

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

DEGENERACION DE LA LAMINA ELASTICA INTERNA DE ARTERIAS Y ARTERIOLAS EN LA TUBERCULOSIS MENINGOENCEFALICA *

GABRIEL GONZÁLEZ-ALMARAZ †

Se presenta el estudio comparado de las lesiones vasculares, en especial de la lámina elástica interna, en 38 casos de meningitis tuberculosa, en edades que fluctuaron de los 5 meses a los 65 años en pacientes seleccionados de ambos sexos y de 54 casos de procesos patológicos de etiología muy diversa, que presentaban en común la participación vascular con o sin proceso inflamatorio agregado, de tipo difuso crónico o granulomatoso. Las lesiones de la lámina elástica interna (L.E.I) se caracterizaron por degeneración basófila, pérdida de homogeneidad, engrosamiento, laminación, fenestración, fragmentación y digestión de sus fragmentos por macrófagos y ocasionalmente células gigantes multinucleadas. Estos cambios se presentaron más específicamente en la tuberculosis meníngea y en forma secundaria en algunos casos de tabes dorsal y lupus eritematoso diseminado. La etiopatogenia puede ser debida a la isquemia, descartando otras causas descritas en la literatura.

* Trabajo realizado en el Registro Nacional de Anatomía Patológica y Unidad de Patología, Hospital Juárez, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

† Hospital Juárez y Unidad de Oftalmología, Hospital General, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

El proceso inflamatorio crónico granulomatoso característico de la localización meníngea de *Mycobacterium tuberculosis*¹ involucra además a los vasos sanguíneos subaracnoideos e intraparenquimatosos. En este trabajo se hace énfasis en algunos aspectos de la participación vascular en el proceso leptomeníngeo.

Las alteraciones vasculares de los procesos infecciosos del sistema nervioso central se conocen desde 1874, cuando Heubner describió en la neurosífilis la lesión arterial clásica a la que denominó "endarteritis obliterante," recalando la indeminidad de la membrana elástica interna. Posteriormente Hektoen, estudiando las alteraciones vasculares en nueve casos de meningitis tuberculosa, describió la invasión del proceso inflamatorio a la adventicia y a la media de los vasos, hechos que han sido repetidos en los textos clásicos de neuropatología y de los que se ha dicho: "pueden evolucionar a la necrosis fibrinoide o a la caseificación, conduciendo a la trombosis o al infarto."² Recientemente Olvera y col.³ describen la panarteritis necrosante como el prototipo de las alteraciones vasculares en la meningitis tuberculosa, sin aludir a alteración alguna en la lámina elástica interna. Woolman y Millen⁴ señalan que los procesos inflamatorios crónicos producen endarteritis obliterante (similar a la descrita en la neurosífilis) con infiltración de células inflamatorias en su pared, elevación del endotelio, fibrosis de la adventicia, de la media y principalmente de la íntima, sin afectar a la lámina elástica interna. Budzilovich y col.⁵ son los primeros en mencionar que los vasos sanguíneos del cerebro pueden afectarse por una forma de angítis granulomatosa que conduce a la muerte en 30 meses o menos.

El proceso consiste en una infiltración inflamatoria a la pared del vaso, en especial de las arterias, con destrucción de la lámina elástica interna y aparición de células gigantes que fagocitan sus restos de degradación. Posteriormente Rosnowski⁶ relaciona las alteraciones vasculares descritas por Budzilovich a la meningitis tuberculosa y confiere a las células gigantes multinucleadas una actividad digestiva sobre los fragmentos de la lámina elástica interna, al mismo tiempo que señala la "reduplicación" de la misma.

Fueron estos últimos estudios la base del presente trabajo, ya que representan un nuevo enfoque sobre las alteraciones vasculares, no sólo de la meningitis tuberculosa sino de todos aquellos padecimientos que cursan con formación de granuloma en el sistema nervioso central.

Material y métodos

Se estudiaron 38 encéfalos con el diagnóstico histopatológico de meningitis tuberculosa, provenientes de cadáveres de ambos sexos y con edades que fluctuaron de los 5 meses a los 65 años. Con el fin de establecer la relación etiopatogénica de las lesiones, se revisaron además 54 casos diversos, todos ellos caracterizados por presentar alteración vascular por la esencia misma del padecimiento o por la participación inflamatoria de tipo granulomatoso. Estos casos fueron de localizaciones muy diversas en la economía y se resumen en el cuadro 1.

De los 38 casos de meningitis tuberculosa, 36 pertenecen a los archivos de la Unidad de Patología del Hospital Juárez, S.S.A.; los dos restantes fueron estudiados en el Registro Nacional de Anatomía Patológica, S.S.A.,¹ al igual que los otros casos enlistados en el cuadro 1.

Todos los pacientes con meningitis tuberculosa fueron tratados con los medicamentos específicos. No fue posible precisar la dosis, continuidad, ritmo y tiempo del tratamiento, sin embargo, todos estos pacientes fueron crónicos, con más de un año de evolución de su infección tuberculosa en el foco primario.

Todos los casos fueron estudiados con la técnica de hematoxilina y eosina, en los que fue posible se realizaron además las técnicas del ácido peryódico de Schiff (P.A.S.), de Verhoeff para fibras elásticas, azul de toluidina a pH 6, Von Kosa y Peerls.

Resultados

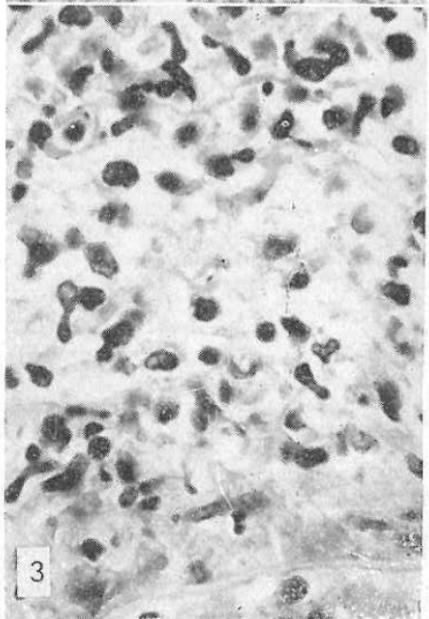
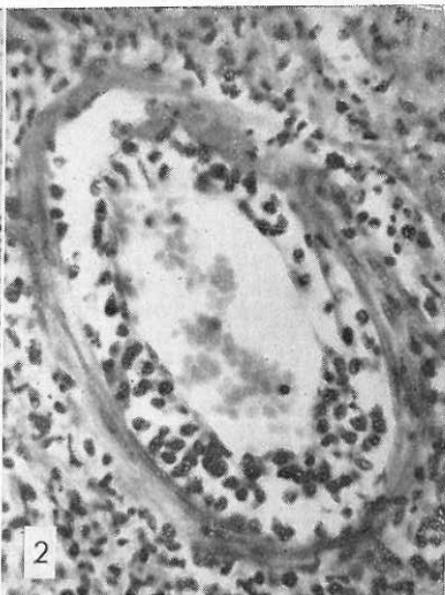
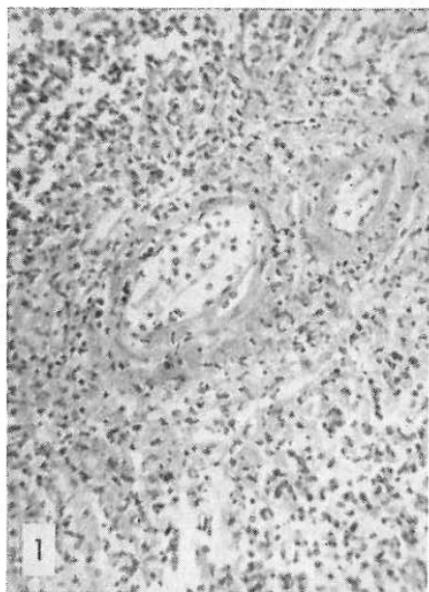
De los 38 casos de meningitis tuberculosa, 12 presentaron alteraciones vasculares con participación de la lámina elástica interna y de éstos, cuatro se acompañaron de lesiones isquémicas, principalmente de núcleos grises basales y un caso se asoció, además, a infarto isquémico cerebeloso. Las lesiones vasculares variaron en intensidad y en su evolución, aún en un mismo caso; mientras que algunos vasos mostraron la endarteritis obliterante clásica, otros mostraban imágenes de panarteritis necrosante. Las imágenes iniciales consistieron en extensión del proceso inflamatorio crónico de las meninges hacia las paredes vasculares, al afectar la adventicia, los *vasa vasorum* se vieron involucrados con colapso total de algunos de ellos; rápidamente alcanza la túnica media disociando a sus elementos estructurales (fig. 1), la íntima está simultánea o secundariamente comprometida, localizándose los elementos inflamatorios entre el endotelio y la lámina elástica interna (fig. 2). Otras veces la participación es tan extensa que bien puede catalogarse

Cuadro 1 Degeneración de la lámina elástica interna en la meningitis tuberculosa

Entidad nosológica	No. de casos estudiados
Meningitis tuberculosa	38
Tuberculosis pulmonar	22
Granuloma por micosis diversas	9
Granuloma a cuerpo extraño	2
Reacción granulomatosa inespecífica	2
Lupus eritematoso disseminado	10
Esclerodermia	5
Dermatomiositis	3
Tabes dorsal	1
Total de casos	92

como una panarteritis (fig. 3). Consecutivamente, el infiltrado inflamatorio subendotelial se organiza, provocando una hiperplasia fibrosa de la íntima que lleva a la oclusión parcial de la luz vascular. En este momento la nutrición de los elementos de las tunicas vasculares se encuentra seriamente comprometida y tiene como resultado la necrosis panarterial. A estas manifestaciones clásicas del daño arterial se superponen aquellas producidas en la lámina elástica interna, las cuales sólo son descubiertas con el empleo de las técnicas específicas y el estudio intencionado.

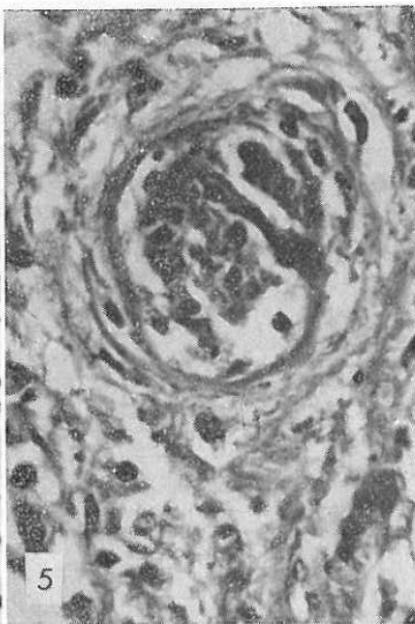
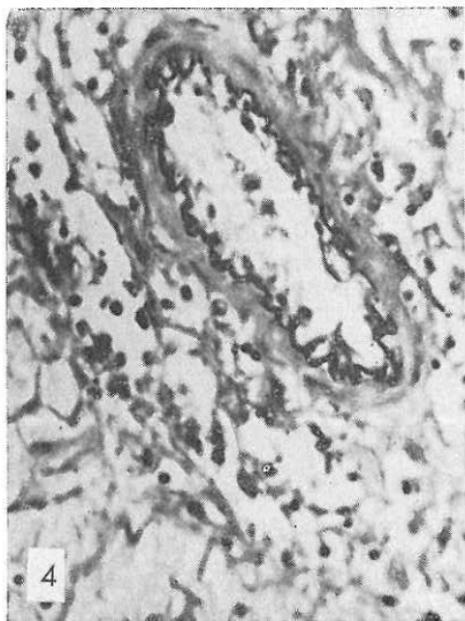
En los estadios más tempranos del daño arterial, cuando el proceso inflamatorio aún está confinado a las tunicas media y adventicia o con pobre participación de la íntima, con la técnica de hematoxilina y eosina la lámina elástica interna se observa heterogénea, con áreas de mayor densidad tintorial y engrosada. Con las técnicas de impregnaciones metálicas se revela un indicio de fenestración (fig. 4). Posteriormente, la lámina elás-



1 Arterias involucradas en el proceso leptomeníngeo. Obsérvese la infiltración del proceso inflamatorio predominantemente en la adventicia y en la media, aunque existe participación de la íntima. (H-E X 60)

2 Arteria subaracnoidea. El proceso inflamatorio se ha extendido de la periferia a la íntima disminuyendo la luz. Nótese células inflamatorias en la adventicia, que la desorganizan totalmente y se insinúan en la media. Difícilmente se distingue la L.E.I. (H-E X 100)

3 Pared arterial de un vaso involucrado en el proceso inflamatorio. Hacia abajo se nota la L.E.I., más al fondo la íntima con células inflamatorias mononucleares. Hacia arriba, correspondiendo a la casi totalidad de la micrografía la túnica media invadida por el proceso inflamatorio. (H-E X 400)

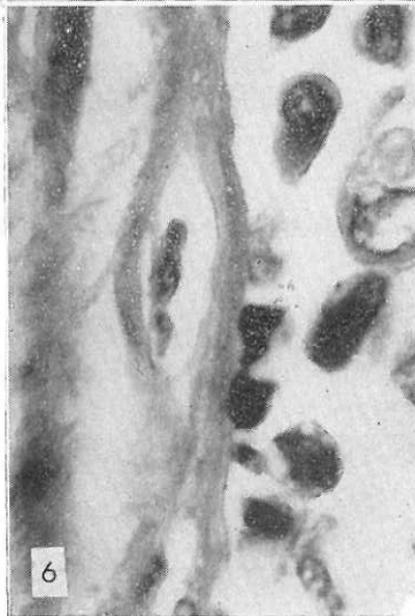


tica interna acentúa su basofilia irregular, la fenestración se hace más conspicua y se inicia la laminación (fig. 5). En las arteriolas, las alteraciones son más súbitas, con depósito de un material grumoso basófilo, argentófilo, irregularmente distribuido y que es negativo a las técnicas de Von Kosa y Peerls (fig. 6). En los

4 Arteria leptomenígea que muestra claramente las lesiones incipientes de la lámina elástica interna descritas en el texto. (Verhoeff X 60)

5 Arteriola subaracnoidea que muestra total desintegración de la L.E.I. y disociación de las fibras de sus túnicas por el proceso inflamatorio. (Verhoeff X 400)

6 Pared de una arteria intensamente involucrada en el proceso leptomenígeo. Se observan la lámina elástica interna con laminación intensa y células inflamatorias macrófágicas entre las láminas. (Verhoeff X 1000)





7 Pared arterial que muestra fragmentación de la L.E.I. con digestión de sus residuos por células fagocitarias. (Verhoeff X 400)

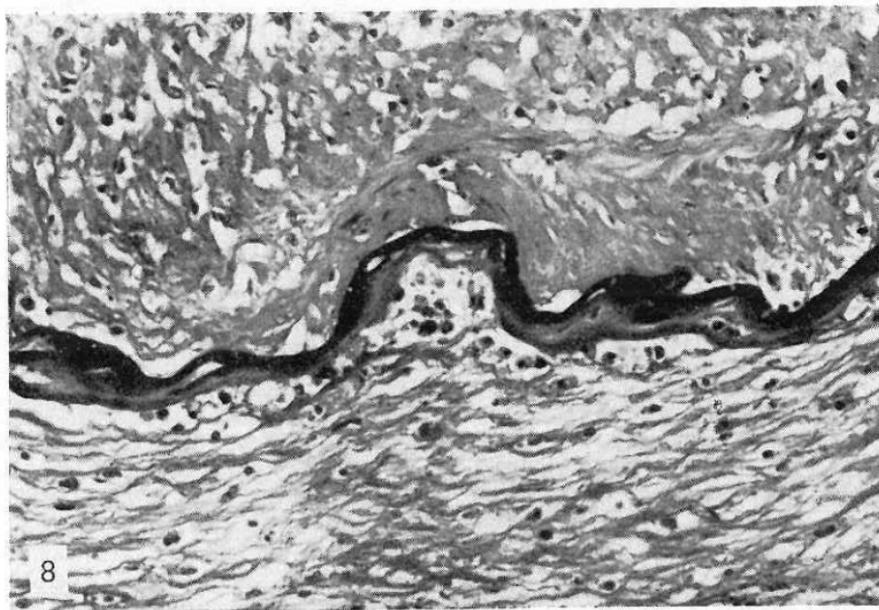
vasos arteriales de mayor calibre, que mostraron marcada hiperplasia de la íntima, la lámina elástica interna se encuentra más comprometida, con depósito de granulaciones basófilas que dan positiva la reacción a la técnica de Von Kosa; la fenestración es más evidente y se acompaña de la presencia de células histiocitarias confluentes a estos sitios. La laminación es obvia, llegando a mostrar 5 ó 6 capas y el infiltrado más intenso (fig. 7). En los sitios de la fragmentación de la lámina elástica interna no es raro encontrar histiocitos con restos de ella en su citoplasma (figs. 8 y 9), en ocasiones formando células gigantes multinucleadas.

Para tratar de llegar a una conclusión sobre el mecanismo evolutivo de las le-

siones vasculares, en especial de la lámina elástica interna, se efectuó un estudio comparado entre los casos ya mencionados en el cuadro 1. En la tabes dorsal, llamó la atención que además de la endarteritis de Heubner, se encontraron lesiones en la lámina elástica interna que se tradujeron por engrosamiento, fenestración y laminación incipiente (fig. 10). En los casos de tuberculosis pulmonar, las lesiones vasculares consistieron en hiperplasia de la íntima, proceso inflamatorio de la pared vascular con indemnidad de la lámina elástica interna. Tampoco se encontró afectada en el granuloma a cuerpo extraño, no obstante la marcada hiperplasia de la íntima observada. En las lesiones granulomatosas producidas por micosis de diferentes tipos no se encontraron lesiones vasculares. En dos casos de reacción inflamatoria crónica inespecífica, la lesión vascular inflamatoria fue predominantemente periférica. En los casos de esclerodermia y dermatomiositis, las lesiones estuvieron circunscritas a la media y fueron del tipo de la necrosis fibrinoide, degeneración hialina y en grado discreto, fibrosis de la íntima. En el lupus eritematoso disseminado, las lesiones principales se localizaron en la íntima, acompañándose de intensa hiperplasia, fenestración, degeneración y laminación de la lámina elástica interna, comparables en cierto grado a las encontradas en la leptomeningitis tuberculosa. La media en algunos vasos exhibía hialinización y necrosis fibrinoide de la túnica media, en las arterias arciformes del riñón.

Discusión y conclusiones

Existe gran diversidad de términos para designar la localización meningoencefálica de la infección tuberculosa. Algunos

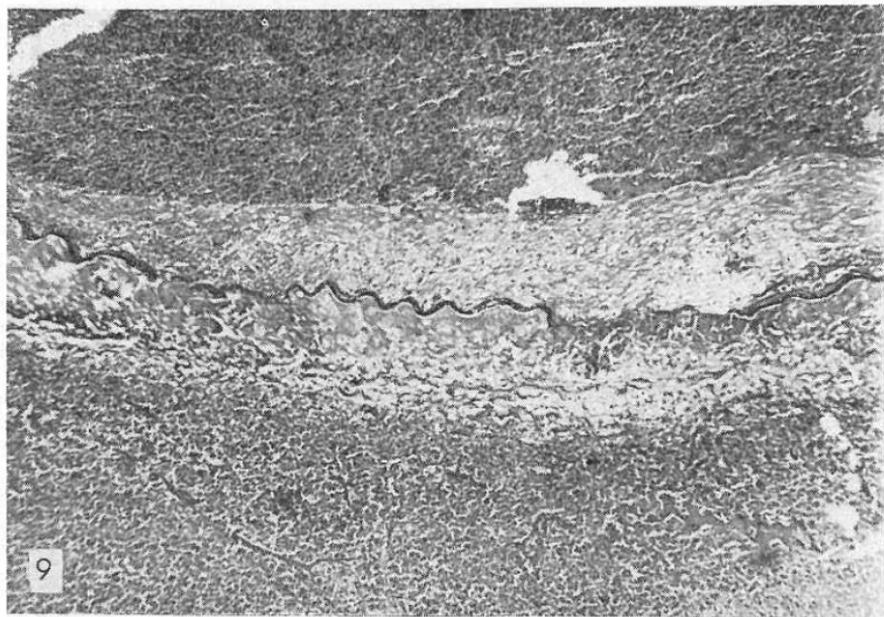


prefieren designarla como leptomeningitis tuberculosa,³ mientras que otros la llaman meningitis tuberculosa^{8, 9} y algunos otros emplean el término de meningoencefalitis tuberculosa^{1, 10} aludiendo a los cambios parenquimatosos observados. En términos generales, esta terminología es válida en nuestro concepto, cuando existe infiltrado de mononucleares en el espacio de Virchow-Robin, diseminación del proceso leptomeníngeo por esta vía formando tuberculomas, participación importante del parénquima contiguo, manifestada por la aparición de astrocitos ameboides (gemistocitos), proliferación y movilización glial, cambios sugestivos de la presencia de edema o desmielinización, corroborada esta última por el empleo de técnicas especiales; además de las lesiones neuronales difusas que podrían no tener

8 Pared arterial que muestra una intensa fibrosis de la íntima (*arriba*), laminación y heterogeneidad de la L.E.I., con linfocitos, células plasmáticas y fagocitos en íntimo contacto con la lámina elástica interna en proceso de degeneración. (Verhoeff X 400)

una correlación precisa con el proceso inflamatorio y sí con la isquemia consecutiva a la participación vascular y que como es sabido, también se acompaña de la presencia de manguitos linfoplasmatócitarios en el espacio de Virchow-Robin.

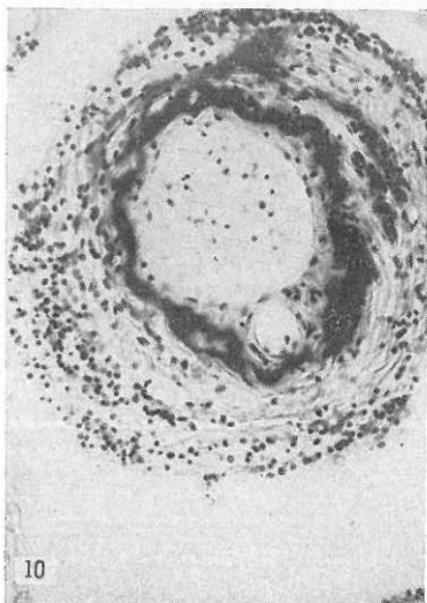
Las alteraciones vasculares descritas clásicamente corresponden al tipo descrito como panarteritis. El comienzo del proceso inflamatorio se inicia en la periferia y se extiende hacia las capas más profundas,^{2, 4-6} diseminación centripeta, llegando hasta la hiperplasia fibrosa de la íntima en los estadios más avanzados.



9 Detalle de la pared de una arteria subaracnoidea que muestra (*arriba*), un trombo reciente en su luz, fibrosis de la íntima con despulimiento endotelial, laminación, fenestración y fragmentación de la L.E.I. e invasión del proceso inflamatorio en la túnica media y adventicia. *Abajo* el proceso leptomeníngeo. (Verhoeff X 100)

La hiperplasia de la íntima y la participación de los *vasa vasorum* en el proceso inflamatorio plantean un estado conflictivo en la nutrición de las túnicas arteriales, que cuando es muy importante llega a la necrosis. Otras veces sólo origina cambios degenerativos en la lámina elástica interna que se caracterizan por alteraciones tintoriales zonales (basofilia), pérdida de la homogeneidad, que evoluciona a la laminación, fragmentación y digestión de los residuos por macrófagos, que llegan a formar células gigantes a cuerpo extraño. Estos cambios habían sido

descritos previamente por Budzilovich y col.⁵ como angítis granulomatosa. Posteriormente Rosnowski⁶ los relacionó con el proceso inflamatorio tuberculoso e hizo especial hincapié en la reduplicación de la lámina elástica interna con degeneración de la misma y aparición de la lámina elástica interna secundaria. El mismo autor opina que la degeneración de la lámina elástica interna primaria se caracteriza por la mineralización con sales de calcio y hierro que evoluciona a la desintegración y digestión de sus fragmentos por las células gigantes multinucleadas y compara los cuerpos de digestión con los cuerpos conchoides de Schauman y sugiere como explicación a tales cambios la pérdida de la elasticidad de la pared arterial. Consideramos que estas alteraciones son debidas principalmente a la



10 Arteria subaracnoidea de pequeño calibre en un caso de tabes dorsal, que muestra hiperplasia de la íntima, infiltración de las tunicas media y adventicia por células inflamatorias, células plasmáticas fundamentalmente y heterogeneidad de la L.E.I., laminación e indicios de fenestración. (Verhoeff X 200)

isquemia y no tienen relación con el tratamiento antifímico irregular y prolongado como lo atribuyó Gupta ⁷ en la lesión descrita por él como "elastosis mineralizante". El hecho de encontrar estas alteraciones de la lámina elástica interna en las biopsias de riñón en el lupus eritematoso permite excluir la especificidad para una reacción hiperinmune al proceso fímico, pero no así un daño tisular por una reacción antígeno anticuerpo desconocida. Un dato en favor de esta hipótesis lo brinda el hecho de encontrar alteraciones similares en la ligadura experimental de las

arterias en los conejos,¹³ lo que sugiere más bien un efecto mecánico o isquémico.

Por otra parte, las lesiones guardan cierta similitud con las descritas en la calcificación arterial infantil,¹¹ en la elastosis mineralizante,⁷ en la lesión arterial experimental producida por agentes bloqueadores del sistema reticuloendotelial,¹² en la ligadura arterial experimental en los conejos,¹³ en la neurolúes, la aterosclerosis, la arteritis de la temporal y otras más descritas en la literatura, todas de etiología muy diversa o quizá con la base común de la isquemia.

REFERENCIAS

1. González Almaraz, G., y Mora Tiscareño, A.: *Meningoencefalitis tuberculosa (presentación de dos casos)*. Rev. Fac. Med. Méx. 13:199, 1970.
2. Greenfield, G. J.: *Neuropathology*, 2a. ed. Greenfield, G. J. (Ed.). Baltimore, Williams & Wilkins Co. 1967, p. 151 y 166.
3. Olvera, R. J. E.; Rabiela, C. M. T.; Altamirano, D. M.; Alvarado, A. F., y García, M. E.: *Alteraciones vasculares y pwenquimatosas en 60 casos de leptomeningitis tuberculosa*. Patología 8:257, 1970.
4. Woollman, D. H. M., y Millam, W. J.: *Pathology of the nervous system*. Minkler, J. (Ed.). Nueva York, McGraw-Hill. 1971, vol. 1, p. 486.
5. Budzilovich, G. N.; Feigin, I., y Siegel, H.: *Granulomatous angiitis of the nervous system*. Arch. Path. 76:250, 1963.
6. Rosnowski, A.: *Degeneration and giant-cell digestion of the elastic membrane (of the blood vessels of the cerebral pia mater in tuberculous inflammation)*. Acta Med. Pol. 6: 137, 1965.
7. Gupta, I. M.: *Mineralising elastosis in blood vessels in resected lungs from patients undergoing prolonged chemotherapy*. J. Path. Bact. 83:13, 1962.
8. D'Cruz, A. I., y Dandekar, C. A.: *Tuberculous meningitis in pregnant and puerperal woman*. Obst. Gyn. 31:775, 1968.
9. Grumbach, R.: *Evolution anatomique de la méningitis tuberculose*. Sem. Hôp. Paris 42: 237, 1966.
10. Domínguez, H. O., y García, F. S.: *Comunicación preliminar sobre el empleo de enzimas proteolíticas por vía intratecal en la meningoencefalitis tuberculosa*. Medicina 98:61, 1968.

LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

desea comprar ejemplares en buen estado de **Gaceta Médica de México**, volumen 100, números 6 (junio) y 7 (julio) de 1970. Se pagarán \$ 25.00 por ejemplar. Las personas interesadas podrán acudir, en horas hábiles, a la Secretaría de la Corporación, Bloque B, Unidad de Congresos, Centro Médico Nacional, Ave. Cuauhtémoc No. 330.