

Sobre las lesiones producidas por el B. C. G.

Por MIGUEL J. KUHN

Sección Anatomía patológica

En este trabajo expondré, además de los resultados obtenidos en cuanto a la evolución que sufren las lesiones, su carácter anatómico. A tal fin fueron estudiadas dos series de cobayas inoculadas con el B. C. G.: la primera para el estudio anatómico fué inoculada por vía peritoneal con 0.03 gr. de bacilos provenientes de un cultivo de 25 días; la segunda serie fué inoculada por distintas vías con distintas dosis, como se verá. Las experiencias fueron iniciadas el 19 de abril de 1926.

I. ESTUDIO ANATÓMICO.—Las cobayas pertenecientes a esta serie fueron sacrificados con intervalos de algunos días y de las vísceras extraídas fueron estudiadas particularmente: el epiplón, el bazo, el hígado, los ganglios traqueales y el pulmón.

A los siete días se observan nódulos purulentos (abscesos) en el epiplón contraído y arrollado, un discreto derrame seroso en la cav. abdominal y adherencias fibrinosas de las asas intestinales. Los nódulos del epiplón están constituidos en su periferia por un tejido a base de células epitelioides, escasos linfocitos, vías linfáticas dilatadas y ocupadas por abundantes células monocíticas (ret. endotelios desprendidos) y capilares sanguíneos. La existencia de cap. sanguíneos en el seno del tejido epitelioides es un hecho de suma importancia, como veremos al discutir la naturaleza del proceso anatómico. El centro del nódulo está constituido por polinucleares y linfocitos, dando al granuloma el aspecto de un absceso. La superficie del nódulo se halla formado por una capa de fibras colágenas paralelas y apretadas (figuras 1 y 2).

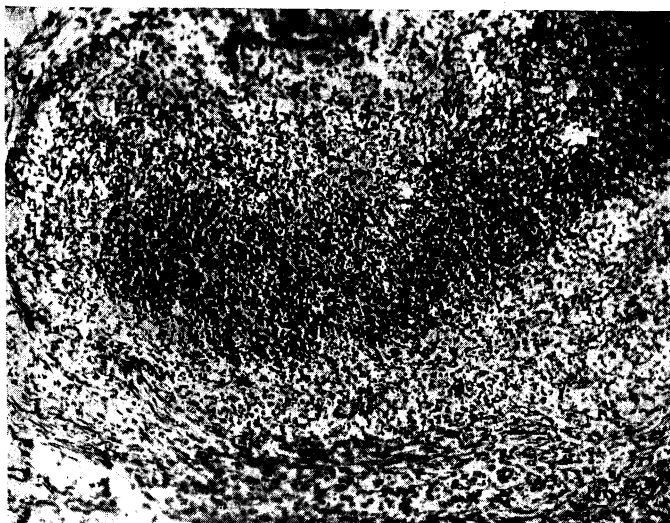


Fig. 1. — Epiplón a los 7 días. Objetivo Leitz (O.L.) 16 m/m. Ocular periplán (O.p.) 8 x. Fuelle (F) 400 m/m. Se observa un nódulo del granuloma: en su centro el acúmulo de polinucleares y hacia la periferia la capa epitelióide y fibrosa.

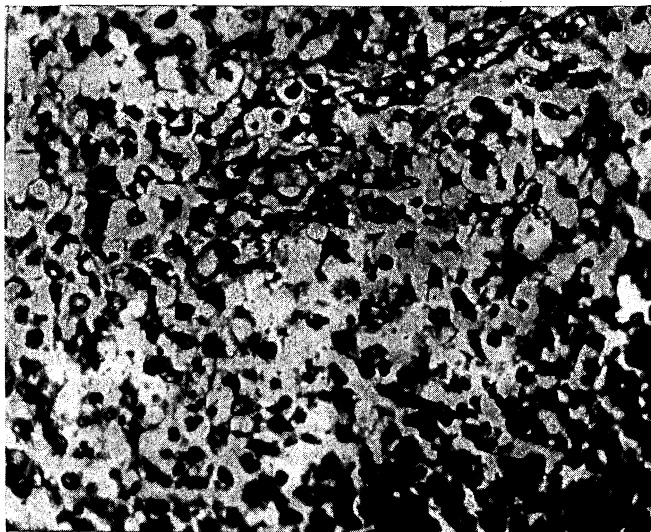


Fig. 2. — Epiplón a los 7 días. O.L. 4 m/m. O.p. 8 x. 400 m/m. Capa epitelióide. Se observan los capilares.

A los quince días el aspecto morfológico del epiplón ha variado, pues se ha contraído más transformándose en un cordón de aspecto fibroso, en cuyo interior se hallan numerosos abscesos más pequeños que a los siete días. La estructura naturalmente ha variado también en el sentido de que ha aumentado considerablemente el tejido epitelióide, en cuyo seno aparecen ya algunas células gigantes del tipo "cuerpo extraño", o sea

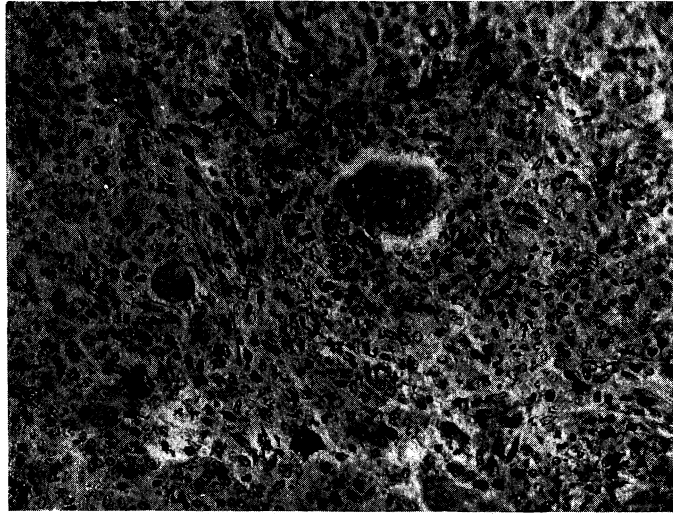


Fig. 3 — Epiplón a los 15 días. O.L. 8 m/m. O.p. 8 x. F. 400 m/m.
Tipo de célula gigante.

con numerosos núcleos (4-16) redondos u ovals, pálidamente teñidos, alojados más o menos en el centro de una laguna protoplasmática. Células del tipo Langhans no se encuentran. En estos momentos y en lo sucesivo el granuloma conserva sus capilares y vías linfáticas, éstas últimas siempre hinchadas y repletas por células monocíticas y macrófagos (fig. 3 y 4). Los acúmulos polinucleares han disminuído en cantidad tan apreciable que algunos abscesos solo son visibles al microscopio. La envoltura fibrosa es bastante espesa.

A los veinte días se constatan adherencias fibrosas en la cavidad abdominal. El volumen del cordón epiplóico no se ha modificado mayormente, en cambio se han empequeñecido aún más los abscesos que desaparecen hacia los veinte y cinco días

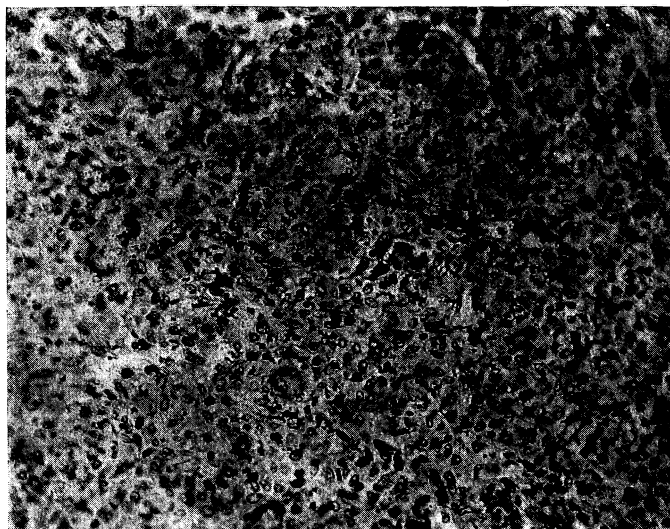


Fig. 4. — Epiplón. Capa epiteliolide. Combinación de lentes como en la fig. 3.



Fig. 8. — Epiplón a los 108 días. O. L. $\frac{1}{12}$ inm. O.p. 8 x. F. 400 m/m.

por lo general. La imágen microscópica tampoco ha variado mucho; en la trama epiteliode se observan más linfocitos y más células gigantes del tipo cuerpo extraño. Esta arquitectura morfológica se mantiene más o menos hasta los 50 días y a partir desde entonces comienza la regresión del granuloma; hasta su desaparición total transcurre un tiempo largo, más o menos unos 100 días. El tejido epiteliode disminuye en canti-

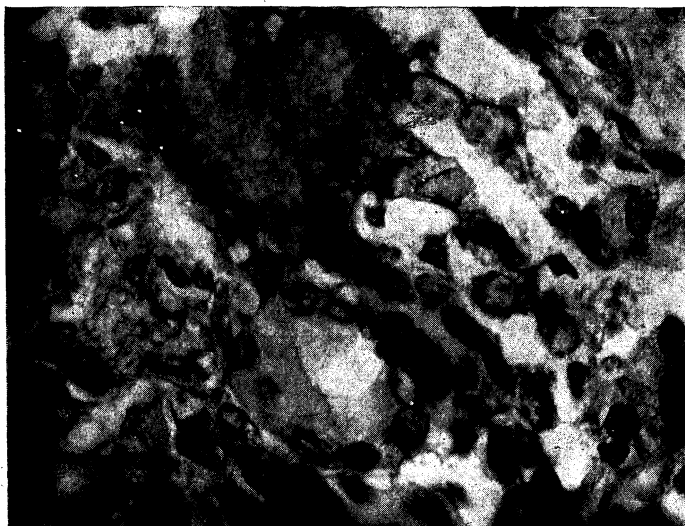


Fig. 9. — Epiplón a los 108 días. Otro aspecto de la degeneración de las células gigantes. Combinación de lentes como la figura 8,

dad (algunos núcleos de aspecto picnótico) apareciendo en su seno polinucleares diseminados (de origen histioide?) y las células gigantes presentan fenómenos de reabsorción (fig. 8, 9 y 10). Durante este período es frecuente observar anchas bandas protoplasmáticas conteniendo núcleos epitelioides (fusión de varias células epitelioides?, células gigantes abortivas?) (figuras 5, 6 y 7).

A los ciento cincuenta días de la inoculación la presencia de escasos focos constituidos por linfocitos y células plasmáticas alojados en un tejido fibroso, es la señal de la infección habida.

Veamos lo que sucede en el bazo. A los siete días sus fo-

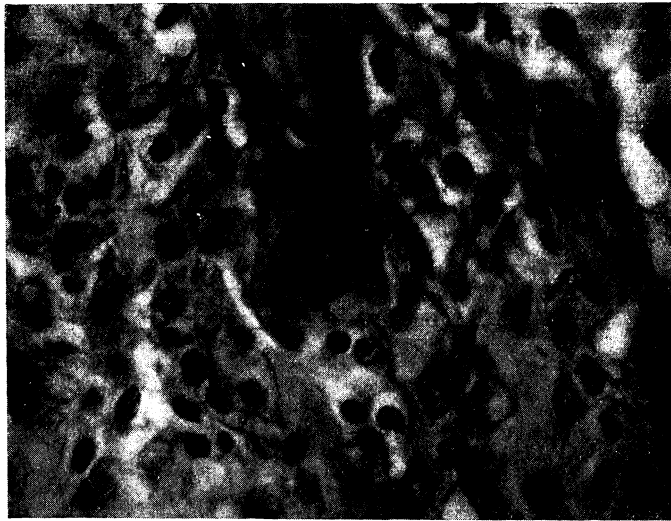


Fig. 10. — Epiplón a los 108 días. Otro aspecto de la degeneración de las células gigantes. Combinación de lentes como la figura 8.

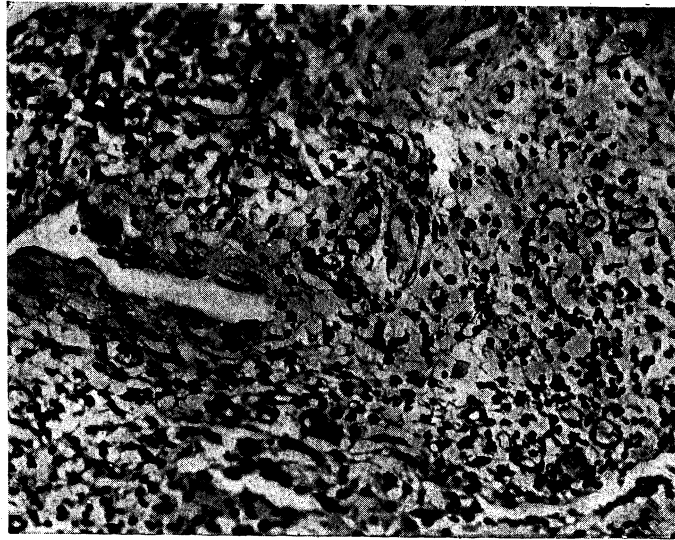


Fig. 5. — Epiplón a los 30 días de la inoculación. Combinación de lentes como en fig. 8.

lículos linfáticos preséntanse hipertrofiados, algunos con centros germinativos muy patentes; la pulpa se halla congestionada, con muchas células epitelioides de tipo mediano y grande que tienen tendencia a agruparse en nódulos, y escasos linfocitos. No se encuentran aquellos acúmulos de polinucleares que hemos hallado en el epiplón. A los quince días no es raro apreciar en algunas cobayas una apreciable disminución en

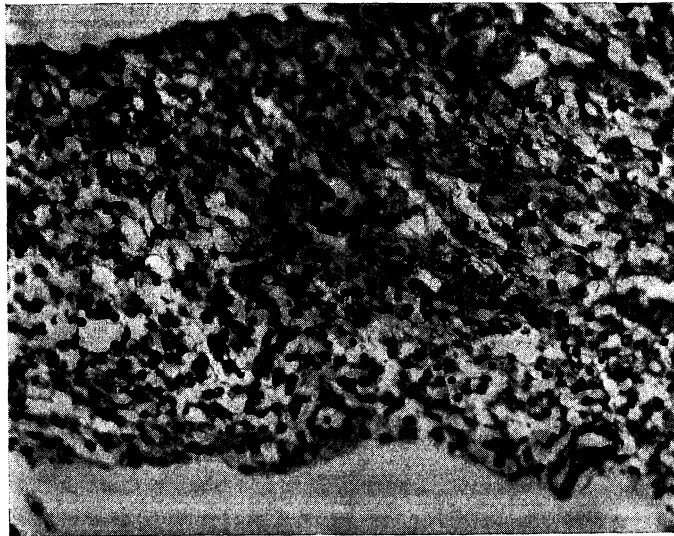


Fig. 6. — Epiplón a los 30 días de la inoculación. Fusión de células epitelioides O.L. 8 m/m. O.p. 8 x. F. 400 m/m.

el número de los folículos linfáticos y una marcada reducción del volumen en aquellos que aún subsisten. La pulpa, congestionada, se halla invadida por nódulos epitelioides vascularizados, de límites difusos. Durante este período comienzan a formarse algunas células gigantes de tipo pequeño (con 4-10 núcleos, fig. 11). A los veinte días los nódulos epitelioides confluyen, las células gigantes aumentan en tamaño y en número. A partir de los treinta días después de la inoculación comienza a disminuir el número de las células epitelioides hasta encontrarlas en pequeños grupos o aisladamente hacia los cien días más o menos; las células gigantes también se hacen menos frecuentes. A los ciento cincuenta días de la inyección el bazo tiene su estructura normal.

En el hígado se aprecia a los siete días únicamente una

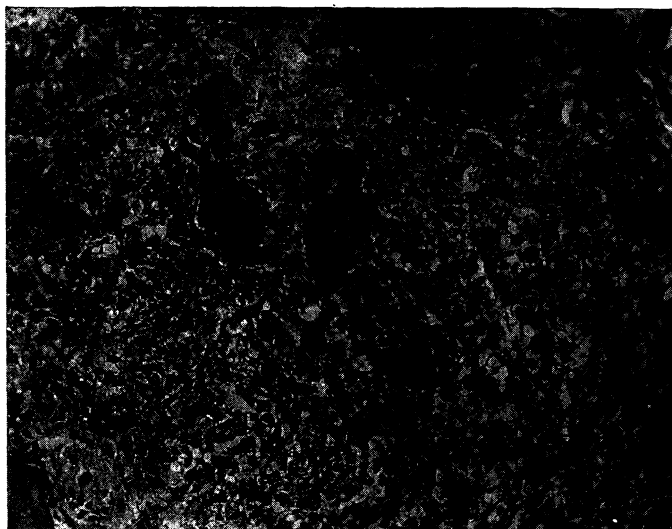


Fig. 7. — Epiplón a los 108 días, O.L. 8 m/m. O.p. 8 x, F. 400 m/m. Degeneración por coagulación de las células gigantes.

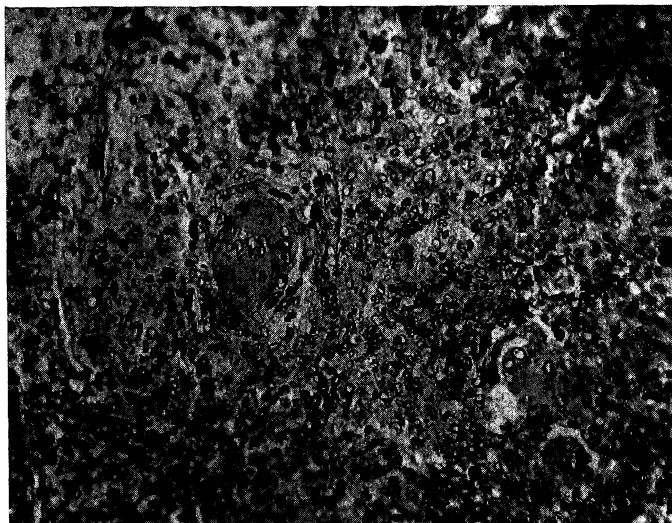


Fig. 11. — Bazo a los 15 días de la inoculación O. L. 8 m/m. O. p. 8 x. F. 400 m/m.

discreta congestión y a los quince se constituyen en los espacios interlobulillares pequeñísimos nódulos epitelioides, visibles microscópicamente y dotados de células gigantes de tipo pequeño. Hacia los veinte días el número de nódulos es mayor y se van agregando a ellos linfocitos. Jamás los nódulos alcanzan gran tamaño, y desaparecen ya hacia los cincuenta días de la inoculación.

A los siete días el pulmón se encuentra congestionado.

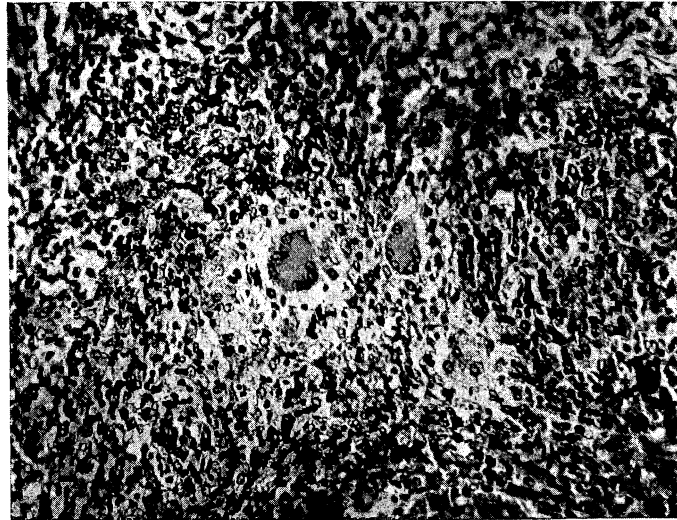


Fig. 12. — Porción medular de un ganglio traqueal a los 30 días de la inoculación. O. L. 8 m/m. O. p. 8 x. F. 400 m/m.

Los folículos de los ganglios traqueales aumentan de volumen. A los quince días se encuentran en el pulmón escasos granulomas microscópicos y los senos de los gang. linfáticos traqueales están dilatados y ocupados por numerosísimas células monocíticas, macrófagos y polinucleares y hacia los veinte días se encuentran nódulos epitelioides con células gigantes en la porción medular. Durante este tiempo se ve en el pulmón nódulos epitelioides alveolares rodeados por alveolos que están ocupados por monocitos grandes (probablemente de origen histiocitario o sanguíneo). Estos nódulos persisten durante algún tiempo y finalmente desaparecen hacia los setenta días, mientras que los nódulos ganglionares pasan previamente por un estado durante el cual están dotados con células gigantes (figura 12).

Como puede verse, la lesión anatómica ocasionada por el B. C. G. se caracteriza por:

1° La producción de un granuloma vascularizado, constituido por células epitelioides y células gigantes. A estos elementos se agregan polinucleares cuando el granuloma se desarrolla en el órgano "primeramente" atacado por el germen (en nuestro experimento el epiplón) sea por la cantidad de bacilos inyectados, sea por la ausencia de fenómenos inmunológicos. Lo cierto es que aún con dosis pequeñas 0,005 gr. de bacilos también la primera lesión tiene un carácter agudo. En los órganos que ulteriormente se afectan el granuloma no tiene este carácter agudo y se puede pensar que a medida que se desarrollan las defensas el granuloma al formarse adopta un tipo crónico.

2° La ausencia de caseificación del granuloma.

3° La falta de células gigantes de Langhans. Las células gigantes del granuloma B. C. G. son bien distintas de aquellas, se asemejan más a aquellas que se encuentran alrededor de cuerpos extraños.

4° Su total regresión, dejando algunas veces pequeñas cicatrices. Se ve, pues, que el B. C. G. da lugar a la formación de un granuloma particular y característico de él.

Para finalizar esta parte diré algo más sobre los experimentos por pasaje realizados hasta la fecha, si bien no se hallan concluidos. El pasaje peritoneal con material abundante (epiplón) extraído antes de los 30 días de la inoculación de un cobayo infectado con dosis altas (0.06 gr.) suele producir lesiones granulomatosas que se localizan en el epiplón y en el ganglio mesentérico, muy reducidos en extensión, pero con las mismas características morfológicas señaladas y que desaparecen muy pronto, por lo general, entre los veinte y treinta días de practicarse el pasaje. No en todas las cobayas pudo apreciarse la formación del granuloma y éste no se produjo, sobre todo si el material provenía de una cobaya inoculada con pequeñas dosis (0.02, 0.01 gr.) Por lo general el pasaje con material de más de treinta días no dió lugar a la formación de granulomas. Con todo, esta serie de experiencia no se halla aun terminada.

II. EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES.—Para estos estudios hemos usado cepas cultivadas en papa con caldo glicerinado durante 17, 21, 24, 26, 33, 36, 38 y 104 días. Para la preparación

de la emulsión se pesaban las colonias sin desecarlas previamente. Un frasco con perlas de vidrio y escasa cantidad de suero glucoglicerinado fueron usados para emulsionar finamente, completándose luego con el mismo suero en la cantidad necesaria para que 1 cm.³ contuviera 0.005, 0.01, 0.03 ó 0.06 grm. de bacilos. Estas fueron las dosis que se inyectaron por las vías subcutáneas, intraperitoneal e intracardiaca, usándose para esta última vía dosis aun menores. El animal de experiencia fué la cobaya, con un peso que oscilaba entre 250 y 300 g. Como se ve hemos usado en general dosis mucho mayores que Calmette y su escuela.

RESUMEN

Vía peritoneal (Dosis entre 0,005 y 0,06 gr.)

Número de animales infectados: 40.

Mueren 11: 5 al día siguiente. Los otros 10 entre los 10 y 30 días, observándose en bazo, pulmón, ganglios mesentéricos y epiplón, granulomas a base de células epitelioides, células gigantes de tipo cuerpo extraño y acúmulos de polinucleares en su centro (epiplón).

Se sacrifican 11 entre 14 y 160 días, que, según el momento de la muerte, no presentaban lesiones, las ofrecían activas (pero sin caseificación) o parecían en regresión.

Sobreviven 14 en perfecto estado.

Vía subcutánea. (Dosis entre 0,005 y 0.06 gr.)

Número de animales infectados: 40.

Mueren 10 entre 13 y 139 días. De ellos 7 sin lesiones de tipo granuloma, 5 con lesiones granulomatosas, no caseificantes de los ganglios regionales insuficientes para ser considerados como causa de la muerte, 1 (dosis 0,06 posiblemente intraperitoneal) muere a los 15 días con peritonitis purulenta, observándose bacilos del tipo C. G. Todos tuvieron absceso frío en el lugar de la inoculación, que cicatriza.

Se sacrifican 8 entre 21 y 155 días sin encontrarse lesiones, hallándose activas sin caseificación en distintas vísceras (bazo y pulmón sobre todo) o apareciendo en regresión según

el tiempo de muerte. Estas lesiones eran visibles sólo con auxilio del microscopio.

Sobreviven 22 en perfecto estado.

Via intracardiaca. (Dosis 0,007 y 0,02 gr.)

Número de animales infectados: 23.

Mueren 14 entre 2 y 170 días. De ellos en 11 no hay lesiones específicas, encontrándose en 3 lesiones granulomatosas no caseificantes en bazo y pulmón, diagnosticables únicamente por medio del microscopio; no son suficientes para explicar la muerte.

Se sacrifican 2 a los 127 y 130 días, hallándose al estudio microscópico lesiones granulomatosas no caseificantes.

Sobreviven 7 en perfecto estado.

Via digestiva en caviás recién nacidas. (Dosis entre 0,0025 y 0,09 varias veces)

Número de animales infectados: 20.

Mueren 4 entre uno y 17 días, 1 sin presentar lesiones de tipo granulomatoso; 3 con lesiones granulomatosas purulentas en gang. mesentérico. Nódulos epitelioides en bazo, hígado y pulmón.

Se sacrifican 3 después de los 50 días: normales.

Sobreviven 13 en perfecto estado.

RESUMEN GENERAL

Número de animales infectados: 122.

Mueren 42: de ellos 26 sin lesión alguna de tipo granulomatoso y 18 con lesiones granulomatosas en ganglios o en vísceras sin tendencia a la caseificación, encontrándose en muchos de estos animales granulomas con acúmulos de polinucleares.

Sólo en una cavia muerta a los 15 días hallanse granulomas diseminados en peritoneo.

Se sacrifican 21: según el momento de la muerte no existen lesiones, aparecen activas (no caseificadas) o se hallan en regresión.

Sobreviven 59 en perfecto estado.

CONCLUSIONES

1º En las caviae la infección con el B. C. G. produce el granuloma característico vascularizado en los distintos órganos, sin caseificación.

2º Los acúmulos de polinucleares son debidos a las particularidades del B. C. G. Aparecen aun usando dosis pequeñas de gérmenes (0.0025 gr.). Cuanto mayor es la dosis, tanto mayor es la extensión de esos acúmulos. La muerte de las cobayas habrá que atribuirlo a las elevadas dosis de gérmenes inoculados, pues aquella era más frecuente entonces, o a un defecto de la resistencia orgánica de los animales.

3º En los animales inoculados entre los dos y seis meses pudo apreciarse que las lesiones se encontraban en franca regresión.

4º Los animales sacrificados después de los seis meses no presentaban, macroscópicamente, lesión alguna.

RESUMEN

1º El autor encuentra que el B. C. G. produce en la cobaya un granuloma característico dotado de vasos sanguíneos, células gigantes del "tipo cuerpo extraño" y que no se caseifica. En el órgano primeramente afectado por el B. C. G. se acumulan en el centro del granuloma leucocitos polinucleares debido muy probablemente a particularidades del germen. Los granulomas se reabsorben totalmente en los animales que sobreviven.

2º Se han infectado 122 cobayas de las cuales murieron 26 sin lesiones anatómicas, 18 mueren y presentan los granulomas descritos; 21 cobayas se sacrifican y según el momento algunas presentan granulomas en actividad, otras granulomas en regresión y finalmente el resto no ofrece alteración granulomatosa alguna. 59 cobayas viven aun al año de la infección. La mortalidad era mayor entre aquellos animales que fueron infectados con dosis elevadas de B. C. G.

ZUSAMMENFASSUNG

1º Der Verfasser findet dass der B. C. G. beim Meerschweinchen ein ihm eigenes Granulom erzeugt welches mit Blutgefässen, Riesenzellen wie man sie bei Fremdkörpergranulomen findet versorgt ist, aber nicht der Verkäsung

verfällt. Bei den zuerst befallenen Organen sammeln sich im Innern der Granulome polymorphkernige Leukozyten an, was sehr wahrscheinlich der Eigenart des B. C. G. zuzuschreiben ist. Die Granulome bilden sich stets zurück, falls die Tiere überleben.

2° Von den 122 mit B. C. G. infizierten Meerschweinchen starben 26 ohne jegliche mikroskopisch-anatomische Veränderungen, 18 mit den oben beschriebenen Granulomen; 21 Tiere wurden in verschiedenen Zeitabständen getötet: einige mit aktiven, andere mit in Zurückbildung begriffenen, und wieder andere ohne jegliche Granulombildungen. 59 Meerschweinchen leben noch nach einem Jahre seit der Impfung. Die Sterblichkeit der Tiere war am ausgesprochensten bei jenen, die mit hohen Dosen (0,06 gr.) von B. C. G. geimpft wurden.