

# La Enfermedad de Hodgkin y la Tuberculina

## A-O

Por el Dr. H. Ayuso y O'Horibe<sup>1</sup>

El trabajo que ahora voy a presentar a esta docta Academia contiene tres partes: la primera es el punto de partida o motivo que me impelió a escribirlo; la segunda, es la aportación de datos de laboratorio demostrando la naturaleza tuberculosa de la enfermedad de Hodgkin; la tercera, es la terapéutica aplicada.

PRIMERA PARTE.—Dos años más o menos estubo enfermo mi conterráneo. Un hombre joven, lleno de ilusiones y de no mala posición económica; el cuello de procónsul, no demasiado, como el del peón cambiador de vía que todos hemos visto en las esquinas de Argentina y Justo Sierra. Si no demasiado, sí lo bastante para notarse a simple vista, y para determinar trastornos sobre los brazos, el corazón, los pulmones, el cerebro. Los médicos que lo vieron le aplicaron muchos remedios. Donde más se detuvo fué en las manos de un médico que le aplicó radio con mejorías pasajeras. Después, este médico, regresado que hubo de París, le propuso aplicar inyecciones de veneno de cobra. Accedió el paciente. El alivio fué casi nulo. El enfermo se pasaba semanas con dolores atroces y sin dormir. Un día determinó dirigirse a Europa, se embarcó juntamente con su esposa, pero no pudo llegar a Europa; a medio camino murió. Lo había previsto, y por eso había recomendado que en caso de que falleciera, bogando el barco, su cadáver se arrojara al mar. Y así fué, y así se hizo. Sobre el dorso del agitado mar, hay una cruz que marca el sitio del suceso; sí, una cruz, por aquello de que cualquier punto de la superficie del globo se determina por medio de la intersección de dos líneas geográficas.

SEGUNDA PARTE.—Aportación de datos de laboratorio para demostrar la naturaleza tuberculosa de la enfermedad de Hogkin.

Los datos a que me refiero se publicaron en la Revista titulada "Informes rendidos en las sesiones de la Sociedad de Biología y de sus filiales", de París, enero de 1926, correspondiendo a un trabajo de Titu Vasiliu y Georges Yriminoui, de la Sociedad Rumana de Bio-

1 Leído en la sesión del 15 de mayo de 1935.

logía, el cual trabajo lleva el nombre de "Investigaciones sobre la etiología del linfogranuloma maligno o enfermedad de Hodgkin.—Sternberg."

Todavía en 1926 había incertidumbre en la etiología de linfogranuloma. Mientras que muchos afirmaban su naturaleza tuberculosa, otros creían haber encontrado bacterias específicas (Bunting y Yates, Grumbach), y otros, en fin, más reservados, se contentaban con decir que esta enfermedad no era debida al bacilo tuberculoso.

En 1920, Titu Vasilin inoculó un cuy con materia linfogranulomatosa, proveniente de una mujer de 22 años, asistida en la Clínica Médica de Cluj (Rumania), y en la autopsia de la cual no se había encontrado ninguna lesión tuberculosa en ninguno de sus órganos.

El animal inoculado (un solo cuy) murió después de tres meses, sin haber enflaquecido. Presentaba una úlcera en el punto de inoculación, y, en la cavidad abdominal, un ganglio grande de contenido caseoso.

Se encontraron nódulos de tuberculosis experimental. En los frotis directos y en los cortes practicados en estas lesiones nodulares del cuy, nada de bacilos de Koch. La histología de los nódulos muestra células epithelioides y linfocitos, no células de Langhans. Se había interpretado este caso con reserva, sobre todo, a causa de la ausencia de bacilos de Koch en los cortes. No se pudieron seguir los pasos bacteriológicos en animales.

En 1922 se reanudaron investigaciones sobre varios casos de linfogranuloma empleando un número mayor de cuyes.

Se utilizaron diez casos de linfogranuloma, observados en la Clínica Médica de Cluj (Pr. Hatzieganu) y autopsiados en el Instituto de Anatomía Patológica anexo a esta clínica. De entre estos diez enfermos había un caso de mielosis, el cual no lo tomamos en cuenta; los otros nueve casos presentaron, todos, linfogranulomatosis típica; dos de ellos mostraron en la autopsia una asociación de linfogranuloma con lesiones discretas de tuberculosis. Las inoculaciones fueron hechas por la vía intraperitoneal con emulsión de nódulos linfogranulomatosos, en suero fisiológico.

Los resultados obtenidos en los nueve primeros casos, los experimentos de los cuales duraron de 1920 a 1923, son los siguientes: en tres casos se observaron los cuyes durante más de dos años, conser-

vándose en buena salud; no se hicieron otras investigaciones, considerando estos casos como negativos. En los otros seis casos, los cuyes inoculados murieron en un lapso de treinta días a tres meses. En la autopsia se encontraron nódulos tuberculosos, con bacilos de Koch. En estas primeras investigaciones, se obtuvieron, pues, de nueve casos de linfogranulomatosis, seis resultados positivos y tres negativos. Es preciso recordar que dos de estos casos presentaban en la autopsia una asociación de linfogranulomatosis con tuberculosis, pero la tuberculosis era mucho menos importante en cuanto a lesiones.

En el curso del año de 1925, se emprendió una nueva serie de experiencias en cuatro casos, empleando el método de Frankel al ácido láctico y un control por medio de cultivos en patatas y en el medio de Petrof.

He aquí un resumen de estas investigaciones:

**Primer caso.**—Linfogranulomatosis pura. En la autopsia no se encuentra ninguna lesión de tuberculosis. Se inocula por vía intraperitoneal, a cuatro cuyes, una emulsión en suero fisiológico (con y sin ácido láctico al 5%). Los cuatro animales mueren en un lapso de 30 a 150 días. En todos se encontraron ganglios caseosos, con una diseminación nodular en los pulmones, bazo, hígado. Bacilos de Koch en los frotos (por el método de la antiformina).

Los cultivos en Petrof son positivos. Los cuyes, reinoculados con el material de los primeros cuyes muertos, se hacen tuberculosos en 14 días.

Es preciso notar que en los cortes histológicos no se ha podido encontrar más que semejanza con la tuberculosis. En los frotos que se hicieron con material triturado con antiformina, material proveniente de los ganglios linfogranulomatosos de cadáver, no se encontraron más que bacilos de Frankel.

**Segundo caso.**—Mujer con linfogranulomatosis típica; en la autopsia se encuentra, al lado de nódulos linfogranulomatosos en el pulmón y el bazo, folículos típicos de tuberculosis. Luego se trata de una asociación, se podría decir, microscópica, de linfogranulomatosis con tuberculosis.

Cuatro cuyes inoculados, como en los casos precedentes, mueren con lesiones nodulares, con bacilos de Koch. Uno de ellos vivía, a

los 150 días, sin presentar ningún síntoma de enfermedad. Los cultivos en Petrof son positivos.

**Tercer caso.**—Se hace una biopsia que muestra un caso típico de linfogranulomatosis. Inoculación a cuatro cuyes por el mismo método. Después de 20 días se encuentran ganglios caseosos. Se encontraron en los frotos de los ganglios, raros bacilos ácido-resistentes.

**Cuarto caso.**—Linfogranulomatosis típica. Biopsia positiva. Las inoculaciones a cuatro cuyes resultaron negativas. (Método al ácido láctico.) En los frotos de los ganglios del enfermo, se encontraron raros bacilos ácido-resistentes.

Se puede resumir lo que precede diciendo que: en estos cuatro últimos ensayos, se obtuvieron tres inoculaciones positivas, pero que en todos los cuatro casos, la presencia del bacilo de Koch fué demostrada.

En total, las investigaciones hechas, de trece casos, dan diez casos positivos contra tres francamente negativos (76 p. 100); si fuere necesario, quitar de los diez positivos, los tres casos de asociación con tuberculosis, se tendría no obstante un porcentaje considerable de 53 p. 100. Estimamos que deben existir diferencias biológicas entre los bacilos tuberculosos que son la causa de la dificultad de la transmisión de la linfogranulomatosis a los cuyes, y explicarían también las formas anatomo-patológicas de linfogranulomatosis tan diferentes de las formas tuberculosas habituales. Es dudoso que el microbio tuberculoso sea "atenuado en la linfogranulomatosis" como lo pretenden Sternberg y Frankel. Se podría decir nada más que ha sufrido modificaciones biológicas.

#### TERCERA PARTE.—Aplicación. Terapéutica. Discusión.

¿De todos estos estudios se desprende, o se debe desprender, que la enfermedad de Hodgkin es de naturaleza tuberculosa? Yo creo que sí. Argumentaremos lo que siempre argumentaba mi maestro Seidelin: un hecho negativo nada significa. Un hecho positivo tiene significación e importancia, no precisamente para generalizar, aunque sí para llamar la atención sobre el fenómeno que se investiga. Pero cuando ya no se trata de un solo hecho positivo, sino de varios, de muchos, de un 76 por 100 ¿qué debemos pensar? Sólo faltan 24 casos para que se ostente el fenómeno 100 por 100 de veces. Cabe pregun-

tar ¿las 24 veces que en este primer centenar no se ostentó el fenómeno, se puede decir con precisión matemática que no se ostentó por no haber tuberculosis? No, porque se pueden invocar, con Vasiliu e Yriminoui las diferencias biológicas de los bacilos de Koch, que consiguientemente traen dificultades en la transmisión de la tuberculosis, o también resistencias individuales peculiares de los cuyes. De todos modos, existe un 76 por 100 en favor de la naturaleza tuberculosa del linfogranuloma, un 76 por 100, que es muy digno de tenerse en consideración a la hora de hacer aplicaciones terapéuticas. Aquí viene bien el silogismo siguiente: Toda enfermedad de naturaleza tuberculosa es pertinente tratarla con tuberculina; la enfermedad de Hodgkin es de naturaleza tuberculosa; luego la enfermedad de Hodgkin es pertinente tratarla con tuberculina. ¿Se ha hecho terapéutica en consonancia con la naturaleza tuberculosa del mal, empleando los remedios biológicos adecuados? Me refiero al B. C. G. de Calmette y a la tuberculina japonesa A-O de la que informé en esta docta Academia. ¿Se ha empleado alguna de estas tuberculinas en el tratamiento del linfogranuloma? Es muy interesante emplearlas, tenemos obligación de emplearlas, adoptando cada quien la que, según su criterio científico, la parezca mejor.

De mí sé decir, y este es mi criterio particular, yo le daría la preferencia a la tuberculina A-O, porque habiendo estado a mi alcance la literatura relativa, aprendí su preparación, conocí de su estadística en profilaxis y en terapéutica, supe de los muchos casos curados en el Japón y en Alemania, donde también se levantaron estadísticas serias.

No puedo decir lo mismo del B. C. G., de la cual quedó cierto resquemor, cierta duda, cierta desconfianza con motivo del drama de Lubeck.

No hace mucho, en febrero del presente año, el doctor Weill-Hallé (médico del Hospital des Enfants-Malades, de París, Director de la Escuela de Puericultura de la Facultad de Medicina) confesaba, en un trabajo que publicó en "Le Monde Medical", página 888, que "algunos países se mantienen refractarios al B. C. G.": "Inglaterra, por hábito conservador; Italia, por razones teóricas o de conveniencia; Alemania, porque el triste drama de Lubeck dejó en ella una cierta impregnación sentimental que la hace refractaria a una nueva tentativa." Añade, en otro párrafo, "como que es muy difícil ser pro-

feta en su país, en la propia Francia encontramos aún, bien que en menor grado que en 1924, algunos centros médicos, si no del todo hostiles, por lo menos poco entusiastas aún”.

Ya que vengo prefiriendo la tuberculina A-O, estoy obligado a abonarla, fundamentando mi opinión. Para esto conviene recordar algo de lo que el 20 de julio de 1932 dije en este recinto a propósito de la tuberculina A-O.

En 1919 se aplicó por primera vez. En aquel entonces, hay que confesar que la vacuna contenía bacilos, aunque debilitados en su virulencia, los que se empleaban vivos y dotados de poder germinativo y de multiplicación. Cuatro médicos fueron los que se prestaron a la aplicación de A-O, tres de ellos tenían síntomas claros de tuberculosis. No se observaron efectos dañosos en ninguno de los cuatro, y sí se beneficiaron los tres enfermos. Estos experimentos se publicaron en la “Revista Alemana de Tuberculosis”, volumen XVII del año de 1927.<sup>1</sup> En 1920 se comenzó a aplicar a los enfermos que lo solicitaban.

Desde entonces la vacuna afirmó su prestigio, y tuvo gran demanda no sólo en el Japón, sino también en el extranjero. De los años de 1927 a 1929 se calcula que se habrá aplicado a 150,000 personas. Desde 1929 se tuvo la precaución de recoger datos por medio de cartas que enviaba el Instituto Arima a los señores doctores que aplicaban A-O. Se recibieron informes del Japón y de Alemania, de los siguientes doctores: Doctor Ohira, de Fukuoka; doctor Taniguchi, de Osaka; señores Sasa y Suzuki de Tokio; doctor Yoshida, de Osaka; doctor Mitsuba, de Osaka; doctor Saito, de Osaka; doctores Matsui y Mori, de Nagoya; doctor Shoji, de Fukuoka; doctor Imamura, de Fukuoka; doctor Uromo, de Heroshima; doctor Nakamura, de Osaka; doctor Isujikawa, de Osaka; doctor Watanabe, de Osaka; doctor Usami, de Osaka; doctor Yira, de Fukuoka; doctor Miyakawa, de Osaka, etc. El doctor Hudeseck, de Alemania, que estuvo algún tiempo en Osaka, publicó sus observaciones en Alemania y el doctor Gewalting, del Sanatorio de Holstenhausen, hizo lo propio en el número 71 del suplemento de la “Clínica de la Tuberculosis”,<sup>2</sup> y asimismo también hizo el doctor Rosenfeld, de Stuttgart.

1 “Zeitschrift für Tuberkulose.” Vol. XVII, 1929.

2 “Beitrage zur Klinike der Tuberkulose.” N° 71, 1929.

La experiencia con el A-O, enseña que mientras más precoz es el tratamiento y más pequeño es el foco, más rápido y más notable es el proceso de inmunización. Así es que los mayores efectos se observan en la tuberculosis regional, tuberculosis quirúrgica, tuberculosis ocular, tuberculosis de la rodilla, etc.

Deben citarse, como documentación, numerosos casos de niños y adultos de constitución delicada que recobraron las condiciones normales de salud con aplicación de A-O. "Lo siguiente puede ser mencionado como los efectos más notables obtenidos con la vacuna: desaparición de la tendencia a resfriarse fácilmente, desaparición de la tos y de los sudores nocturnos; desaparición de los ganglios inflamados. Simultáneamente, el apetito aumenta, la nutrición muestra mejoría, el cuerpo gana en peso, y, en general, las facultades físicas y mentales del paciente evidencian un gran progreso."<sup>1</sup> La inyección terapéutica de A-O se aplicó en numerosas escuelas primarias inferiores, escuelas primarias superiores, escuelas secundarias, escuelas normales, enfermerías, etc., y los resultados fueron sorprendentemente halagadores.

No quiero prolongar más este trabajo. La información compendiada que acabo de hacer creo es suficiente para abonar el valor terapéutico de la tuberculina A-O. Si algún interés despertara esta tuberculina, me permito indicar al interesado que en el número de enero de 1933 de "La Gaceta Médica", se publicó mi trabajo extenso acerca de la tuberculina A-O.

**CONCLUSIONES:** Primera. La enfermedad de Hodgkin es de naturaleza tuberculosa. Segunda. Uno de los recursos terapéuticos, quizá el más valioso, es la tuberculina. Tercero. Debe darse preferencia a la tuberculina A-O.

1 "What is A-O?"