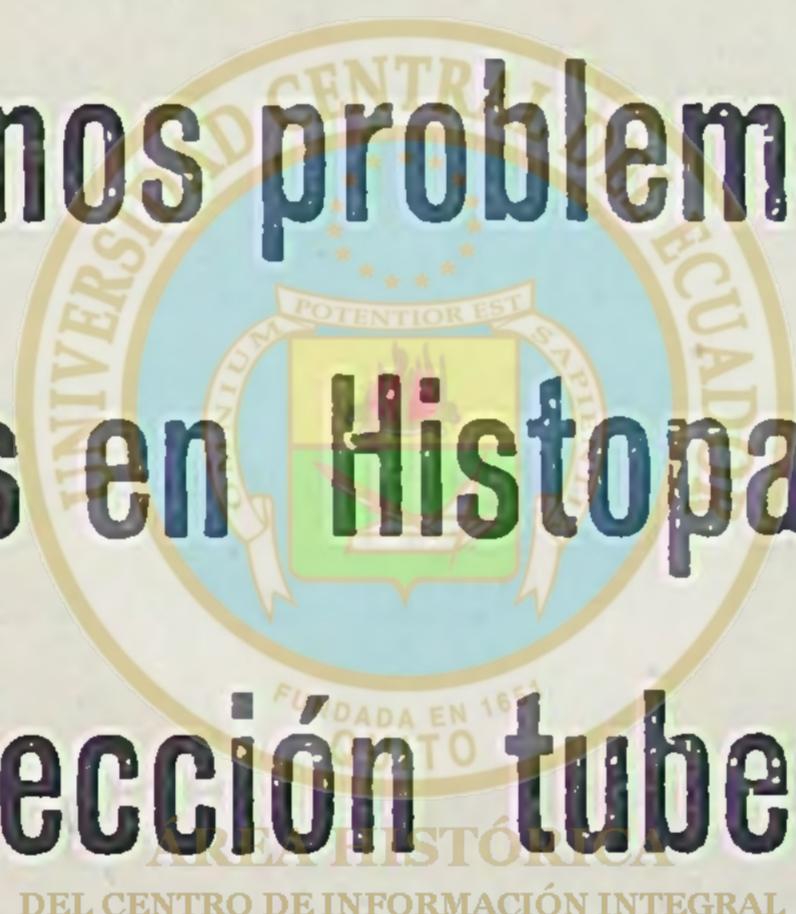


Por el Dr. Eduardo Bejarano —

Profesor de Anatomía e Histología Patológica  
en la Universidad Central —

Consideraciones sobre al-  
gunos problemas no resuel-  
tos en Histopatología de la  
infección tuberculosa —



DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL

Se presume que la siembra positiva de bacilos Koch dentro del organismo, se efectúa en una época cualquiera durante los años de la primera infancia; esto ocurre por lo menos en el 80 % de las personas que habitan aglomeraciones humanas, posiblemente aún en aquellas juzgadas pequeñas, como son entre nosotros las parroquias rurales. Este aserto, que también es conforme a estadísticas extranjeras, se puede comprobar por la huella anatomopatológica constante a dicho porcentaje en las mesas de autopsias.

El grupo de bacilos, que ingresan generalmente por las vías respiratoria o digestiva, posee por su número, en veces tan pequeño que puede ser cercano a la unidad, o por su virulencia, características que influirán en el destino ulterior de la infección; dicho factor es probable que sea tan importante como la clase de «terreno», esto es, la mejor o peor resistencia que presenta el individuo a la proliferación del germen, resistencia que es distinta entre una raza y otra, entre familias y aún entre sujetos con idénticas taras hereditarias, por la influencia de complejos y variadísimos factores cuyo estudio, que corresponde a la clínica, se halla actualmente centrado en la discusión acerca de establecer la concepción científica de los términos «alergia» y «anergia» tuberculosa.

De hecho, la «primo infección» comienza cuando los bacilos se hallan en capacidad de proliferar en la intimidad de un tejido cualquiera. Dicho desarrollo implica la aparición de dos elementos constantes a todo proceso morboso bacteriano: presencia de toxinas y lesión de células.

Es entonces que sobre la base de la lesión celular se ha iniciado la infección, que precede inmediatamente a la fase en la cual el organismo exhibe su respuesta defensiva, cuyo conocimiento científico hoy no ofrece ninguna objeción: es simplemente el proceso de inflamación aguda de tipo general. Su exacta comprensión es el resultado de trabajos en Pato-

Experimental (The Journal of the American Medical Association, Enero de 1938), o por la observación de diseminaciones bacilares recientes en sujetos fallecidos a consecuencia de la marcha evolutiva de la enfermedad, especialmente niños con granulias pulmonares finales debidas a vaciamiento de caseum fluidificado dentro de la corriente linfática o sanguínea; en estos casos se tiene para el estudio toda una gama de lesiones que difieren, ya en el tiempo, ya en su magnitud, y, por ello capaces de permitir una investigación cronológica de la infección en sus progresivas o regresivas manifestaciones. Su fácil comprobación en cualquiera sala de Necropsias nos ha inducido a tomarlo como guía para el presente trabajo.

A la visión microscópica localizamos una parte del parénquima pulmonar en la cual parece que las lesiones son más recientes (figura N°. 1), se observa ante todo congestión de medianos y pequeños capilares, vasos interlobulillares y de las paredes alveolares; dicha congestión es intensa, los glóbulos rojos llenan apretadamente la luz de los tubos vasculares tanto que en ciertos sitios hay tendencia a producirse hemorragias; la congestión es de tipo activo, pues se aprecian muchos leucocitos marginados hacia la pared endotelial como acto previo a su diapédesis; fuera de los vasos se mira gran cantidad de elementos celulares cuya mayoría, quizás el 70% son polinucleares agrupados en forma de halo o corona al rededor de tales vasos; en otros sitios como son las cavidades aéreas vecinas se presentan densamente acumulados. Junto a ellos, más o menos entremezclados se aprecian algunos macrófagos, linfocitos, detritus protoplasmáticos y pequeña cantidad de edema inflamatorio.

Esta disposición celular es análoga a cualquier alveolitis congestiva, diapedésica y descamativa provocada por un agente bacteriano patógeno. De consiguiente, el primer ataque de los bacilos en su lucha contra la defensa orgánica, es sobre los leucocitos polinucleares neutrófilos, ya que estas células fagocitan los bacilos al cumplir su principal función en el proceso inflamatorio.

No hay elemento alguno en el campo de la investigación actual que permita suponer dentro del proceso de inflamación aguda un cambio en el cuadro celular o una distinta conducta en la actividad leucocitaria; aún la concentración de iones H en los exudados inflamatorios que puede variar

dentro de amplios límites con tendencias a cierta excesiva alcalinidad en veces o acidez en otras, no tienen ninguna aparente relación con la respuesta normal celular. El organismo tiende también a llevar a su usual concentración de iones H los líquidos que puedan inyectarse, líquidos muy desviados en su pH, ácidos o alcalinos sin que tampoco se trastorne el porcentaje o el tipo de células que trasvasan por diapédesis; (Steinberg, K. H., Archives of Pathology, Chicago, Junio de 1938).

Como standard para la valoración del cuadro celular en las inflamaciones agudas, trasladamos el cuadro que este mismo autor da como resultado de sus experimentos con el fin de establecer el tipo de células existentes en el exudado pleural como respuesta a una infección con estreptococos hemolíticos en conejos normales:

Tiempo después de la inyección	Polinucleares %	Macrófagos
1 <sup>a</sup> . hora.....	97—100.....	0
2. <sup>a</sup> hora.....	97—100.....	0
5. <sup>a</sup> hora.....	94—98.....	0,3
12. <sup>a</sup> hora.....	92—95.....	0,4
24. <sup>a</sup> hora.....	92—94.....	2,6
40. <sup>a</sup> hora.....	80—86.....	7,12
72. <sup>a</sup> hora .....	29—35.....	50,56

En relación con este autorizado criterio, el cómputo leucocitario en la tuberculosis inicial conforme a la microfotografía N.<sup>o</sup> 1, corresponde al estado de la 40<sup>a</sup> hora en los experimentos del investigador Americano.

Además se halla plenamente confirmado que dichos leucocitos polinucleares neutrófilos tienen un rol capital por medio de su función fagocitaria en la defensa contra los gérmenes.

Basados en todas estas consideraciones podemos concluir: que a la iniciación de la infección tuberculosa, hay fagocitosis normal de los bacilos, mas, los polisacáridos que se hallan en la masa de la bacteria son tóxicos para los leucocitos polinucleares (Journal of Experimental Medicine, New York, Enero de 1938), y la destrucción visible en el campo microscópico dentro del organismo comienza con la «enfermedad y

muerte» de dichos neutrófilos. De todo esto se deduce que el primer combate resulta una derrota para el cuerpo humano.

Tan pronto como los efectos tóxicos se vuelven manifiestos sobre los leucocitos, es que la segunda línea de defensa hace su aparición, ésta consiste en un número considerable de grandes macrófagos, los cuales circundan a los leucocitos enfermos y necrosados, fagocitándolos junto con los bacilos los cuales se hallaban contenidos dentro de su masa protoplasmática. No existe ninguna substancia dentro de la química del bacilo tuberculoso, que pueda en un «terreno normal» destruir a los macrófagos. Sin embargo, el contenido de los fosfátidos del bacilo, aparentemente causa la conversión de los macrófagos en células gigantes y en células epitelioideas. Mientras algunos bacilos mueren dentro de las células epitelioideas (por causas aún no precisadas), otros permanecen no sólo vivos y virulentos, sino que se multiplican y proliferan, pero sí de un modo más o menos lento.

En el proceso de la inflamación aguda banal, los macrófagos aparecen sea en el periodo terminal, o después de que la lucha entre las defensas corporales y los micro-organismos se ha terminado con el triunfo de las primeras. La patología Experimental también nos muestra (Steinberg, B., Archives of Pathology, Chicago, Junio de 1938), que cuando la «resistencia se ha mejorado (inmunidad activa o pasiva), los macrófagos afluyen más pronto y en mayor número. Se colige por estos estudios que los elementos celulares de origen macrofágico y que actúan como tales, no son un elemento de defensa activo.

La extraña posición del fenómeno histológico en la Tuberculosis comienza desde el instante en que, a pesar de manifestarse signos evidentes de la nociva actividad del bacilo, como es la aparición de lesiones necróticas, de tan grande magnitud en ocasiones, que son susceptibles de ser percibidas a simple vista como son nódulos caseosos, la defensa leucocitaria cesa en forma completa a pesar de que los agentes nocivos continúan «in situ» y virulentos. Hecho parojoal cuya comprensión constituye para la ciencia un problema no definitivamente resuelto.

Es posible que la destrucción leucocitaria de la primera etapa hubiese servido a la creación de antígenos que provocaran la formación de anticuerpos; que la formación de tales anticuerpos tiene influencia general a todo el organismo, se

manifiesta por la aparición de las reacciones a la tuberculina; y sin embargo el círculo vicioso persiste en este caso fuera de los asertos normales de la serología e inmunología, como es la persistencia en la intimidad de los tejidos de un germen vivo, virulento, enquistado como un simple cuerpo extraño inofensivo por una muchedumbre de macrófagos; con muchas limitaciones se debe interpretar provisionalmente en el sentido de que los anticuerpos originados neutralizan las toxinas y permiten la supervivencia de los macrófagos.

Debemos ampliar el concepto acerca de los macrófagos para interpretar correctamente su acción. La génesis de ellos no puede ser más múltiple y variada: células endoteliales de los vasos capilares linfáticos y vasculares, células endoteliales de las serosas y alveolos pulmonares, histiocitos o clasmatoцитos esto es células emigrantes del tejido conjuntivo laxo y células del extenso sistema Reticulo-Endotelial creado por Aschoff; se quiere atribuir a los macrófagos funciones fisiopatológicas de máxima importancia (Pittaluga, Innovaciones Recientes en Hematología, Madrid, 1932): a) defensa contra las infecciones agudas y en general contra los antígenos; b) reacciones contra los procesos infecciosos crónicos, como tuberculosis, sífilis, tripanosomiasis, lepra, etc., constituyendo todo el proceso de defensas tisurales; c) intervención de las células del Reticulo Endotelial en la utilización y acción quimioterápica de ciertos productos, sobre todo los metales; d) captación por fagocitosis de substancias extrañas, aún de tamaño relativamente voluminoso, función que se ha aprovechado para la tinción vital.

Tengo para mí que esta amplitud de funciones, quizás tiene en la realidad histopatológica del concepto de tuberculosis, que restringirse a valores más relativos y en concordancia con los hechos; pues las células del sistema Reticulo Endotelial - Histiocitario no pueden servir de guía para un pronóstico en la marcha evolutiva de la enfermedad por su sola presencia. Me explicaré: salvo en aquellas formas de tuberculosis de marcha rapidísima, invasora como son la pnemonía bacilar con sus extensas áreas o zonas de destrucción en formas de masas caseosas, o las infiltraciones gelatinoídea y gris tuberculosa, es un hecho indiscutible que en todo nódulo de esta naturaleza aparecen los elementos macrofágicos sistematizándose en la clásica corona de células epitelioides con frecuencia acompañadas de una o muchas

células gigantes; o dispersos sin orden alguno al rededor del centro necrótico. La clasificación en nódulo exudativo o proliferativo no implica gran cosa para su presencia pues en el primer caso estarán irregularmente dispuestos y entremezclados con leucocitos (Microfotografía N°. 3), en ocasiones esta irregularidad es tan marcada, que los autores han creído observar formas atípicas de tuberculosis con predominio de leucocitos en veces o de macrófagos en otras sin ninguna base etiológica para su explicación. En el segundo caso o nódulo formativo o proliferativo se aprecian los elementos macrofágicos confluentes, dibujando un pseudo tejido epitelial (Microfotografía N°. 2); en estos nódulos no se perciben vasos congestionados, en cambio en los de tipo exudativo ocurre ello con mucha frecuencia.

En virtud de las consideraciones expuestas, progrese o no la infección, la presencia de estas células es constante; ¿cuál es su rol defensivo? No estoy en capacidad de precisarlo ni conozco en la actual investigación nada que satisfaga científicamente a esta pregunta.

Mas los datos de observación histopatológica en los ganglios linfáticos de sujetos fallecidos dentro del curso de una enfermedad crónica, incluso tuberculosis, tienen manifiesta importancia al respecto. Tomamos al azahar el caso de L. V. de 8 años de edad quien terminó fatalmente por septicemia originada en un gran abceso purulento mal drenando del muslo derecho desde cinco meses antes; durante ese tiempo es tratada en su casa con procedimientos empíricos e ingresó al Hospital ya en estado preagónico. Se lleva a la amplificación microscópica una porción de tejido ganglionar tomado del grupo para-traqueal izquierdo, se observa homogeneidad en la estructura histológica pues han desaparecido los nódulos linfoideos, cordones linfoideos y senos, para ser sustituidos por un tejido reticular, cuyo retículo conjuntivo-endotelial marcado sirve de armazón o estroma a gran cantidad de células redondeadas, piramidales o fusiformes de núcleos grandes que penden del estroma a manera de rosarios o corimbos (Microfotografía N°. 5).

Se trata de un proceso de retículo-endoteliosis proliferativo; al recorrer la preparación se aprecia en ciertos sitios leucocitos escasos y células anucleadas o cuyos núcleos se hallan en picnosis, posiblemente lesionadas por las mismas toxinas que estimularon a la proliferación reticular. A trechos

también se observan discretos acumulos linfocitarios cuya disposición irregular no permite asignarles el rol de nódulos linfoideos en vía de atrofia. A la revisión de los ganglios menos lesionados en casos de tuberculosis linfo-ganglionar infantil de alguna duración o de otras formas de tuberculosis crónicas incluso la pulmonar el aspecto de la proliferación reticular es el mismo, además como es lógico suponer, en el campo microscópico se anota la presencia de procesos específicos proliferativos o exudativos.

Esta retículo-endoteliosis de los principales órganos linfohemopoéticos provee ampliamente a las lesiones bacilares de elementos macrofágicos histiocitarios, merced a la supresión o atrofia de gran parte del tejido propiamente linfoideo que en el estado normal llena el 70% de su total estructura.

Por esta realidad histopatológica notable, los más importantes órganos de producción linfocitaria han desaparecido y coincide esta situación con imágenes patológicas de destrucción tisural grave; en cambio nódulos proliferativos o fibrosos en vías de curación (Microfotografía N°. 4) muestran intensos acumulos linfocitarios que se hallan en relación directa con la persistencia de ganglos linfoideos limitadamente alterados.

A este respecto también es difícil dar «apriori» una interpretación de la relación que existe entre esta manifestación de la defensa orgánica y el decrecimiento de la Resistencia a la Tuberculosis en los ancianos (Smithburn, K. C.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 38: 375. Mayo 1938), desde luego si recordamos que a medida que avanza en edad un sujeto, disminuye el número de nódulos linfoideos de las estructuras que los poseen (ganglios, bazo, amigdalas, apéndice, etc.).

El rol del linfocito en fisiopatología no es ceñido únicamente a originar el futuro fibroblasto para enquistar lesiones o sustituirlas con tejido de cicatriz, sino que, desprovisto de la acción fagocitaria propia de los leucocitos y macrófagos, sin embargo aparece en las inflamaciones crónicas en el primer plano de la defensa orgánica pues posiblemente fijan de manera energética las toxinas y producen antitoxinas. Su emigración fisiológica prodigiosa por emigración al tubo digestivo nos indica el benéfico papel que efectúan en la neutralización de venenos.

Estimo que el problema linfocitario al resolverse en la histopatología descubrirá nuevos horizontes para la mejor comprensión de la enfermedad tuberculosa en general.

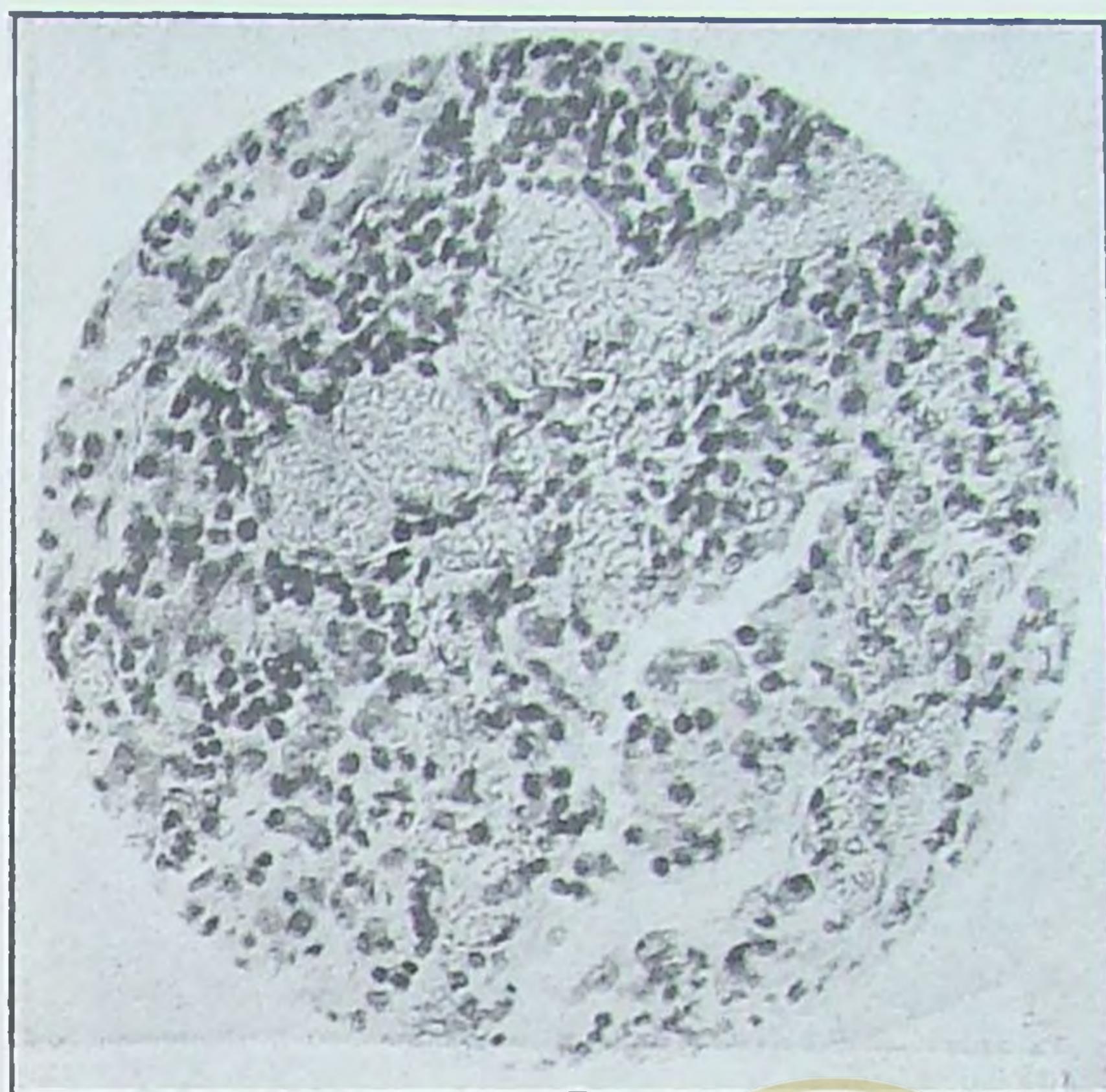


FIGURA 1.—Lesión inicial tuberculosa. Vaso congestión, diapédesis destrucción tisular. Amplificación 540 diámetros.



FIGURA 2.—Nódulo proliferativo. Necrosis con núcleos de leucocitos en pícnosis. Célula Gigante. Zona de células epitelioideas. Amplificación 540 diámetros.



FIGURA 3. Nódulo exudativo. Necrosis con núcleos en picnosis en la parte alta. Macrófagos y leucocitos hacia la porción inferior, además dos vasos congestionados. Amplificación 540 diámetros.

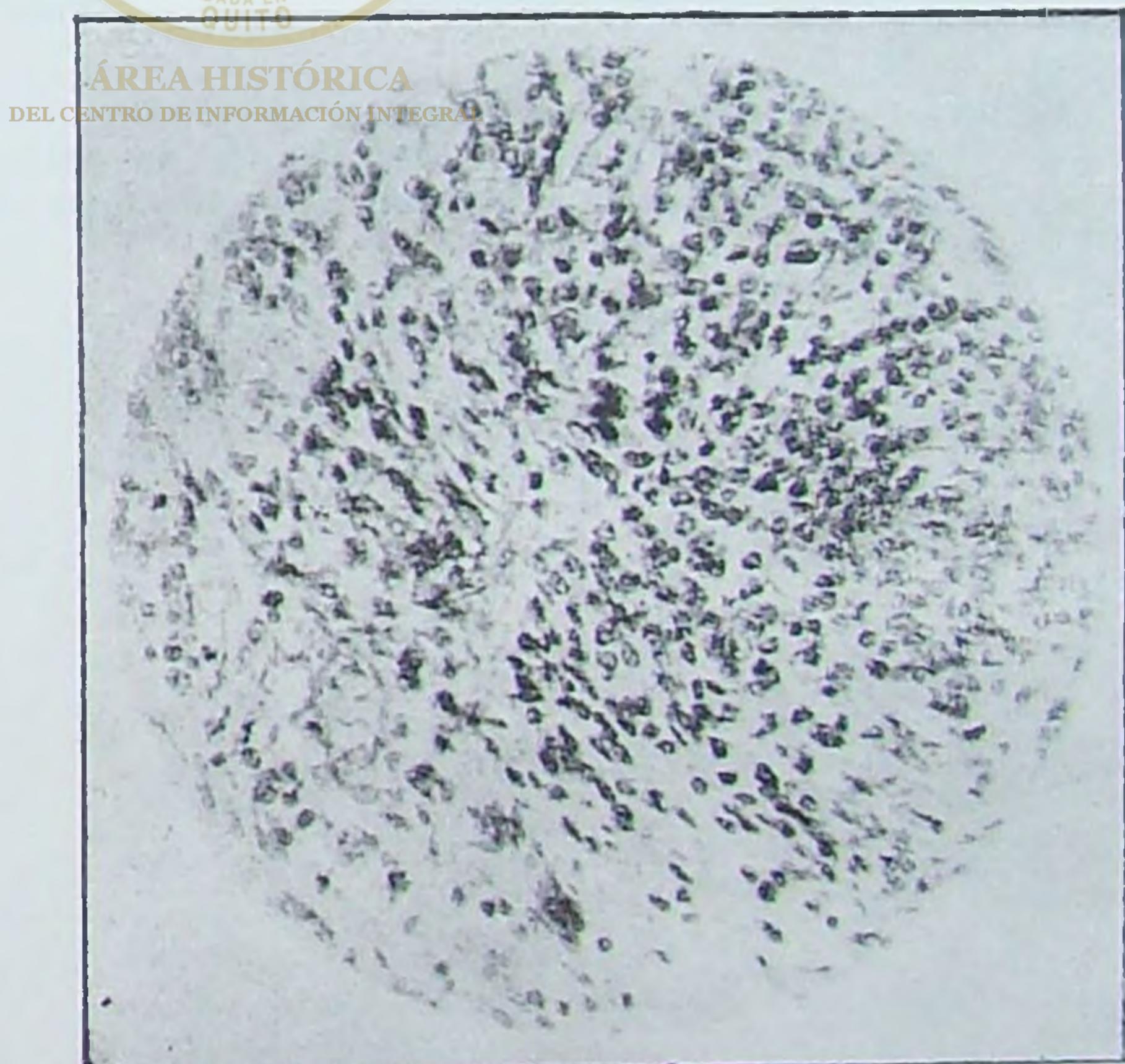
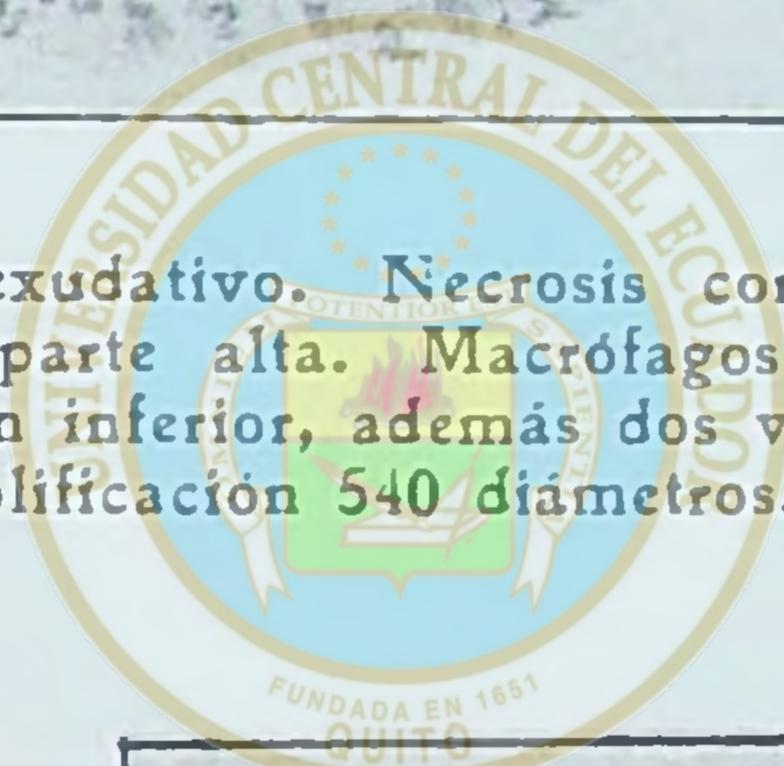
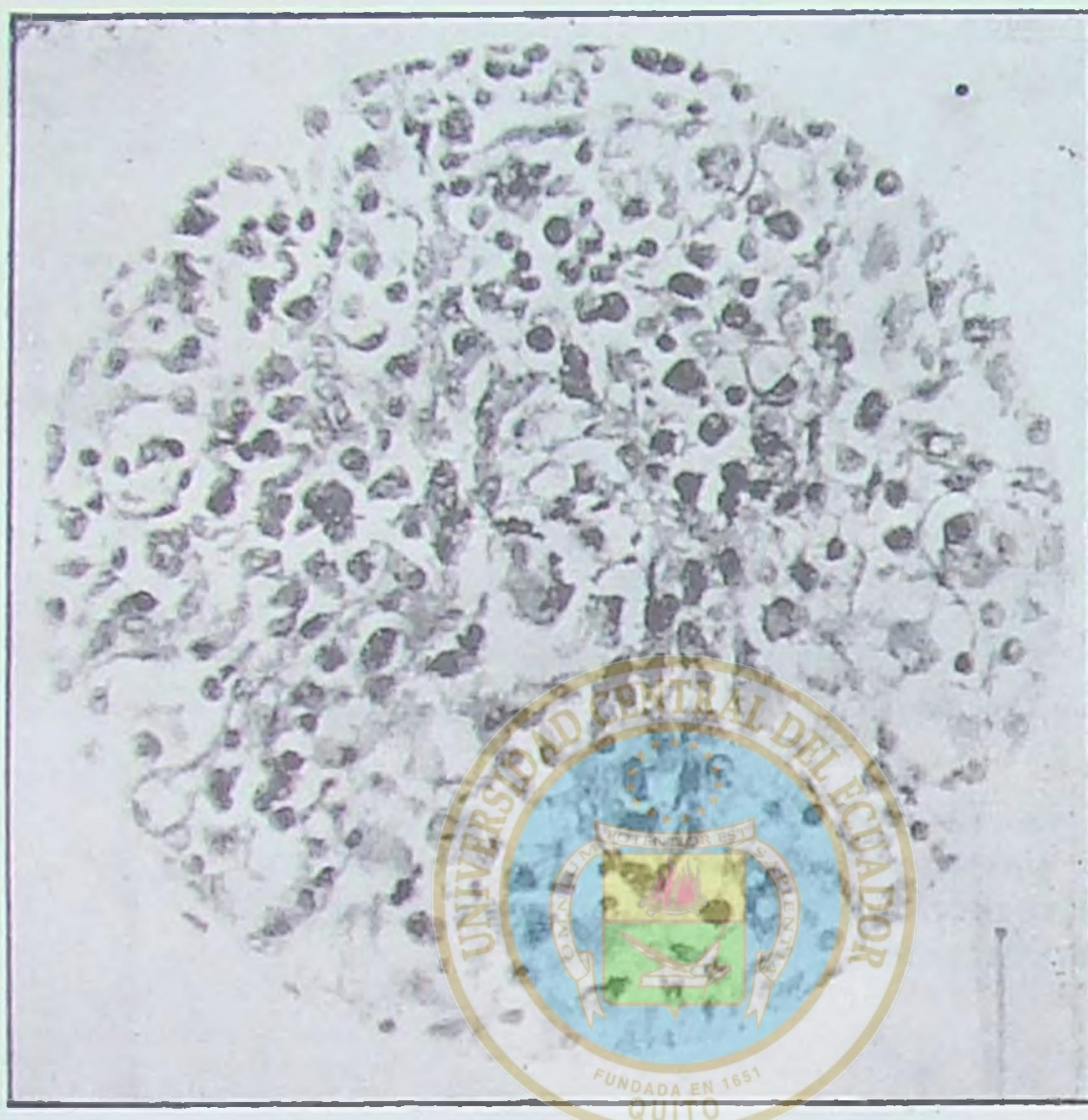


FIGURA 4.—Nódulo fibro-linfocitario inactivo como hallazgo de autopsia en un sujeto fallecido con otra enfermedad. Amplificación 540 diámetros.



**ÁREA HISTÓRICA**

**FIGURA 5.—Reticulo - Endoteliosis de los ganglios linfáticos**  
en sujetos fallecidos a consecuencia de enfermedad  
crónica, incluso tuberculosis. Amplificación 540 diá-  
metros.