykehus, Tonsberg

(2) Department of Pathology, Ulleval Hospital, Oslo, Norway

Abstracto

Resumen: El propósito de este estudio era para evaluar el comportamiento de *Borrelia burgdorferi* bajo condiciones controladas. La ocurrencia de formas císticas de *Borrelia burgdorferi* in vitro fue notada, y estos quistes fueron capaces de ser transformados a normales, espiroquetas móviles. *B. burgdorferi* fue cultivada en un medio de cultivo comercial sin suero. Las espiroquetas se multiplicaron lentamente sólo en este medio, y la transformación a formas enquistadas se observó después de 1 semana. Cuando estos quistes fueron transferidos al mismo medio de cultivo con suero de conejo, **las formas enquistadas evolucionaron a regular, espiroquetas móviles después de 6 semanas**, y su tiempo de regeneración era normal. El examen de estos quistes en el microscopio electrónico de transmisión reveló la fisión transversal dentro de los quistes. Es probable que fenómenos similares puedan ocurrir *in vivo* bajo condiciones desfavorables para espiroquetas. **Estas observaciones pueden ayudar a explicar por qué el diagnóstico y el tratamiento de infecciones de *B. burgdorferi* en humanos puede ser difícil.**

Citaciones del Artículo de Texto-Completo

“La eficacia de antibióticos requiere un metabolismo activo de la bacteria, y por lo tanto es probable que formas císticas de *B. burgdorferi* puedan ser resistentes al tratamiento de antibiótico. ...In Vivo estas formas enquistadas pueden explicar por qué la infección de *Borrelia* puede estar temporalmente latente, por qué la reactivación de la enfermedad puede ocurrir cuando las condiciones satisfacen a *B. burgdorferi*, y por qué la infección puede reincidir después del tratamiento con antibióticos.” (p.245)

“Fisiones transversas de bacterias fueron detectadas dentro de algunos quistes (Figura 6), y varios quistes parecieron contener más de una espiroqueta. ...Nosotros también observamos fisión del quiste mismo (7 de Figura).” (p.244)

**** NOTA:** De acuerdo con el Título 17 U. S. C. Sección 107, este material se distribuye sin ganancias a aquellos que han expresado un previo interés en recibir la información incluida para investigación y propósitos educativos.

*La letra negra se ha agregado y no es parte del texto original. ***

Formación de Quiste por Suero de Inanición-Inducida en *Borrelia burgdorferi* Bajo Condiciones Definidas

*Papel que confirma el trabajo de Brorsons en formas císticas de *Borrelia burgdorferi**

Alban PS; Nelson DR. University of Rhode Island, Kingston, RI 02181

Presented at the 1999 International Conference on Lyme Disease in Munich, Germany.

Subsequently published in Microbiology, Jan 2000;146 (Pt 1):119-27.

Recientemente se ha demostrado que células de *Borrelia burgdorferi* se transforman de espiroquetas móviles a quistes no-móviles cuando son cultivados por varias semanas en el medio de BSK careciente del suero de conejo (BSKrs) o dentro de 24 horas en el líquido cerebroespinal. Adicionalmente, formas de quiste de *B. burgdorferi* pueden con éxito convertirse de nuevo a la forma vegetativa móvil cuando es incubada por 6 semanas en un medium BSK conteniendo 6% de suero de conejo (BSKrs+). El propósito de este estudio fue de investigar la formación de quiste por células de *B. burgdorferi* bajo condiciones definidas para poder entender la base fisiológica de esta transformación y para identificar las proteínas que forman parte en la formación del quiste. **Confirmamos que células de *B. burgdorferi* móviles se transforman en quistes después de una incubación de 30 días en BSKrs-.** Cuando células de *B. burgdorferi* se incubaron en RPMI, un medio definido sin lípidos ricos en glucosa, vitaminas, y aminoácidos, >90% de las células formaron quistes dentro de 48 horas. **La apertura del quiste y la recuperación de organismos no móviles de forma-espiral fue inducido dentro de 1 minuto por la adición de BSKrs + o el suero de conejo (6% v/v, concentración final). Las células recobraron la motilidad con incubación adicional en BSKrs +.** El porcentaje de células recuperadas (70 – 10%) y el tiempo de la recuperación (2 horas – 8 días) fueron inversamente proporcionales a la edad del cultivo del quiste. Las células móviles no fueron recuperadas de cultivos de quistes mayores de 9 días. Los quistes no se formaron en el HEPES buffer, pH 7.6, ni llamadas móviles se

podieron recuperar después de 24 horas en el HEPES buffer. La formación de quiste fue inhibida completamente por la adición de tetraciclina (150 ~mcg/MI) a RPMI. La expresión de proteína durante la formación de quistes fue analizada por técnicas de electroforesis en gel uni y bi-dimensional empleando células no marcadas y marcadas con metionina [35S]. Por lo menos cinco proteínas (13, 20.5, 26.5, 27, y 97 kDa) se encontraron ser inducidas durante la formación de quiste y numerosas proteínas fueron reprimidas. Varias proteínas del quiste de suero de inanición inducida se encontraron ser antigénicas cuando fueron examinadas por Western blots con sueros de pacientes con Enfermedad de Lyme humana. **Estos datos sugieren que células de B. burgdorferi aunque poseyendo un genoma pequeño y capacidades bio-sintéticas muy limitadas han evolucionado una reacción de estrés al suero de inanición. Las células responden rápidamente a condiciones del suero de inanición induciendo cambios en la síntesis de proteína y en la morfología de células. Esto puede ayudar a explicar cómo células de B. burgdorferi pueden sobrevivir en diferentes huéspedes y tejidos.**

Las formas de quiste parecen resistentes a antibióticos convencionales. Note la enorme concentración de tetraciclina que se necesita para inhibir quistes, mucho más grande que aquellas factibles en humanos. Flagyl tiene actividad contra quistes.

Citaciones del Artículo de Texto-Completo (Microbiología, Enero- 2000)

“...Los Western blots mostraron diferencias consistentes entre los antígenos de proteína reconocidos en células vegetativas y quistes. ...ambas bandas de proteínas el 46 kDa y 41 kDa (flagellin) exhibieron menos reactividad al suero de humanos o monos en manchas preparadas de quistes, sugiriendo que ambas proteínas estaban presentes en cantidades disminuidas en quistes.” (pp.123-4)

“Formando quistes, también es concebible que células de B. burgdorferi evaden la detección por el sistema inmune.” (P. 125)

**** NOTA:** De acuerdo con el Título 17 U. S. C. Sección 107, este material se distribuye sin ganancias a aquellos que han expresado un previo interés en recibir la información incluida para investigación y propósitos educativos.

*La letra negra se ha agregado y no es parte del texto original. ***

Formación y Cultivación de Variantes de Esferoplasto-Formas-L de Borrelia burgdorferi

Fecha de Publicación:	Mayo-Junio, 1996
Fuente:	Infection, 24(3):218-26
Autores:	Mursic VP; Wanner G; Reinhardt S; Wilske B; Busch U; Marget W.
Institución:	Max von Pettenkofer-Institut, Ludwig-Maximilians-Universitat Munchen, Germany

Abstracto

Como la persistencia clínica de Borrelia burgdorferi en pacientes con Lyme borreliosis activa ocurre a pesar de una adecuada terapia antibiótica, es así como comenzaron las investigaciones in vitro de variantes morfológicas y formas atípicas de B. burgdorferi. En un intento de conocer más acerca de la variación de B. burgdorferi y la función de formas atípicas en Lyme borreliosis, borrelia aislada de pacientes con y sin tratamiento de antibióticos con un diagnóstico clínico definido y probable de Lyme borreliosis y de especímenes de pacientes contaminados con bacterias, fueron investigados. Además, la degeneración del aislamiento durante la exposición a la penicilina G in vitro fue analizado. Los análisis morfológicos por la microscopía de campo oscuro y la microscopía electrónica de exploración revelaron alteraciones diversas. **Las formas atípicas de un gran número de pacientes (60-80 %) fueron persistentes después del tratamiento con antibióticos.** Las alteraciones morfológicas en cultivos con penicilina G se desarrollaron gradualmente y aumentaron con la duración de la incubación. El pleomorfismo, la presencia de formas alargadas y estructuras esféricas, la inhabilidad de las células para reproducirse, el período largo de adaptación al crecimiento en el medio de MKP y las colonias como

micoplasma después del crecimiento en el medio sólido (PMR agar) sugiere que **B. burgdorferi produce variantes Esferoplasto-Formas-L. Con respecto al curso polifásico de Lyme borreliosis, estas formas sin paredes celulares pueden ser la posible razón de por qué Borrelia sobrevive en el organismo por un largo tiempo (probablemente con todos los antibióticos beta-lactam) [corregido] y el título de anticuerpo dependiente de pared celular desaparece y surge después de reversión.**

Citaciones del Artículo de Texto-Completo

“Sin embargo, algunos pacientes desarrollan síntomas tardíos a pesar del aparente tratamiento adecuado de antibiótico (11-15). **La persistencia de Bb aún después de terapia con antibióticos se ha demostrado en el líquido cerebroespinal (CSF), en la piel, el iris, el corazón y biopsias de articulaciones.**”

“**Muy interesante son los estudios por Hoyer y King que demostraron la pérdida de una porción del cromosoma ADN de una Forma-L de Enterococcus (43).**”

** NOTA: De acuerdo con el Título 17 U. S. C. Sección 107, este material se distribuye sin ganancias a aquellos que han expresado un previo interés en recibir la información incluida para investigación y propósitos educativos.

*La letra negra se ha agregado y no es parte del texto original. ***

Heterogeneidad de Borrelia burgdorferi en la Piel

Fecha de Publicación: Diciembre, 1996

Fuente: American Journal of Dermatopathology, 18(6):571-9.

Autores: Aberer E; Kersten A; Klade H; Poitschek C; Jurecka W.

Institución: Department of Dermatology, University of Vienna, Austria.

Abstracto

La integridad de varias técnicas in vitro para identificar la infección de Borrelia burgdorferi es todavía insatisfactoria. Utilizando un video-microscopio con poder de alta resolución y manchas con el anticuerpo H9724 flagelar monoclonal del gen específico de borrelia, nosotros identificamos las estructuras de borrelia en biopsias de piel de eritema crónico migratorio (del cuál la borrelia fue luego cultivada), de acrodermatitis crónica atrófica, y de morfea. Además de la típica borrelia, nosotros notamos estructuras manchadas de diversas formas idénticas a la borrelia encontrada en un modelo de “piel inyectada con borrelia”; idéntica a borrelia agar-incrustada; e idéntica a borrelia cultivada tras ser expuesta al suero hiperinmunizador y/o antibióticos. **Concluimos que la estructura reactiva- H9724 [formas atípicas de borrelia] representan varias formas de B. burgdorferi en vez de artefactos de manchas. Estas formas “atípicas” de B. burgdorferi pueden representar in vivo variantes morfológicas de esta bacteria.**

Citación del Artículo de Texto-Completo

“Después de la incubación con el suero hiper-inmunizador, algunas de las bacterias fueron inmovilizadas mientras que otras se emparejaron, se entrelazaron y mostraron intenso movimiento, teniendo como resultado formaciones como de escala de cuerdas... Se formaron anillos donde los extremos de borrelia se mezclaron con el centro de los organismos. Menos borrelias móviles desarrollaron gránulos en sus centros o en sus extremos (Fig. 3a). Estos gránulos fueron inicialmente conectados por un tallo fino y entonces parecían ser separados de los organismos inmóviles. **...Estudios con antibióticos reveló cambios morfológicos semejantes, aunque la formación de gránulos de un tamaño mucho más grande (estructuras como esferoplasto) era obvio (Fig. 5a).**”

“Las formas morfológicas de borrelia vistas en biopsias fueron asociadas con hallazgos clínicos. Pacientes seropositivo mostraron agrupamiento y aglomeramiento de borrelia en tejido (Fig. 4b), mientras que pacientes seronegativo exhibieron una formación de colonia de borrelia (n=2) (Figs. 7b, 8b). Las neuralgias que surgen 6 meses después de ECM a pesar de la terapia antibiótica fue evidente en un paciente seronegativo que mostró estructuras de borrelia de forma tubular perineural...También, estructuras granulares pequeñas eran evidentes entre fibras de colágeno (Fib. 6b).”

“...Simplemente conociendo que B. burgdorferi es morfológicamente diversa se puede explicar el gran espectro de enfermedades asociadas con Bb, [y] puede indicar una respuesta inmune heterogénica [sic] en individuos...” (P. 578)

**** NOTA:** De acuerdo con el Título 17 U. S. C. Sección 107, este material se distribuye sin ganancias a aquellos que han expresado un previo interés en recibir la información incluida para investigación y propósitos educativos.

*La letra negra se ha agregado y no es parte del texto original. ***

Los efectos de Penicilina, Ceftriaxone, y Doxycycline en la Morfología de Borrelia burgdorferi

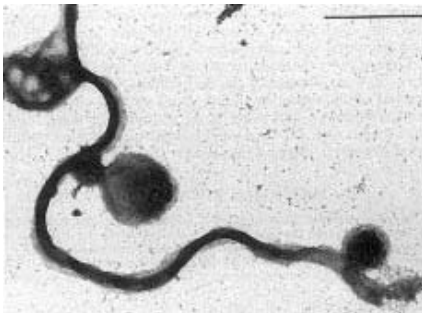
Fecha de Publicación: Mayo, 1995
Fuente: Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 39(5):1127-33
Autores: Kersten A; Poitschek C; Rauch S; Aberer E.
Institución: Department of Dermatology, University of Vienna, Austria

Abstracto

La terapia antibiótica con penicilina, doxycycline, y ceftriaxone han probado ser efectivas para el tratamiento de Lyme borreliosis. **Sin embargo, en algunos pacientes se advirtió que borrelia puede tener sobrevivencia en los tejidos a pesar de una aparente terapia adecuada.** Para una mejor comprensión de este fenómeno, nosotros investigamos los modos diferentes de degeneración de suspensiones de *Borrelia burgdorferi* durante una exposición de 96 horas a varios antibióticos. **Por la microscopía de campo oscuro e investigaciones ultra-estructurales, el creciente ampollamiento y la formación gradual de estructuras granulares y císticas se podían seguir durante el tiempo de exposición.** Aunque las concentraciones antibióticas en el MIC en cuál 90% de los organismos son inhibidos después de 72 horas eran 80% o aún mayor, organismos móviles todavía estaban presentes después de la incubación con penicilina y doxycycline pero no después de la incubación con ceftriaxone. **Por la microscopía electrónica de transmisión, las partes intactas de espiroquetas, principalmente situadas en quistes, fueron vistas hasta 96 horas después de la exposición con los probados tres antibióticos. Según experiencias de estudios con otras espiroquetas se sugiere que borrelia enquistada, gránulos, y los ampollamientos restantes quizás sean responsables por el continuo estímulo antigénico que lleva a quejas de Lyme borreliosis crónica.**

Citación del Artículo de Texto-Completo

“Morfológicamente partes intactas de *Borrelia* vistas después de 4 días de incubación con antibióticos, sin embargo, también pueden persistir en humanos durante el tratamiento de antibiótico. ...gránulos y enquistamiento de *B. burgdorferi* deben ser adicionalmente investigados en vista de su persistencia a largo plazo en tejidos infectados y su contribución a la patogenesia de Lyme borreliosis.” (p.1132)



B. burgdorferi: Después de incubación con ceftriaxone

**** NOTA:** De acuerdo con el Título 17 U. S. C. Sección 107, este material se distribuye sin ganancias a aquellos que han expresado un previo interés en recibir la información incluida para investigación y propósitos educativos.

Microscopía Electrónica de Células de Langerhans y Borrelia burgdorferi en Pacientes con Enfermedad de Lyme

Fecha de Publicación: 1994

Fuente: Zbl Bakt, 280:348-349

Autores: Hulinska D; Bartak P; Hercogova J; Hancil J; Basta J; Schramlova J.

Institución: Institute of Public Health, Prague.

Citaciones del Artículo de Texto-Completo

“La forma de espiroquetas era inusual, es decir como de quiste (Fig.5). **La membrana de la superficie de quiste de Bb era antigénicamente diferente**, negativo con McAb H₅₃₃₂, positivo con lectin WGA en el método IEM (Fig.7) en contraste a la materia de las espiroquetas dentro del quiste, que era positivo con McAb H₅₃₃₂ en la cubierta exterior de la sección transversal (Fig.6).”(p.353)

“La estructura de Bb en el tejido era más delicada y caracterizada con números más bajos de flagelas que aquellos que Bb tiene comúnmente en cultivo, pero **formas como de quistes se encontraron en ambos, tejido y cultivo.**”

“Algunos autores creen que estas formas como de quistes son causadas por un ambiente inadecuado. **Nosotros sugerimos que estas formas pueden ser esporas** debido a su superficie cubierta que muestra una reacción positiva con lectin WGA. En el tiempo de la aparición de las formas como de quiste, había una necrosis focal y edema en la parte central del ECM y falta de nutrientes en el medio. A lo largo de la periferia de ECM, Bb se encontraron en la dermis a lo largo de fibras colágenas y su presencia es indicada por LCs en la epidermis basal donde ellas se multiplican. La mitosis de LC [células de Langerhans] fue también observado en SIDA. La observación de ampollas empacadas densamente conectadas a la superficie de Bb o libremente localizadas entre fibrillas de colágeno, sugirió que estas ampollas pueden jugar una función en la protección de células de Bb contra la detección por el sistema inmuno-celular. **Las espiroquetas de la Enfermedad de Lyme producen ampollas de membrana, que brotan de la membrana de la célula para llegar a ser libres paquetes flotantes de proteínas de superficie espiroquetales. Encontramos estas ampollas también en CSF y en muestras de sangre. Garon (7) ha sugerido que estas ampollas transfieren el ADN intacto y de esa manera información genética.**”(p.357)

**** NOTA:** De acuerdo con el Título 17 U. S. C. Sección 107, este material se distribuye sin ganancias a aquellos que han expresado un previo interés en recibir la información incluida para investigación y propósitos educativos.

Borreliosis Neo-cortical Concurrente y Demostración de la Enfermedad de Alzheimer de una Forma de Quiste de Espiroqueta

Fecha de Publicación: 1988

Fuente: Annals of the New York Academy of Sciences, 468-470

Autores: Alan B. MacDonald

Institución: Southampton Hospital, Southampton, NY 11968

Un hombre de 71 años murió en Arizona después de 3 años del comienzo de una demencia progresiva. El diagnóstico basado en criterios clínicos fue de probable enfermedad de Alzheimer. El cerebro fue removido en la autopsia, congelado (sin desarmar), y transportado al Departamento de Patología de la Universidad de California en San Diego, Escuela de Medicina donde se le almacenó a -70 grados C para estudios adicionales. El autor recibió el cerebro congelado y utilizó métodos previamente descritos (1) para cultivo in vitro, citológico, inmunohistoquímicas, e impregnación de plata. Las placas argirófilas y ovillos neurofibrilares que fueron encontrados en el lóbulo frontal y formación hipocámpico en cifra suficiente para establecer el diagnóstico neuro-patológico de Alzheimer (fig 1 A). Espiroquetas fueron visualizadas en preparaciones de impresión de corteza del lóbulo frontal recién descongelada con el anticuerpo monoclonal H5332, que se sujeta específicamente a la membrana de superficie exterior de *Borrelia burgdorferi* (fig.2). Espiroquetas de *Borrelia* fueron recuperadas de cultivos de corteza cerebral e hipocampo en Barbour Stoenner Nelly medium recién descongelados. **Una observación inesperada fue la identificación de formas císticas de la espiroqueta de *Borrelia* en preparaciones de campo oscuro de cultivos de hipocampo, y en impresiones de hipocampo utilizando el anticuerpo monoclonal H9724, que sujeta a las proteínas de filamento axiales de clases específicas de espiroquetas de *Borrelia*. El examen de inmersión en aceite de secciones de hipocampo impregnado con plata, reveló una rara estructura cística (fig. 1B). Trabajadores previos han identificado formas de quiste de espiroquetas en cultivos de espiroquetas *treponemas* no patológicas y han sugerido que las espiroquetas tienen un complejo ciclo vital. (2-5) El examen del campo oscuro de cultivos maduros de B31 con rasgo de referencia de *Borrelia burgdorferi* reveló estructuras císticas semejantes a los quistes encontrados en el cultivo del cerebro de la autopsia.**

La hipótesis siguiente se ofrece basada en estas observaciones. Las espiroquetas de *Borrelia* tienen un ciclo vital complejo que incluye formas de sacacorchos, formas filamentosas desenrolladas, Formas-L que carecen de pared celular, formas císticas y ameboideas, y formas granulares. Estas formas pueden existir como ambos patógenos extracelular o intracelular. La forma cística de *Borrelia burgdorferi* puede explicar el cuerpo de Pick, que se encuentra en la enfermedad de Pick, y la forma granular de *Borrelia* puede explicar la degeneración granulo-vascular de las neuronas en la formación hipocámpica en la enfermedad de Alzheimer. **Una forma cística de la espiroqueta de *Borrelia* explicaría la habilidad del microbio para persistir en el huésped durante un período prolongado de estado latente clínico asintomático, que atraviesa el período entre la infección primaria y la expresión de manifestaciones terciarias de neuroborreliosis.**

Referencias

1. MacDonald, A.B. and J.M. Miranda, 1987. Concurrent neocortical borreliosis and Alzheimer's disease. Hum. Pathol. 18:759-761.
2. Rein, M.F. 1976. Biopharmacology of syphilotherapy. J. Am. Vener. Dis. Assoc. 3(2): 109-127.
3. Ovcinnikov, N.M. and V.V. Delektorshij. 1971. Current concepts of the morphology and biology of *Treponema pallidum*(syphilis) based on electron microscopy. Br. J. Vener. Dis. 47: 315-328.
4. Coutts, W.E. and W.R. Coutts. 1953. *Treponema pallidum* buds, granules and cysts as found in human syphilitic chancres and seen in fixed unstained smears under darkground illumination. Am J. Syph. Vener. Dis. 37: 29-35.
5. DeLamater, E.D., M. Haanes and R.H. Wiggall. 1951. Studies on the life cycle of spirochetes V. The life cycle of the Nichols nonpathogenic *Treponema pallidum* in culture. Am. J. Syph. Gonorrhea Vener. Dis. 35: 164-179.

**** NOTA:** De acuerdo con el Título 17 U. S. C. Sección 107, este material se distribuye sin ganancias a aquellos que han expresado un previo interés en recibir la información incluida para investigación y propósitos educativos.

*La letra negra se ha agregado y no es parte del texto original. ***

El Gránulo Infeccioso En Ciertas Infecciones Protozoarias, Como Ilustrado Por El Espiroquetosis Del Ave Sudanesa

Fecha de Publicación: Abril, 1911
Fuente: The British Medical Journal
Autores: Andrew Balfour, M.D.

Nota preliminar.

En la primera reunión de la Sección de Medicina Tropical de la Asociación Médica Británica en Londres el año pasado **yo adelanté el punto de vista que, en toda probabilidad, lo que quizás se llame el “gránulo infectivo” podría aun ser encontrado a jugar una parte importante en ciertas infecciones de protozoos, y más especialmente en espiroquetosis y tripanosomosis.** Basé esta creencia en el trabajo de Leishman en cuanto a cambios experimentados por Espiroqueta duttoni [un rasgo de fiebre reincidente] en Ornithodoros moubata, y en los cambios aliados que yo había encontrado que ocurrían en la espiroqueta del ave Sudanesa cuando era ingerido por Arga pericus. He continuado el trabajo en espiroquetosis de ave y he llegado recientemente a algunos interesantes y significantes resultados, los cuales todavía pueden tener considerable relación sobre la perspectiva que debemos tomar de la patología de este y otras enfermedades de espiroquetas, y posiblemente también en su tratamiento. Un recuento de éstas investigaciones posteriores se presentarán en el cuarto informe de estos laboratorios, que están ahora en la prensa, y debe de aparecer en el otoño del año presente; aquí yo solo deseo colocar un registro de algunas de las características más notables del trabajo.

Se recordará quizás que uno encontró formas intra-corpúsculares en esta espiroquetosis de ave, y eso siguiendo a Sambon, uno tenía que llegar a la conclusión de que estos cuerpos endo-globular representaban una etapa en el ciclo de vida de la espiroqueta —establecido, en resumen, su etapa de esquizogénesis [reproducción por división agama] en el ave. Sambon, sin embargo, quien expresó esta perspectiva del estudio de unas pocas diapositivas que le dí, no indicó cómo esta invasión de células roja sucedió. Durante mucho tiempo creí que las mismas espiroquetas entraron en las células rojas y se rompieron, o se enrollaron, dentro de ellas para formar estos asombrosos cuerpos. Como los parásitos pueden entrar y salir el eritroblasto del ave, había una buena base para esta suposición. Ahora sin embargo, sé mejor.

Por el uso del método de campo oscuro, y especialmente practicando perforación de hígado en polluelos en la crisis o en los polluelos a los cuales se les han dado una dosis suficientemente grande de salvarsan, **he encontrado que en el hígado en particular, y también en el bazo y pulmón, las espiroquetas experimentan un cambio asombroso. Ellas descargan de su funda peri-plástica gránulos esféricos, y es aparentemente estos gránulos que entran a las células rojas, se desarrollan en ellas y completan un ciclo de esquizogénesis.** La apariencia es muy notable. Si a un polluelo bien infectado se le da una dosis de salvarsan, la sangre periférica pronto se despeja, o casi se despeja de espiroquetas. Si entonces una gota de jugo de hígado es examinado por el método de campo oscuro, se encontrará apiñándose con espiroquetas y con elevados gránulos refractivos. La procedencia del último es enseguida aparente, para atención serán dirigidos a espiroquetas que no se estén moviendo de manera usual, pero están en un estado de contorsión violenta, o están, por así decir, sacudiéndose a sí mismas de aquí para allá. De hecho, yo no puedo dar una comparación más propensa que al comparar sus movimientos a éstos de los perros que han estado en el agua y se sacuden a sí mismo para secar vigorosamente su piel. **El objeto de las espiroquetas, sin embargo, es el de deshacerse a sí mismo de los gránulos esféricos brillantes que se pueden ver dentro de ellos y que pueden o no pueden haber agregaciones del llamado central cromatina.** Ellos son forzados a lo largo de la funda peri-plástica y repentinamente descargados, así ellos llegan a estar libres en el medium y bailan de un lado para otro como partículas diminutas, sólidas, esféricas, blancas brillantes. **En el proceso del tiempo que la espiroqueta pierde su actividad, llega a ser difícil de ver, y eventualmente todo lo que queda de ella es la funda flácida y sin vida** deslizándose sin rumbo fijo en el líquido y expuesta a ser alcanzada y eliminada por algún parásito todavía vigoroso. Tal funda puede retener todavía uno o dos de los gránulos que ha sido incapaz de descargar. Como se puede imaginar, el proceso es fascinante de ver, y mis observaciones han sido confirmadas por Capitán Fry y el Sr. Buchanan, de estos laboratorios y el Capitán O' Farrell, R.A.M.C. Puedo también decir que el primer nombrado había visto previamente un derramamiento de gránulos por tripanosoma en la sangre periférica de animales experimentales, un fenómeno que él ahora esta estudiando.

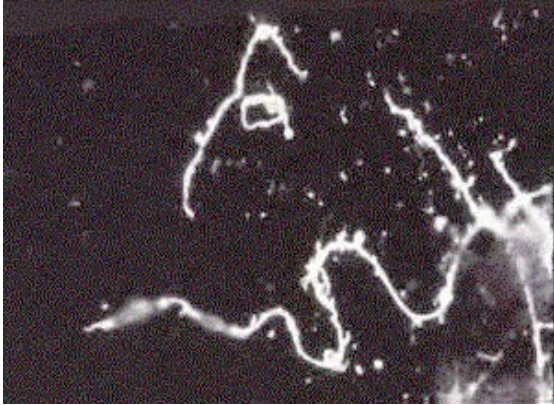
Estos son gránulos de espiroquetas en el hígado, bazo y pulmón, y posiblemente también en otros órganos internos, que creo, invaden las células rojas. Pienso que he visto como ocurre la penetración, pero se requiere hacer más observaciones para estar seguro en cuanto al modo de entrada. **Tal cadena de acontecimientos explica completamente todas las características misteriosas que esta infección intra-corpúscular ha presentado hasta ahora, y además, lo trae en línea con los gránulos infectivos encontrados en las garrapatas,** pues estos son muy parecidos a aquellos vistos en las imágenes del jugo de hígado cuando son examinados por el método de campo oscuro y cuando son manchados por el proceso de Levaditi. Hay varios puntos más específicos en cuanto a las reacciones de manchas peculiares de estos gránulos, dentro de los cuales no necesito más que decir que el hecho que, cuando liberados, **ellos no parecen tomar la tinción de Romanowsky, esto puede explicar por qué ellos no han sido advertidos previamente.** El trabajo también no ha sido completado como es necesario para averiguar si la espiroqueta ingerida por la garrapata se comporta en una manera semejante y por lo cual produce los gránulos de Leishman.

Veo que Jowett en Sudáfrica recientemente ha descubierto lo que parece ser una forma idéntica de espiroquetosis en aves, y confío que él empleará el método de microscopía de campo oscuro, por la vía de punción hepática más el uso de salvarsan,

para crear a propósito una crisis artificial local, con el fin de poder seguir este curioso ciclo que he indicado.

De estas y otras observaciones que se detallarán completamente en una fecha posterior, he llegado a la conclusión que esta espiroqueta de ave debe ser clasificada como una entidad específica y estoy proponiendo para ésta el nombre de Espiroqueta granulosa penetrante, que aunque largo, indica convenientemente sus peculiaridades más importantes. **Al mismo tiempo es muy posible — mejor dicho, aún probable — que otros patógenos de espiroquetas se comporten en una manera semejante. He encontrado estos gránulos de ser formas resistentes y su presencia en números incontables en los tejidos quizás expliquen la parte del mecanismo de recaída y la dificultad de curar completamente parte de las infecciones espiroquetales más crónicas, como, por ejemplo, la sífilis y la frambesia.**

En conclusión, debo darle gracias al Profesor Erlich por ser tan amable en haber colocado a mi disposición el amplio suministro de su nuevo y valioso remedio. [El remedio del Profesor Erlich para la sífilis fue salvarsan, que contiene arsénico.]



Borrelia Burgdorferi, “Desprendimiento de Gránulo.”
Burgdorfer W. 1999.

12th International Conference on Lyme Disease and
Other Spirochetal and Tick-Borne Disorders.

**** NOTA:** De acuerdo con el Título 17 U. S. C. Sección 107, este material se distribuye sin ganancias a aquellos que han expresado un previo interés en recibir la información incluida para investigación y propósitos educativos.

*La letra negra se ha agregado y no es parte del texto original. ***