

FORMAS ENCEFALOPATICAS DE ENFERMEDAD DE CHAGAS CRONICA OBSERVADAS EN ARGENTINA

MIGUEL EDUARDO JORG
IGNACIO ZALAZAR ROVIRA

*Se describen las características clínicas y las manifestaciones dominantes en 22 enfermos; observados entre 1963 y 1978 sobre un total de 420 con neuropatías diversas, examinados en el área central Norte de la Argentina; afectados por una encefalopatía crónica, que, por lo hallazgos de laboratorio (demonstración del parásito en sangre o en su defecto confirmación por más de una prueba serológica positiva) y por las correlaciones anatomoclínicas, puede ser imputada a la infección por el *Trypanosoma cruzi*.*

En la mitad o más de los enfermos, son salientes las siguientes manifestaciones: disprosexia y confusión en 81,8%; cefalea y confusión en 72,7%; debilitamiento de reflejos músculo-tendinosos y trastornos del lenguaje en 63,6%; dispraxias en 59%; trastornos de la marcha y crisis mioclónicas en 54,5%; bradicinesias en 50%. En menor escala se encontraron: parestesias, ideas delirantes, perturbaciones cerebelares, crisis de vértigo, diplopia, lipotimias, humor fluctuante. Las menos frecuentes: disautonomía y excitación. En 8 se hallaron evidencias semiológicas de cardiopatías y en 2 de compromiso digestivo grosse-ro. Se analiza el alcance de esta casuística en relación a los hallazgos anatomopatológicos en casos mortales y con referencia a lo ya conocido sobre la forma neuropatológica de la enfermedad de Chagas crónica.

La encefalopatía crónica, imputable a la infección humana por el *Trypanosoma cruzi*, fue descrita originalmente por Chagas en 1916, ratificada ulteriormente por el mismo en 1930 y estudiada con criterio neurológico por Austregesilo (1926). A esta entidad nosológica aluden en Brasil las contribuciones de Mello & Mello (1955), Buhler Vieira (1966) y Verguciro Forjaz (1967), habiendo aparecido en Argentina las contribuciones de Mazza (1934), Mazza & Cornejo (1934), Miyara (1936), Basso & Basso (1936), Romaña (1947), Pierini & Serb-Lucatelli (1976) y Giménez (1979). En complemento y ampliación de nuestra propia casuística (Jorg & Orlando, 1967; Jorg et alii, 1972, Jorg, 1973 *a* e *b*, Jorg, 1978 *a* e *b*) presentamos en esta comunicación la experiencia resultante de una pro-

Grupo de libre asociación para Estudios de Patología Regional Americana (Dirección Postal: Sierra de los Padres, provincia de Buenos Aires, 7601 - Argentina). Este trabajo es en homenaje al Maestro Carlos Chagas en el centenario de su natalicio.

Recebido para publicação em 2 de outubro de 1980 e aceito em 26 de outubro de 1981.

longada búsqueda en campaña sobre la región central Norte de la Argentina (detallada en la publicación de Jorg, 1973b) de formas encefalopáticas crónicas de la enfermedad de Chagas.

MATERIALES Y METODOS

Sobre 420 pacientes afectados por neuropatías diversas (Jorg & Orlando, 1976; Jorg et alii, 1972) hemos podido recoger los historiales clínicos de 22 enfermos, infectados por el *Trypanosoma cruzi*; certificación etiogénica realizada de preferencia por un método de puesta en evidencia directa del parásito — xenodiagnóstico o hemocultivo — o, fuera de éstos, agrupando por lo menos tres técnicas suerológicas — reacción Guerreiro-Machado, hemaglutinación y aglutinación de partículas tratadas de *T. cruzi* (Cuadro I). Todos estos enfermos estaban afectados por un síndrome encefalopático crónico que atribuimos a esta parasitosis. Mediante un estudio analítico clínico (realizado por lo menos por dos observadores independientes durante un mínimo de 10 días), tomando en cuenta los antecedentes, especialmente la exposición al endemismo, aguzando el diagnóstico diferencial, excluyendo la brucelosis crónica — endémica en la región encuestada — mediante la reacción de Huddleson y descartando la sífilis mediante la reacción rápida de reagina en suero, se consideró haber podido eliminar otras etiologías con significativo nivel de seguridad. Se incluyó en todos los casos el examen del fondo de ojos, análisis del líquido cefalorraquídeo y pruebas psicométricas: de habilidad praxica elemental, de habilidad integrativa según Bender y de escritura o lectura cuando ello fuera factible.

Distribución etaria de la casuística

20-29 años: 6 enfermos (4 hombres)

30-39 años: 10 enfermos (7 hombres)

40-50 años: 6 enfermos (3 hombres)

Antigüedad evolutiva de la enfermedad

Son conocidas las dificultades para establecer el momento inicial de la enfermedad de Chagas crónica, tanto cardiopática como neuropática. En ninguno de los pacientes estudiados fue posible determinar con seguridad la ocurrencia de un período evidente de primoinfección, de un proceso de enfermedad aguda inicial. Se les mostraron figuras con complejos oftalmoganglionares en niños, adolescentes y adultos; otras con chagomas diversos; ninguno recordaba haber sufrido manifestaciones de tal tipo. En 8 pacientes fue posible asegurar tal afirmación a través de los padres del enfermo o por parientes que convivían por años con él.

Se trató pues, de averiguar por lo menos, a qué edad se habían presentado las primeras perturbaciones que se mantuvieron constantes como evidencia de daño neurológico. Pudo fijarse así que en el primer grupo etario la duración de la enfermedad patente fue de $4,5 \pm 2,3$ años (valores límites; 2 y 8 años); en el segundo grupo etario fue de $11,9 \pm 4,3$ años (valores límites 7 y 20 años) y en el tercer grupo etario fue de $16,33 \pm 3,49$ años (valores límites 7 y 20 años).

Los síntomas acusados inicialmente con mayor frecuencia fueron cefalea pertinaz acompañada de dificultad de concentración mental en 14 (63%); trastornos del lenguaje en 10 (45%); distracción en actividades laborales e hipomnesia en 10 (45%); las demás manifestaciones con frecuencia menor, a veces en forma periódica o alternante.

CUADRO I

Elementos semiológicos encontrados en 22 enfermos con encefalopatía chagásica crónica
(Frecuencia y manifestaciones o verificaciones concomitantes)

Observación	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Frecuencia	Porcentaje	
1) Disprosexia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+		+				18	81,8	
2) Depresión	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+						+	+	18	81,8
3) Cefalea	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+								+	16	72,7
4) Confusión	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+								16	72,7
5) Debilitamiento reflejos musc. tendíneos	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+			+	+	+						14	63,6
6) Trastornos lenguaje	+	+	+	+	+				+			+	+	+		+	+	+	+	+				14	63,6
7) Disonías actitud	+	+	+	+	+		+	+	+		+	+		+		+		+		+				14	63,6
8) Dispraxias	+	+	+	+	+	+		+	+			+	+	+	+	+								13	59,0
9) Trastornos marcha	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+												12	54,5
10) Crisis mioclónicas	+	+	+	+			+	+		+		+	+								+	+	+	12	54,5
11) Bradicinesia	+	+		+	+				+			+				+	+	+				+	+	11	50,0
12) Paresias	+	+	+	+	+	+			+			+			+	+								10	45,4
13) Ideas delirantes	+		+		+	+	+		+						+	+		+		+				10	45,4
14) Participac. cerebelar	+		+	+	+			+							+	+		+		+				9	40,0
15) Crisis vertigo			+	+	+					+											+	+	+	7	31,0
16) Diplopia			+	+	+					+					+					+				6	27,0
17) Lipotimias			+		+										+							+	+	5	22,0
18) Humor fluctuante																		+	+	+			+	4	18,0
19) Disautonomía (H.P.)*																						+	+	2	9,0
20) Excitación																						+		1	4,5
Cardiopatía								+	+				+	+	+		+		+		+				
Compromiso digestivo														+					+						
Xenodiagnóst.	+	+	+	+	+	+	+															+	+	+	
H Ag**								+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				+		
Ag P***								+	+		+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+		
Reacción G.M.											+	+	+	+	+	+					+	+	+		
Hemocultivo								+	+	+					+		+	+	+						

* Hipotensión postural del tipo descrita por Shy & Dräger y por Bradbury & Eggleston (véase texto).

** Por razones de disponibilidad de material y las condiciones de trabajo en campaña nos hemos valido del método de hemaglutinación con células estabilizadas, desarrollado por Camargo y colaboradores (*Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 15 :81, 1973).*** Se recurrió a la prueba de floculación de partículas de *Trypanosoma cruzi* fijadas por formol y sometidas a fragmentación ultrasónica, según Hoshino-Shimizu, Camargo & Umezawa (*Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 24 :586, 1975; id. en *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 17 :230, 1975).El hemocultivo se realizó en medio Tobie con peptoma (*J. Parasitol.* 36 :48, 1970 y 44 :241, 1958). Se recurrió a este medio, no por elección o por creerlo superior, sino por la circunstancia de haber sido donado el material preparado para su confección terminal en campaña.

Progresión

Entre los observados, 4 cursaron en evolución mortal (Jorg & Orlando, 1967; Jorg, 1973a). En 3 de ellos fue posible la extracción de material cerebral y visceral post-mortem para estudio histopatológico.

RESULTADOS

El Cuadro I expone las manifestaciones semiológicas-clínicas encontradas en los 22 enfermos estudiados, a la par de las pruebas parasitológicas o suerológicas empleadas en cada caso. Anótase igualmente la patología visceral hallada concomitantemente.

La anatomía patológica en los 3 casos mortales mostró que la lesión cerebral es una corticoencefalitis polifocal nodular, sobre todo micronodular, excepcionalmente confluyente, irregularmente diseminada, con mínima afectación de la sustancia blanca. Los nódulos son hallados generalmente cercanos a vasos, pero sin formar mantos o forros perivasculares, con infiltración linfomonocitaria, movilización y alteración espongiiforme de la microglia y variado grado de necrosis de pequeña extensión, muchas veces puntiforme. Las lesiones se localizan prevalentemente en la corteza cerebral, estimativamente en 80% de extensión. En dos cerebros que pudieron ser estudiados en su totalidad, se encontraron las alteraciones en la corteza fronto-temporal de ambos hemisferios, atenuándose hacia el área parietal; además lesiones diseminadas sin distribución regular o simétrica en el pulvinar, en la calota peduncular, en los núcleos paraventriculares y supraópticos, consistentes en infiltración linfomonocitaria, gliosis celular difusa, con destrucciones neuronales aisladas, en algunos lugares por neuronofagia (ilustrada en el trabajo de Jorg & Orlando, 1967).

En uno de los cerebros estudiados se encontraron nidos de amastigotes del *T. cruzi* en relación con las lesiones infiltrativas-gliósicas (Jorg & Orlando, 1967).

Las alteraciones del líquido cefalorraquídeo sólo pudieron ser verificadas en 21 enfermos. Salvo en 7 casos en los que se encontró hipercitosis (28 ± 9 cel. p/mm³ cub) junto con hiperproteínoorraquia (valores muy dispersos) las determinaciones no difieren significativamente de las halladas en la población no chagásica.

DISCUSION

Los siguientes elementos prevalecen en la semiología de nuestra casuística: I) La disprosexia; inestabilidad o disminución de la atención, tanto espontánea como voluntaria, pero muy particularmente de esta última, reflejo de una minoración manifiesta de la conciencia. II) La depresión, con los caracteres de la depresión reactiva orgánica, con predominio en 3/4 de los casos, de tonalidades apática, hipocondríaca y paranoide; obsesiva en 1/3 de los casos y ocasionalmente catatoniformes (1 de cada 10 observaciones). III) La cefalea son los caracteres ya analizados en nuestra publicación anterior sobre este síntoma, Jorg (1978a). IV) La confusión mental, en grado muy variable, tanto más manifiesta cuanto de menor desarrollo la parcialidad sociocultural a la cual pertenecen los enfermos. Las manifestaciones mencionadas son aparente en índices oscilando entre 81,8 y 72,7% (Cuadro I).

En proporciones, variando entre 63,3 y 50% fueron verificadas las siguientes manifestaciones: a) debilitamiento de los reflejos musculotendinosos, sobre todo en extremidades superiores, aunque en pequeña proporción algunos sólo mostraban alteración del reflejo aquiliano; b) trastornos del lenguaje: lentitud e imprecisión de respuestas; dislalias, deformación de fonemas y reducción del vocabulario a un repertorio elemental; c) distonías de actitud aunque no estereotipadas; d) dispraxias ideomotrices, muy manifiestas como las que hemos descrito anteriormente en daño cerebral chagásico. Jorg et al (1972),

Jorg (1978b); e) trastornos de la marcha: ampliación del área de bipedestación, lentitud, imprecisión, vacilación, aunque sin tambaleo; imposibilidad de realizar el clásico ejercicio de Fournier — Jorg, Salazar E. & Oliva (1980); f) crisis mioclónicas, prevalentes en miembros superiores, generalmente sólo perceptibles por palpación muscular a mano llena, al invitar al examinado a contraer los músculos, del tipo de las mioclonias de Dubini, excepcionalmente jacksonoides; con disritmias electroencefalográficas en 4 enfermos; en ningún caso se verificó expresión epiléptica franca; g) bradicinesias, sobre todo en miembros inferiores.

El resto de las manifestaciones está por debajo del 50% de frecuencia de observación y las consideramos de menor significación hasta tanto no puedan ser ratificadas por una casuística más amplia. La frecuencia de los distintos elementos semiológicos observados está expuesta en el Cuadro adjunto I. Si bien no es posible afirmar uniformidad clínica absoluta en el conjunto de enfermos observados, se aprecia que sobre 20 manifestaciones anotadas, *11 de ellas aparecen en la mitad o más de los enfermos.*

Ciertos detalles clínicos merecen ser enfatizados. En general fuimos alertados sobre la presencia de enfermos con síndrome chagásico neuropsíquico, por encontrarlos con manifiestas deficiencias psíquicas, sobre un predominante fondo confusional-depresivo, llegando ocasionalmente a periodos de letargia encefalítica; sólo hemos observado un paciente con brotes de excitación; en 4 el humor era fluctuante aunque tendiendo más a la depresión. No hemos observado evolución demencial franca en hasta 2 años de observación y son excepcionales y errátiles las ideas delirantes: cuando aparecían éstas, sólo estaban relacionadas con interpretaciones desviadas de sus trastornos orgánicos; vale decir, en este sentido, de contexto no sistematizado, polimorfo, imaginativo, intuitivo, no alucinatorio.

En 7 enfermos se verificó la participación de disautonomía con crisis vertiginosas, desvanecimientos y trastornos de la regulación váculo-tensional cerebral; en dos casos comprobamos hipotensión postural pura, similar al síndrome descrito por Bradbury & Eggleston (1925), Shy & Drager (1960) y Lewis (1964) pero sin los antecedentes genéticos ni la evolución progresiva deteriorante de esta entidad nosológica, particularmente en lo referente a la grave neuropatía cordonal sistematizada, concomitante.

Con respecto a la *marcha* señalamos complementariamente que la encontramos titubeante, tal como suele verse en pacientes que se recuperan de una neuroplegia profunda con fenotiacínicos o como la del lesionado cortical difuso (vascular o encefalítico) que "reaprende a caminar", siendo claramente diferenciable de la marcha asinérgica cerebelosa de Babinski, pura. Aunque en algunos casos podía sospecharse la confluencia de trastornos akinéticos con incoordinación cerebelosa. Con relación a las *bradicinesias*, no hemos observado inestabilidad coreiforme, aunque sí movimientos globales de tipo seudovoluntario, acercándose por su carácter espástico a la coreoatetosis o al hemibalismo. Sobre el *lenguaje*: los trastornos no se confunden con los oídos en la esclerosis múltiple, tampoco hemos verificado ecomimia, ecopraxia o ecolalia. Las *manifestaciones depresivas* no sólo se traducen por expresiones verbales psíquicas o simple rehusamiento, sino que se asocian a pérdida de la iniciativa motriz, tendencia a la amimia, a la amiostasis, con astenia y hebetud; en los casos graves con crisis estuporosas, somnolencia periódica, pero sin la continuidad letárgica de la enfermedad de von Economo. En algunos enfermos sorprendió un negativismo muy particular; tendencia a mantener fijas las actitudes corporales, con una cierta resistencia activa a modificarlas, pero sin caer en la catatonía precisamente definida.

Hemos verificado en esta serie de enfermos ciertas similitudes con los síntomas descritos en la tripanosomiasis brucei, de Africa, tomando en cuenta las descripciones clásicas de Martin, Guillain & Darre (1901), Sice (1937) y de Gallais (1939).

El conjunto de manifestaciones neurológicas, por nosotros observado, configuran un daño encefálico fijo, con grave deterioro de la personalidad. La agresión tripanosómica

en encéfalo es siempre destructiva y deja invariablemente secuelas por ser el cerebral un tejido de escasa o nula capacidad reactiva inmunocelular y porque toda movilización citógena que comprenda a la microglia y a la oligodendroglia en los procesos inflamatorios, es sólo parcialmente reversible.

El análisis casuístico presentado, ratifica y amplía el conocimiento de las formas neuropatológicas crónicas de la enfermedad de Chagas, observadas en el área endémica clímax de la Argentina, a las cuales nos hemos referido ya en publicaciones anteriores, Jorg & Orlando (1967), Jorg et al (1972) y Jorg (1973a) y corresponden al grupo nosológico que Chagas, 1916; Austregesilo, 1926 y Chagas, 1930 definieran como "Cuadros neurológicos con caracteres de meningo-corticoencefalitis o de mielitis, o aún de síndromes mixtos, sin sistematización precisa, con paresias, paraparesias, parálisis de grupos musculares menores, amiotrofias, hiperreflexias distales, ocasionalmente con signo de Babinski positivo, acompañándose ya de perturbaciones vegetativas (hiperestesias, algeias superficiales circunscritas, hiperhidrosis, etc.); con menor frecuencia de perturbaciones sensoriales fugaces o sin fijeza; o alteraciones psíquicas de diversa índole, generalmente asentando sobre un fondo de bradipsiquismo o disminución de una u otra función vinculada a áreas corticales del cerebro".

La encefalopatía crónica producida por el *Trypanosoma cruzi* descubierta por Carlos Chagas, es una realidad nosológica que debe ser tenida en cuenta por clínicos y neurólogos para su más precisa caracterización, diagnóstico diferencial y tratamiento. Incumbe simultáneamente a los especializados en métodos de análisis el afinamiento de los métodos de investigación (tal como la determinación de inmunoagresinas anti-tejido nervioso) que permitan ratificar en amplia escala la etiopatogenia chagásica de estos síndromes, lo que a su vez, permitirá el más fácil diagnóstico diferencial con cuadros análogos, pero de otros causales.

SUMMARY

Among 420 patients found with diverse subacute and chronic neuropathies, 22 were diagnosed as cases of true trypanosomic encephalopathy by means of the demonstration of parasites in blood (by xenodiagnosis or hemoculture) or through serologic tests.

In 50% or more of those patients, following semiologic elements were prevalent: dysprosexia and depression in 81.8%; cephalgia and confusion in 72.7%; weakness of muscular-tendinous reflexes and speech disturbance in 63.6% dyspraxies in 59.0%; disturbances of gait and myoclonic crises in 54.5%; bradikinesias in 59.0%. Other symptoms were verified in a minor scale: paresias, delirant ideas, cerebral perturbation, dizziness fits, diplopia, lipothymes, fluctuant humour, disautonomic syndrome and excitation.

In 8 patients a clinically perceptible cardiopathy was verified and in 2 digestive problems were found.

A discussion of the facts already exposed about the chagasic chronic encephalopathy in comparison to the findings of other authors is carried out.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- AUSTREGESILO, A., 1926. Manifestações nervosas no decurso das doenças tropicais. Prophylaxia (Rio de Janeiro) 2 (17) :22. 1927; Id. en *Rev. Neurol. Paris* 1 (1) :1.
- BASSO, G. & BASSO, R., 1936. Estudio de enfermos del asilo de mendigos Mendoza con reacción de G. -Machado positiva. *9ª Reunión de la Soc. Argent. Patol. Regional*, 1 :434.

- BRADBURY, S. & EGGLESTON, C., 1925. Postural hypotension. A report of three cases. *Am. Heart J.* 1 :3.
- BUHLER VIEIRA, C., 1966. A forma nervosa crônica da doença de Chagas vista pelo clínico geral. *Rev. Goiana Med.* 12 :31.
- CHAGAS, C., 1916. Processos pathogenicos da trypanosomiase americana. *Mem. Inst. Osw. Cruz* 8 :5.
- CHAGAS, C., 1930. Forma nervosa da trypanosomiase americana. *Bol. Acad. Nac. Med.* (Rio de Janeiro) 102 (14) :217. Id. en *Rev. Clin.* 4 (4) :2.
- GALLAIS, P., 1939. Les formes neuropsychiques de la trypanosomiase africaine. Capítulo de la enciclopedia "Les grandes Endemies Tropicales", edit. p. Vigot Freres Paris.
- GIMENEZ, J.C., 1979. Incidencia de manifestaciones neurológicas en pacientes chagásicos crónicos. Comunicación al V Congr. Latinoamer. Parasitol. y II Simposio Internac. Enf. de Chagas. Noviembre/Diciembre 1979. Pág. 356 del volumen de Resúmenes de trabajos (A publicarse in extenso).
- JORG, M.E. & ORLANDO, A.S., 1967. Encefalopatía crónica en la tripanosomiasis cruzi. Estudio de dos casos. Convalidación del síndrome mínimo. *La Prensa Médica Argentina* 54 (31) :1665 id. en *Mem. Inst. Osw. Cruz* 65 (1) :63.
- JORG, M.E.; FREIRE, R.S.; ORLANDO, A.S.; GUEDES BUSTAMANTE, A.; ALMONACID PELTIER, Y.; CAIANO FIGUEREDO, R. & OLIVA, R., 1972. Disfunción cerebral mínima como secuela de meningoencefalitis aguda por *Trypanosoma cruzi*. Estudio comparativo de la magnitud de la cerebropatía residual en 31 niños, 6 a 12 años tras la agresión inicial. *La Prensa Médica Argentina* 59 (44) :1658.
- JORG, M.E., 1973a. Encefalopatía por infección crónica con *Trypanosoma cruzi*. Ensayo de tratamiento con nifurtimox. *Semana Médica* (Buenos Aires) 142 (26) :941.
- JORG, M.E., 1973b. Encefalopatía por infección crónica con *Trypanosoma cruzi*. Revisión del tema y exposición clínica de tres casos inéditos. *La Prensa Médica Argentina* 64 (16) :590.
- JORG, M.E., 1978a. Cefalea chagásica (Síndrome mínimo de tripanosomiasis cruzi-Frecuencia estadística-Hipótesis fisiopatogénica). *El Día Médico* 50 (13) :444.
- JORG, M.E., 1978b. Histopatología neural en disfunción cerebral mínima secuela de meningoencefalitis por *Trypanosoma cruzi*. *La Prensa Médica Argentina* 65 (7) :229.
- JORG, M.E.; ZALAZAR ROVIRA, I. & OLIVA, R., 1980. Encefalitis aguda por *Trypanosoma cruzi*. *La Prensa Médica Argentina* 67.(1) :5.
- LEWIS, P., 1964. Familial orthostatic hypotension. *Brain* 87 :719.
- MARTIN, G.; GUILLAIN, C. & DARRE, H., 1901. Formes nerveuses de la trypanosomiase humaine. Capítulo de MARTIN, LEBOEUF & ROUBAUD, *Maladie du Sommeil au Congo Français*. Edit. Masson & Cie., Paris.
- MAZZA, S., 1934. Casos crónicos de enfermedad de Chagas determinados en Jujuy. Publicación N° 18 de la M.E.P.R.A. pág. 3.
- MAZZA, S. & CORNEJO, A., 1934. Casos crónicos de enfermedad de Chagas demostrados en la provincia Salta. Publicación N° 18 de la M.E.P.R.A., pág. 19.
- MELLO, A. & MELLO, N., 1955. A forma nervosa da doença de Chagas. *Rev. Inst. Adolpho Lutz* 15 :194.
- MIYARA, S., 1936. Enfermos con reacción de Machado positiva en la provincia San Luis. 9ª Reunión de la Sociedad Argentina de Patología Regional, t. I :422.

- PIERINI, L.D. & SERB-LUCATELLI, E., 1976, Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Chagas. *Prensa Universitaria* (Bs. As.) Nº 515, pág. 8447.
- ROMAÑA, C., 1947. Encefalopatías de posible origen esquizotripanósico. *An Inst. Med. Regional Tucumán* 2 (1) :19.
- SHY, G.M. & DRAGER, G.A., 1960. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. *Arch. Neurol.* 2 :522.
- SICE, A., 1937. *La trypanosomiase humaine en Afrique intertropicale*. Edit. Vigot Freres, Paris.
- VERGUEIRO FORJAZ, S., 1967. Aspectos neurológicos da doença de Chagas no sist. nerv. central. *Arq. Neuro. Psiquiat.* 25 (1) :175.