

CITOLOGÍA DE LA LEPRA*

(EXTRACTO DEL ORIGINAL INGLÉS)

por E. V. Cowdry

del Laboratorio de Anatomía de la Universidad de Washington, en San Luis, Missouri

EL ESTUDIO DE LAS RICKETTSIOSIS y micobacteriosis es de lo más atrayente, a causa de la íntima relación que existe entre las células vivas y los microorganismos productores de estas enfermedades. La infección micobacteriósica se contrae por contagio de otros enfermos, o por el de un animal, y, en determinados casos, se cree que puede contraerse por contagio con terrenos contaminados. La puerta de entrada de la infección suele ser la piel o las mucosas. El microorganismo infectante es levemente patógeno, y las lesiones que provoca progresan, por lo general, muy lentamente.

La lepra, que es una micobacteriosis, se caracteriza por la extrema lentitud de su período de incubación, dando lugar a una reacción orgánica muy localizada, y, además, por la dificultad de cultivar el agente etiológico.

En el estudio que aquí presentamos hemos dividido la materia objeto de investigación en los siguientes puntos:

I.—¿TIENE EL PERÍODO DE INCUBACIÓN DE LA LEPRA LA LONGITUD QUE SE LE ATRIBUYE? Según McCoy, la lepra tarda en manifestarse de 6 a 8 años; según otros autores, la incubación puede dilatarse hasta 40 años. Para poder calcular con exactitud el tiempo que tarda la enfermedad en incubarse, habría que conocer antes la fecha de la invasión del organismo por la micobacteria y el momento preciso en que las lesiones pueden diagnosticarse con toda certeza.

La dificultad para precisar ambas fechas es casi insuperable. La primera depende de los antecedentes del individuo respecto a las veces que pudo haber estado expuesto a la infección, y ello será siempre, en el mejor de los casos, un criterio harto problemático, pues la contaminación lo mismo pudo proceder del suelo que de otros orígenes aún no suficientemente comprobados, trátase de casos humanos o de ratas, o ratoncillos (Krakower y González, 1937).

La segunda fecha, o sea, el momento preciso en que se diagnostica la primera lesión, es asimismo muy difícil de determinar, pues depende de la prontitud con que el enfermo acuda a ser examinado, una vez aparecida la lesión inicial, del carácter tan variado que ésta pueda

* Recibido para publicarse en mayo 30 de 1938.

presentar, y, desde luego, de la mayor o menor habilidad del médico examinador.

La única prueba realmente aceptable respecto a la longitud del período de incubación, sería cuando la enfermedad aparece como resultado de una inoculación accidental o provocada intencionalmente, en los casos humanos. Según de Langen, la incubación de la lepra duró 6 meses en un caso accidental; según Lagoudaky, un mes, en un caso intencional. Pero, aún así, en ambos casos, las dosis del microorganismo infectante pueden haber sido mucho mayores y más concentradas que las infecciones contraídas espontánea y naturalmente.

2.—¿ES EL BACILO DE HANSEN (*mycobacterium leprae*) EL AGENTE ETIOLÓGICO DE LA LEPROSA? Existen dudas sobre el particular. El hecho principal en que se fundan los autores es que el microorganismo se le encuentra con gran dificultad en las lesiones leprosas tuberculoideas, y su inoculación no reproduce la enfermedad. A este respecto es conveniente recordar que la dificultad de cultivar el bacilo no es insuperable (según parece demostrado en las investigaciones de McKinley y Soule, y McKinley y de León), pero no se conoce aún qué animales son susceptibles a la inoculación bacilar.

3.—¿ES LA LEPROSA CAUSADA POR UN VIRUS? El dilatado período de incubación, el curso crónico de la enfermedad y el tipo de la reacción celular del sujeto infectado le dan a la lepra un carácter diferente del de las enfermedades corrientes producidas por virus. Pero hasta hoy la búsqueda directa de un posible virus específico no ha sido suficientemente extensa para lograr esclarecer este punto. Quizás habría que utilizar modernos métodos de inoculación, inyectando al feto, durante la vida intrauterina, emulsiones preparadas con tejidos de lesiones leprosas muy tempranas, en lugar de utilizar inoculaciones de emulsiones de nódulos antiguos, para poder llegar a conclusiones más acertadas.

4.—¿ES LA LEPROSA PRODUCTO DE UNA INFECCIÓN BACILAR Y DE UN VIRUS, SIMULTÁNEAMENTE? No existe prueba alguna contra este supuesto puramente teórico, pero debemos tenerlo en cuenta.

5.—¿QUÉ SIGNIFICACIÓN PUEDEN TENER LAS FORMAS GRANULADAS DEL MICOBACTERIUM? Hoffman supone que algunas formas granuladas del bacilo no son sino el resultado de su degeneración y desintegración. En determinados casos, unos bacilos aparecen en el examen biopsico más granulados que otros. Manalang cree que las formas sólidas pueden granularse o segmentarse, según se las trate. Holt, observando

cultivos de tejidos, afirma que los bacilos más viejos aparecen más granulados que los jóvenes. El grado de granulación de los distintos bacilos, dentro de un mismo nódulo, suele ser, aproximadamente, igual. Todavía no se ha llegado a una conclusión definitiva respecto a este punto, pero quizás este fenómeno tenga alguna importancia, y merecería ser investigado con detenimiento.

6.—¿QUÉ SIGNIFICA LA PÉRDIDA DE LA ACIDOFILIA BACILAR? Los bacilos granulados de la lepra no son siempre menos acidófilos que los agranulados. Salle y Moser han demostrado que la colessterina y algunas otras substancias son indispensables para que se manifieste la acidofilia. Cuando ésta no existe, puede no manifestarse el fenómeno, pero su relación exacta con la multiplicación bacilar y la aparición de las formas granuladas son aún muy poco conocidas.

7.—¿QUÉ CLASE DE CÉLULAS SON LAS QUE REACCIONAN MÁS FRECUENTEMENTE EN LA ENFERMEDAD? La reacción celular más importante en la lepra corre a cargo de ciertas células que han sido clasificadas como monocitos, células del endotelio capilar y leucocitos endoteliales. Nosotros creemos que es mejor denominarlas fagocitos, fagocitos mononucleados, o macrófagos, pues en esta denominación, aunque más vaga, quedan incluidos distintos tipos celulares. Es muy probable que en el proceso reactivo intervengan todas las variedades celulares procedentes del retículo endotelial, no solamente los monocitos sino también las células reticulares, fibroblastos del tejido conjuntivo, células del endotelio vascular y linfático, a más de leucocitos neutrófilos, células de la capa de las fibras nerviosas y distintas células epiteliales. Solamente en las células cebadas y eosinófilos existentes en los tejidos, en los linfocitos pequeños y células plasmáticas es que, por rareza, aparecen bacilos leprosos.

Quizás sean los neutrófilos los que desempeñen un papel más importante que lo que se supone. Denney y Eddy han podido demostrar *in vitro* cuán enérgicamente son fagocitados los bacilos de la lepra. En las lesiones leprosas tuberculoideas (reacción macular), curables con bastante frecuencia, Black ha logrado descubrir "grandes acúmulos focales" de leucocitos.

8.—¿QUÉ RELACIÓN GUARDAN ENTRE SÍ LAS CÉLULAS DE REACCIÓN Y LOS BACILOS? White cree que entre los bacilos y los monocitos se establece un proceso simbiótico, estimulado quizás por un factor de naturaleza química, merced al cual tanto unos como otros se disputan la misma fuente de alimentación. Pero no podemos aceptar esta tesis,

pues es un hecho conocido que los bacilos muertos son fagocitados por los monocitos al igual que los otros. Dentro de estas células, los bacilos, en ocasiones, se multiplican; otras, no hacen sino hospedarse en ellas.

9.—QUÉ MODIFICACIÓN EJERCEN LOS BACILOS SOBRE LAS CÉLULAS? Las lesiones leprosas no progresan por multiplicación de las células infectadas, sino por adición. Las células aparecen repletas de bacilos hasta que, por fin, quedan enormemente dilatadas, pero sin que se pueda apreciar gran degeneración celular. No se sabe aún por cuanto tiempo pueden resistir los monocitos la distensión que provocan los bacilos alojados en su interior, pero lo cierto es que aquéllos acaban por perder su función normal y pierden su actividad. Se ha demostrado que, en las ratas leprosas, los monocitos disminuyen su poder fagocitósico sobre el azul trípano. Existe, además, en estas células un cambio en los elementos minerales que constituyen el citoplasma, según ha podido comprobarse con los métodos de microincineración de Scott. La reacción de Feulgen para demostrar la presencia del ácido timonucleico apenas da señales de esta substancia en el núcleo, y es absolutamente negativa en el citoplasma, y quizás así se explique por qué la radioterapia no da resultados sobre los lepromas, pues las células más sensibles a los rayos X son las que contienen más cantidad de ácido timonucleico.

10.—¿CÓMO SE FORMAN LAS AGRUPACIONES BACILARES LLAMADAS *GLOBI*? Los *globi* son acúmulos de bacilos, fuertemente apretados entre sí, cuyo diámetro oscila entre 4 ó 5, a 100 micras, o más. Supónese que estos *globi* sean verdaderas colonias intracelulares, acúmulos formados dentro de los espacios linfáticos, agrupados en colonias de bastoncillos, unidos unos a otros como las zoogreas, o, en último resultado, serían colonias bacilares que crecen dentro de una membrana limitante todavía no identificada. Los denominamos *globi* "pequeños" cuando aparecen compuestos de grupos de bacilos situados en el citoplasma de células mononucleadas, adosadas unas a otras en mazos dentro de los macrófagos, o formando acúmulos más o menos redondeados que suelen aparecer dentro de las células endoteliales, de los fibroblastos y de otras clases de células. Los *globi* "grandes" son los que aparecen compuestos por grupos de bacilos situados en el interior de células polinucleadas, o las acumulaciones bacilares desprovistas de membrana contentiva. En la lepra murina no hemos podido observar *globi* en mazos comparables a los que se ven en la lepra humana.

Recientemente hemos logrado averiguar el origen de los *globi* grandes que aparecen en las lesiones de la lepra murina. Se ven principalmente

en la periferia de los nódulos de progresión situados cerca de la corriente circulatoria, y comienzan formándose acúmulos bacilares en un sitio determinado, o bien multiplicándose los bacilos hasta adoptar una forma radiada característica a la que hemos denominado "roseta." Es casi seguro que aquí es donde se multiplican los bacilos, los cuales no son nunca granulados. Cuando son granulados, las células que los contienen comienzan a degenerar. Al cabo de algún tiempo, según los *globi* van desarrollándose, el citoplasma aparece claro, pierde sus propiedades tintóreas, se descompone la disposición radial de los bacilos, se aglutinan éstos más apretadamente, y se forma un espacio vacío entre ellos y el citoplasma de las células gigantes, distendidas y polinucleadas.

En la lepra humana se desarrollan también algunos *globi* grandes dentro de células polinucleadas y, en ocasiones, aparecen unidos a otros *globi* cercanos. En los *globi* grandes, los bacilos son a menudo granulados, muchos pierden su propiedad acidófila y degeneran, pero apenas se observa, o en muy escasa medida, la formación o acumulación de grasa, como ocurre en las células características de las lesiones leprosas.

Reconstruyendo la forma de un *globus* grande con una serie numerosa de cortes microscópicos, podremos observar uno o varios canales delicados que parten del lado más fino de la pared del *globus*. Las aperturas de estos canales son estrechas y semejantes a las de los capilares linfáticos, pero no tenemos aún la certeza absoluta de ello. Solo podemos asegurar que los *globi* grandes pueden aparecer dentro de las células polinucleadas, o en los espacios agrandados de algún plexo linfático.

II.—¿CUÁLES SON LAS ETAPAS SUCESIVAS QUE SIGUEN LAS REACCIONES ANATOMOPATOLÓGICAS DE LA LEPROA? La patogenia de la lepra es muy oscura y difícil de analizar, a causa de la imprecisión terminológica y clasificación clínica que imperan en los estudios que de ella se han hecho, a lo que hay que añadir la imposibilidad del estudio experimental, pues no se conoce aún un animal susceptible a la enfermedad. Lo dilatado del período de incubación impide virtualmente obtener muestras de tejidos patológicos para el examen microscópico en las fases iniciales del proceso. Para poder estudiar con todo rigor las distintas etapas sucesivas de éste, habría que observar y analizar poco a poco los cambios patológicos que tienen lugar en los tejidos por medio de exámenes biópsicos, al mismo tiempo y paralelamente a toda la historia clínica detallada del enfermo. La duración tan prolongada de la enfermedad hace poco menos que imposible continuar observándola desde el momento del diagnóstico hasta su terminación.

12.—¿PODRÍA ENSAYARSE CON GARANTÍAS DE ÉXITO ALGÚN NUEVO TRATAMIENTO DE LA LEPPA? La mayoría de los ensayos verificados hasta el día de hoy en el tratamiento de la lepra han sido instituidos al azar. Podría intentarse (1) activar las lesiones crónicas indoloras y (2) tratar así de combatir el aumento del índice calcio-fosfórico, que, según los estudios radiográficos de las lesiones nodulares, verificados por Cowdry, Heimburger y Williams, parece existir en los enfermos leprosos.

Para cerciorarnos del efecto que ciertas substancias, inyectadas local o intravenosamente en mínimas cantidades, ejercerían sobre la multiplicación bacilar, podríamos auxiliarnos de la espectrografía.

13.—¿DEBERÍA EMPRENDERSE EL ESTUDIO SISTEMÁTICO DE OTRAS ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR BACTERIAS ACIDÓFILAS SOBRE DISTINTAS ESPECIES ANIMALES? Esta clase de estudios parece ser lo más indicado en la resolución de ciertos problemas. En la enfermedad del búfalo acuático (búfalo de la India: *Bos bubalus* L.) hanse descubierto agrupaciones bacilares muy semejantes a los *globi* grandes de la lepra humana. La "enfermedad de Johne" en el ganado debería ser estudiada con todo rigor. En esos procesos patológicos podrían quizás descubrirse las reacciones bacilares y celulares que tienen lugar durante el período de incubación, así como también la significación de la granularidad bacilar y, probablemente, las variaciones de la acidofilia en los bacilos.