

LAS ESCLEROSIS PULMONARES DIFUSAS *

DR. I. COSTERO

INTRODUCCION

EL estudio morfológico de las esclerosis pulmonares ha adquirido en los últimos diez años particular interés, derivado tanto de trabajos aparecidos en el extranjero como en dependencia con otros del Instituto Nacional de Cardiología. Aquellos son los indicados por Hamman y Rich, de una parte, y por Ceelen y Lendrum, de otra; éstos han sido dirigidos por el que lee, en colaboración con los Drs. Barroso-Moguel, Chávez, Monroy, Contreras y Pomerat, y van a constituir ahora nuestro punto de partida para considerar a las esclerosis pulmonares en forma conjunta, como un problema general.

Las cicatrices se constituyen, como es sabido desde hace más de un siglo, mediante elaboración de haces colágenos nuevos por parte de los fibroblastos locales; pero parece demostrado (Costero et al) que hay dos clases de fibroblastos: los que actúan siempre como tales y no se ocupan sino de la fibrogénesis, y los que aparecen en casos patológicos, singularmente durante la elaboración de la cicatriz. Los primeros elaboran substancia colágena difícilmente diferenciable de la normal, en tanto que los segundos dejan una masa estática de haces colágenos hialinizados e inelásticos. Estos fibroblastos anormales proceden de la transformación de otras células conectivas (nomicoplasia), transformación que puede producirse en cualquier parte del cuerpo con la sola excepción del cristalino en el globo ocular (Costero et al); los haces colágenos que elaboran llegan pronto al final de su des-

* Leído en la sesión del 11 de junio de 1958.

arrollo, para permanecer entre las células como una masa de sustancia inerte que substituye al parénquima dañado o destruido por la enfermedad. En cambio, la fibrogénesis con caracteres semejantes a la embrionaria sólo se conserva en ciertos niveles orgánicos, donde hay fibroblastos, fibrocitos, células endoteliales o mesoteliales —lo que constituye un sistema funcional particular, el sistema fibroblástico (Costero et al)— en cuyos lugares los haces colágenos no llegan sino tardíamente a su completa madurez y por ello, aumentan continuamente en cantidad en forma prácticamente indefinida, dañando a las células parenquimatosas vecinas sanas.

Por otra parte, hasta hace muy pocos años sólo conocíamos dos órganos capaces de desarrollar esclerosis difusa progresiva: el hígado, con la cirrosis, y los riñones, con las nefrosclerosis; pero recientemente se han descrito los síndromes de la esclerosis pulmonar difusa idiopática y de la hemorragia pulmonar primaria, lo que ha sumado definitivamente los pulmones al hígado y a los riñones, en cuanto a la capacidad para desarrollar esclerosis difusas progresivas se refiere.

Desde el punto de vista de la Patología General, las esclerosis difusas de los órganos se caracterizan por reunir las siguientes cualidades: 1) resultan como consecuencia común de procesos etiológica y patogénicamente muy diferentes; 2) el parénquima puede ser responsable inicial de la fibrosis, pero lo importante está en la proliferación del estroma, que elabora sustancia colágena nueva y retráctil en forma progresiva; en todo caso, las células específicas se atrofian finalmente hasta desaparecer a causa de la compresión ejercida por la colágena neoformada; y 3) desde el punto de vista funcional, la esclerosis se acompaña de características alteraciones circulatorias (esplenomegalia, ascitis y várices esofágica, en la cirrosis hepática; hipertensión, esclerosis hiperplásica difusa de las arteriolas e hipertrofia concéntrica del corazón, en las nefrosclerosis; hipertrofia de las anastomosis broncopulmonares y cardiopatía pulmonar, en las esclerosis pulmonares) en tanto, la destrucción del parénquima ocasiona insuficiencia funcional (hasta el coma hepático, la uremia y la cianosis, respectivamente).

Para los patólogos, especialmente si les interesa el estudio del tejido conectivo, como sucede a los del INC, el problema de las esclerosis viscerales difusas es verdaderamente apasionante. Podríamos plantearlo en forma de tres preguntas. ¿Por qué el estroma de los órganos se desarrolla en forma indefinida hasta ahogar a las células parenquimatosas? ¿Cómo es posible que tal cosa suceda precisamente en aquellos órganos que tienen normalmente la menor cantidad de estroma, como son el hígado, los riñones y los pulmones? En fin, ¿cuál es la causa de que el proceso sea difuso, progresivo e irreversible? Por supuesto, no podremos en este trabajo dar

contestación completa y satisfactoria a ninguna de las tres preguntas que acaban ustedes de escuchar, pero sí estamos en condiciones de avanzar un paso en el conocimiento de los hechos implicados en tales cuestiones, de manera que podamos contemplarlas desde un punto de vista más favorable.

Para que este artículo no sobrepase las dimensiones que le han sido designadas, nos ocuparemos solamente de aquellas esclerosis pulmonares que, a nuestro juicio, representan ejemplo característico de los que consideramos tipos histogénicos fundamentales. Es decir, consideraremos en forma sucesiva el escleroenfisema y la silicosis, entre las ya bien conocidas; la esclerosis pulmonar difusa idiopática y la hemosiderosis primaria, entre las recientemente descritas; y la reumática, como contribución personal. A cada uno de estos 5 ejemplos representativos añadiremos, sólo nombrándolos, las demás esclerosis pulmonares que se adscriben al grupo correspondiente. Para terminar, todas ellas serán consideradas en conjunto, a la luz de nuestras ideas respecto al sistema fibroblástico del tejido conectivo.

ESCLEROENFISEMA PULMONAR

Desde el punto de vista macroscópico se reconoce fácilmente por la transparencia de los campos pulmonares a los rayos X, la disminución o ausencia de retractilidad de los pulmones cuando se abre el tórax, el aspecto seco de la trama alveolar y la crepitación que se produce cuando ésta se comprime con las manos. Lo común es encontrar, además, alvéolos homogéneamente dilatados, con aspecto de encaje en la superficie de sección, bronquitis crónica en forma de moco denso en el árbol respiratorio, ganglios hiliares fibrosos, densos, sin jugo, y dilatación e hipertrofia del corazón derecho. Al microscopio el enfisema se caracteriza por el gran tamaño de los espacios alveolares y la rigidez de los tabiques que los separan, en los que se distinguen con especial dificultad los capilares sanguíneos. Si no hay infección sobreañadida ni gran insuficiencia cardíaca, el espacio alveolar aparece vacío. En los escleroenfisematosos se encuentran regularmente otras alteraciones de tipo constitucional, sobre todo calcificación y osificación prematuras de los cartílagos costales, también de los traqueales y laríngeos, y frecuente aterosclerosis generalizada de gran intensidad.

Considerado desde el ángulo que ahora nos interesa, el enfisema pulmonar presenta las peculiaridades siguientes. 1) Estiramiento de las paredes alveolares, casi siempre desigual en la imagen microscópica (fig. 1); nótese que los alvéolos dilatados quedan circunscritos por tabiques finos, con pequeños y escasos puntos nodales de proliferación vascular. Con au-

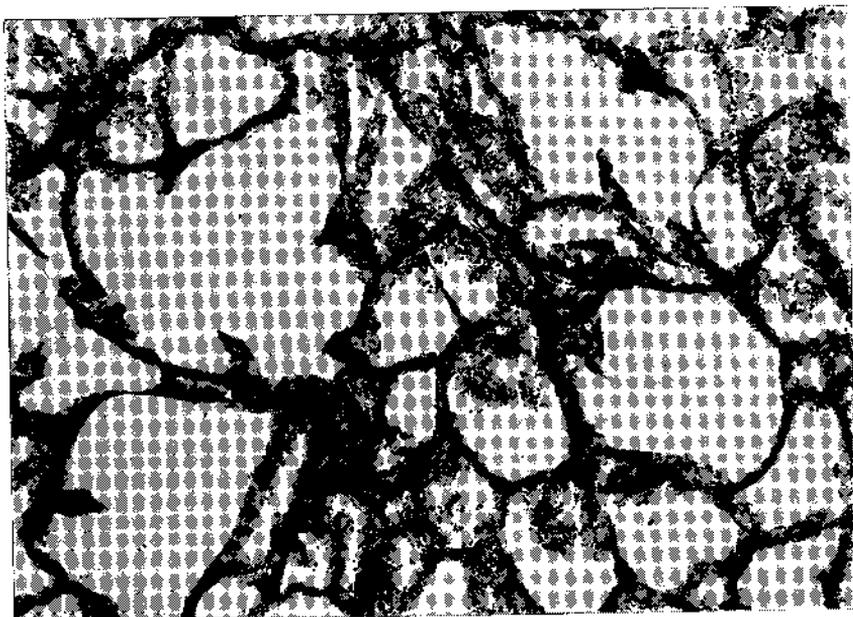


Fig. 1. Escleroenfisema pulmonar. Estiramiento de las paredes alveolares, alvéolos dilatados con puntos nodales de proliferación vascular

mento mayor se comprueba el buen estado de las arteriolas parenquimatosas, la proliferación capilar compensadora y la discreta esclerosis del lecho sanguíneo. 2) La fragmentación de las fibras elásticas que, en el enfisematoso, constituyen una red frecuentemente interrumpida por elementos degenerados y artificialmente retraídos (fig. 2). Muchas fibras elásticas quedan desplazadas a la superficie alveolar, junto a la membrana basal del epitelio, y la mayor parte de los tabiques interalveolares, en especial los estirados, carecen de armazón elástico útil. En la fig. 3 las impregnaciones argénticas ponen de relieve la neoformación de fibras reticulares en los tabiques, con transformación colágena sólo en los más estirados. Las paredes de los alvéolos dilatados no son más gruesas que las normales y sólo se notan, observados a pequeño aumento, los puntos nodales de proliferación vascular; la íntima de las arteriolas no está engrosada, la media se conserva estrecha y la adventicia no aparece retraída. El corte transversal de los tabiques interalveolares, observado a gran aumento, no se diferencia gran cosa del normal si se exceptúa el colapso de los vasos capilares, que hace parecer más denso el armazón precolágeno; la sección plana (fig. 3) demuestra sin embargo, la moderada transformación colágena en algunas

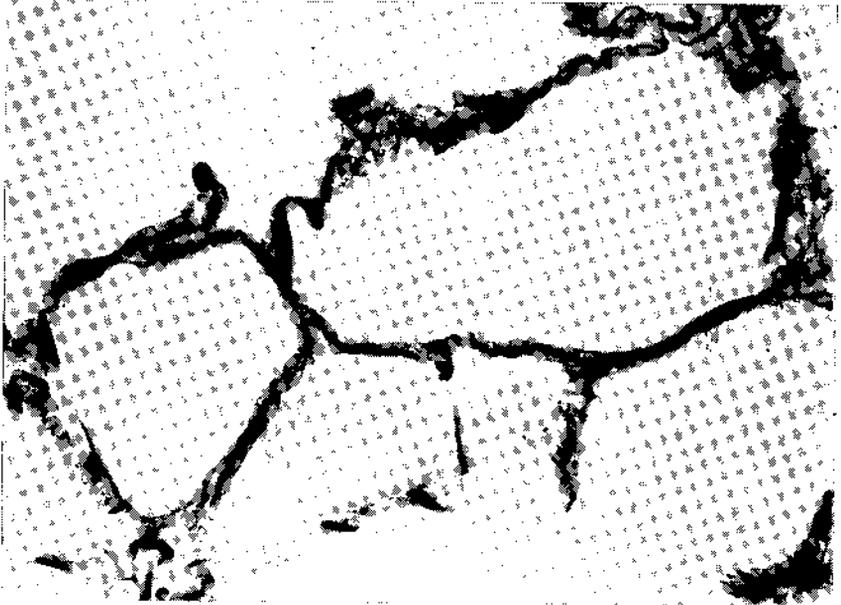


FIG. 2. Esclerofibrosis pulmonar. Fragmentación de las fibras elásticas, organizadas en red interrumpida por elementos degenerados y retraídos

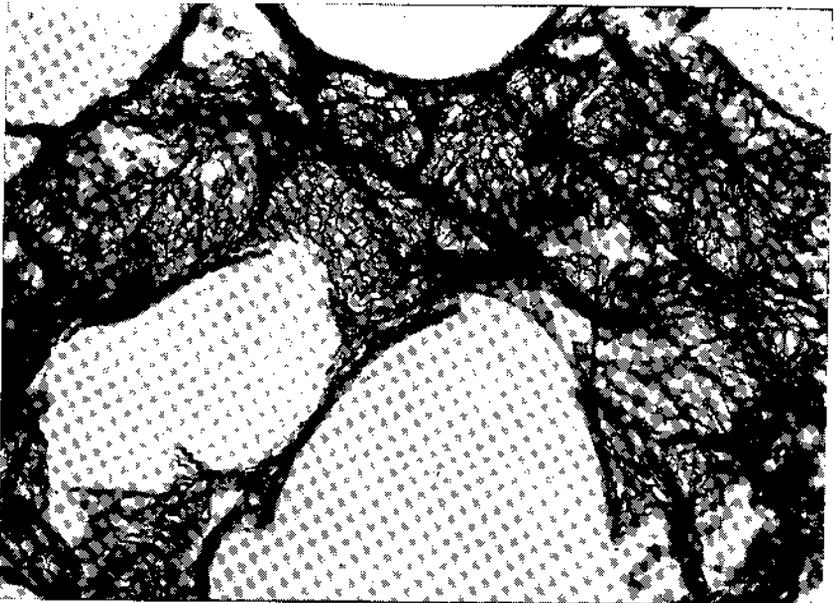


FIG. 3. Esclerofibrosis pulmonar. Armazón reticular precolágeno sorprendido en corte plano de la pared alveolar. Hay poco haces colágenos y muchos fibras reticulares

fibras de los tabiques estirados, las cuales aparecen como ejes de apoyo para el resto de la trama reticular.

Considerando los hechos que acabamos de señalar, podemos admitir en principio que el escleroenfisema pulmonar se comporta como una irritación permanente y progresiva de la trama reticular de los alvéolos, debida a la pérdida funcional del amazón elástico. La esclerosis por trans-

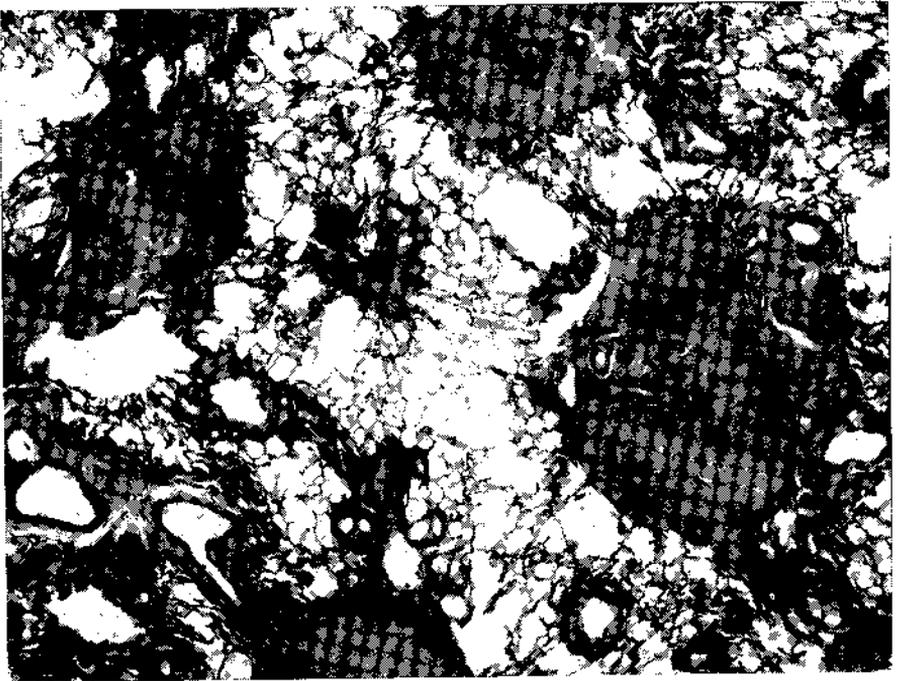


FIG. 4. Silicosis pulmonar. Nódulos típicos repartidos por el parénquima y separados por alvéolos enfisematosos. Muchos vasos han sido incluidos en los nódulos silicóticos.

formación colágena alcanza intensidad muy moderada, se acompaña de marcada dilatación alveolar, es más bien total que difusa, complica muchas veces con catarro crónico de las vías respiratorias y ocasiona la forma mejor conocida de cardiopatía pulmonar crónica.

SILICOSIS PULMONAR

La silicosis pulmonar representa un excelente ejemplo de esclerosis focal diseminada, secundaria a irritaciones fácilmente demostrables, los cristales de cuarzo. Desde el punto de vista macroscópico el pulmón presenta en muchas partes consistencia leñosa y aspecto granuloso peculiar.

el tono accreado que toman con frecuencia los nódulos silicóticos se debe a su asociación con antracosis, y las zonas necróticas que se mezclan con las esclerosadas se deben casi siempre a tuberculosis concomitante; entre nódulos y placas leñosas se desarrollan áreas de intenso enfisema compensador. Microscópicamente las lesiones características son las nodulares que constan de tres partes. La parte central anhistá contiene cristales de sílice demostrables con luz polarizada; a veces se reblandece y deja cavidades anfractuosas, pero de ordinario consérvase indefinidamente como una masa granulosa correctamente limitada (fig. 4). La segunda zona es de fibrosis colágena, de ordinario muy amplia y pobre en células. La zona externa representa la organización del exudado, cuando existe neumonía perifocal, y la propagación de la esclerosis por los tabiques alveolares, si no hay infección sobreañadida; está formada principalmente por fibroblastos activos y por fibras reticulares precolágenas.

Arteriolas, vénulas y capilares se alteran con regularidad en el pulmón con silicosis, lo que sin duda contribuye a sobrecargar desde el principio el corazón derecho (Greever). Tales lesiones vasculares representan su participación directa en la formación de los nódulos y en la fibrosis difusa consecutiva a la evacuación de la sílice por los espacios linfáticos (fig. 5). Muchos tabiques alveolares se engruesan a pesar de que en ellos no hay vasos linfáticos ni sílice demostrable con la luz polarizada. Vasos y tabiques presentan al principio proliferación fibroblástica y luego degeneración de las fibras elásticas y de las células musculares lisas; hasta el endotelio de la capa íntima de las arterias actúa en estos casos como fibroblastos, y sólo la membrana elástica interna permanece en ellas inalterada durante algún tiempo. No rara vez la trombosis complica esta estenosis vascular, en las venas con mayor frecuencia que en las arterias. También la arteria pulmonar padece en forma considerable durante las neumoconiosis. En los 385 casos estudiados por Wells se encontró engrosamiento fibroso de la íntima, depósito de polvo entre la íntima y la media y fibrosis masiva de la adventicia, lo que favorece las trombosis en los individuos con insuficiencia cardíaca (Schepers y López de Foria han descrito lesiones semejantes).

A la silicosis pueden adscribirse todas las neumoconiosis y quizá las esclerosis pulmonares secundarias a las neumonías intersticiales, tanto las provocadas por gases tóxicos como las causadas por virus filtrables.

Todas las circunstancias señaladas concuerdan para destacar que la silicosis es una cicatriz progresiva, determinada porque un agente irritante, el cuarzo, capaz de estimular la fibrogénesis nomicoplásica en forma continuada, tanto porque el silicótico inhala el polvo silíceo durante mucho tiempo, como porque los cristalitos, almacenados en ciertos luga-

res del pulmón, escapan de las cicatrices primarias para llegar a otros lugares, donde repiten su efecto irritante, y así durante mucho tiempo. En los silicóticos antiguos no es raro encontrar nódulos fuera de los pulmo-

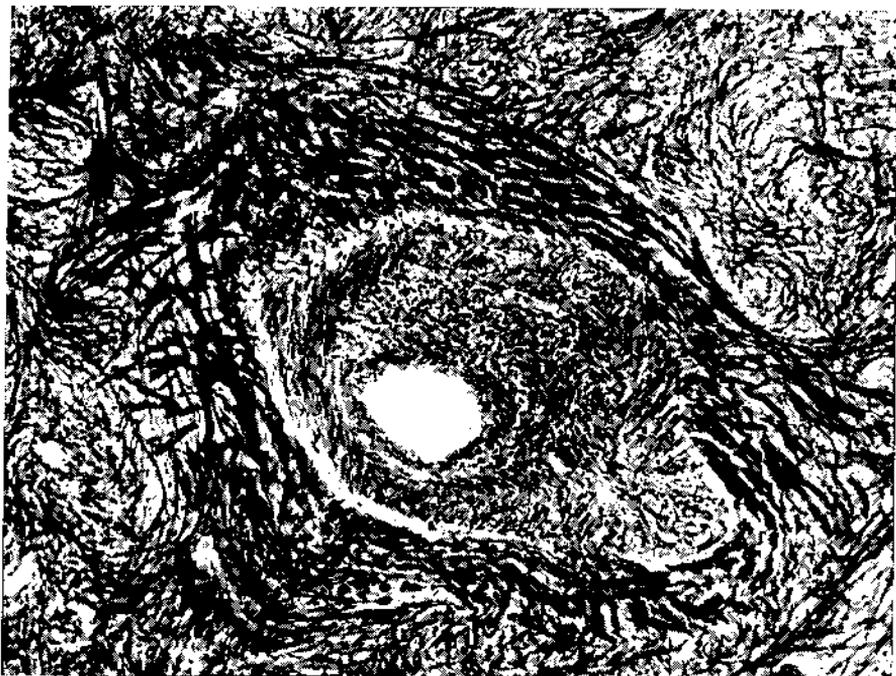


FIG. 5. Silicosis pulmonar. Vaso sanguíneo participando directamente en la formación de un nódulo. Gran engrosamiento de la adventicia con proliferación celular de la íntima

nes y de sus ganglios linfáticos, sobre todo en el bazo y el hígado, a donde los cristales de sílice pasan arrastrados por la sangre cuando escapan a la barrera linfática.

HEMOSIDEROSIS PULMONAR PRIMARIA IDIOPÁTICA

Estudiada inicialmente por Lendrum y bien caracterizada por Cee-len, ha sido motivo de trabajos recientes que conciben la enfermedad de maneras diversas.

Los pulmones presentan induración parda, aún más intensa que la propia de la insuficiencia cardíaca derecha. Desde el punto de vista microscópico lo primero que llama la atención es la inmensa cantidad de macrófagos cargados de hemosiderina (fig. 6) que llenan los espacios al-

veolares y alcanzan en gran número los ganglios linfáticos del hilio; una observación más cuidadosa pone de manifiesto que se encuentra hemosiderina también en las células intersticiales de los tabiques (fig. 7); lo

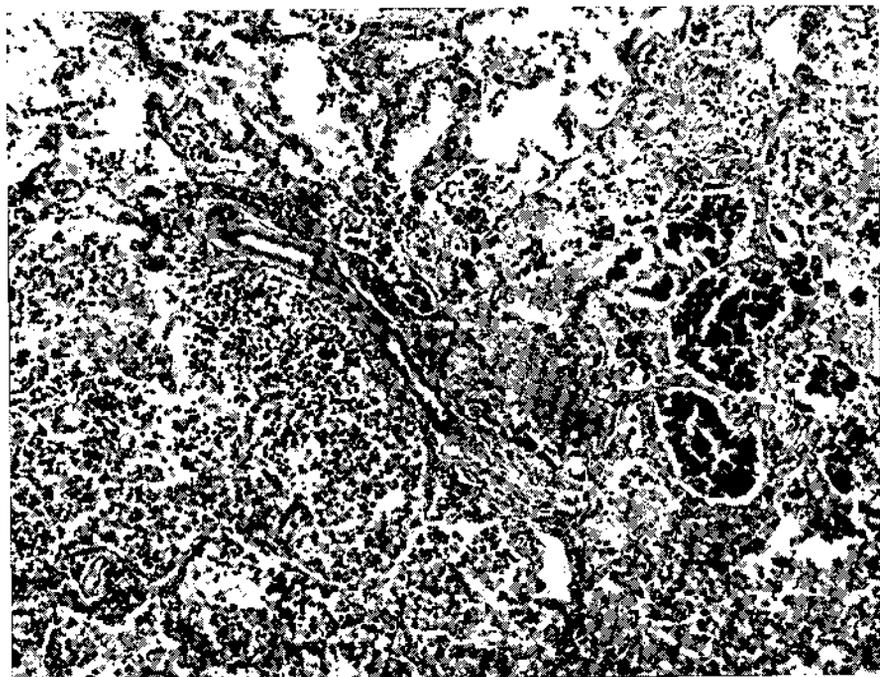


Fig. 6. Hemosiderosis pulmonar primaria. Inmensa cantidad de macrófagos cargados de hemosiderina llenan los espacios alveolares. En otros alvéolos hay sangre fresca

que determina notable engrosamiento difuso a expensas de células y fibras conectivas intersticiales, con moderada participación capilar. En la mayor parte de los casos no hay alteraciones notables en las arteriolas, vénulas ni vasos de gran calibre (Glück, Propst, Russy y Wingo). Pero el dato microscópico característico de la hemosiderosis pulmonar primaria consiste en la infiltración con hemosiderina de las fibras elásticas situadas tanto en las paredes alveolares como en la capa interna de las arteriolas.

Aparentemente todos estos procesos significan una degeneración primaria del armazón elástico, quizá similar a la que produce el enfisema, con la importante diferencia de que ahora la alteración es congénita o, al menos, muy precoz, y afecta sobre todo a la integridad de los vasos, mientras que en el escleroenfisema se trata de un fenómeno tardío, senil

o presenil, predominantemente alveolar. Es seguro que las fibras elásticas alteradas se engruesan, toman disposición monoliforme y se fragmentan (Ceelen); los defectos vasculares dependientes de la mala calidad de las fibras elásticas determinan que muchos alvéolos contengan sangre fresca; no hay duda que la hemosiderina procedente de la destrucción de los

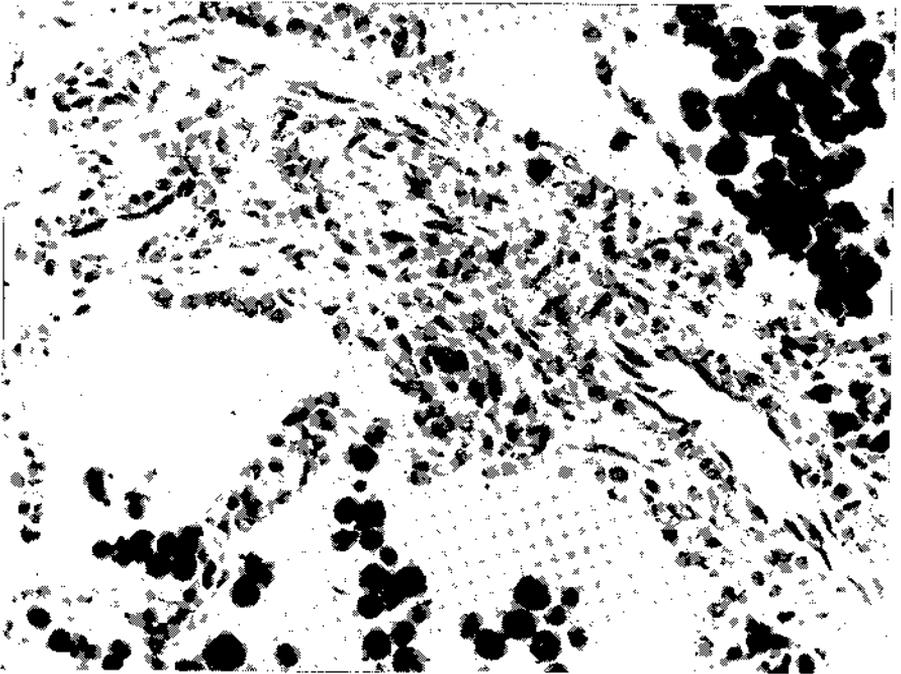


Fig. 7. Hemosiderosis pulmonar primaria. Tabique interalveolar que contiene células cargadas con hemosiderina y fibras elásticas teñidas con el método de Perles.

hematíes extravasados es responsable de la hemosiderosis. No se han descubierto hasta ahora las causas de la alteración elástica primaria; pero, una vez establecida, el proceso progresa hasta producir la muerte por insuficiencia respiratoria. Algo sabemos, sin embargo; el método de Schiff demuestra que las fibras elásticas alteradas contienen mucopolisacáridos ácidos y el microscopio electrónico ha demostrado que el pigmento férrico se fija en la substancia fundamental de dichas fibras. En la hemosiderosis primaria dicha substancia fundamental puede destruirse con hialuronidasas. En todo caso, la hemosiderina actúa como irritante de la fibrogénesis, en lo que la hemosiderosis primaria participa de algunas de las cualidades de las neumoconiosis.

ESCLEROSIS PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA IDIOPÁTICA

Hamman y Rich estudiaron los cuatro primeros pacientes, con cuyas historias reconstruyeron el curso de esta enfermedad. Más datos se encuentran en el artículo editorial del J.A.M.A., en el que se resumen 46 casos, y en los trabajos de Potter y Gerber, Zatluchny, Campbell y Zarafonietis, White,

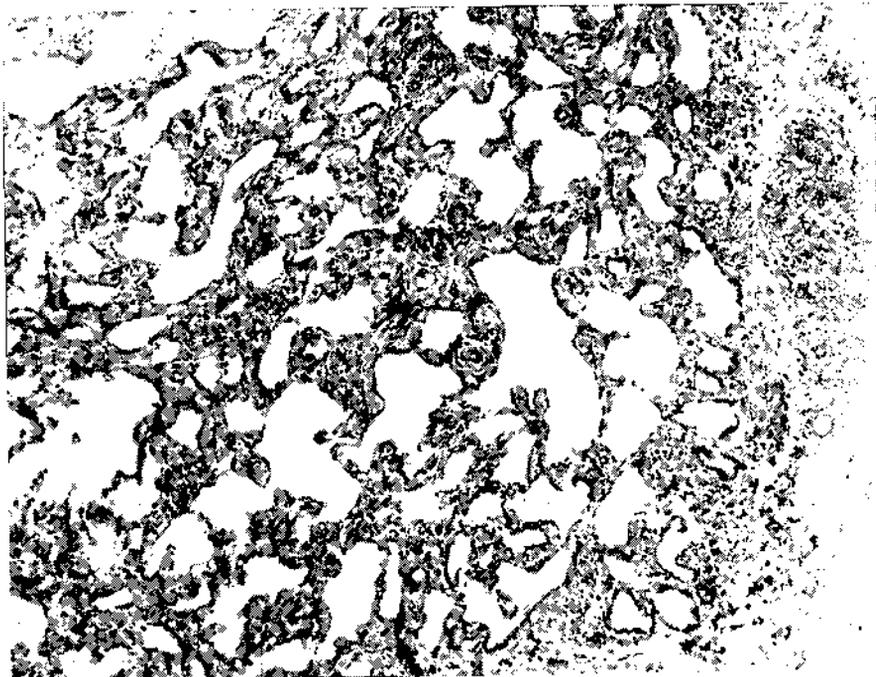


FIG. 8. Esclerosis intersticial difusa. Infiltración de la pleura visceral con linfocitos (a la derecha); edema y dilatación de los vasos linfáticos; engrosamiento de los tabiques

Peabody y van Slyck, etc. Macroscópicamente los pulmones se muestran firmes, correosos, poco retráctiles y conservan bien su forma después de extraídos del tórax; entonces se tiene la impresión de que se trata de una neumonía organizada.

Desde nuestro punto de vista nos interesa destacar que, cuando estudiamos biopsias de pulmón en enfermos con esclerosis idiopática, la inflamación es más intensa en la pleura y en torno a los vasos sanguíneos, que en las paredes alveolares. La figura 8 pone de manifiesto la infiltración del tejido conectivo pleural con linfocitos; nótese la presencia simultánea de edema, la dilatación de los vasos linfáticos y el predominio del proceso

hacia la cara interna, al revés que en las pleuritis; la figura 9 representa unos tabiques alveolares intensamente infiltrados con células linfocíticas y líquido edematoso, correspondiente a una biopsia precoz de los pulmones afectados. Luego se inicia la esclerosis en los tabiques alveolares desprovistos de inflamación y la reabsorción del exudado, nunca abundante en los

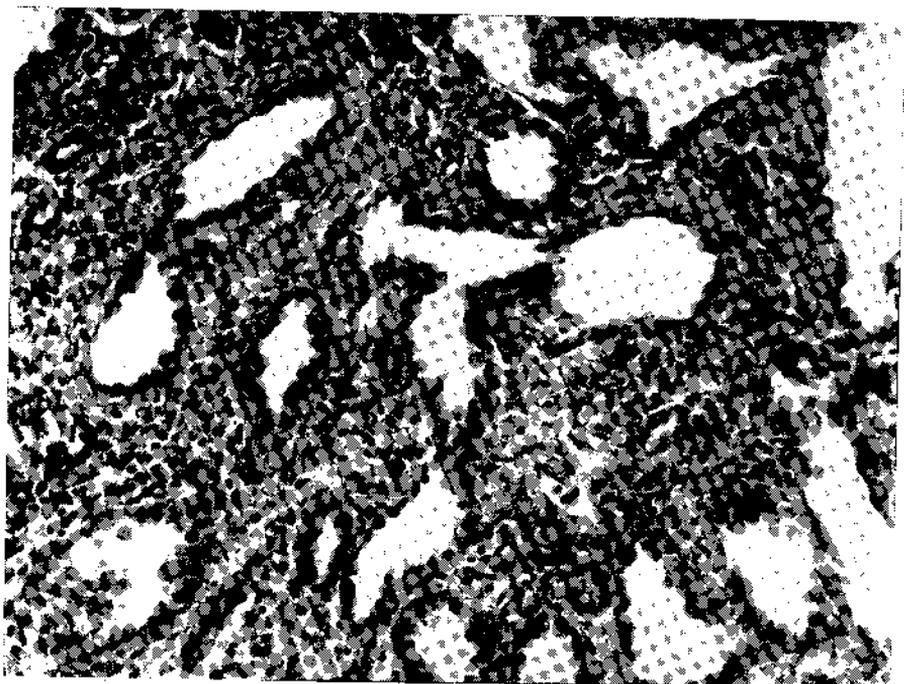


Fig. 9. Esclerosis intersticial difusa. Tabiques alveolares engrosados, con moderada infiltración, fotografiados a gran aumento; reversión fetal del epitelio alveolar

casos que nos ha tocado estudiar. La esclerosis va acompañada de reversión fetal del epitelio (fig. 9); es decir, las células epiteliales, únicas que destacan en los tabiques engrosados, forman un revestimiento continuo de elementos cuboideos. La inflamación se mantiene largo tiempo en torno a las arteriolas, pero nunca llega a constituirse organización folicular con los linfocitos infiltrantes, aun cuando éstos estén en gran número. El azul de anilina tiñe los fascículos colágenos neoformados, dándonos idea de su importancia en el engrosamiento septal. Sin embargo, necesitamos recurrir a las impregnaciones argénticas (fig. 10) para reconocer que la substancia colágena de la esclerosis pulmonar idiopática procede del engrosamiento y fusión de las fibrillas reticulares. Las fibras elásticas representan un papel aparen-

temente pasivo; en unos lugares se engruesan simultáneamente con la transformación colágena del retículo, mientras que en otras se dilaceran y fragmentan.

Los tabique engrosados conservan en forma permanente la reversión fetal del epitelio alveolar. Se comprende, viendo las figuras 8, 9 y 10, que la hematosis resulte gravemente comprometida, puesto que entonces la membra-

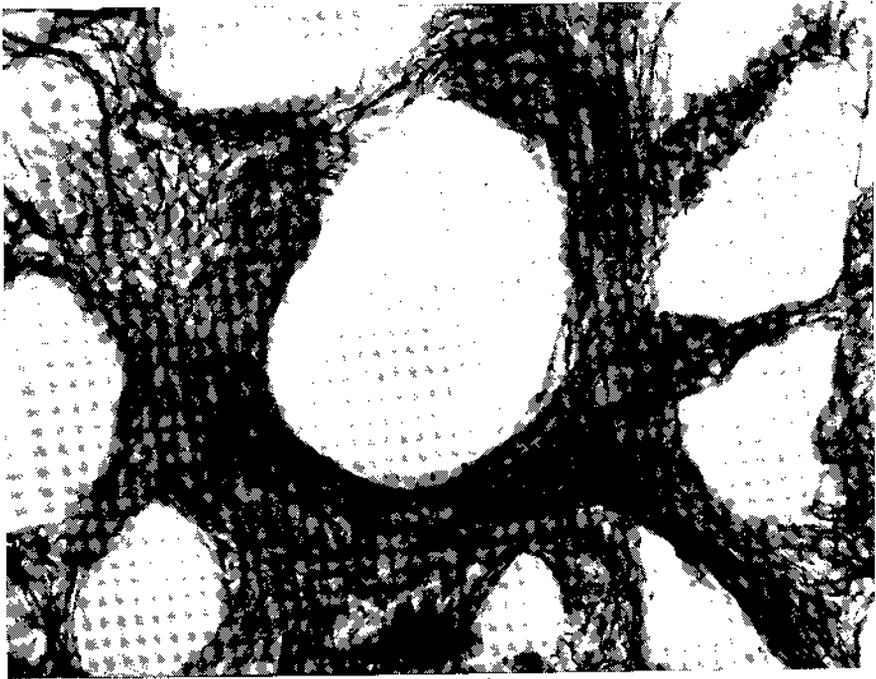


Fig. 10. Esclerosis intersticial difusa. Coloración de las fibras conectivas con impregnación argéntica. La esclerosis se debe a la fusión y transformación colágena de las fibras reticulares

na respiratoria está enormemente engrosada por el espesamiento del epitelio y la proliferación conectiva. Pero, además, el epitelio respiratorio de la fibrosis pulmonar idopática sufre con frecuencia metaplasia. En especial si el enfermo prolonga su vida bajo los efectos de la cortisona, pueden desarrollarse carcinomas pulmonares, según parece desprenderse de los trabajos de Zatlouhi, Campbell y Zarafonitis, y de Spain.

Estamos aquí frente a un proceso muy distinto de los considerados antes. De etiología desconocida, parece más estrechamente relacionado con el sistema retículoendotelial de los pulmones que con los fibroblastos y la fibro-

génesis. Las fibrillas conectivas neoformadas se mantienen largo tiempo en estado reticular y, aun completamente constituídas, la esclerosis no pueden compararse por su naturaleza histológica a la cicatrizal de la silicosis. La presencia de infiltrados inflamatorios primarios durante todo el desarrollo de la enfermedad y los beneficios conseguidos con los corticosteroides, abonan esa opinión.

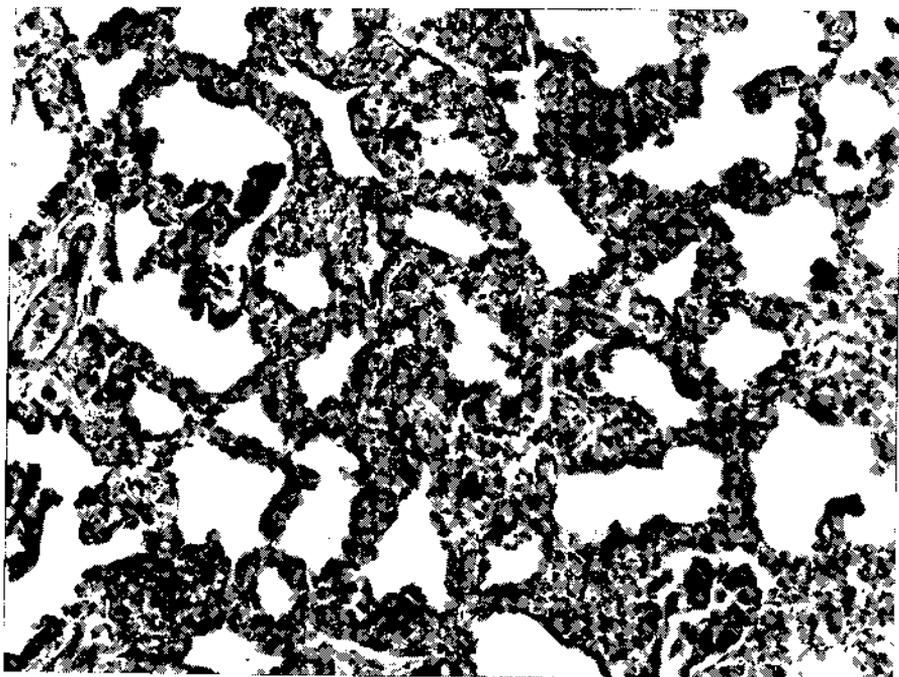


FIG. 11. Esclerosis pulmonar difusa postneumonía reumática. Todos los tabiques están homogéneamente engrosados. En otras partes del pulmón se conservaban zonas de neumonitis activa.

ESCLEROSIS PULMONAR DIFUSA POSTNEUMONITIS REUMÁTICA

En los últimos años han aparecido muchos artículos que se refieren a los cambios anatómicos encontrados en lesiones neumónicas de la más variada naturaleza, cuando han sido tratadas con antibióticos o si se desarrollan en sujetos sometidos, por otras causas, a la acción de la cortisona; aquí sólo recordaremos el evidente aumento notado por muchos autores en las neumonías organizadas (Doniach, Merrison y Steiner). La neumonitis reumática puede ayudarnos a comprender la esclerosis pulmonar idiopática.

si la consideramos en enfermos tratados durante largo tiempo con glucocorticoides.

Comienza el proceso con necrosis de los tabiques interalveolares, pronto seguida de hemorragias y de organización del exudado; sobre la superficie del infundíbulo y conductos alveolares desarróllanse pseudomembranas que engruesan la pared alveolar; la organización de tales pseudomembranas transforma en permanente, sobre base colágena, el engrosamiento alveolar.

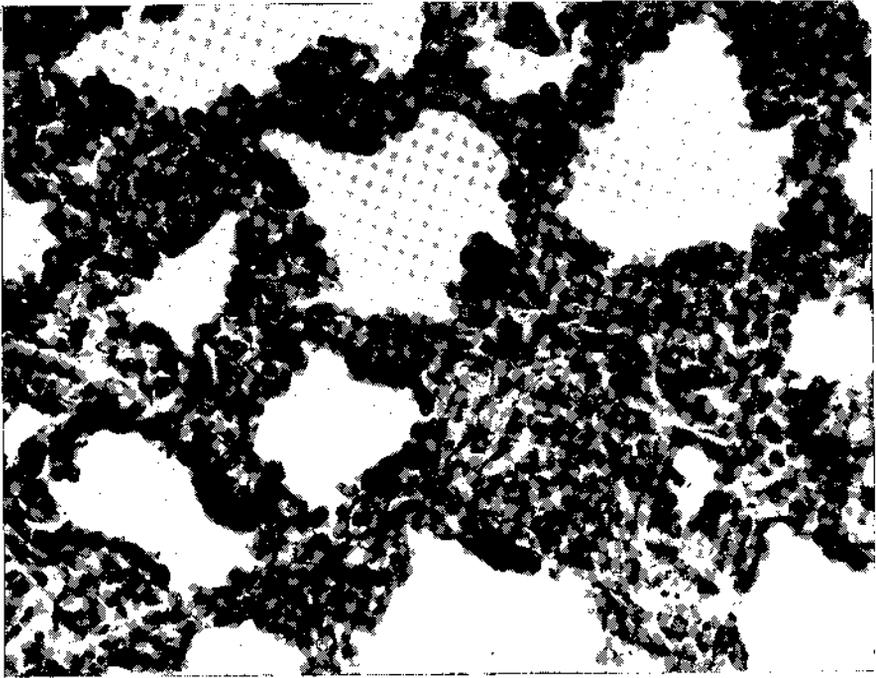


FIG. 12. Esclerosis pulmonar difusa postneumonía reumática. Un campo a mayor aumento de la figura anterior para demostrar la estructura de los tabiques engrosados

El resultado se ve en la figura 11, que nos reproduce el pulmón de un reumático recuperado de grave neumonitis bajo la acción de los tratamientos modernos; el engrosamiento de los tabiques y el colapso de su luz, en parte compensado con discreto enfisema, son evidentes. Grandes aumentos (fig. 12) ponen de relieve que basta la eosina para comprobar la esclerosis colágena intensa producida en los casos que comentamos.

Parece seguro que la esclerosis reumática de los pulmones, histológicamente muy parecida a la idiopática de Hamman y Rich, es una consecuencia del efecto de los esteroides sobre el sistema fibroblástico previamente

irritado por un flogógeno y en cuyo proceso intervienen fenómenos de hipersensibilidad. Como es sabido desde las investigaciones de Hench y colaboradores, la cortisona y la HACT actúan sobre los tejidos mesenquimatosos. La cortisona estimula la formación de fibrillas reticulares por parte de los fibroblastos, pero dificulta la maduración de aquellas y su transformación en haces colágenos retractiles (Sacerdote de Lustig y Mancini); también estimula a las células cebadas en la secreción del ácido hialurónico (Asboe-Hansen), impide la síntesis de los mucopolisacáridos (Layton) e inhibe a las hialuronidasas (Menkin y Opsahl). Con cortisona las heridas curan despacio y el tejido de granulación se forma mal (Ragan, Grokoest y Boot). Aparentemente lo que sucede en la neumonitis reumática es que, pasado el período de necrosis, la organización prodúcese lentamente y la esclerosis cicatrizal desarrolla poca colágena y moderada retracción como aparecen espontáneamente en la enfermedad de Hamman y Rich.

* * *

En resumen: así como las enfermedades que cursan con necrosis fibrinoide, desarrollo de células especiales agrupadas en folículo y esclerosis retráctil, forman un grupo histogénicamente bien definido que hoy consideramos bajo el título de enfermedades de la substancia colágena o del sistema fibroblástico, parece que ya disponemos de conocimientos suficientes para agrupar las esclerosis difusas de los órganos parenquimatosos —hígado, riñones y pulmones— con la designación de enfermedades nomicoplásticas; es decir, basadas en la elaboración del colágeno por parte de células conectivas que actúan eventualmente como fibroblastos.

REFERENCIAS

- Albertini, A. V., Brandenberger, E. y Rüttner, J. R. Kombinierte pathologisch-anatomische und mineralogisch-röntgenographische Untersuchungen an Silikoselungen. Vierteljahreschr. Naturf. Ges., 92:143, 1947.
- Beams, A. J. y Harnos, O. Diffuse progressive interstitial fibrosis of the lungs. Am. J. Med., 7:425, 1949.
- Bolande, R. B., Schneider, A. F. y Boggs, J. D. Infantile lobar emphysema: etiologic concept. Arch. Path., 61: 289, 1956.
- Callagan, W. P., Sutherland, J. C., Fulton, J. K. y Kline, J. R. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Arch. Int. Med., 90: 468, 1952.
- Ceelen, W. Die Kreislaufstörungen der Lunge. En: Henke, F. y Lunbarsch, O., Handb. spez. path. Anat. und Histol., 3-3: 1, 1931.
- Costero, I. La impregnación férrica en los tumores. Arch. Inst. Nac. Oncol., Madrid, 3: 71, 1937.
- Costero, I. Some aspects of the evolution of silicotic lesions. Am. J. Path., 24: 49, 1948.
- Costero, I. Caracterización del sistema fibroblástico: I. Bases doctrinales. Arch. Ins. Cardiol., Méx., 24: 237, 1954.
- Costero, I. Barroso-Moguel, R., Chávez, A. y Pomerat, C. M. Caracterización del

- sistema fibroblástico: IV, Fibrocitos reticulares. Arch. Inst. Cardiol., Méxi., 24: 539, 1954.
- Costero, I., Barroso-Moguel, R., Pomerat, C. M. y Chávez A.* Caracterización del sistema fibroblástico: II, Fibrogénesis intracelular en tejido conectivo cultivado. Arch. Inst. Cardiol. Méxi., 24: 337, 1954.
- Churchill, E. D.* Architectural basis of pulmonary ventilation. Ann. Surg., 137: 1, 1953.
- Domenge, L., Correa Suárez, R. y Rojas E.* Presentación de un caso de fibrosis intersticial difusa del pulmón (síndrome de Hamman-Rich). Rev. Invest. Clín., Méx., 10: 87, 1958.
- Doniacho I., Morrison, B. y Steiner, R. E.* Lung changes during hexamethonium therapy for hypertension. Brit. Heart J., 16: 101, 1954.
- Fulton, R. M.* Heart in chronic pulmonary disease. Quart. J. Med., 22: 43, 1953.
- Geever, E. F.* Pulmonary vascular lesions in silicosis and related pathologic changes. Am. J. M. Sc., 214: 292, 1947.
- Glück, E.* Idiopathic pulmonary haemosiderosis; report of case, with special regard to the pathogenesis. Acta path. scand., 37: 241, 1955.
- Golden, A. y Tullis, I. F. Jr.* Diffuse interstitial fibrosis of lungs. Mil. Surgeon, 105: 130, 1949.
- Gross, P. y Brown, J. H. U.* The mobility of pneumoconiotic deposits. Am. J. Clin. Path., 22: 821, 1952.
- Gross, P., Westrick, M. L.* The permeability of lung parenchyma to particulate matter. Am. J. Path. 30: 195, 1954.
- Gross, P., Westrick, M. L. y McNerney, J. M.* Silicosis: the topographic relationship of mineral deposits to histologic structures. Am. J. Path., 32: 739, 1956.
- Gross, P., Westrick, M. L. y McNerney, J. M.* Experimental massive progressive pulmonary fibrosis. Am. J. Path., 33: 608, 1957.
- Hamman, L. y Rich, A. R.* Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Tr. Am. Clin. and Climatols A., 51: 154, 1935.
- Hamman, L. y Rich, A. R.* Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Full. Johns Hopkins Hosp., 74: 177, 1944.
- Harding, H. E. y Oliver, C. B.* Changes in lungs produced by natural graphite. Brit. J. Indust. Med., 6: 91, 1949.
- Hayek, H. von.* Anatomisch-physiologisches zur Frage der Staublinge. Verhandl. der II. Oesterreichische Tagung für Arbeitsmedizin. Viena, 91, 1952.
- Hulse, E. V.* Concept of dust disposal in lungs. J. Path. Bact., 69: 225, 1955.
- Kergin, F. G.* Silicotic and tuberculosilicotic lesions simulating bronchogenic carcinoma. J. Thoracic Surg., 24: 545, 1952.
- Kinp, E. J.* Solubility theory of silicosis: critical study. Occup. Med., 4: 26, 1947.
- Lemon, W. S. y Higgins, G. M.* Pulmonary fibrosis: experiments of short duration. Am. J. M. Sc., 183: 153, 1932.
- Ledrum, A. C.* Pulmonary haemosiderosis of cardiac origin. J. Path. & Bac., 62: 555, 1950.
- Liebow, A. A., Hales, M. R., Harrison, W., Gloomer, W. y Lindskog, G. E.* Genesis and functional implications of collateral circulation of lungs. Yale J. Biol. & Med., 22: 637, 1950.
- Liebow, A. A., Loring, W. E. y Felton, W. L.* The musculature of the lung in chronic pulmonary disease. Am. J. Path., 29: 885, 1953.
- Macklin, C. C.* Pulmonary sumps(dust accumulations, alveolar fluid and lymph vessels. Acta anat. 23: 1, 1955.
- Marcos Gutiérrez, E.* Fibrosis pulmonar difusa intersticial. (Síndrome de Hamman-Rich). Medicamenta, 321: 211, 1958.
- Marshall, A. H. E.* Observations on pulmonary macrophage system. J. Path. Bact., 48: 729, 1946.
- Orrahood, M. D. y Wyatt, J. P.* Effects of silicates on the rat lung: an experimental study. Am. J. Path., 30: 631, 1954.
- Oswald, N. y Parkinson, T.* Honeycomb lungs. Quart. J. Med., 18: 1, 1949.
- Potter, B. P. y Gerber, I. E.* Acute diffuse interstitial fibrosis of lungs: report of case. Arch. Int. Med., 82: 113, 1948.
- Pratt, P. C.* The determination of the total weight of silica, and its correlation with

- tissue reaction, in the lungs of experimental animals. *Am. J. Path.* 30: 1003, 1954.
- Roepst, A.* Morphology and pathogenesis of primary pulmonary hemosiderosis. *Arch. Path. Anat.*, 326: 633, 1955.
- Robertson, O. H.* Phagocytosis of foreign material in the lung. *Physiol. Rev.*, 21: 112, 1941.
- Roessle, R.* Ueber die verschiedenen Formen der Eisenablagerung der Leber. *Verh. dtsh. path. Ges. Stuttgart*, 10: 815, 1906.
- Roessle, R.* Ueber die Leber beim Diabetes. *Verh. dtsh. path. Ges.* 11: 334, 1907.
- Roessle, R.* Die Veränderungen der Blutkapillaren der Leber und ihre Bedeutung für die Histogenese der Leberzirrhose. *Virchow's Arch.*, 188: 484, 1907.
- Roessle, R.* Ueber Phagozytose von Blutkörperchen durch Parenchymzellen und ihre Beziehung von hämorrhagische Oedem zur Hämochromatose. *Beitr. path. Anat.*, 41: 181, 1907.
- Rosin, A.* Studies on lung tissue in vitro with special reference to nature of lining cells of alveolus. *Anal. Rec.*, 97: 447, 1947.
- Rubin, E. H., Kahn, B. S. y Pecker, D.* Diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Ann. Int. Med.*, 36: 827, 1952.
- Ruski, S. y Wingo, C. F.* Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am. Jour. Path.*, 32: 611, 1956.
- Siebert, F. T. y Fisher, E. R.* Bronchiolar emphysema. So-called muscular cirrhosis of the lungs. *Am. J. Path.*, 33: 1137, 1957.
- Spain, D. M.* Patterns of pulmonary fibrosis as related to pulmonary function. *Ann. Int. Med.*, 33: 1150, 1950.
- Spain, D. M.* The association of terminal bronchiolar carcinoma (alveolar cell type) with diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *Am. J. Path.*, 33: 582, 1957.
- Taylor, H. S. y Strong, G. F.* Pulmonary hemosiderosis in mitral stenosis. *Am. Int. Med.*, 42: 26, 1955.
- Walford, R. L. y Kaplan, L.* Endogenous "pneumoconiosis" associated with altered elastic tissue. *Am. J. Path.*, 32: 611, 1956.
- Wells, A. L.* Pulmonary vascular changes in coal worker's pneumoconiosis. *J. Path. Bact.*, 68: 573, 1954.
- Westrick, M. L. y McNerney, J. M.* Granulomatous pneumonitis caused by short-fibered asbestos dust (chrysotile). *Am. J. Path.*, 21: 579, 1955.
- Zatuckni, J., Campbell, W. N. y Zarafonetis, C. J. D.* Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar ("alveolar cell") carcinoma in scleroderma. *Cancer* 6: 1147, 1953.

LAS ESCLEROSIS PULMONARES DIFUSAS

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. ISAAC COSTERO

DR. ISMAEL COSÍO VILLEGAS

ESTE COMENTARIO ha sido elaborado sobre un "resumen inicial" que me fue entregado por el Dr. Isaac Costero, el miércoles pasado, que contiene el bosquejo sucinto del trabajo total, que acabamos de escuchar, sobre las ideas fundamentales que encierra y desarrolladas a grandes rasgos. Sin embargo, me ha sido útil para el comentario que se me pidió hacer, porque no soy el indicado para discutir detalles histopatológicos de las esclerosis pulmonares difusas con el Dr. Costero, autoridad indiscutible, de muy amplia experiencia, sobre anatomía patológica, y cuya aportación sobre este tema será, como nos tiene acostumbrados, de gran valor y de grata amenidad. Más bien, mi comentario versará sobre otros aspectos interesantes de los puntos que el Dr. Costero toca en su exposición.

En la parte inicial, el Dr. Costero nos recuerda brevemente el proceso de la formación de las cicatrices en general, destacando la existencia de dos tipos de fibroblastos locales, unos que responden a la fibrogénesis habitual, y otros, que aparecen en casos patológicos, que producen una masa inelástica de haces colágenos hialinizados. Tal vez estos últimos predominan en algunos terrenos, preparados genéticamente y en algunas enfermedades por factores etiológicos determinados, algunos conocidos y otros aún no descubiertos.

Después menciona que hasta hace algunos años sólo se aceptaban el hígado y los riñones como los órganos capaces de desarrollar esclerosis difusas progresivas; y que últimamente, ante los síndromes de la esclerosis pulmonar difusa idiopática y de la hemosiderosis pulmonar primaria, los pulmones se han añadido a los riñones y al hígado como órganos capaces también de desarrollar esclerosis difusas progresivas. Esta afirmación no

es exacta ciento por ciento, pues desde hace muchos años se aceptaba que la tuberculosis, el enfisema, la silicosis, etc., dan este tipo de lesiones, pero lo nuevo, lo actual, es que el capítulo de las escleroses pulmonares se ha enriquecido en forma extraordinaria, con entidades nosológicas de las que me ocuparé más adelante.

Trata, en seguida, de las características de las escleroses difusas de los órganos, desde el punto de vista de la patología general, con sus consecuencias fisiopatológicas. Entre éstas menciona las del hígado y las de los riñones, pero no las de los pulmones, que son muy importantes, tanto desde el punto de vista respiratorio como desde el punto de vista circulatorio.

Anuncia que no tratará, por razones de tiempo y de extensión, sino de cinco variedades de escleroses pulmonares difusas: el escleroenfisema y la silicosis, entre las ya bien conocidas: la difusa idiopática y la hemosiderosis primaria, entre las recientemente descritas; y la reumática, como contribución personal. Todas ellas consideradas a la luz de sus ideas respecto al sistema fibroblástico del tejido conectivo.

El escleroenfisema pulmonar. Esta entidad de la vieja patología ha sido remozada últimamente, como se pudo apreciar en el reciente Symposium celebrado en el Colegio Nacional, organizado por el Capítulo Mexicano del American College of Chest Physicians, cuya coordinación tan brillante y completa se debió al Dr. Ignacio Chávez, sobre La Cardiopatía Pulmonar crónica. En él se revisaron obligadamente múltiples aspectos del enfisema pulmonar, enfocados dentro de los conocimientos actuales: su anatomía patológica, su fisiología patológica, su radiología, su tratamiento, etc., pudiendo apreciarse que se ha avanzado mucho en su conocimiento, pero que también queda mucho por estudiar y dilucidar.

La anatomía patológica, macroscópica y microscópica, sería inútil repetirla, pues es bien conocida, pero sí es útil afirmar, como lo hace el Dr. Costero, que la esclerosis alcanza intensidad muy moderada, o sea que el padecimiento es más enfisema que esclerosis, por lo que las lesiones más importantes son: la dilatación de los alveolos, la atrofia de sus paredes, la obstrucción de los bronquiolos y la esclerosis vascular. Desde el punto de vista funcional también se caracteriza por la pérdida de la elasticidad pulmonar, con insuficiencia respiratoria y aumento notable del aire residual.

Los antomo-patológicos por sus estudios morfológicos no han podido aclarar la patogenia del enfisema pulmonar, siendo entonces interesante la tesis del Dr. Costero al decir: "El escleroenfisema pulmonar se comporta como una irritación mecánica de todo el sistema fibroblástico a nivel del pulmón, motivada por la pérdida funcional del armazón elástico." Sin em-

bargo, sabemos que las causas múltiples que aceptamos para la producción del enfisema no actúan igual en todos los sujetos y por ello aceptamos también la necesidad de una predisposición especial, tal vez de tipo degenerativo. También dice el Dr. Costero que "ocasiona la forma mejor conocida de cor pulmonale". Estoy absolutamente de acuerdo con esta afirmación, pero muchos autores hablan también de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, al parecer no bien explicada, la cual fue mencionada en las preguntas y discusión del Symposium al que hice referencia, en la cual también participó el Dr. Costero.

La silicosis pulmonar. La anatomía patológica de esta enfermedad, descrita hace muchos años, también es muy conocida y el Dr. Costero dice: "representa un buen ejemplo de esclerosis focal diseminada, secundaria a irritaciones químicas persistentes". Debo decir que muchos autores han dado importancia al aspecto físico de los polvos con sílice libre y sus derivados: forma, tamaño, número, etc.; pero, de cualquier manera, pienso con Costero que lo más importante, lo decisivo, es su aspecto químico.

Las reacciones patológicas más características de las neumoconiosis, especialmente de la silicosis, son: 1ª la fibrosis reticular; 2ª, la fibrosis nodular con tendencia a la conglomeración, a veces hasta la forma pseudonodular; 3ª, la fibrosis difusa con tendencia también a la confluencia; 4ª, neumonitis; 5ª su frecuente asociación con la tuberculosis; 6ª, el enfisema; y 7ª, el corazón pulmonar crónico. Contrastando con lo que pasa en el escleroenfisema, en la silicosis predomina notablemente la fibrosis sobre el enfisema. El estigma desafortunado y fatal de la silicosis es su carácter progresivo, aunado a la inutilidad de todos nuestros intentos terapéuticos hasta la fecha.

La hemosiderosis pulmonar primaria. La siderosis pulmonar, cuando es de origen exógeno, se cataloga como una variedad de las neumoconiosis. Cuando es de origen endógeno puede ser secundaria, principalmente a la estenosis mitral, y puede ser primaria, que es a la que se refiere el Dr. Costero, siendo descrita por primera vez por Ceelen, en 1931.

A la autopsia, los pulmones se encuentran aumentados de consistencia y de un color café-rojizo; con pequeñas hemorragias en la superficie pleural y en el parénquima. Las alteraciones pulmonales están caracterizadas; por una fibrosis difusa intersticial; por una endarteritis necrosante, sobre todo de los vasos pequeños, y por pérdida de la elasticidad. El examen microscópico revela engrosamiento del espacio intersticial y de las paredes alveolares, en cuyas cavidades se encuentran fagocitos con hemosiderina. Lendrum y asociados no encuentran diferencias básicas en los cambios

histológicos de la hemosiderosis secundaria a la estenosis mitral y de la hemosiderosis primaria, excepto que en ésta la fibrosis es más difusa.

La esclerosis pulmonar intersticial difusa idiopática. Es el síndrome de Hamman-Rich, descrito por estos autores en 1933, 1935 y 1944, del cual se han venido acumulando observaciones desde entonces, tanto en el extranjero como en nuestro país. Es un padecimiento de manifestaciones exclusivamente pulmonares, que se complica con trastornos cardio-vasculares, cuyo diagnóstico sólo se puede afirmar por la biopsia pulmonar o por el examen necrópsico. Hasta la fecha se han publicado alrededor de sesenta casos.

Las alteraciones anatómo-patológicas descritas en las diversas publicaciones coinciden en las anotadas por el Dr. Costero, tanto por lo que se refiere a los pulmones como por lo que se refiere a su repercusión sobre el ventrículo derecho.

La neumonitis reumática esclerosante. La neumonía reumática ha sido ya descrita, considerándola como la expresión de una hipersensibilidad del parénquima a la infección por el estreptococo hemolítico. Se caracteriza histológicamente por: engrosamiento de las paredes alveolares y del tejido intersticial; exudado intralveolar; formación de membrana hialina; lesiones vasculares y perivasculares, poco frecuentes; cuerpos de Masson; y cuerpos de Aschoff. La neumonía no es una entidad patológica muy claramente definida, siendo considerada como una combinación de las alteraciones propias del reumatismo y de los cambios de tipo congestivo.

Se han descrito también las lesiones pulmonares de la enfermedad reumatoide. También son lesiones no claramente establecidas, manifestadas por infiltraciones pulmonares diversas en sitio y extensión, y por cuadros pleurales, casi siempre de tipo exudativo, que coinciden con la exacerbación de los fenómenos articulares.

La neumonitis reumática esclerosante, con cuadro histológico similar al de la esclerosis intersticial difusa, encontrada por el Dr. Costero en los casos graves de fiebre reumática tratados con esteroides corticosuprarrenales del tipo de la cortisona, no ha sido descrita y es entonces una valiosa contribución personal del autor, que merece mi más cálida felicitación. Su observación me llena de desconcierto, si reflexionamos que todas las fibrosis pulmonares mejoran ostensiblemente con el empleo de dichos esteroides y nuevamente nos invita a pensar en sus reales beneficios, frente a sus indudables peligros y a sus aspectos mal conocidos.

Ya decía que el trabajo del Dr. Costero trata solamente de algunas variedades de las fibrosis pulmonares, como él mismo lo advierte. En efecto, no son tratadas aquellas que son producidas por agentes físicos, químico-

cos y causas oscuras; o sean las tributarias a los efectos irritantes de los gases, a la substancia lipoídica, a las radiaciones de la terapia profunda, al exceso de colesterol, etc. Tampoco ha habido lugar ni tiempo para tratar las alteraciones pulmonares asociadas a las enfermedades de la colágena, muchas veces de tipo fibroso, como en el escleroderma.

Quiero hacer resaltar el hecho de que los pulmones, de fácil exploración, sobre todo por los diversos métodos radiológicos, son asiento de alteraciones frecuentes en muchas enfermedades, en cuyo diagnóstico son decisivas. Así se encarga de demostrarlo el Dr. Eli H. Rubín en su maravilloso libro intitulado *El Pulmón como el Espejo de las Enfermedades Sistémicas*.

No me resta sino agradecer al Dr. Costero la distinción inmerecida que me hizo al invitarme a comentar su trabajo y felicitarlo por su interesante comunicación, que una vez más nos hace recordar que ha sido el hombre que decidió los avances prestigiosos de la anatomía patológica en nuestro país.