

TRABAJO REALIZADO EN EL LABORATORIO DE HISTOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE BARCELONA. PROF. ANGEL A. FERRER Y CAGIGAL.

HISTOPATOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS CEREBRAL

por el doctor

DIEGO FERRER

Profesor auxiliar de Histología y Anatomía Patológica en la Facultad de Medicina de Barcelona

No trataremos en este trabajo, de enumerar las diferentes formas que puede adoptar la tuberculosis cerebral, desde el punto de vista clínico o anatómico, ni tampoco intentaremos resumir lo que han visto la mayor parte de autores, empleando los procedimientos clásicos, de resultados evidentemente insuficientes, sino solamente describir las lesiones observadas por nosotros en siete casos de meningoencefalitis tuberculosa localizada o de tuberculosis miliar, aparecidas a consecuencia de la diseminación de procesos tuberculosos de origen pulmonar o articular. El diferente aspecto general de las lesiones, francamente caseificante en unas, más lentamente en otras, de modo que dejan lugar a la aparición de fenómenos reaccionales, creemos que nos permite dar una idea general de estos procesos si tenemos en cuenta la forma como evolucionan las lesiones en otros órganos y las particularidades regionales que en los procesos inflamatorios en general, presenta el tejido nervioso, en el cual no debe olvidarse nunca, la existencia de dos elementos de origen y función distinta, la neuroglia y microglia, confusos en otro tiempo y hoy bien deslindados, gracias en su mayor parte, a los memorables trabajos de la Escuela Española de Madrid.

Los cadáveres autopsiados, procedían de distintas salas del Hospital Clínico adjunto a la Facultad de Medicina de Barcelona. Según los datos clínicos, excepto en uno, todos los individuos presentaban antes de la muerte, síntomas de meningoencefalitis.

Macroscópicamente, las lesiones aparecen representadas por pequeños nódulos tuberculosos, de un tamaño variable entre el de una cabeza de alfiler y el de una moneda de dos céntimos. Estos nódulos, desigualmente localizados, parecen haberse generado en su mayor parte a nivel de las meninges, inva-

diendo posteriormente la substancia cerebral o cerebelosa. No obstante, en uno de los casos, la casi totalidad de nódulos hallados, se encontraban en plena substancia cerebral. La confluencia de nódulos, puede dar lugar a lesiones; que ocupan en general, zonas más extendidas en superficie que en profundidad. Los nódulos tuberculosos, tienen un aspecto semejante a los que se encuentran localizados en cualquier órgano, es decir, presentan una zona periférica fibrosa, envuelta por tejido nervioso más o menos edematoso, y una porción central, en la cual se reconoce la necrosis caseosa del territorio afecto.

Uno de los casos presentaba verdaderas formaciones cavernosas, dentro de las cuales se encontraban todos los elementos en completa fusión. Se trataba de un proceso de tuberculosis cerebral aparecido a los pocos días de ser operado el enfermo de una tuberculosis articular. A nuestro juicio, podía ser que la fusión tan rápida obedeciese a una acción intensamente necrosante de las toxinas bacterianas específicas, unida a la acción de gérmenes asociados al bacilo de Koch (hallado en extensiones).

Para el estudio micrográfico de dichas lesiones, hemos recogido las piezas en alcohol, formol al 10 por 100 y solución de formol-bromuro de Cajal.

Los procedimientos seguidos a más de los corrientes han sido los de Cajal (oro-sublimado) (1) (2) Cajal. Bielschowsky (óxido de plata amoniacal) (3) Río Hortega (Carbonato de plata), (4) Cajal (nitrate de plata reducido) (5) (6) y finalmente la asociación de este último a piezas fijadas en formol-bromuro, por el que hemos podido sorprender la existencia de células microgliales.

En las preparaciones conseguidas por los procedimientos generales corrientes, se observan las lesiones

tuberculosas típicas que se describen en todos los trabajos, es decir, aparece el tejido de granulación tuberculosa, con sus células epitelioides y en algunos casos con sus células gigantes de Langhans. La zona periférica de infiltración linfocitaria no falta, así como tampoco la zona caseosa central.



Fig. 1

La aparición de tejido de granulación, se efectúa a expensas de la proliferación y evolución de los elementos del sistema retículo endotelial, representados por las células adventicias de los vasos, histiocitos, etc. La caseosis, obedece por una parte a la necrosis producida por la obliteración de los vasos que irrigan el tubérculo y por otra a la acción de las toxinas bacterianas, en forma semejante a como ocurre en los procesos tuberculosos en general y de cuya localización en el pulmón nos ocupamos ya anteriormente (7).

Mayor interés local ofrecen a nuestro juicio, las modificaciones que bajo la acción del agente de la tuberculosis se efectúan en plena substancia cerebral, y en las que toman parte los tres elementos específicos del tejido nervioso, las células nerviosas, la neuroglia y la microglia.

Respecto a las primeras, su modo de reaccionar es poco interesante. Las *neuronas* son bastante resistentes a la acción de los agentes infecciosos y sólo degeneran y mueren cuando los procesos reaccionales o de desintegración invaden su territorio.

ALTERACIONES DE LA NEUROGLIA

Las *modificaciones de la neuroglia* en torno de los focos tuberculosos, ofrece mayor interés. Es evidente que su evolución en estos procesos tiene mucho de común, con las modificaciones que experimenta en otros de diversa índole, bien estudiados por diferentes autores, y como en ellos, puede modificarse en un sentido proliferante o hiperplásico, o bien de atrofia y desintegración. Esta posible doble evolución depende en gran parte de la reacción general del proceso tuberculoso (fibroso o caseoso), aunque es más frecuente una primera fase de reacción proliferativa tras la que se inicia la destrucción de los elementos proliferados a medida que progresa la invasión tuberculosa.

En torno de los focos más recientes, tanto por la fecha entre la aparición de los síntomas clínicos y la muerte, como por el tamaño de los nódulos, hemos podido observar, sobre todo si se trata de formas fibrocaseosas, (predominantemente fibrosa, no hemos podido observar ninguna, pero es evidente que ocurriría el mismo fenómeno, o quizá más intenso), una reacción neuróglia proliferante (fot. 1) caracterizada por el aumento considerable del número de células, (probablemente generadas por división amitótica) y por la hipertrofia de sus expansiones, que de este modo permite seguir las en mayor extensión.

La multiplicación celular se pone de relieve por la presencia de grupos isogénicos muy semejantes a los que aparecen en los procesos de reblandecimiento y en los cuales se encuentran agrupados los elementos (figura 2), en forma que denotan su procedencia común. Estas agrupaciones de dos o cuatro elementos, presentan sus expansiones radiadas y dirigidas respectivamente en su mayor parte, en sentido opuesto al que residen los corpúsculos hermanos. En cuanto a la estructura del protoplasma de estos elementos, es difícil discernir sus diferentes componentes, pues en virtud de su extraordinaria argentofilia, presenta un aspecto sumamente obscuro. Respecto a este hecho, bien pudiera suceder, que en realidad estas células, quizá en un principio de alteración, presenten una mayor afinidad por la plata o el oro, como hemos podido comprobar respectivamente en casos patológicos o en nuestros estudios sobre la clasmatodendrosis cadavérica (8) y que a la evidente hipertrofia e hiperplasia de sus prolongaciones, se uniese la impregnación de fibrillas poco aparentes, antes de la lesión.

Por fuera de esta zona, en la cual las células no pierden su aspecto protoplasmático, o cuando menos sus expansiones son gruesas y ramificadas, existe una zona, en la cual los elementos neuróglia, sufren una verdadera evolución fibrosa. Esta evolución es más evidente en la neuroglia protoplásmica, (figura 3), y ha sido observada desde antiguo en la mayor parte de procesos reaccionales de los centros nerviosos.

La transformación de las células protoplasmáticas

en fibrosas, ha sido objeto de diferentes interpretaciones. Para CAJAL, (9) las fibras de Ranvier-Weigert, son el resultado de la diferenciación intraprotoplasmática de los astrocitos, considerándolas como homólogas de las neurofibrillas y miofibrillas. Considera la diferenciación fibrilar fisiológica como la adaptación de las células neuróglicas primitivas (de tipo protoplasmático) a un ambiente determinado; sostiene que la transformación de las células protoplasmáticas en fibrosas en el hombre, es excepcional, o bien obedece a causas patológicas, (o a fenómenos de senilidad).

Según ACHÚCARRO, (10), (11) y (12) la transformación fibrosa, equivaldría, a cierta evolución regresiva de la neuroglia. Considera este sabio investigador, que en esta evolución intervendrían sin duda numerosos factores de diversa índole, y entre los fisiológicos quizá alguno relacionado con la transformación mielinica de la zona correspondiente. La evolución fibrosa (que también llamó proceso esclerótico) significaba una especie de detención en el desarrollo de la célula neuróglica. La regresión a estos estados semejantes a los de detención, puede ocurrir en el hombre a causa de procesos patológicos. Por otra parte ACHÚCARRO, teniendo en cuenta la proporción inversa que existe en las células, entre la presencia de granulaciones mitocondriales y fibras, enuncia que la desaparición de las primeras a medida que aparecen las fibras, permite pensar que éstas sean un producto de elaboración de aquéllas.

LHERMITTE y GUCCIONE (13) creen, que en los procesos inflamatorios y neoplásicos, la diferenciación fibrilar representa una diferenciación protoplasmática, semejante a la que sigue la aparición de miofibrillas y neurofibrillas.

CERLETTI (14) por su parte, negó la existencia de fibras, a las que considera como artefactos de fijación; esta afirmación, desde luego, no puede ser sostenida más que como hipótesis.

IVAN BERTRAND (15) cree que el astrocito protoplasmático representa una fase joven de la célula neuróglica y el fibroso otra más adulta, pero no límite, sino que sostiene una posible desdiferenciación o regresión a los tipos protoplasmáticos más jóvenes, a los que en la fecha de aparición de su obra, otorgaba todavía funciones amiloides y fagocitarias; sobre esta opinión insistiremos nuevamente más adelante.

RÍO HORTEGA, (6) sostiene la existencia en las células protoplasmáticas, de un retículo del cual resultaría el aspecto esponjoso y en el cual se entrecruzan abundantemente numerosas fibrillas preexistentes, cuya naturaleza y caracteres apenas difieren de los que presenta el retículo en general. Estas fibrillas, a causa de encontrarse rodeadas de protoplasma amorfo, son difíciles de discernir en las células normales.

En los procesos patológicos, la transformación fibrilar, más que un proceso progresivo o regresivo sería para RÍO HORTEGA (17) un fenómeno reaccional, que resistiendo a la degeneración, provoca la hiper-

trofia del armazón fibrilar, durante la vida precaria de las células. Al evolucionar de protoplasmáticas a fibrosas, (16) experimentase una atrofia o condensación de la parte amorfa del protoplasma, con lo cual contribuye a poner de manifiesto las fibras, por ausencia de la substancia que las ocultaba. Asimismo, al atravesar esta fase de metabolismo reducido, desaparecen en gran parte aquellos elementos de probable función g'andular.

En la figura 3 reproducimos la imagen de dos células nerviosas, rodeadas por células neuróglicas fibrosas, más o menos diferenciadas en la vecindad de un nódulo tuberculoso. El grado de diferenciación fibrilar que hemos podido observar en nuestros preparados, no llegaba ni con mucho a las for-

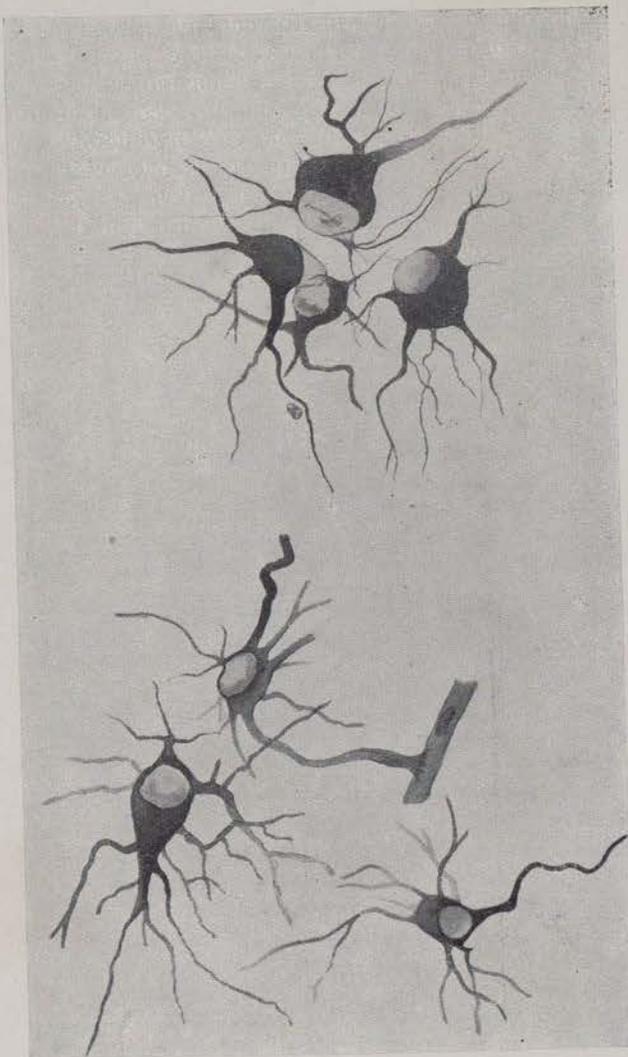


Fig. 2

mas reaccionales tan frecuentes en torno de los procesos neoplásicos, en los cuales la hipertrofia de las células es muy considerable (figura 4).

La causa que motiva esta diferencia de grado de reacción, no es otra que la evolución del nódulo

tuberculoso. En los casos por nosotros estudiados, así como en la mayoría de los que se presentan, los tubérculos siguen una evolución caseosa o fibrocásea, es decir, su acción no se limita a un determinado territorio, sino que se extiende continuamente, con rapidez variable en relación con la toxicidad de los gérmenes y la resistencia del individuo. Por ello, como que antes de poderse establecer una verdadera esclerosis perifocal comienzan ya los fenómenos destructivos de las células neuróglícas, éstas adoptan las formas que exponemos a continuación. Esto no quiere decir que no puedan presentarse en aquellos casos en los cuales en virtud de su benignidad, el nódulo tuberculoso, sufra un enquistamiento fibroso, seguido o no de cretificación.

En oposición a la transformación fibrosa de la neuroglia protoplasmática, es posible observar entre los elementos fibrosos de la zona molecular, que se hallan en la proximidad de un foco tuberculoso, ya esté situado en la misma circunvolución cerebral, o en otra vecina, una marcada evolución que tiende a transformarlos en corpúsculos que recuerdan los protoplasmáticos (figura 5.) En realidad no

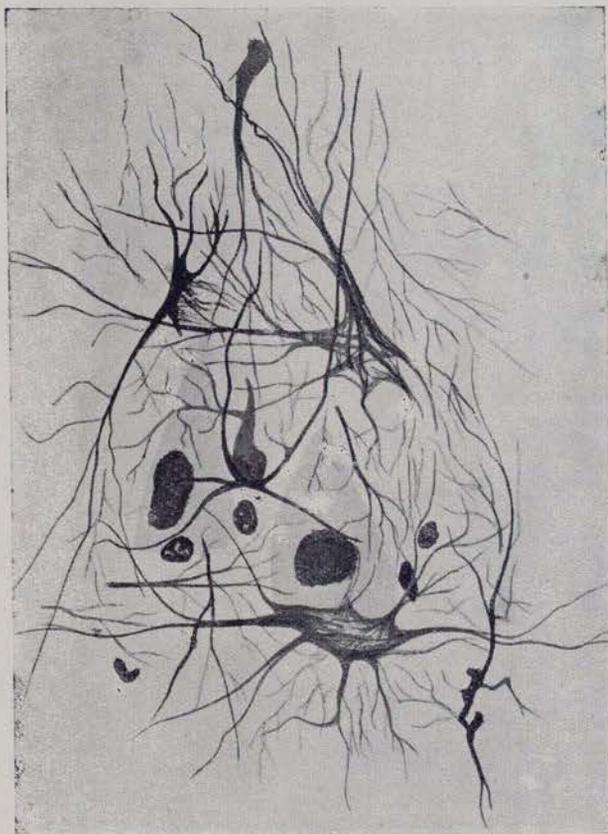


Fig. 3

se trata de una transformación sino de la iniciación de un verdadero fenómeno regresivo, que concluirá con la desintegración celular.

Al referirnos a un proceso regresivo, no nos refe-

rimos a una desdiferenciación en el sentido que la consideró ACHÚCARRO, ni tampoco, en la transformación verdadera en un tipo protoplasmático más

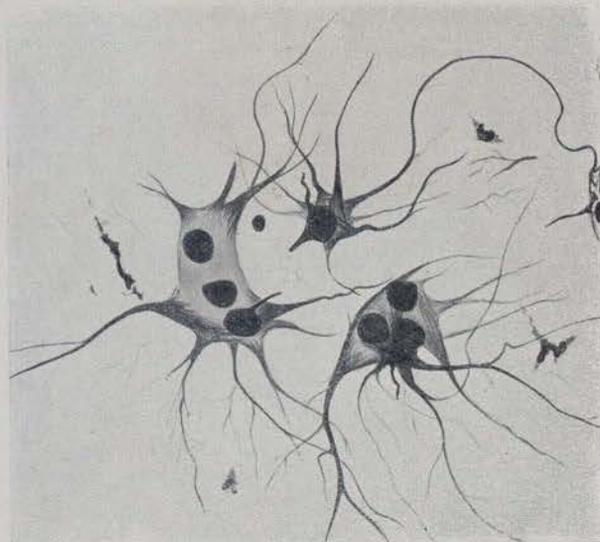


Fig. 4

joven o menos diferenciado, sino que por la naturaleza tóxica de las sustancias difundidas o quizá a causa de alteraciones de otra índole, se borra del protoplasma celular la diferenciación gliofibrilar, y en su lugar se observa solamente un contenido más o menos granuloso amorfo, desigualmente ávido de la plata. El soma aparece como hinchado, deformado, es frecuente observar formaciones vacuolares que denotan una destrucción local. Las alteraciones del núcleo son muy variables; corresponden a las de las primeras fases de la necrosis celular vacuolización, cromatolisis etc.

Las expansiones, presentan mayor volumen, se hacen irregulares y también presentan indicios de vacuolización. Es sin duda a esta clase de fenómenos, a los que IVAN BERTRAND (15), considera como involutivos en vez de degeneración.

La hiperplasia neuróglíca y su transformación, se observa claramente en torno de los vasos (figura 6), los cuales presentan numerosos pies vasculares, muy desarrollados, varicosos, desiguales y muy argentófilos; algunos tienen el aspecto de pequeñas eminencias cónicas, alargadas implantadas en su superficie, otros terminan en una especie de esférula lo que denota su excisión del protoplasma celular.

La marcha de los procesos degenerativos no cesa en este punto, sino que se continúa hasta provocar una verdadera clasmatodendrosis (figura 7), semejante a la descrita por CAJAL (9), en los procesos autolíticos y comprobada experimentalmente por nosotros en cerebros humanos (8). Este conjunto de fenómenos conduce a la formación de falsas células amiboides, a causa de la fragmentación de sus expansiones.

RÍO HORTEGA (57), diferencia las amiboides de origen autolítico, de las que se engendran en vida a causa de un proceso patológico porque éstas pre-

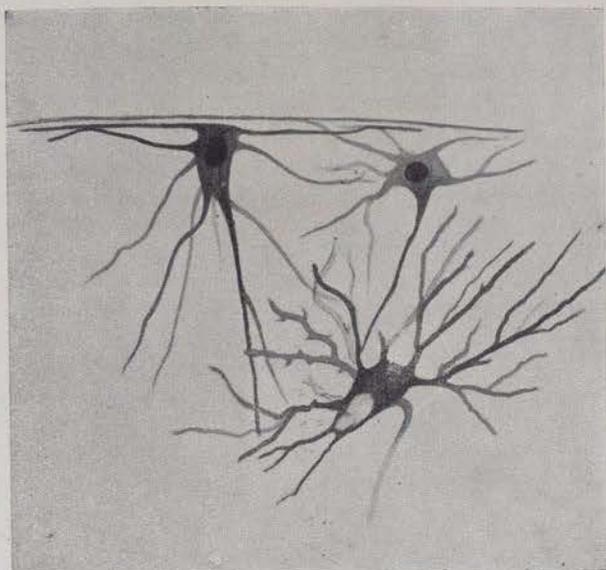


Fig. 5

sentan en su protoplasma estructuras fibrilares dispuestas en forma de anillos. Su aparición obedece a la retracción que experimentan las gliofibrillas hacia el cuerpo celular, al iniciarse la fragmentación de las expansiones y su apelonamiento en torno del núcleo.

En la clasmátodendrosis de las células neuroglíicas que rodean los focos tuberculosos, no hemos observado la presencia de estas formaciones gliofibrilares, sino más bien una evolución más semejante a la que presentan los fenómenos autolíticos. Pudiera ser naturalmente que éstos fuesen la verdadera causa de estas amiboides, pero nos parece extraño, que la autólisis, no se haya manifestado en zonas más profundas, a las que el fijador tardó más en penetrar y en las que la neuroglia presenta un aspecto que puede considerarse como normal.

La figura 8 representa una microfotografía de la neuroglia que envuelve un foco tuberculoso; en ella se observa claramente la asociación de células en grupos isogénicos, la vacuolización del protoplasma en algunos elementos así como los diferentes grados de desintegración o clasmátodendrosis de otros.

En nuestros preparados no hemos logrado reconocer las formaciones fibrilares en forma de mazas o anillos tan frecuentes en otros procesos citados por RÍO HORTEGA (26) en los focos de reblandecimiento por FERRER y CAGIGAL (27) en la sífilis y comprobadas por nosotros repetidamente en estos procesos.

Descritas las lesiones que representan las células neuroglíicas de la substancia cerebral, vamos a referirnos brevemente a algunas particularidades reaccionales de la neuroglia cerebelosa, en especial

la que corresponde a la zona molecular; sabido es que además de los elementos descritos por CAJAL (18), TERRAZAS (19), CALLEJA (20), GOLGI, (21) hay que añadir los más recientemente descubiertos por FAÑANAS (22), consistentes en elementos monoradiados, protoplasmáticos, que tienen su asiento entre las expansiones de las células de Purkinje.

En el cerebelo normal, todo el conjunto de astrocitos que habitan la zona molecular, pertenecen a la categoría de astrocitos protoplasmáticos, y de su soma parte un número reducido de expansiones más o menos vellosas. En torno de los procesos tuberculosos estos astrocitos se modifican notablemente y experimentan no sólo una proliferación activa, sino una evolución a elementos distintos, de naturaleza fibrosa. La figura 9, muestra una microfotografía en la que se reproduce la imagen de un foco de infiltración reciente envuelto de una reacción neuroglíica de tipo fibroso, en la que toman



Fig. 6

parte no sólo los elementos de la zona molecular, donde está localizado el infiltrado, sino también algunas expansiones procedentes de regiones más profundas.

La figura 10, representa la zona molecular junto a un foco de desintegración. En él se observan las modificaciones que experimentan las células neuróglícas. En las preparaciones, estos elementos son sin duda más abundantes de lo que se representa en esta reproducción.

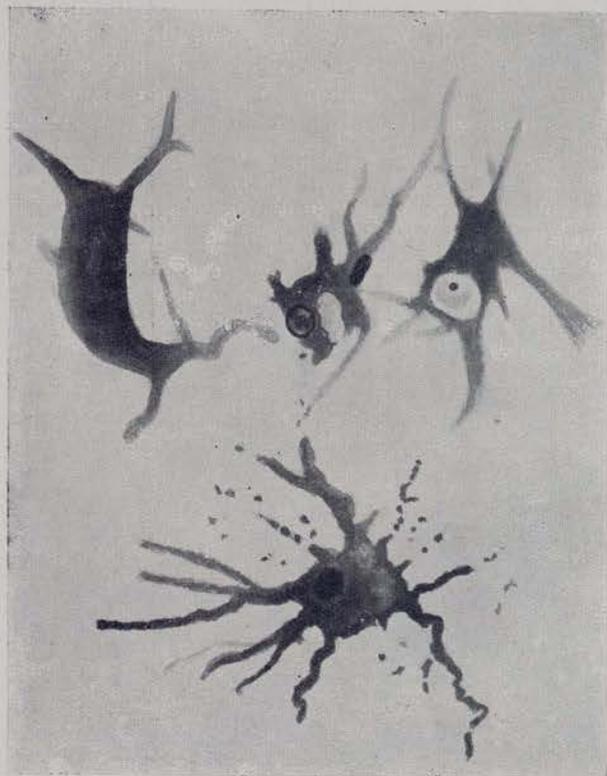


Fig. 7

Examinando la parte de la derecha del dibujo se observa la presencia de un conjunto de células en plena desintegración, elementos de tipo amiboidé, restos de pies vasculares, es decir, un verdadero cuadro de desintegración total. Junto a él, se aprecian elementos de protoplasma homogéneo, o vacuolado, dotados de expansiones desiguales y varicosas. En esta zona se observan también grupos isogénicos, que denotan la existencia de una proliferación abundante.

Por fuera de esta zona sorprende la extraordinaria abundancia de expansiones procedentes de las células en horquilla que rodean las de Purkinje.

Los elementos en horquilla que se encuentran en evidente hiperplasia, sin duda proceden en parte de excisiones transversales. Asimismo el protoplasma esponjoso o laminar de las prolongaciones o fibras de Bergmann se hace sumamente fibroso y contribuye a formar fibras semejantes a las de Weigert, procedentes de las células neuróglícas que ocupan las capas de los granos y de la substancia blanca. Esta forma de reaccionar la neuroglia se asemeja más a los tipos descritos por CAJAL (27) en

la parálisis general y citados también por WEIGERT, RAECKE, JEANTY, ANGLADE y LATREILLE (24) y por RÍO HORTEGA (17) a las formas que adoptan estos corpúsculos y fibras en la rabia, según FAÑANAS (25).

En los límites de la zona molecular, se encuentran pequeños corpúsculos neuróglícos fibrosos que con toda probabilidad corresponden a los que citó TERRAZAS, en su memorable trabajo (19) y asimismo, los elementos dispersos en esta zona, pueden corresponder o a las células desplazadas de entre las de Purkinje o a las células de Fañanas (22) también transformadas.

Respecto a la intervención y evolución de la oligodendroglia carecemos de experiencia personal; pues aunque algunos corpúsculos pequeños nos hayan parecido como pertenecientes a esta categoría, sobre todo en algunos cortes de cerebelo, no nos consideramos autorizados para llegar a cualquier afirmación. Por ello y para no dejar de tratar este asunto, citaremos someramente las lesiones que presentan estos elementos en la encefalitis tuberculosa estudiada por RÍO HORTEGA (28) y que se carac-



Fig. 8

terizan por su transformación túrbida de modo que se presentan más o menos abultados, con visible relieve pero sin el aspecto vesiculoso propio de la endolisis o tumefacción transparente. Las expansiones en parte visibles aparecen engrosadas, rodean el protoplasma difusamente impregnado, unas ve-

ces homogéneo, otras granuloso, y también en ocasiones afecto de vacuolización marginal o perinuclear. Por su aspecto, compara a los oligodendrocitos así modificados a elementos amiboides, de los que difieren por el carácter del núcleo y por su tamaño.

Estas transformaciones se acompañan de clasmotodendrosis a veces muy acentuada y de la aparente fusión de los protoplasmas de varias células en una masa irregular vacuolada. También puede ocurrir que un protoplasma se vea invadido por la presencia de pequeños grumos.

Todas estas lesiones, no son específicas de la tuberculosis sino que pueden presentarse en otras encefalitis.

ALTERACIONES DE LA MICROGLIA

Dentro de la denominación de microglia, se comprende hoy día, después de los trabajos debidos a RÍO HORTEGA (29, 30, 31, 32), todo un conjunto de elementos, estudiados entre las células de los centros nerviosos y designados distintamente. Así pues, las *células en bastoncito* de NISSL, los cuerpos *gránulo-adiposos* de GLÜGE, las *Abräunzellen*, *Fülzellen* y *Gitterzellen* de los autores alemanes, gran parte de los considerados macrófagos del sistema nervioso, no son más que distintas fases evolutivas de un mismo corpúsculo la microglia de RÍO HORTEGA, tercer elemento, o *Hortegaschenzellen* de METZ y SPATZ (33).

No pretendemos en este punto hacer historia de todos estos elementos celulares; sólo queremos hacer constar que conocidos de la mayor parte de histólogos, eran objeto de las más diversas opiniones en cuanto a su origen y función; y si Lien algunos autores, como ACHÚCARRO (34, 35), sostuvieron la identidad de las células en bastoncito y los cuerpos gránulo-adiposos, considerando a éstas como la adaptación de la primeras a la función fagocitaria creyendo este último que consistía en una variedad de la neuroglia. Realmente, el mérito de haber dado a conocer su función y evolución en los procesos patológicos, corresponde por entero a RÍO HORTEGA, el cual ha realizado un conjunto de tan completos estudios y descubrimientos, que sólo resta realizar, salvo pequeños detalles, la comprobación de sus aseveraciones en los distintos casos particulares. Esta es, pues, nuestra única pretensión.

Las células microgliales, no presentan una localización determinada en los centros nerviosos; uno de sus caracteres esenciales en su difusibilidad. En cuanto a su morfología, depende en gran parte de su momento funcional. La microglia en reposo (figura 11, parte superior), se presenta como un corpúsculo estrellado, muy pequeño, provisto de finísimas expansiones ramificadas, flexuosas, terminadas como por finas espiculas. El protoplasma es sumamente reducido y envuelve al núcleo por una

delgada capa. El núcleo se caracteriza por la densidad de su cromatina y su reducido tamaño, la forma es ligeramente alargada, triangular, fusiforme, etc.

En conjunto, puede decirse que la microglia no presenta una forma definida y fija, sino que ésta



Fig. 9

varía según el sentido en que se dirigen las expansiones. Existe un tipo característico que recibe el nombre de células en bastoncito *Stäbchenzellen* de NISSL, en el cual el núcleo es fusiforme, y el protoplasma acumulado en sus extremidades, se alarga según dos expansiones diametralmente opuestas y de las que se desprenden pequeñas colaterales espinosas. Esta forma adoptada frecuentemente por esas células de HORTEGA en las zonas fasciculares, ha sido también interpretada como representativa de la iniciación del desarrollo de sus facultades emigratorias.

A parte de esta forma alargada, en los procesos patológicos, la microglia adopta toda una serie de formas, de las más variadas entre el tipo normal y los cuerpos gránulo-adiposos (figura 11, parte inferior a la derecha). Esta variabilidad depende de la adaptación de estas células o quizá mejor del desarrollo de sus facultades emigratorias y fagocitarias.

Las primeras modificaciones que se observan en la microglia, consisten en la hinchazón de su protoplasma y el engruesamiento de sus expansiones, de las cuales suelen desaparecer las más finas espiculas. RÍO HORTEGA y COLLADO (36), han observado

que el desarrollo del protoplasma somático parece acarrear la atrofia de las expansiones y este hecho de génesis frecuente, no es absoluto, pues RÍO HORTEGA mismo cita formas hipertróficas encontradas también por otros autores, entre ellos CAJAL (23), en la parálisis general. Estas formas hipertróficas han sido también observadas por nosotros.

En algunos puntos de la zona molecular del cerebelo, más o menos cercanos a los focos tuberculosos, nos ha sido dable reconocer agrupaciones abundantes de microglia (figura 12), que bien pudiera interpretarse como la iniciación de un foco de desintegración. Casi todos los elementos presentan expansiones menos abundantes, más gruesas que las formas normales, pero ninguna adopta todavía un tipo francamente granuloso.

La proliferación de células microgliales es evidente. Así, nosotros hemos encontrado las formas más hiperplásicas en torno de las formaciones del único caso en el cual existía fusión purulenta. La figura 13 representa un doble esquema, en cuya parte derecha hemos representado las formas de microglia normal y su repartición en las distintas capas del cerebelo. En la parte de la derecha, se reproducen esquemáticamente las distintas formas evolutivas encontradas en los restos de la laminilla cerebelosa, que limitaba una pequeña caverna. Los elementos microgliales modifican su forma en general, en relación con la aproximación al foco destructivo. Las más periféricas, menos diferenciadas, adoptan formas emigratorias. Las más cercanas, formas fagocitarias. Sin duda intervienen en la eliminación no sólo del foco reblandecido, sino también de los restos de neuroglia desintegrada. La figura 14 representa una microfotografía a pequeño aumento, de una laminilla cerebelosa, y la figura 15 reproduce distintos tipos de microglia hipertrófica y de cuerpos gránulo-grasosos encontrados cerca de la pared de un foco tuberculoso. En las zonas caseificadas, es total la destrucción de estos elementos, los cuales suponemos que, desintegrados, contribuyen a formar el magma caseoso.

Hoy día creemos completamente inútil comentar siquiera el enorme cúmulo de opiniones y trabajos que han versado acerca del posible origen ectodérmico o mesodérmico de la microglia y los distintos tipos de ella derivados. Pero aun concediéndose a estas células una estirpe mesodérmica, cabe plantear el origen de las mismas en estado normal y patológico.

En estado normal, el problema ha sido bien estudiado por RÍO HORTEGA (32) quien ha descubierto que en los animales recién nacidos, procede del tejido conectivo que cubre las superficies blancas del encéfalo. Las telas coroideas superior e inferior y la piamadre que tapiza a los pedúnculos cerebrales y cerebelosos, a la protuberancia, bulbo y médula, suministran al tejido nervioso una legión de corpúsculos inmigrantes que, insinuándose por los vestigios nerviosos, corriendo en diferentes sentidos e irradiando hacia la superficie de las circunvolucio-

nes, llega, en breve tiempo, a los lugares más apartados de su punto de origen.

Así, pues, la microglia, antes de establecerse en los centros como célula en reposo, pasa por una fase inversa a la que experimenta al convertirse en macrofago.

En otro trabajo (32), el mismo sabio investigador insiste diciendo, que al efectuar cada nueva observación, encuentra un argumento contrario a la intervención de los elementos periteliales de los vasos como fagocitos emigrantes y favorables a la suposición ya convertida en certeza, de que sólo la microglia es capaz de emigrar e intervenir con eficacia en los procesos destructivos del encéfalo. Su situación, frecuentemente perivascular, es propicia a conclusiones con los corpúsculos endoteliales y fibroblastos adventiciales, sobre todo si estas dos clases de células muestran contenido gránulo adiposo, lo que está dentro de lo posible dado su categoría mesodérmica y su calidad de macrofago sedentario.

Respecto a su origen en el adulto y en casos patológicos, RÍO HORTEGA cree que la microglia que aparece en los centros de destrucción procede inicialmente, por emigración de otros puntos y que, más tarde, el aumento numérico de los corpúsculos, se realiza por la proliferación de los que llegaron en primer término. Desde luego, niega un posible origen a expensas de las células adventicias vasculares.

CAJAL (23) participa de esta opinión y dice que estima como probable que la vecindad de los capilares constituye un centro de multiplicación activa de la microglia. Hace alusión a los capilares de cierto calibre, en las paredes de los cuales podrían quedar detenidos un gran número de elementos en vías de emigración. Por el contrario, el origen a expensas de la división directa de las células endoteliales, o por emigración de las del interior de los vasos, no se reconoce en sus preparaciones.

En relación con su posible origen, puede discutirse, asimismo, si cabe incluirlas dentro de los elementos pertenecientes al sistema retículo-endotelial. Inicialmente, debemos hacer constar que no todos los autores están todavía de acuerdo acerca de las células que deben considerarse como participantes del mismo. En un artículo aparecido hace años (37), resumimos las ideas acerca del mismo, y recordábamos que, junto a los que como ASCHOFF (38) tienen un concepto restringido del mismo, no incluyendo en él a las células endoteliales vasculares, existen otros que, siguiendo a MOELLENDORF (39), consideran que deben incluirse en este sistema todas aquellas capaces de absorber los colorantes en inyección vital, en el sentido de las experiencias de GOLDMANN (40), con el azul tripan y azul pirrol o de Ribbert con el carmín (41). ASCHOFF, considera como las células tipo del sistema retículo-endotelial a los histiocitos, pero estos elementos, en los procesos inflamatorios, proceden, como dice MOELLENDORF, y han comprobado numerosos autores y también nosotros mismos, de células más o menos diferenciadas que,

en virtud de un proceso irritativo, recobran por metaplasia las características de las células embrionarias indiferenciadas, y con ellas pueden de nuevo transformarse en elementos menos diferenciados (fibroblastos, células sanguíneas) o bien adquieren las propiedades emigratorias y fagocitarias de los macrófagos. RÍO HORTEGA aconseja para el reconocimiento de los macrófagos, y en general de los elementos del sistema retículo-endotelial, una nueva

una falsa coloidopexia. En este caso, se verifica una verdadera coloración histológica de un substratum formado probablemente por las sustancias fagocitadas en vías de desintegración.

En las coloraciones por el azul tripan, colorante de intenso «error lipoideo», la coloración sería debida a la grasa fagocitada por los cuerpos gránulosos. Reconocen a la microglia como el sistema fagocitario de tejido nervioso que tiene las mismas



Fig. 10

técnica de impregnación férrica (42), por la cual se impregnan también las células microgliales. Por otra parte, los macrófagos histiocitos y la microglia se impregnan por el carbonato de plata (43) (44) en condiciones semejantes.

La condición que, según RÍO HORTEGA, dejaba de cumplir la microglia, era la de acumular los colorantes vitales. Recientemente, RAMÍREZ CORRIA, (45) en una serie de interesantes experiencias merced al azul tripan y al sacarato de hierro, reconoce la presencia de estas sustancias acumuladas vitalmente en el protoplasma de la microglia.

BRANTIANO y LLOMBART (46) (47) sostienen, por el contrario, que la mesoglia se porta en los casos normales y patológicos como aquellos elementos que, aunque mesodérmicos, no poseen la propiedad de fijar los coloides (leucocitos, etc.). La presencia en ciertas condiciones patológicas y experimentales, de coloides colorantes en su protoplasma, la atribuyen a

propiedades que los elementos mesodérmicos fagocitarios, plasticidad del protoplasma, poder emigratorio, y necrofagia. Por todo ello, creen que la microglia no debe incluirse entre los elementos del sistema retículo-endotelial, del mismo modo que no debe hacerse con otros elementos mesodérmicos, con poder fagocitario, leucocitos o con las células endoteliales de los vasos (ASCHOFF).

LEÓN MIR (40) en un breve pero bien documentado estudio, considera que si en las experiencias de BRANTIANO y LLOMBART, la microglia no acepta los colorantes vitales, es a causa de que se encuentran en un estado de «bloqueo fisiológico» ya que pueden acumular el hierro y la plata. Insiste en que su estado es semejante al de las células reticulares antracóticas y algunas del bazo en ciertas condiciones experimentales, quizá a una particularidad genésica de todas las células del sistema retículo-endotelial, que tienen un estado de receptividad es-

pecial variable, mayor en unas que en otras. Este autor considera las células de RÍO HORTEGA calificables como macrófagos diferenciados de origen histioide, atendiendo a su morfología, reacciones biológicas y afinidades colorantes.

El bloqueo del sistema retículo-endotelial, ha



Fig. 11

sido muy discutido. Es probable que un bloqueo total y permanente no sea posible; pero el bloqueo parcial es evidente, como lo es asimismo que no todas las células fagocitarias presentan una misma actividad fisiológica ni patológica para cualquier substancia; en ello estriba precisamente la intervención de los sistemas locales en determinadas funciones y las suplencias de los sistemas, en virtud de influencias morbosas o experimentales.

GIMÉNEZ DE ASÚA (49), admite el parentesco entre las células microgliales y las del sistema retículo-endotelial, así como hacen también NICULESCU y BAZGAN (50).

Y. BAZGAN y D. ENACHESCU (51), en un conjunto de investigaciones experimentales, estudian las mo-

dificaciones de la microglia en los procesos rábicos, tras los traumatismos encefálicos, y por la influencia de los cultivos diluïdos de estafilococos. En sus conclusiones creen que la *proliferación* mesoglica es secundaria a un proceso vascular intenso, que se produce particularmente en la rabia, y que la *hipertrofia* se debe a los productos de desintegración de la substancia nerviosa alterada. Aseguran que sus preparados son lo suficientemente demostrativos, para ver a lo largo de los capilares, células en bastoncito y que toman parte en la formación de las vainas de Wirchow-Robin. Creen que es en torno de los capilares, donde se efectúa la proliferación histogénica de la microglia. Dicen que no pueden precisar si tiene su origen en las células endoteliales de los vasos, en los fibroblastos de la adventicia o en otros sitios, pero siempre, desde luego, a expensas de un elemento mesodérmico.

SPILMEYER (52) reproduce en la figura 158 la transformación de células, procedentes por carioquinesis de los fibroblastos o células reticulares, en elementos en bastoncito y cuerpos gránulo-adiposos, bajo la influencia de la intoxicación por el plomo. Asimismo, dice que estos elementos en bastoncito, de origen mesodérmico, deben distinguirse de les células en bastoncito generadas por las células gliales.

De esta manera, por no atribuir a todas ellas un mismo origen mesodérmico, influenciado por los prejuicios de escuela, prefiere creer en la existencia de dos elementos iguales, diferentes.

De todas las opiniones expuestas, se deduce que la idea predominante hoy día, es de que la microglia puede incluirse entre los elementos mesodérmicos, pertenecientes al sistema retículo-endotelial. Sin embargo, en cuanto a su origen cree RÍO HORTEGA que sólo en la época embrionaria, es capaz de proceder de los elementos del tejido conectivo, perdiéndose esta propiedad en el adulto.

Teniendo en cuenta las ideas de MOELLENDORF (39), y las de otros autores (DOMINICCI, etc.), recogidas en nuestra exposición citada (37), se deduce que en determinadas circunstancias irritativas, entre las que se encuentran las provocadas por procesos inflamatorios en general, los elementos mesodérmicos son capaces de desdiferenciarse y recobrar aptitudes embrionarias, sobre todo en relación con la proliferación de células macrofágicas, en tejidos humorales o de granulación. El mismo RÍO HORTEGA (30) sostiene que, «Cuando ciertos corpúsculos de tipo leucocitario fibroblástico o endotelial, emigran en cumplimiento de su misión, a través del tejido conjuntivo que forma el estroma de los tumores y granulomas, siguen idéntico proceso morfológico que la microglia en las encefalitis y necrosis. A los tipos alargados y multiformes, homólogos de las células en bastoncito, suceden los cuerpos gránulo-adiposos. La facilidad de coloración de éstos corpúsculos con el carbonato argéntico, corre parejas con la de la microglia.»

En la figura 11, (que cita en su trabajo) copia al-

gunas de las formas principales que suelen adquirir las células emigrantes del tejido conjuntivo en los casos arriba mencionados, y continúa: «Basta cotejar esta figura con las que representan la evolución de la microglia en cuerpos granulosos y células en bastoncito, para percibir la gran semejanza de ambas especies celulares». Y en la conclusión 16, agrega: «Las formas que la microglia adquiere en casos patológicos, al emigrar y caer en lugares reblandecidos, son enteramente semejantes, en forma, estructura y colorabilidad, a las que poseen los corpúsculos emigrantes del tejido conjuntivo en las flegmasias y tumores».

Este conjunto de hechos y las imágenes que hemos observado en nuestros preparados, de la existencia de numerosas células microgliales, no como adaptadas solamente (fig. 16 y 17) en las paredes vasculares, sino también como si existiese un tránsito entre las células endoteliales más o menos ávidas por la plata y las de microglia propiamente dichas, nos han hecho creer en una procedencia común. Pero aun aparte de estas observaciones, que bien pudieran ser equivocadas, existe, a nuestro juicio, un argumento de orden teórico, que no podemos explicarnos. Si en los tejidos tumorales y de granulación se forman células en un todo semejantes a las de microglia a expensas de las endoteliales, adventicias o fibroblásticas (que sin duda han debido regresar a estados embrionarios primordialmente), ¿por qué no puede ocurrir otro tanto en las alteraciones de los centros nerviosos, donde estos elementos no dejan de estar representados?

RIO HORTEGA explica esta afluencia de elementos en torno de los vasos, como un fenómeno de transporte de los productos de desintegración de los focos de reblandecimiento hacia los capilares, a cuyas células endoteliales le serían cedidos por los macrófagos, y a través de las que irrumpirían en el torrente circulatorio, siendo quizá aprovechados por el organismo estos productos de desecho, o tal vez eliminados. W. PENFIELD (58) comparte esta opinión.

ALTERACIONES VASCULARES

A pesar del título de este apartado, no vamos a tratar de los procesos de panarteritis o mesarteritis, tan frecuentemente citados y perfectamente conocidos, ni a la infiltración por células plasmáticas o la génesis de elementos de granulación. Es para nosotros de mayor interés el conocimiento de la aparición de las fibrillas de reticulina que mejor podemos considerar como de precolágena. Si tenemos especial empeño en tratar de estos elementos, es quizá en virtud de no poder coincidir con un concepto emitido por A. JACOB (53), en su magnífico tratado. Dicho autor, al tratar del diagnóstico diferencial histológico, entre los procesos sífilíticos y tuberculosos, pág. 498, dice que en contraposición

a las imágenes celulares muy semejantes en ambos procesos, la coloración del tejido conjuntivo en el granuloma tuberculoso, da imágenes negativas; con respecto al hallazgo de fibras colágenas y argentófilas (de precolágena) que sólo se encuentran en la periferia envolviendo al tubérculo en forma de anillo.

Nosotros creemos que de la misma manera que en un proceso pulmonar de neumonía caseosa se conserva durante mucho tiempo (hasta la fusión del tejido) el esqueleto conjuntivo elástico de los vasos, no hay realmente motivo para que una acción semejante borre en los centros nerviosos estas estructuras, y realmente no sucede así, sino que en los tubérculos cerebrales de evolución caseificante, este esqueleto puede ser teñido perfectamente por los procedimientos de impregnación, según muestran las micro-fotografías de las figuras 18 y 19. En la primera mostramos la posición central del tubérculo, completamente caseificado y del cual ha desaparecido toda estructura, aparte de los elementos co-



Fig. 12

nectivos, y la 19 muestra el límite del tubérculo, en el cual aparecen las que ACHUCARRO llamó fibras *conectivas libres*.

Sobre las fibras conectivas libres de ACHUCARRO (34), que según CAJAL (23) producen el efecto de filamentos libres, susceptibles de crecer como bajo el

impulso de una fuerza interior, creemos que pertenecen a las fibras que RIO HORTEGA y L. URTUBEY (54), califican de precolágena, o sea capaces de transformarse en colágena, probablemente por la acción indirecta de las células retículo-endoteliales.

Acerca de la morfogénesis de la substancia colágena, creemos que las ideas de NAGEOTTE (55), comprobadas por nosotros en los procesos de tuberculosis pulmonar, explican también la aparición de las fibras libres de ACHUCARRO, y su significado. La formación de estas fibrillas ocurre siempre en el sistema nervioso, en torno de los vasos, según han podido observar ACHUCARRO y GAYARRE, CAJAL, RIO HORTEGA, SPILMEYER, LAFORA, etc., a consecuencia de un proceso inflamatorio agudo o crónico. Sabido es que en todo proceso inflamatorio, uno de los fenómenos observados consiste en la exudación de substancias plasmáticas, y es sin duda a sus expensas que se forman las fibras de precolágena. NAGEOTTE, basándose en sus investigaciones personales sobre los procesos cicatriciales, ha creado su teoría sobre el origen de la substancia fundamental conjuntiva, que se considera como procedente de la coagulación de substancias albuminoides de origen endógeno.

Los fenómenos físico-químicos que se suceden, son consecuencia de la actividad de los protoplasmas vivos que la habitan; son ellos los que la transforman y modifican progresivamente en virtud de sus fermentos o secreciones. Si las circunstancias se modifican, también pueden disolverlos. Las células situadas en íntimo contacto con la substancia fundamental que se forma, no producen más que los agentes de coagulación y transformación. La materia procede directamente de los humores del organismo y el problema de su origen no es otro que el de la formación del plasma. NAGEOTTE distingue una, entre todas las substancias, que por la acción de los fibroblastos puede transformarse en fibrillas; ella es la fibrina, y afirma que la substancia conjuntiva se desarrolla a expensas de su transformación merced a un complicado proceso de metamorfismo, o de epigénesis en el medio interior orgánico. La operación se hace molécula a molécula y de ella no se distinguen más que los resultados. Cuando se inicia el metamorfismo, la materia es el material para la obra; nosotros podemos observar sus progresos y su nueva disposición sin poder alcanzar el procedimiento empleado, cuyo estudio físico sobrepasa por otra parte, el dominio de la morfología.

L. URTUBEY, en su interesante trabajo ya citado (54), considera que las células pertenecientes al sistema retículo-endotelial, ejercerán una influencia indirecta, interacción según NAGEOTTE, que contribuye a la morfogénesis de la colágena, a expensas de la materia fibrilar imatura.

En los centros nerviosos, la propiedad indirecta de transformación, podría en parte recaer también sobre la microglia en actividad, no en la microglia en reposo, como tampoco recae en los fibroblastos

en reposo, sino regresan a una fase embrionaria, histiocitos.

La teoría de CAJAL acerca de las inobionas (56), tal vez tenga en su fondo algo de común con la de NAGEOTTE, considerando como inobionas a las partículas o moléculas que se agregan o se separan para constituir o disgregar las fibras.

CONCLUSIONES

1.^a La tuberculosis instalada en los centros nerviosos, provoca un proceso inflamatorio, en el cual por una parte se distinguen las características comunes a todos los procesos tuberculosos.

2.^a A esta forma de reacción, se añaden los fenómenos que experimentan las células propias de estos centros, neuroglia y microglia.

3.^a Las células neuróglicas pasan por una fase proliferativa; a ella sigue una diferenciación fibrosa (en las protoplasmáticas), más acentuada en los procesos menos tóxicos e invasores.

4.^a La transformación fibrilar de las células neuróglicas no es una desdiferenciación; es más bien, como indica RIO HORTEGA, una manera peculiar de reaccionar, o quizá, según CAJAL, una diferenciación, en la cual la neuroglia alcanza un estado de senilidad prematura, a nuestro juicio irreversible, o por lo menos generalmente irreversible, tal vez por haber modificado su función primero secretora en un sentido más bien de protección o aislador.

5.^a Las aparentes formas de desdiferenciación de las células de neuroglia fibrosa representan más bien las fases iniciales de desintegración.

6.^a Las células de microglia se comportan en los procesos tuberculosos en forma semejante a la descrita por RIO HORTEGA en los procesos de desintegración.

7.^a En cuanto al origen patológico de la microglia, sintiendo no coincidir con su descubridor, creemos que, si bien en parte procede de la proliferación de los corpúsculos emigrados de otras zonas, puede también originarse a expensas de aquellos elementos mesodérmicos pertenecientes al sistema retículo-endotelial, y entre los que hay que incluir estas células.

8.^a Los macrófagos que aparecen en los procesos tumorales o inflamatorios del resto del organismo, no son semejantes a la microglia, sino idénticos. Lo demuestra su origen, morfología, función y apetencias colorantes.

9.^a En los procesos tuberculosos de los centros nerviosos, aparece también la formación de fibrillas argentófilas, de precolágena, semejantes a las fibrillas libres de ACHUCARRO. En su génesis, pueden invocarse las teorías de NAGEOTTE sobre la transformación de las substancias plasmáticas coaguladas, o la de CAJAL de las inobionas.

Barcelona, mayo de 1930.

ADENDA

Después de remitida nuestra tesis a la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid en mayo de 1930, han llegado a nuestras manos algunos trabajos que por su interés queremos reseñar brevemente:

la capacidad de absorber colorantes vitales las células de RÍO HORTEGA, concluye en que deben considerarse como pertenecientes al sistema retículo-endotelial.

En las comunicaciones de la XI Reunión Neurológica Internacional, se citan una serie de opiniones de lo más distintas. (61)

En la ponencia acerca de la neuroglia (62) pre-



Fig. 15

MARINESCO (59) ha publicado un bellissimo trabajo en el cual confirma la generalidad de experiencias de RÍO HORTEGA, citando además las propias, sobre todo en lo que respecta a la influencia del p H. sobre la morfología de la microglia. El punto que a nosotros nos interesa, o sea, respecto a su etiología, sostiene los mismos puntos que citamos de RÍO HORTEGA.

NATHALIE ZAND (60) en sus investigaciones sobre

sentada por G. ROUSSY, J. LHERMITTE y Ch. OBERLING, consideran a la microglia como de origen ectodérmico, y explican sus propiedades fagocitarias y emigrantes, como la exaltación de las que poseen asimismo las distintas modalidades de neuroglia (?). Por su origen, excluyen rotundamente estos elementos como pertenecientes al sistema retículo-endotelial. Roussy no se sorprende de esta diferencia de criterio con los histólogos es-

pañoles que siguen a RÍO HORTEGA, así como de los histólogos italianos y rumanos, por la diferencia de procedimientos técnicos seguidos en las investigaciones (coloración por los azules de anilina y sus derivados, o por impregnaciones metálicas), y aconseja que repitan sus experiencias, diciendo



Fig. 14

que se verá sorprendido, si no llegan a idéntico resultado. Nosotros, convencidos por experiencia de la bondad de los métodos de impregnación *específicos* de las escuelas españolas e italianas, con todo el respeto que nos merece la altura científica de los ponentes, nos permitimos aconsejarles lo mismo, y también nos veremos sorprendidos de que no lleguen a idénticas conclusiones.

La segunda ponencia sobre microglia, se debe a la pluma de RÍO HORTEGA (63); su solo nombre excluye hacer el elogio que merece; en ella encontramos algunos puntos de interés en relación con nuestra tesis. Respecto a la etiología de las células por él descubiertas, después de tratar su origen meníngeo o ependimario dice: «No se sabe ciertamente cuáles son los elementos existentes en la piamadre con sus repliegues y adventicias vasculares que al penetrar en el tejido nervioso se transformen en mesoglia. La dificultad con la que se tropieza para resolver tan importante detalle, reside en la imperfección actual de la técnica, que no dispone más que de dos procedimientos funda-

mentales opuestos de la coloración nuclear o protoplasmática.»

«Con la ayuda del primer método, es fácil observar en la profundidad de la piamadre pequeños núcleos redondos semejantes a linfocitos, situados en toda la extensión de la superficie encefálica, y precisamente muy abundantes en las fuentes de origen de la microglia. Estos métodos forman en estas regiones una o varias capas, a cuyo nivel se han borrado los límites con la sustancia nerviosa.»

«Utilizando los procedimientos protoplasmáticos, se ve que existen por debajo de la piamadre células laminares, cuboideas o redondeadas, diseminadas de una manera irregular y formando en los puntos de origen de la microglia una capa aparentemente mono o poliestratificada. Entre estos últimos existen los microgliocitos redondeados con mamelones y pseudópodos que más en profundidad presentan ramificaciones.»

No existe actualmente ninguna técnica que permita obtener la coloración simultánea o sucesiva del protoplasma y del núcleo en estos elementos superficiales; sin embargo, no es dudoso que los núcleos linfocitoides corresponden a la microglia en formación, cuyo protoplasma se vuelve argéntofilo en cuanto entra en contacto con el tejido nervioso (RÍO HORTEGA, PENFIELD). De todo ello se deduce, según todos los indicios, que la microglia tiene su origen en la emigración hacia el espesor



Fig. 15

de los centros nerviosos de los corpúsculos embrionarios que residen en la piamadre, y que morfológicamente son semejantes a los linfocitos. Estos corpúsculos son asimilables a los que RANVIER, MARCHAND, MAXIMOW y RENAUT han descrito en el tejido conjuntivo; es decir, a células poliblasticas

capaces de emigrar, dotadas de movimientos amiboides y de facultad de emitir pseudópodos y susceptibles de convertirse en macrófagos, células conectivas, endoteliales, etc. (clasmátocitos de RAN-



Fig. 16

VIER, células adventicias, leucocitoides de MARCHAND, poliblastos o células emigrantes en reposo de MAXIMOW, células ragiocrininas de RENAULT.

Además de este origen, el único que puede comprobarse durante el desarrollo y en los primeros tiempos de la vida, la microglia podría nacer de otros elementos, y principalmente de los mononucleares sanguíneos; pero todavía no se tiene ninguna prueba, sino solamente indicios fundados sobre el parecido de ciertas formas amiboides y ciertas actividades (macrofagia) con las de las células microgliales, y monocitos. Tampoco existen pruebas directas de que las formas anormales de la microglial. RAMÍREZ CORRIA, PENFIELD, GOZZANO y adventicias.

Más adelante RÍO HORTEGA sigue diciendo: «El parentesco genético, morfológico y funcional de la microglia, pero los istiocitos perivascuales tampusos (células adventicias) y la posibilidad de que éstos adquieran caracteres macrofágicos y formas redondeadas, son motivos que se prestan a errores de interpretación genética de los cuerpos gránulo-grasosos. Así METZ y SPATZ, ALBERCA, GALLEGU, BOLSI, STRUVE, AZÚA, CONE, RUSSELL, etc., admiten con nosotros (RÍO HORTEGA) el origen microglial. RAMÍREZ CORRIA, PENFIELD, GOZZANO y TESTA, señalan como predominante el origen microglial, a más de la participación de elementos adventicias, endoteliales y de los monocitos.

«Los cuerpos granulosos, propios del tejido nervioso, se forman esencialmente a expensas de la microglia, pero los distiocitos perivascuales también son capaces de formarlos, así como otros elementos del sistema retículo-endotelial que se encuentran en toda clase de tejidos (RÍO HORTEGA 1919, HORTEGA y AZÚA 1923).»

Por otra parte RÍO HORTEGA, identifica en absoluto estos elementos con los del sistema retículo-endotelial.

Al tratar de las inflamaciones granulomatosas, dice: «...es sumamente difícil distinguir en las regiones inflamadas la microglia en actividad macrofágica de los histiocitos igualmente activos, puesto que estas dos clases de células presentan formas de evolución hacia los cuerpos gránulo-adiposos y adoptan figuras en bastoncito con inclusiones lipoides.

No es más que en la periferia, donde los fenómenos de infiltración y de destrucción son menos acusados que la distinción de la microglia no ofrece duda, pues ella se presenta bajo las formas típicas de movilización, con el soma agrandado, los apéndices cortos y poco divididos con tendencia a retraerse y con inclusiones lipoides. La comparación entre estas formas y las equivalentes de las células epitelioides acusan en éstas mayores dimensiones; pero sus diferencias son nulas en el estado de cuerpos gránulo-grasosos.»

Al copiar estas líneas hemos tenido el único deseo de hacernos a nosotros mismos las objeciones



Fig. 17

salidas de la pluma más autorizada en estas materias. Realmente, consideramos que el origen normal de la microglia no puede ser otro que el que tan brillantemente expone RÍO HORTEGA; pero cree-

mos que si la microglia ha de considerarse como un elemento del sistema retículo-endotelial y tiene su origen en elementos poliblasticos, semejantes a

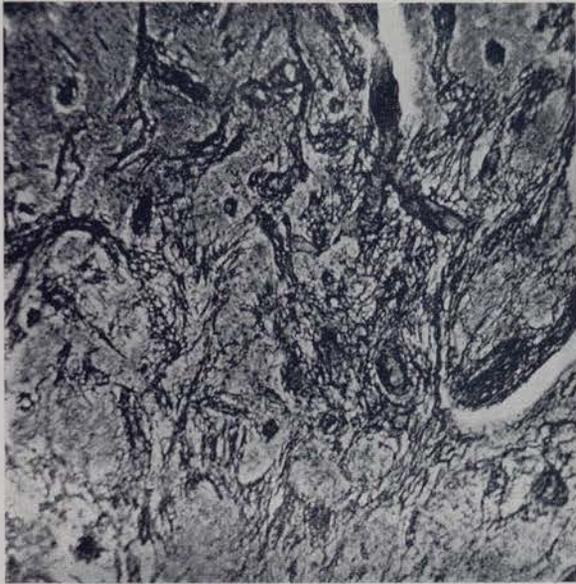


Fig. 18

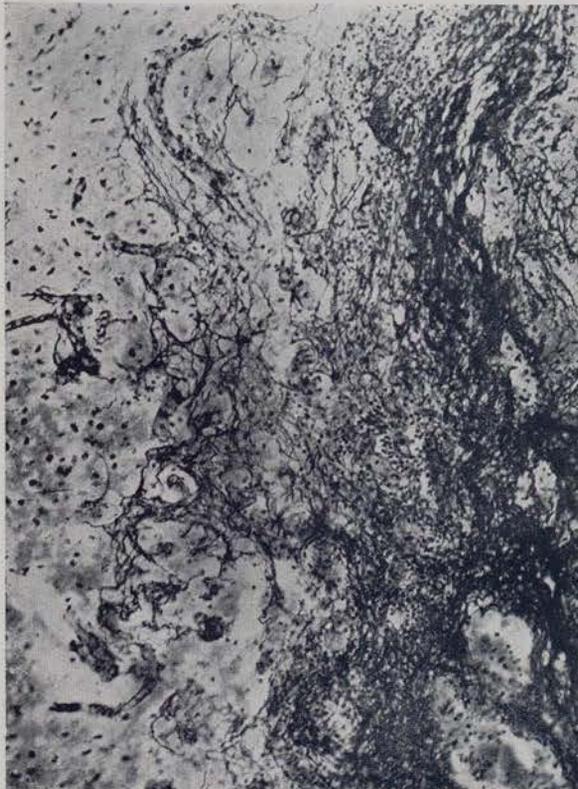


Fig. 19

los que en el conectivo pueden dar lugar a células adventicias, endoteliales, etc., etc., insistimos que en virtud de las leyes de la metaplasia, siempre

que un proceso irritativo les haga recobrar sus caracteres embrionarios, podrán diferenciarse de nuevo, en cualquier otro elemento del mismo grupo; y si bien debe admitirse que la microglia es una célula diferenciada, también lo es un fibroblasto o una célula endotelial; para aclarar este punto, publicamos las microfotografías 20, 21, 22. En la primera de las cuales se reproduce la génesis de elementos emigrantes semejantes a la microglia, a expensas de las células adventicias de un pequeño vaso del dermis, en un proceso de inflamación laringea. La 21 representa los fagocitos emigrantes de este mismo caso; para compararlos con los de procedencia micróglica, reproducidos en la microfotografía 22, observados en el límite de un absceso cerebral.

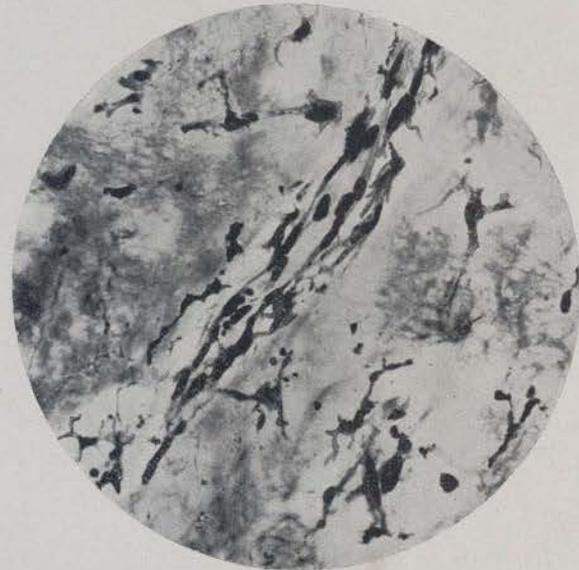


Fig. 20

DINO BOLSI (64) en su comunicación defiende el origen mesodérmico de la microglia y reconoce asimismo que en la producción de cuerpos gránulo-adiposos intervienen también las células adventicias, y la incluye entre los elementos del sistema retículo-endotelial.

GOZZANO (65) presentó en el mismo Congreso una nota en la que trata del punto sobre el cual quizá más nos hayamos extendido en nuestra nota. Dicho autor rechaza el origen epitelial de la microglia, y también el adventicial; es decir, de los elementos de las paredes vasculares, y reconoce que sólo pueden tener su origen en los microglioblastos, a los que otorga a su vez su origen histiocitario, por ser el histiocito el elemento mesenquimatoso, considerado como indiferenciado y del cual pueden derivarse en determinadas condiciones fisiológicas o patológicas, cualquiera de los elementos de las distintas modalidades de tejido conjuntivo. Pues bien, si GOZZANO acepta esta última idea y tenemos en cuenta que las células adventicias pueden desdiferenciarse en histiocitos, vemos que

en último término tiene que admitir aquel origen. Y, finalmente, debemos citar una nota de VISINTINI (66) en el que afirma que empleando el método de Bolsi para la microglia, en el estudio del corazón del conejo ha observado elementos semejantes a las células microgliales, situadas en torno de los vasos y que por las relaciones que con ellos sostienen, pueden considerarse como células adventicias.



Fig. 21

do de Bolsi para la microglia, en el estudio del corazón del conejo ha observado elementos semejantes a las células microgliales, situadas en torno de los vasos y que por las relaciones que con ellos sostienen, pueden considerarse como células adventicias.

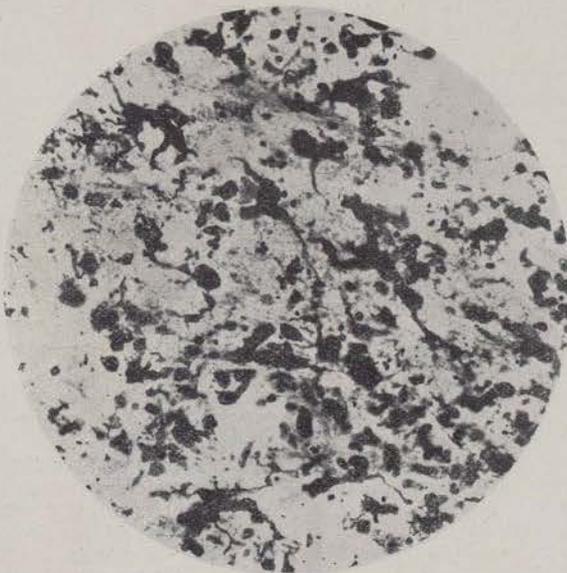


Fig. 22

En los músculos voluntarios y en la túnica muscular de la vejiga realiza observaciones semejantes, concluyendo que «Este aspecto nos demuestra

que la microglia del sistema nervioso tiene elementos que se corresponden con los conjuntivos de otros órganos y que de estos últimos algunos son verdaderos histiocitos, como las células adventicias.

Esta última nota no es más que una nueva demostración de trabajos antiguos de RÍO HORTEGA (que también cita su autor), y que creemos contribuye a confirmar las conclusiones de nuestra tesis. Barcelona, diciembre de 1930.

BIBLIOGRAFIA

- (1) S. RAMÓN Y CAJAL. Sobre un nuevo proceder de impregnación de la neuroglia. Trab. Lab. Inv. Biol. T. XI. Madrid, 1913.
- (2) S. RAMÓN Y CAJAL. El proceder del oro sublimado para la coloración de la neuroglia. Trab. Lab. Inv. Biol. T. XIX. Madrid, 1921.
- (3) S. RAMÓN Y CAJAL. Una modificación al método de Bielschowsky para la impregnación de la neuroglia común y la mesoglia. Trab. Lab. Inv. Biol. Tomo XVIII. 1920.
- (4) RÍO HORTEGA. Noticia de un nuevo y fácil método para neuroglia y el tejido conjuntivo. Trab. Lab. Inv. Biol. T. XV. Madrid, 1917.
- (5) S. RAMÓN Y CAJAL. Una fórmula de impregnación argéntica especialmente aplicable al cerebelo. Trab. Lab. Inv. Biol. T. XXIII. Madrid, 1921.
- (6) S. RAMÓN Y CAJAL. Une formule pour colorer dans les coupes, les fibres amedullees... trab. Lab. Inv. Biol. T. XXIII. Madrid, 1925.
- (7) Diego FERRER. Contribución al conocimiento de la tuberculosis miliar. *Ars Médica*. 1928. Premio Ruiz Arnau. 1927.
- (8) Diego FERRER. Los procesos de desintegración neuróglia. *Rev. Méd.* Barcelona.
- (9) S. RAMÓN Y CAJAL. Contribución al conocimiento de la neuroglia del cerebro humano. Trab. Lab. Inv. Biol. T. XI. 1913.
- (10) N. ACHÚCARRO. Nota sobre la estructura y funciones de la neuroglia y en particular de la corteza cerebral humana. Trab. Lab. Inv. Biol. T. XI. 1931.
- (11) N. ACHÚCARRO. De l'evolution de la neuroglie et spécialement de ses relations avec l'appareil vasculaire. Trab. Lab. Inv. Biol. T. XIII. 1915.
- (12) N. ACHÚCARRO. Contribución al estudio gliotectónico de la corteza cerebral. Trab. Lab. Inv. Biol. T. XIII. 1914.
- (13) LHERMITTE GUCCIONE. Histogenese des fibrilles neurogliales dans les processus inflammatorios et neoplasiques de la neuroglie. *Compt. Rend. Soc. Biol.* T. LXVII. p. 289. 1919.
- (14) CERJETTI Nuova concezione circa la struttura della neuroglia (citado por ACHÚCARRO).
- (15) Ivan BERTRAND. Les processus de desintegration nerveuse. París, 1923.
- (16) RÍO HORTEGA. Estructura fibrilar del protoplasma neuróglia y origen de las gliofibrillas. Trab. Lab. Inv. Biol. T. XIV. 1916.
- (17) RÍO HORTEGA. Lesiones elementales de los centros nerviosos. *Rev. Méd.* Barcelona. T. VIII. 1927.
- (18) S. RAMÓN Y CAJAL. Histologie du systeme nerveux de l'home et des vertébrés. T. II. París, 1911.
- (19) TERRAZAS. Notas sobre la neuroglia del cerebelo. *Rev. Trim. Micr.* T. II. 1897.
- (20) C. CALLEJA. Histogénesis de los centros nerviosos. Tesis. Madrid, 1896.
- (21) GOLGI C. Sulla fina anatomia del sistema nervoso. Milano, 1886.
- (22) Ramón FAÑANAS. Contribución al estudio de la neuroglia del cerebelo. Trab. Lab. Inv. Biol. T. XIV. 1916.
- (23) S. RAMÓN Y CAJAL Contribution a la connaissance de

la neuroglie cérébrale et cérébeuse dans la paralysie progressive. *Trab. Lab. Inv. Biol. T. XXIII. 1925.*

- (24) Citados por S. RAMÓN Y CAJAL.
- (25) RAMÓN FAÑANAS. Alteraciones de la neuroglia en la rabia. *Trab. Lab. Inv. Biol. T. XVI. 1918.*
- (26) RÍO HORTEGA. Contribution a l'étude de l'histopathologie de la neuroglie. *Trab. Lab. Inv. Biol. T. XIV. 1916.*
- (27) FERRER Y CAGIGAL. Deducciones del examen necróscico de un caso de sífilis terciaria cerebral. *Trabajos de la Clínica Médica de Barcelona. 1927.*
- (28) Tercera aportación al conocimiento morfológico e interpretación funcional de la oligodendroglia. *Mem. R. Soc. Esp. Hist. Nat. 1928. Río Horteiga.*
- (29) RÍO HORTEGA. El tercer elemento de los centros nerviosos. La microglia, estado normal. *Bol. Soc. Esp. Biol. 1919.*
- (30) RÍO HORTEGA. Intervención de la microglia en los procesos patológicos. Células en bastoncito y cuerpos gránulo adiposos. *Bol. Soc. Esp. Biol. 1919. Trab. Lab. Inv. Biol. 1920.*
- (31) RÍO HORTEGA. El tercer elemento de los centros nerviosos. Poder fagocitario y movilidad de la microglia. *Bol. Soc. Esp. Biol. 1920.*
- (32) RÍO HORTEGA. La neuroglia y el tercer elemento de los centros nerviosos. *Revista de Medicina y Biología de Cádiz. 1926.*
- (33) METZ y SPATZ. Die Hortegaschen Zellen und über ihre funktionelle bedeutung. *Zeitschr. für die ges. Neurol. u. Psych. T. LXXXIX. 1924.*
- (34) N. ACHÚCARRO. Algunos resultados histopatológicos obtenidos con el procedimiento del tanino y la plata amoniacal. *Trab. Lab. Inv. Biol. T. IX. 1911.*
- (35) N. ACHÚCARRO. Sur la formation des cellules a batonet. *T. VI. 1908.*
- (36) C. COLLADO. Participación de la microglia en el substratum patológico de la rabia. *Bol. Soc. Esp. Biol., T. IX. 1919.*
- (37) Diego FERRER. El sistema reticulo-endotelial ARS MEDICA, julio 1927.
- (38) ASCHOFF. Das reticulo endothelial system. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kind. 1924*
- (39) W. von MOELLENDORF. Das Fibrocitennetz im lockenen Bindegewebe. *Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat. 1926, Tomo 3.º.*
- (40) GOLDMANN. Der Verdauungsvorgang im Lichte der vitalen Färbung. *Verhandl. des. Kong. f. innere. Medizin. 1913, vol. 30.*
- (41) RIBERT. Die Abcheidung intravenös injizierten Karmins in der Geweben. *Zeitschr. d. deut. pathol. Gesellsch. 1912, vol. 15.*
- (42) RÍO HORTEGA. Fundamentos y técnica de una impregnación férrica aplicable al s. r. e. *Bol. Soc. Esp. Hist. Nat., T. XXVII. 1927*
- (43) RÍO HORTEGA. Innovaciones útiles en la coloración de la microglia y otros elementos del sistema macrofágico. *Bol. R. Soc. Esp. Hist. Nat., 1927.*
- (44) RÍO HORTEGA y JIMÉNEZ DE ASÚA. Sobre la fagocitosis en los tumores y otros procesos patológicos. *Arch. Cardiol. Hematol., T. II. 1921.*
- (45) RAMÍREZ CORRIA. La coloración vital de la microglia de RÍO HORTEGA... *Rev. Psiqu. y Neurol. de la Habana. Tomo I. 1929.*
- (46) BRANTIANO et LLOMBART. Système Réticulo Endothelial Local de L'Encephale. *Ann. D'Anat. Nor. Med. T. VI. 1929.*
- (47) BRANTIANO et LLOMBART. Limites de système reticulu endotheliale. *Cpt. Rend. Soc. Biol., T. CI. 1929.*
- (48) LEÓN MIR. El Sistema reticulo-endotelial, la Microglia... *Rev. de Psiqu. y Neurol. de la Habana. 1929.*
- (49) JIMÉNEZ DE ASÚA. Die Microglia (Hortegaschen Zellen) und retikulo endothelial System. *Zeitsch. f. ges. Neur. u. Psych. T. CIX. 1927*
- (50) I. NICULESCU y BAZGAN. Câteva date referitoare la studiul microgliei. *Spitalul, 1925.*
- (51) I. BAZGAN y D. ENACHESCU. Recherches experimentales sur la microglie. *Ann. D'Anat. Pathol. T. VI. 1929.*
- (52) SPILMEYER. Histopatologie des Nervensystems. *Berlin, 1922.*

(53) A. JAKOB. Spezielle Histopathologie des Grosshirns. *Leipzig, 1929.*

(54) L. URTUBEY. Sobre la morfogénesis de la substancia colágena. *Arch. Card. y Hemat. Madrid, 1927.*

(55) NAGEOTTE. L'organisation de la matiere. *Paris, 1922.*

(56) S. RAMÓN Y CAJAL. Discurso inaugural del IV Congreso para el progreso de las Ciencias. *Madrid, 1913.*

(57) RÍO HORTEGA. Sobre la verdadera significación de las células neuroglícas llamadas amiboides. *Bol. Soc. Esp. Biología, 1919.*

(58) W. PENFIELD. Microglie et son rapport avec la degeneration névrológica dans un gliome. *Trab. Lab. Inv. Biol. T. XXII, 1924.*

(59) MARINESCO. Recherches sur la structure normale et pathologique de la microglie. *Annales D'Anatomie Pathologique, VII, núm. 2.*

(60) NATHALIE ZAND. La microglie et les histiocytes. *Annales D'Anatomie Pathologique, VII, mayo de 1930, núm. 5.*

(61) Reunion neurologique Internationale. *Paris, 3 - juin de 1930.*

(62) G. ROUSSY, J. LHERMITTE, CH. OBERLING. La neuroglie et ses réactions pathologiques.

(63) RÍO HORTEGA. Concepts histogeniques, morpho-physiologique et physiopathologique de la microglie.

(64) DINO BOLSI. La microglie et l'oligodendroglie étudiées par le méthode au nitrate d'argent ammoniacal et par la coloration vitale.

(65) GOZZANO. Quelques observations sur l'origine de la microglie.

(66) FABIO VISINTINI. Sur l'identité morphologique de la microglie avec d'autres éléments histiocytaires.

RÉSUMÉ

Comme résumé de son travail l'auteur donne les conclusions suivantes:

1ere. La tuberculose instalée dans les centres nerveux, provoque un procès inflammatoire, dans lequel d'une part, se distinguent les caractères communs à tous les procès tuberculeux.

2de. A cette forme de réaction se joignent les phénomènes qu'expérimentent les cellules propres de ces centres, neuroglie et microglie.

3eme. Les cellules neuroglíques passent par une phase proliférative; suivie d'une différenciation fibreuse (dans les protoplasmiques), plus accentuée dans les procès moins toxiques et invasifs.

4me. La transformation fibrillaire des cellules neuroglíques n'est pas une dédifférenciation; c'est plutôt comme l'indique RÍO HORTEGA, une manière particulière de réaccionner, ou peut être, selon CAJAL, une différenciation, dans laquelle la neuroglie atteint un état de sensibilité prématuré, d'après notre opinion irréversible, ou au moins généralement irréversible, peut être pour avoir modifié sa première fonction sécrétrice dans un sens plutôt de protection ou isolateur.

5me. Les formes apparentes de dédifférenciation des cellules de neuroglie fibreuse représentent plutôt les phases initiales de désintégration.

6me. Les cellules de microglie se comportent, dans les procès de tuberculose, d'une manière similaire à celle décrite par RÍO HORTEGA dans les procès de désintégration.

7me. Quant à l'origine de la microglie, tous en regrettant de ne pas coïncider avec son inventeur, nous croyons que, si d'un côté il procédait de la prolifération des corpuscules émigrés d'autres zones, il peut se produire aussi aux dépens de ces éléments mésodermiques qui appartiennent au système réticulo-endothélial, et parmi les quels il faut inclure ces cellules.

8me. Les macrophages qui apparaissent dans les procès tumoraux ou inflammatoires du reste de l'organisme, ne sont pas pareils à la microglie, sinon identiques. Leur origine le démontre, ainsi que leur morphologie, fonction et appétences colorantes.

9me. Dans les procès tuberculeux des centres nerveux, apparaît aussi la formation de fibrilles argétophiles, de pré-

colagène, semblables aux fibrilles libres d'ACHUCARRO. Dans leur genèse, on peut invoquer les théories de NAGEOTTE sur la transformation des substances plasmiques coagulées, ou celle de CAJAL des inobions.

SUMMARY

As a summary of his work the Author gives the following conclusions:

1st. The tuberculosis established in the nervous centers provokes an inflammatory process, in which are noted the common characters of all the tuberculous processes.

2nd. To this form of reaction are joined the phenomena experimented by the cells of those centers, neurogly and microgly.

3rd. The neurogly cells pass through a proliferative phase followed by a fibrous differentiation (in the protoplasmic, more accentuated in the less toxic and invading processes).

4th. The fibrillar transformation of the neurogly cell is not a dedifferentiation, it is rather, such as indicated by RÍO HORTEGA, a special manner of reaction, or perhaps, according to CAJAL, a differentiation, in which the neurogly

attains a state of premature sensibility, to our opinion irreversible or at least generally irreversible, may be, because of the hemodification of its first secretory function in a direction rather of protection or isolation.

5th. The apparent forms of dedifferentiation of the fibrous neurogly's cells represent rather initial phases of desintegration.

6th. The microgly's cells work in the tuberculous process in a similar way as that described by RÍO HORTEGA for the process of desintegration.

7th. Referring to the origin of the microgly, regretting not to coincide with its inventor, we think, that if on one side it emanates from the proliferation of the corpuscles emigrated from other zones, it may proceed also from those mesodermic elements who belong to the reticulo-endothelial system, and amongst them, those cells must be ranged.

8th. The macrophages who present themselves in the tumoral or inflammatory process of the remaining of the organism, are not equal to the microgly but identical. Their origin, morphology, function and coloring appetite prove it.

9th. In the tuberculous processes of the nervous centers, appears also the formation of argentophile fibrilla, of precolagen, similar to the free fibrilla of ACHUCARRO. In their genesis, the theories of Nageotte about the transformation of the coagulated plasmatic substances or that of CAJAL about the inobions may be invoked.