

## ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA GRANULOMATOSA

**Prof. Adj. Médica Patóloga Roxana Lattante. Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas. Facultad de Ciencias Médicas. UNR  
Año 2012**

De acuerdo al aspecto morfológico, la inflamación crónica puede ser inespecífica o específica, considerándose específico al cuadro histológico que sea característico de una determinada enfermedad, y por lo tanto, pueda sugerir la etiología del proceso.

Este tipo de inflamación crónica presenta la formación de estructuras microscópicas denominadas granulomas. Se caracterizan por proliferación focalizada de macrófagos transformados en células epiteloideas, cuyo nombre deriva de su parecido con las células epiteliales, sus citoplasmas son amplios, granulares, de límites poco precisos, próximos entre sí, sin espacio intersticial.

Los granulomas pueden ser clasificados en granulomas inmunes y granulomas por cuerpo extraño. Se desarrollan frente a material extraño e inerte, endógeno o exógeno, no degradable, frente a agentes infecciosos de vida intracelular y baja patogenicidad, y frente a algunas respuestas autoinmunes.

Los granulomas inmunes se producen como consecuencia del desarrollo de una respuesta inmune adaptativa, en la que participa la inmunidad celular con activación de linfocitos TCD4+ Th1 (hipersensibilidad retardada o tipo IV), la cual se monta en respuesta a la presencia de agentes patógenos de vida intracelular. La transformación morfológica del macrófago en célula epiteloide está directamente vinculada a la acción del interferón  $\gamma$ , principal activador de los macrófagos. Estos macrófagos se agrupan en forma compacta y se transforman en células gigantes multinucleadas, por fusión citoplasmática de los mismos, pueden alcanzar hasta 50 $\mu$  de diámetro, y sus núcleos pueden disponerse en la periferia del citoplasma (células gigantes tipo Langhans) o en el sector central (células gigantes tipo cuerpo extraño). En la periferia del granuloma se evidencia linfocitos, fibroblastos y en ocasiones plasmocitos. Como todo proceso tiene una dinámica y una evolución en el transcurso del tiempo. La fibrosis y colagenización periférica será más evidente cuánto más antigua sea la lesión. Algunos granulomas pueden desarrollar necrosis central, que luego cicatriza.

Es necesario conocer en profundidad, el mecanismo de hipersensibilidad retardada, para comprender la fisiopatología del granuloma inmune, su morfología y evolución. Estos conceptos son dominio de la Inmunología, y serán profundizados en los contenidos de esta UABP.

Si el granuloma se formó por un cuerpo extraño relativamente inerte, la respuesta inmune no participa en su patogenia. Aquí los macrófagos y células gigantes rodean al material extraño, demasiado grande para sufrir fagocitosis por un único macrófago.

**Agentes etiológicos:** Los agentes etiológicos conocidos que pueden producir granulomas inmunes son: las micobacterias, clamidias, salmonella tiphy, yersinia enterocolítica, pasteurella tularensis, bartonella (agente productor de la enfermedad por

arañazo de gato), brucelosis, micosis profundas (histoplasmosis, paracoccidiodomicosis, criptococosis y coccidiodomicosis, como las micosis más frecuentes) y algunos parásitos tales como esquistosoma, toxoplasma y toxocara.

La sífilis produce, en su período terciario, lesiones nodulares, circunscriptas, constituídas por un centro necrótico, de aspecto más bien compacto y consistencia elástica, similar al caucho, delimitadas por tejido fibroso en su periferia. Estas lesiones son macroscópicamente evidentes y se denominan gomas. Microscópicamente se observa un área central de necrosis gomosa, acidófila y más o menos granular y amorfa, rodeado por una empalizada de macrófagos, células gigantes multinucleadas, linfocitos, plasmocitos y fibroblastos. Esta lesión es considerada por algunos autores como granuloma, pero el *treponema pallidum*, su agente etiológico, no es un microorganismo de vida intracelular, y desarrolla tanto en la forma primaria como secundaria de la enfermedad una respuesta inmune humoral, no constatándose el desarrollo de hipersensibilidad celular, al menos a la luz de los conocimientos actuales. De todas maneras, la lesión plantea al patólogo el diagnóstico diferencial con entidades granulomatosas, y motiva el uso de tinción argéntica para tratar de identificar a la noxa causal.

Fuera de los agentes infecciosos de vida intracelular, se observa granulomas inmunes en enfermedades autoinmunes tales como la enfermedad de Crohn, cirrosis biliar primaria, y una enfermedad sistémica, hasta ahora de causa no conocida y probablemente autoinmune, la sarcoidosis.

Restos de linos de sutura, astillas de madera o metálicas, materiales de prótesis, talco, u otro material extraño que ingrese al organismo y no sea digerible, pueden generar granulomas por cuerpo extraño. En contadas situaciones la reacción se desencadena por precipitación tisular de sales minerales de origen endógeno, como en los tofos gotosos, las calcinosis circunscriptas o la incrustación litiásica en la pared de la vasícula biliar.

**Morfología:** Los granulomas inmunes difieren en su aspecto histológico dependiendo del agente causal involucrado. Los granulomas tuberculosos sufren en su evolución una necrosis especial, denominada caseosa, a nivel central; su fisiopatogenia será detallada a posteriori. Las clamidias desarrollan granulomas con necrosis central de tipo colicuativo, y el *Mycobacterium leprae*, granulomas que no sufren necrosis a lo largo de su evolución. En las micosis el tipo de necrosis varía, a veces es de tipo caseiforme (histoplasmosis) o colicuativo (en otras micosis). Haya necrosis o no, la evolución progresiva de esta inflamación crónica es hacia la cicatrización o fibrosis cicatrizal reparativa. Mientras persista el agente continuará la inflamación activa. Si aquél es neutralizado o contenido por la respuesta inmune celular eficiente, quedarán como recuerdo nódulos cicatrizales, fibrosos o fibrocalcificados.

Si la respuesta inmune celular no es eficiente, el granuloma ya no podrá constituirse, en mayor o menor grado, permitiendo al agente biológico causal su multiplicación y diseminación a partir del sitio donde estaba confinado.

## ANATOMIA PATOLÓGICA DE LA TUBERCULOSIS

En un intento de aplicar conceptos generales de Anatomía Patológica e Inmunología, haremos referencia a la anatomía patológica de la Tuberculosis (TBC), a

modo de ejemplo de enfermedad granulomatosa (que no puede hacerse extensiva a todas ellas!!!) y con el fin de facilitar al alumno la comprensión de las manifestaciones clínicas y las imágenes radiológicas de esta patología. No es necesario aclarar que la frecuencia de la misma, en todo el territorio nacional, justifica sobradamente ahondar en su conocimiento, especialmente para un Promotor de salud o un Médico de Atención Primaria. Es una enfermedad contagiosa, de contagio interhumano, producida por *Mycobacterium tuberculosis* (variedad *hominis* y *bovis*). Es una enfermedad de denuncia obligatoria, fuertemente ligada a la pobreza, la malnutrición y el hacinamiento, y, contra la cual, en nuestro país, está contemplada como la primera vacunación a recibir por un niño al nacer.

La BCG, que así se denomina a la vacuna (Bacilos de Calmette Guerin), contiene bacilos vivos y atenuados, carentes de virulencia, pero sí antigénicos, capaces de despertar la respuesta inmune celular a partir de su inyección en un medio adecuado. En la República Argentina, por nuestras condiciones epidemiológicas y a diferencia de otros países del mundo, se prefiere exponer al niño recién nacido a una cepa no virulenta, a través de la vacuna, para desarrollar la respuesta inmune adaptativa, evitando la posibilidad de que se enfrente a una cepa salvaje, virulenta, la que, asociada a la propia vulnerabilidad del niño, pueda desencadenar una enfermedad grave, a veces, mortal.

**¿ A qué se llama TBC primaria o de primoinfección?** A la lesión que se origina en un sujeto que no ha sido vacunado y sus linfocitos TCD4+ nunca han encontrado en su recorrido hemolinfático a los antígenos del bacilo. El peligro de contagio existe durante toda la vida del sujeto, pero es más probable que durante la infancia, los niños que conviven con adultos enfermos, se contagien, y, si no han sido vacunados, o sea no conocen inmunológicamente al bacilo de Koch, desarrollan la patología que se denomina TBC Primaria.

Es el primer contacto, y el momento en el cual, dependiendo de las posibilidades de defensa del hospedero, se está desarrollando la respuesta inmune adaptativa frente al agente causal. Se contagia preferentemente a través de las gotas de Pflügge, que vehiculizan bacilos inhalados. Si vencen las barreras defensivas que le ofrece la vía aérea superior, alcanzan la vía aérea inferior, y llegan hasta los alvéolos. Aquí se desarrolla, como consecuencia de la respuesta innata, un proceso inflamatorio agudo inespecífico denominado **alveolitis exudativa**, el exudado es fibrinoso, rellena las luces de los alvéolos involucrados y cuenta con leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, macrófagos, y linfocitos. El relleno exudativo alveolar genera un pequeño foco de consolidación periférico, sin compromiso pleural, que puede alcanzar macroscópicamente 1 a 1,5 cm de diámetro máximo, y puede estar ubicado en la base del lóbulo superior derecho, en el lóbulo medio, o en el sector apical del lóbulo inferior, con menor frecuencia, la lesión primaria puede ubicarse también en el pulmón izquierdo, siempre a nivel de su porción media.

Esta respuesta innata es insuficiente para contener a la micobacteria, ya que la misma sobrevive en el interior de los macrófagos que la han fagocitado. Aquellos bacilos que han podido ser degradados, dan la posibilidad al macrófago de comenzar la respuesta inmune adaptativa, mediante la presentación antigénica. Esta se realiza a nivel de los ganglios regionales, las células presentadoras de antígeno (CPA) viajan a través de la linfa y llegan al ganglio drenante de la zona infectada, donde habrá una presentación, y proliferación de las clonas de linfocitos TCD4+, que se han activado al reconocer los

antígenos del bacilo. Esto explica la aparición del llamado **Complejo primario** o Complejo de Ghon. Está compuesto por : el foco primario (pulmonar), la linfangitis (inflamación de los vasos linfáticos) y la linfadenitis (inflamación de los ganglios linfáticos) regional. La expansión de poblaciones linfoides activadas, implica un aumento del tamaño ganglionar, que constituye linfadenomegalia, la cual excede en tamaño al foco primario, y es evidente en la placa radiográfica (recuperar conceptos de drenaje linfático pulmonar y sus ganglios colectores, para correlacionar sitio de la lesión primaria y grupo ganglionar comprometido).

A medida que pasan los días, aproximadamente entre dos y cuatro semanas, y con suficiente inmunocompetencia, la inmunidad adquirida se desarrolla adecuadamente, los linfocitos efectores desencadenaron la activación de los macrófagos, y por consecuencia, la formación de granulomas. Ahora, en el foco primario y en los ganglios satélites, la inflamación será granulomatosa.

En el transcurso del siguiente mes, (más o menos dos a cuatro semanas más), se desarrolla como consecuencia de esta respuesta inmune, una necrosis en el centro de los mismos: la necrosis caseosa. Su causa es multifactorial: intervienen las enzimas líticas y radicales libres producidos por los macrófagos activados, la acción citotóxica de los linfocitos TCD8+ al reconocer antígenos de las micobacterias expresados en moléculas del CMH de Clase 1 y la falta de riego sanguíneo en el sector central del granuloma, que es avascular, para mencionar los mecanismos conocidos hasta el momento. Esta necrosis es una combinación de necrosis coagulativa (por desnaturalización proteica, fundamentada en la hipoxia) y necrosis licuefactiva (que obedece a la acción lítica enzimática, y citolítica celular). El fenómeno de lisis no es completo a raíz de los lípidos complejos y ceras, que la bacteria tiene en su pared, éstos y sus residuos contribuyen también al aspecto macroscópico grumoso, blanco amarillento del caseum, y hacen a este tipo de necrosis, exclusiva para esta enfermedad.

Luego, en una evolución favorable, con una infección controlada, sobrevendrá en el foco una reparación; habrá cicatrización y fibrocalcificación del foco primario y los ganglios correspondientes, como recuerdo de la primoinfección (recuperar conceptos de calcificación tisular y sus causas, del Area de Injuria). Esto se denomina **Tuberculosis primaria detenida**.

Esta curación es clínica y anatomopatológica, **pero no biológica**, ya que algunas micobacterias pueden sobrevivir en las condiciones más adversas, soportan la anaerobiosis con el metabolismo mínimo, y permanecen en estado latente.

En condiciones de malnutrición u otros factores concurrentes, que debiliten la capacidad de respuesta defensiva del niño, la historia será muy diferente.

No se llevará a cabo una contención eficiente del bacilo, que seguirá replicándose en el interior de los macrófagos infectados, no habrá granulomas bien constituidos, y el agente biológico tiene la posibilidad de ganar terreno en esta batalla. ¿Cómo lo hace? Fácilmente:

A partir del foco primario y a través de los poros de Khön (revisar conceptos de histología pulmonar), se expande extendiéndose a un número mayor de alvéolos, o puede expandirse a través de la luz de bronquiólos o bronquios, y así llegar a otros sectores del pulmón. Así se constituye un cuadro anatomopatológico de consolidación del parénquima denominado neumonía, o bronconeumonía (focos múltiples) tuberculosa (recuperar conceptos de la

UABP n°2 de Defensa). A medida que el compromiso pulmonar sea más extenso, es posible que la serosa pleural se vea comprometida, desarrollándose pleuritis, con el consecuente derrame serofibrinoso.

Otro camino de progresión es la diseminación linfática o linfohematógena, ya que a través de los ganglios mediastinales, la linfa fluye hasta alcanzar los grandes conductos colectores que drenan su contenido en el confluente venoso (yúgulo- subclavio), y los bacilos alcanzan así la vena cava superior, entran en las cavidades cardíacas derechas, y la arteria pulmonar se encarga de llevarlos y distribuirlos en ambos pulmones del paciente generando un cuadro denominado TBC miliar pulmonar. El nombre miliar hace referencia al tamaño pequeño de las lesiones macroscópicas, como granos de mijo.

Otra vía de diseminación, la vehiculización del bacilo a través de un capilar sanguíneo pulmonar; si es venoso lo llevará a la aurícula izquierda, y de allí los bacilos seguirán su viaje por la circulación sistémica, alcanzando órganos tan distantes como el encéfalo, especialmente las meninges, hígado, riñones, médula ósea, glándulas adrenales, intestino, bazo, epidídimo, trompas uterinas, las serosas (pleural y peritoneal), etc. , constituyendo el cuadro denominado TBC miliar sistémica. Excepto el músculo cardíaco, el esquelético, la tiroides y el páncreas, que son resistentes a la siembra, todos los órganos pueden estar comprometidos en cuadros graves. Ello constituye la denominada **TBC primaria progresiva**.

Años después, si el paciente se expone nuevamente al bacilo, puede desarrollarse la **TBC secundaria** (segunda exposición), también llamada de reinfección, que en la mayoría de los casos se produce por reactivación de bacilos endógenos (remanentes en el foco primario), que por una deficiencia en el control o vigilancia del sistema inmune (malnutrición, diabetes, tratamiento con corticoides, envejecimiento, patologías pulmonares crónicas como la silicosis, etc.) y llegada de oxígeno al foco, vuelven a adquirir su carácter de virulentos. En muchos otros casos, los pacientes que han sido vacunados (ya sensibilizados a través de la vacuna) se exponen a bacilos virulentos y también desarrollan la forma secundaria de la enfermedad.

Es de esperar que, en este segundo contacto, la respuesta inmune-inflamatoria se desarrolle más rápidamente y sea más intensa. Así es que el bacilo reactivado o recién inhalado, despierta la inflamación granulomatosa en 48 a 72 hs., y la necrosis caseosa consecutiva se desarrolla más rápidamente y es más extensa. Macroscópicamente la confluencia de varios granulomas constituye lesiones nodulares de tamaño variado (pueden alcanzar varios cm.), se ubican a nivel preferentemente apical, dado que allí la ventilación es mayor y el bacilo cuenta con más disponibilidad de oxígeno para su supervivencia, en general en el pulmón derecho, y con menor frecuencia en el izquierdo.

Estas lesiones nodulares desarrollan una fibrosis cicatrizal que las delimita en su periferia, y al evolucionar, pueden comprometer y necrosar la pared de un bronquio permeable. El contenido caseoso se vuelca a la luz bronquial, y en uno o varios accesos de tos, puede ser expectorado, a veces con estrías sanguinolentas (contagio), deglutido en parte, con posibilidad de lesionar el tubo digestivo, o puede alcanzar vías aéreas superiores, o extenderse a otros sectores del parénquima pulmonar (bronconeumonía). La evacuación del contenido caseoso deja una cavidad neoformada en el parénquima pulmonar, que se encuentra abierta y en comunicación con un bronquio permeable, de

pared gruesa, que no se colapsa por la fibrosis que la circunda, y está ventilada. Esta lesión se denomina **caverna**, y el ingreso de aire provee a los bacilos que se encuentran en la pared de la misma, de un nutriente esencial para su supervivencia y replicación, el oxígeno.

A nivel pulmonar, las lesiones de la TBC secundaria progresiva siempre están acompañadas de **pleuritis**. El exudado colectado es fibrinoso, con la consecuente posibilidad de organización del mismo, que genera adherencias fibrosas entre las hojas visceral y parietal, puede ocasionar una sínfisis pleural o una paquipleuritis crónica. Existe un cuadro mal denominado empiema tuberculoso, ya que no existe supuración como en una infección bacteriana piógena, producida por bacterias de vida extracelular, y en el que el exudado fibrinoso se combina con material necrótico caseoso colectado en el espacio pleural, proveniente de lesiones granulomatosas desarrolladas en las mismas hojas pleurales o por apertura de un área de necrosis caseosa a la pleura.

La diseminación puede ser también linfohematógena o hematógena, generando los cuadros de TBC miliar, similares a los de la TBC primaria.

En esta fase de la enfermedad, el compromiso del parénquima pulmonar con múltiples cavidades (preferentemente apicales), lesiones nodulares inflamatorias, fibrosis cicatrizal, áreas de enfisema por tracción cicatrizal, áreas de colapso alveolar o atelectasia, bronquiectasias por necrosis de la pared bronquial, el derrame pleurítico y/o la paquipleuritis crónica, limitan severamente la capacidad ventilatoria del pulmón.

Aquí estamos en presencia de una **Tuberculosis secundaria progresiva**. La forma no progresiva, en la que la lesión nodular queda circunscripta y se fibrocalcifica, es de menor frecuencia. No dá grandes síntomas y se detecta en una Rx de tórax como una opacidad (nódulo solitario) o foco fibrocalcificado.

Si el sujeto es inmunocomprometido, con déficit de la inmunidad celular, el cuadro anatomopatológico de la TBC secundaria tiene caracteres no típicos, que se traducen a nivel clínico- radiológico. Histológicamente aparecen fenómenos exudativos, sin formación de granulomas (en especial en pacientes con déficit severo de linfocitos TCD4+, menor de 200/mm<sup>3</sup>). Los macrófagos participantes están cargados de bacilos y morfológicamente no activados; no obstante se puede desarrollar lisis de la célula infectada por reconocimiento de CD8+; existe así una forma de necrosis caseiforme, indistinguible de la caseosis clásica, desde el punto de vista macroscópico.

Recordemos que esta enfermedad es una de las enfermedades infecciosas, que más frecuentemente complica y genera un desenlace fatal en pacientes con SIDA (en nuestro país es la primera causa).

Otra forma de expresión anatomopatológica de la TBC secundaria, es la denominada **TBC de órgano aislado o secundaria extrapulmonar**. Si nos remontamos al período primario, mientras se está produciendo la sensibilización inmunológica, algunos bacilos pueden no quedar retenidos en el ganglio linfático drenante correspondiente, si no que, alcanzan mediante esta vía el confluente venoso y la circulación sistémica. Son escasos en número y se distribuyen en la economía, en la que persisten en forma latente, controlados por la respuesta inmune-inflamatoria, sin generar lesiones, clínica ni macroscópicamente evidentes.

Años después, en la vida adulta, coincidente con factores de depresión de la vigilancia inmunológica (ya mencionadas), el bacilo se reactiva, pero en otra víscera,

alejada del pulmón. El principal órgano afectado por esta forma de presentación de la enfermedad, es el riñón, generándose así la TBC urinaria, o urogenital (en el sexo masculino). También es frecuente el compromiso óseo (osteomielitis), preferentemente a nivel vertebral; tubario (salpingitis TBC); meníngeo; epididimario; suprarrenal o intestinal. Aquí se observan alteraciones micro y macroscópicas similares a las descritas en el pulmón. El material necrótico puede eliminarse, también de estos órganos, por vías diferentes y no habrá cavernas como tal, por la ausencia de comunicación con una vía aérea. En el riñón, por ejemplo, la confluencia de lesiones fibrocaseosas, predominantes a nivel medular, comprometen y ulceran los cálices, con el consecuente compromiso de la vía excretora: pelvis, uréter, vejiga, uretra y por contigüidad, en los pacientes de sexo masculino la próstata. El compromiso necroinflamatorio conlleva a la cicatrización, que a nivel del uréter (normalmente de calibre estrecho) produce una estenosis luminal, con la consecuente retención urinaria e hidronefrosis. A nivel vertebral, el proceso osteomielítico afecta también la cortical y el periostio, y se abre paso al exterior (afectando discos intervertebrales) siguiendo la aponeurosis del psoas ilíaco, y culmina por drenar en la inserción distal del mismo, a nivel de la raíz del muslo.

Un párrafo aparte merece la meningitis tuberculosa, en donde el exudado, colectado en el espacio subaracnoideo, es rico en fibrina, viscoso, y con numerosas células mononucleares (linfocitos y macrófagos), por lo que el LCR en una punción lumbar, será relativamente claro (y no turbio), con pleocitosis mononuclear, elementos de utilidad para el diagnóstico diferencial. Este exudado puede organizarse, lo que conduce a fibrosis aracnoidea y subaracnoidea, con bloqueo de la circulación del LCR, hecho que desencadena hidrocefalia, con la consecuente hipertensión endocraneana y sus efectos sobre el parénquima cerebral a largo plazo, ya que en general se trata de pacientes adultos, que tienen las fontanelas cerradas.

Una tuberculosis tubaria puede complicarse con peritonitis y endometritis, lo que genera esterilidad, y la epididimitis con orquitis. La afectación suprarrenal bilateral induce a un deterioro funcional crónico sistémico. La diversa expresión clínica de esta patología depende de los órganos involucrados..

Es deseable prevenir esta enfermedad, ¿cómo? : promocionar la salud, con medidas de política sanitaria y económica, evitar el hacinamiento, mejorar la calidad de vida de la población, detectar el foco positivo en un grupo familiar o comunidad con agentes sanitarios insertos en la misma, instruir a la población y mejorar la accesibilidad a la atención médica, en los cuatro puntos cardinales de nuestro país, desde Usuahia a La Quiaca.

La vacunación es obligatoria, y evita los casos de TBC primaria progresiva. Las últimas estadísticas nacionales, todavía registran casos de muerte por meningitis tuberculosa, en la edad pediátrica.

No confundir la vacuna BCG, con **la intradermorreacción de Mantoux!!!!**, en ésta se coloca un derivado proteico purificado (PPD) de un cultivo de bacilos, con un adyuvante, a nivel intradérmico en el antebrazo, para detectar si el paciente está sensibilizado o no frente al bacilo. No es de utilidad diagnóstica fidedigna, en el adulto, pero permite evaluar el estado de respuesta inmune celular del paciente. (Repasar conceptos de hipersensibilidad retardada del área Inmunología). En el material inoculado

no hay bacilos, sino algunos antígenos proteicos del mismo, y en un plazo de 48 a 72 hs., se genera una respuesta inflamatoria, exudativa con aparición de un manguito perivascular de linfocitos y monocitos, responsables del eritema e induración de la zona, en caso de haber existido contacto con bacilos tuberculosos, por la vacuna o por enfermedad. La negatividad de la misma no descarta la enfermedad, ya que pacientes con inmunodeficiencia celular pueden padecer tuberculosis diseminada, por lo que esta prueba resulta negativa. En muchos pacientes vacunados la respuesta puede ser negativa. Y viceversa, en pacientes inmunocompetentes con enfermedad activa, el resultado puede ser una respuesta hiperérgica.

La inmunodepresión **en cualquiera de sus expresiones**, y especialmente en las deficiencias de la inmunidad celular, sumada a la aparición de cepas de bacilos multirresistentes al tratamiento antibacilar, ensombrecen el pronóstico de la enfermedad, que es la primera causa de muerte por enfermedad infecciosa en el mundo.