

DEL

COLEGIO DE MÉDICOS

DE MADRID

DIRECCIÓN EN JEFE DE LA REDACCIÓN,

LA JUNTA DIRECTIVA DE LA SECCIÓN DE PUBLICACIONES

Sr. D. Nicolás Rodríguez Abaytúa,
Presidente.Sr. D. Eduardo Toledo y Toledo, Se-
cretario.Sr. D. Baltasar Hernández Briz, Vice-
presidente.Sr. D. Bernabé Malo y Écija, Vice-
secretario.

TOMO I.—AÑO DE 1896

MADRID

Imp., Fund. y Fab. de tintas de los Hijos de J. A. García,

CALLE DE CAMPOMANES, NÚM. 6.

1896

LAS DEFENSAS ORGÁNICAS EN EL EPITELIOMA Y CARCINOMA

Cualquiera que sea la etiología y patogenia del carcinoma y epiteloma, y sin prejuzgar el resultado de la contienda entablada estos últimos años entre los partidarios de la teoría parasitaria (Malassez, Thoma, Liegenbeck, Russel, Sjöhring, Clarke, Soudakiewitch, Foa, Korofneff y Kurloff, etc.), y los mantenedores de teorías histogénicas (Klebs, Hansenmann, Schleich, Ribbert, y casi todos los antiguos patólogos, como Cornil, Virchow, Ziegler, etc.), una cosa nos parece plenamente demostrada: que el organismo reacciona enfrente de las masas epiteliales invasoras, poniendo en ejercicio los mecanismos generales defensivos contra las infecciones.

Claro es que semejantes defensas, por lo que respecta á los tumores, son casi siempre ineficaces, cuando no contraproducentes; pero su estudio no deja por eso de tener interés excepcional, puesto que si llegáramos á esclarecer el mecanismo del proceso reaccional del organismo, el arte médico habría hallado un principio sobre que fundar sus experiencias terapéuticas; encontrar sustancias capaces de exaltar la intensidad de dichos procesos defensivos, para que, en la lucha entablada entre los epitelios insurgentes y el organismo, la victoria se incline á favor de éste.

En tres partes dividiremos el presente estudio: en la primera, que forma el objeto de este artículo, examinaremos las células emigrantes del carcinoma y epiteloma, y expondremos su probable acción sobre los nidos epiteliales; en la segunda nos ocuparemos de las formaciones epitelicas y de sus múltiples degeneraciones; y en la tercera hablaremos del estroma, cerrando nuestro trabajo con la crítica de las hipótesis histogénicas relativas á las neoplasias epiteliales.

Células emigrantes del epiteloma.—En el estroma de este tumor, así como en las masas epiteliales, obsérvanse tres variedades de células emigrantes: *linfocitos*, *células de protoplasma cromófilo* y *corpúsculos de Ehrlich* ó *Mastzellen*.

Linfocitos.—Son corpúsculos pequeñísimos de forma esférica ó irregularmente poliédrica, y provistos de un núcleo esferoidal, cuya cro-

matina reticulada atrae vivamente el carmín y las anilinas básicas; impregnado por la mezcla de Biondi, este núcleo adquiere un vivísimo color verde, signo, si no seguro, muy probable de su naturaleza leucocítica. En torno del núcleo yace delgadísima capa de protoplasma jamás estirado en expansiones. Ciertos linfocitos exhiben un núcleo provisto de una red cromática más pálida, es decir, menos intensamente colorable por las anilinas. Semejantes corpúsculos son también los primeros que pierden el color cuando se fuerza la decoloración, tras de la impregnación por la safranina ó fionina, etc. Para distinguirlos, llamaremos á la primera variedad *linfocitos oscuros*, y á la segunda *linfocitos pálidos*.

Los *linfocitos oscuros* constituyen el principal contingente de esos acúmulos de pequeñas células, yacentes entre los paquetes del tejido conectivo, y descritos por todos los autores. La interpretación que los histólogos han dado de semejantes acúmulos celulares es muy varia: quiénes los han tomado por elementos embrionarios mesodérmicos destinados á construir el estroma; quiénes los han considerado como corpúsculos jóvenes de origen mesodérmico, á cuyas expensas, y por un acto de metaplasia, se formarían los cordones epiteliales. Yo mismo profesé la primera opinión; mas actualmente, después de haber practicado un atento examen de dichos elementos con fuertes objetivos ($\frac{1}{40}$ ó $\frac{1}{60}$ de Zeiss), me he convencido plenamente de que se trata de leucocitos sanguíneos mononucleados (los linfocitos) emigrados de los vasos.

En favor de esta opinión, hablan también los hechos siguientes: 1.º, entre tales corpúsculos y las células estrelladas del tejido conectivo del estroma (células ricas en protoplasma y provistas de un grueso núcleo sumamente pobre en cromatina), no existen transiciones; 2.º, dichos elementos gozan de virtud emigratoria, pues se les halla, no sólo en todo el espesor del estroma, sino en los intersticios del epitelio y hasta en el protoplasma de corpúsculos epiteliales; 3.º, semejantes elementos abundan en las inmediaciones de los vasos y en el interior de éstos.

¿A qué causas obedece esta enorme emigración de linfocitos, casi característica del epiteloma, cuando es sabido que en las flegmasias se extravasan casi exclusivamente los leucocitos grandes, que son, después de todo, los más abundantes? Provisoriamente, y en tanto hallamos una contestación más satisfactoria, podemos suponer que los nódulos epiteliales del tumor segregan una sustancia especial, que atrae, por vía de quimiotaxis, á los linfocitos con mayor fuerza que á todas las demás células emigrantes.

Células de protoplasma cromófilo.—Suelen ser escasas en el estroma epi-

teliomatoso, y viven esparcidas acá y allá, dentro de las focos de infiltración; sin embargo, á veces son bastante numerosas y tienden á constituir acúmulos.

Caracterizan estos corpúsculos por presentar un núcleo esférico, rico en cromatina y colorable de verde intenso por la mezcla de Biondi-Hindenhain; un protoplasma finamente granuloso que se impregna en rojo por este reactivo y en violeta pálido por la tionina, y una ó varias vacuolas de gran tamaño, situadas en el centro corpuscular. Es de notar que el núcleo yace casi siempre excéntrico. Tales elementos no se ven jamás en vías de segmentación, ni se enlazan nunca por transiciones suaves con las células conectivas ó con los demás corpúsculos emigrantes; por lo cual, y por las grandes analogías que tienen con los leucocitos mononucleados de abundante protoplasma, nos inclinamos á identificarlos con éstos. Hagamos constar que los corpúsculos de protoplasma cromófilo son muy numerosos en las neoplasias sífilíticas y no faltan nunca en los nódulos tuberculosos y muermosos.

Células de Ehrlich ó células cebadas.—Bien estudiadas en las afecciones cutáneas por Unna (1) que las ha teñido por un procedimiento especial (acción de azul metileno policrómico y decoloración en ácidos) y cuidadosamente descritas en las infecciones por Jadasson y Marschalko (2), constituyen un factor absolutamente constante del epiteloma, al cual acompañan hasta en sus metastasis ganglionares y viscerales.

Estos corpúsculos se reconocen, como es sabido, por presentar en su protoplasma un gran número de esférulas brillantes, intensamente colorables por la zafranina, azul de metileno, y otras anilinas básicas, refractarias al carmin y corloes ácidos, y ávidas sobre todo de la tionina, que, como han confirmado Jadasson y Marschalko, tiene la propiedad de colorarlas en rojo heliotropo (la tionina tiñe de azul los núcleos). Por lo demás, el protoplasma de estas células es abundantísimo, y en su espesor se encierra un núcleo pequeño (la mitad más pequeño que el de los corpúsculos conjuntivos), ordinariamente esférico y no muy rico en eromatina.

Bajo dos formas se presentan en el epiteloma las células de Ehrlich: esféricas ó en reposo, é irregulares ó en curso de emigración.

La *forma esférica* ó de reposo domina en los parajes profundos del estroma, lejos de las masas epiteliales. En ella los gránulos son abundantes y gruesos, y apenas dejan ver el núcleo. A veces, en torno del

protoplasma y en plena sustancia conjuntiva, se dibuja un elegante limbo ó corona, cuyo color rosáceo (por la tionina) se desvanece suavemente á cierta distancia de la célula. Este limbo, que llamaremos *atmósfera secretoria*, ha sido primeramente mencionado por Lavdowsky (1) en las células de Ehrlich de la rana; en el hombre adquiere gran espesor, y se observa, sobre todo, cuando las células parecen haber permanecido mucho tiempo en reposo. Las atmósferas secretorias más bellas y espesas, hémoslas hallado en los mixomas nasales, en los miomas uterinos y en los condilomas sífilíticos. Recientemente los hemos observado también en nódulos muermosos del conejillo de Indias; pero en éstos el limbo se presentaba mucho más delgado.

La *forma irregular* (fusiforme, estrellada, etc.) de las células de Ehrlich es comunísima en los alrededores de las masas epitelicas, y sobre todo en las juntas separatorias de los elementos malpighianos por las cuales se escurren algunas *Mastzellen* hasta la vecindad de los globos. A medida que, merced á sus movimientos amiboides, avanzan por el epitelio, descargan sus granitos, disolviéndolos en el plasma intersticial.

¿Qué significación tienen las *Mastzellen*? ¿Son leucocitos emigrados ó alguna variedad de corpúsculos conjuntivos? Marschalko, entre otros, ha intentado demostrar que, en ciertas infecciones, las células de Ehrlich provienen de la sangre en la cual están representadas por leucocitos especiales.

Por nuestra parte, no hemos podido confirmar semejante procedencia, y aunque nuestros estudios no son suficientes para resolver esta cuestión, los siguientes hechos hablan más bien en favor de un origen conjuntivo: 1.º, jamás hemos logrado percibir *Mastzellen* en los capilares de los tumores en que dichas células se mostraban muy abundantes; 2.º, á veces, semejantes corpúsculos muestran un núcleo en forma de doble bola, como si se iniciara un acto de partición directa; 3.º, no es raro ver dos *Mastzellen* en íntimo contacto y con señales de reciente segmentación, etc. En suma: estimamos probable que las células de Ehrlich representan una variedad de corpúsculos conectivos, dotada de contractilidad amiboide y de sensibilidad quimiotáctica positiva, tanto respecto de las bacterias como de las formaciones epiteliales.

Otra observación, para terminar con estos elementos: los granos basiófilos no ofrecen en todas las células el mismo espesor, ni son

(1) Unna: Die specifische Färbung des Mastzellen Korkung. (Monatsh. f. prak. Dermatol. Bd. XIV, 1894.)

(2) Marschalko: Ueber die sogemanten Plasmazellen etc. (Arch. f. Dermat. u. Syphil.). Bd. XXX, 1895.

(1) Lavdowsky: Zur Methodik der Methyblaufärbung, etc. (Zeitschrift. f. wissensch. Mikroskopie, etc. Bd. XII, 1895.)

igualmente abundantes. Hay *Mastzellen* provistas de gruesas y numerosas granulaciones; pero se observan también otras que sólo encierran raros y finísimos granitos. Si enlazamos este hecho en el de la presencia de atmósferas secretorias, más atrás expuesto, nos veremos inclinados á admitir en las células de Ehrlich, como en los corpúsculos glandulares, dos fases ó estados funcionales: *estado de secreción*, durante el cual los granitos se engruesan y aumentan en número; y *estado de excreción*, en el cual el protoplasma expulsa el fermento elaborado. Pero como las granulaciones no son expulsadas (de ello nos hemos cerciorado bien, observando cortes en los cuales las citadas células no habían sufrido traumatismos) debemos admitir que la eliminación tiene lugar por disolución paulatina de las granulaciones. Así se engendran las atmósferas secretorias que alteran, en una extensión variable, la composición química del plasma linfático.

Dado que en las infecciones, así como en los tumores malignos y de rápido crecimiento, no faltan jamás las células de Ehrlich, no puede menos de sospecharse que la materia basiófica mencionada debe desempeñar algún oficio importante. Este oficio, si ha de estimarse congruente á la defensa orgánica, no puede ser ni suministrar alimento á los epitelios patológicos, ni abonar el terreno para la más fácil colonización de los microbios. Se ha imaginado por Kantaek, Hankin, Buchner, Dienys, y hasta por el mismo Metchnikoff, que los leucocitos segregan materias bactericidas, susceptibles de atenuar y aun de destruir los microbios durante la infección ó de provocar en el organismo el estado refractario natural; pero nadie ha podido probar de manera inconcusa la existencia de esta secreción (*alexinas* de Buchner), ni siquiera que los leucocitos polinucleados y los linfocitos sean capaces de alguna actividad secretoria. La idea, sin embargo, es fecunda, y costaría mucho menos esfuerzo aceptarla si la aplicáramos, no á los leucocitos polinucleados ó grandes, sino á las *células cebadas* de Ehrlich, de las cuales sabemos siquiera, de manera positiva, que elaboran sustancias solubles en los plasmas de los tumores y granulomas infecciosos. Acaso estas sustancias tengan por objeto impedir ó suspender la vegetación de los focos epiteliales. Sea de ello lo que quiera, el hecho del derrame de la materia basiófila en pleno protoplasma epitelial, hemos podido comprobarlo muchas veces, mediante la coloración por la tionina, en algunos nidos cancerosos infiltrados de *Mastzellen*.

Leucocitos grandes de núcleo abollonado ó múltiple.—No faltan jamás en el epiteloma, y se reconocen facilísimamente por la forma del núcleo, por la intensa coloración que adquiere la cromatina de éste en presencia de las anilinas básicas y por la abundancia del protoplasma incoloro. Por lo demás, la presencia de estos leucocitos en el estroma

del cancroide, así como su fácil penetración en el espesor de los corpúsculos epiteliales, son hechos bien conocidos por los anatómopatólogos. Es indudable, como han reconocido muchos autores, que algunas de las especies de parásitos del epiteloma, descritas en estos últimos años, no son otra cosa que leucocitos mono ó polinucleados, penetrados en el interior de las células epitelicas, y modificados por procesos degenerativos.

Acción nociva de los leucocitos sobre las masas epiteliales.—No hay que pensar en procesos fagocitarios; el corpúsculo epitelial es demasiado grande para ser englobado por leucocitos. Pero el glóbulo blanco no cesa por eso en su empresa; cambia de táctica solamente. No pudiendo engullir la célula, rompe su membrana, desgarrar el protoplasma y acarrea la muerte del corpúsculo epitelial. Excusado es decir que no se trata aquí de un fenómeno de *citofagia* (1), interpretación dada muy á la ligera por ciertos autores; pues salta á la vista la imposibilidad de que un corpúsculo del cuerpo de Malpigió de la piel ó del epiteloma, incapaz de contractilidad amiboide, y estrechamente atado además á sus compañeros por filamentos comunicantes, se consagre á la caza de leucocitos. La penetración de los glóbulos blancos en el protoplasma epitelial, es un acto análogo al que dichos corpúsculos realizan al emigrar de los capilares; podriase denominar acción ó propiedad *traumacitósica* ó *traumacitida*. Una vez instalado en el espesor de la célula, el glóbulo blanco se torna esférico, y no tarda en morir, sufriendo una degeneración hialina particular. Por su parte, la célula herida retira su protoplasma de la inmediación del leucocito, dirige el núcleo á la periferia, y acaba por sucumbir á los efectos de una keratosis prematura. En algunas células pueden penetrar dos y más leucocitos; y no es raro advertir en medio de los corpúsculos medio destrozados y reblandecidos de un cordón epitelial, verdaderos quistes de glóbulos blancos. En el epiteloma de la matriz, y en el de otros órganos profundos, es común encontrar nódulos epiteliales casi totalmente destruidos por la presencia de un acúmulo considerable de elementos emigrantes; la destrucción comienza por el centro, y acaba por la periferia del nido epitelial.

Pero donde nos parece difícil excluir una acción letal de los leucocitos, es en la formación de los globos. Estas masas de keratina no se engendran jamás sino en torno de un leucocito emigrado é intracelular. Examinense cuidadosamente los comienzos de todo globo, y

(1) Klebs, Nikiferoif y Ballance suponen que los leucocitos intracelulares que se observan en las neoformaciones tienen por objeto la alimentación de los corpúsculos que las contienen, opinión que pugna con el hecho de que á menudo los llamados citofagos aparecen con señales de degeneración.

no dejaremos nunca de sorprender, en el mismo foco de la transformación kerática, ya un leucocito mono ó polinucleado, ya un grupo de leucocitos. En fases ulteriores, advertiremos cómo se disponen en líneas concéntricas al glóbulo emigrante los corpúsculos epiteliales inmediatos, los cuales se convierten rápidamente en láminas de materia córnea.

Esta inducción kerática de los leucocitos es un fenómeno positivo, y no una interpretación hipotética, basada en meras coincidencias. A menudo, se observan gruesos cordones epiteliales, cuyos elementos centrales tienen sobrada sazón, por su antigüedad, para alcanzar la metamorfosis córnea, y sin embargo, ésta no se inicia ni aparecen los globos característicos. En cambio, en otros parajes ó en otros canceroides, en los cuales los cordones son delgados, y jóvenes por tanto sus elementos, véanse numerosos globos pequeños é incipientes, que apenas dejan en torno residuo epitelial para ulteriores vegetaciones. En fin, casos hay en que el globo se inicia en una zona marginal, es decir, en torno de una célula epitelial con inclusiones leucocíticas, colocada casi frontera del tejido conectivo. Estos fenómenos (cuya diversidad depende acaso de la variable actividad diapedésica y traumática de los corpúsculos blancos en los distintos sujetos) se explican satisfactoriamente, admitiendo que todo leucocito intracelular degenerado ó acaso muerto, además de adquirir notable consistencia, pone en libertad substancias que anticipan, en virtud de un mecanismo desconocido, la keratosis del epitelio. En cuanto á la forma esférica del globo, debe atribuirse á la redondez y dureza del leucocito, y, sobre todo, á la circunstancia de que la materia keratígena derramada por éste, se extiende por igual en todas direcciones.

El resultado de la keratinización prematura es relativamente benéfico para el organismo: las células córneas son incapaces de proliferar y los cordones llenos de globos no tardan en atrofiarse. En la variedad de epiteloma perlado, así como en el *Ulcus rodens* de la cara, puede suspenderse en muchos puntos la vegetación del tumor, elaborándose tejido fibroso cicatricial que ahoga los restos epiteliales alterados. Empero en la mayor parte de los casos el ataque leucocítico se efectúa de modo incompleto, y, á despecho de las reacciones orgánicas de todo género, las masas epiteliales crecen hacia lo profundo.

En suma; en el canceroide y epiteloma de las mucosas, el organismo se defiende de varias maneras: primera, llevando al epitelio células emigrantes cuyas secreciones paraliceen quizás la proliferación (células de Ehrlich); segunda, lesionando mecánicamente los corpúsculos epiteliales (traumacitosis); tercera, constituyendo quistes leucocíticos intraepiteliales que necrosan zonas considerables de los cordones; cuar-

ta, induciendo la degeneración kerática prematura de éstos. En estos tres últimos procesos, los agentes principales son los leucocitos mononucleados (linfocitos) y los de núcleo arrosariado.

Carcinoma.—Son aplicables á este tumor casi todos los datos que acabados de exponer, salvo la ausencia de proceso de keratinización y la construcción de globos.

El estroma del carcinoma contiene, pues, linfocitos, células de protoplasma cromófilo, leucocitos polinucleados y de núcleo abollonado y corpúsculos de Ehrlich.

Una diferencia separa, sin embargo, el estroma carcinomatoso de el del epiteloma. En aquél, las células emigrantes son relativamente escasas (particularmente en el escirro), y además, los leucocitos más comunes pertenecen á la variedad de protoplasma cromófilo.

En los carcinomas que poseen un estroma sólido y abundante los corpúsculos de Ehrlich adoptan la forma esférica y ostentan á menudo atmósferas secretorias. En la variedad encefaloidea, dichos elementos gozan de gran actividad amiboide, se acumulan á veces en torno de los nidos epiteliales, y aun llegan á penetrar en el interior de éstos. La traumacitosis corre á cargo de los leucocitos mono y polinucleados, y en ciertos carcinomas es sumamente activa. También se ven á menudo quistes leucocíticos y reblandecimientos y necrosis consecutivas del epitelio.

¿Á qué causas debemos atribuir esta invasión tan constante de las masas epiteliales por leucocitos y células de Ehrlich? No cabe invocar aquí la acción atractiva de sustancias quísmiáticas de elaboración microbiana, pues dicho fenómeno tiene lugar, tanto en los carcinomas profundos, como en los superficiales, y sólo en éstos se hallan, y en contadísimos casos, microbios safrófitos.

En nuestro sentir, todo epitelio normal ó patológico, por el mero hecho de su nutrición, elimina en el plasma linfático ambiente sustancias solubles que actúan, por quimiotaxis positiva, tanto sobre los leucocitos como sobre los corpúsculos de Ehrlich. Si la formación epitelial es delgada, como sucede en estado normal, la sustancia-reclamo entretiene una diapedesis constante aunque débil, diapedesis que da cuenta de la existencia normal de corpúsculos emigrantes en el espesor de todos los epitelios: si las masas epiteliales son robustas y han logrado penetrar en el dermis (extendiendo, por tanto, su radio de influencia puesto que amplían su superficie de eliminación), la sustancia-reclamo se produce en abundancia, y la diapedesis y atracción de leucocitos llega al máximo. Según cual sea la especie de materia eliminada por el tumor, dominarían en el estroma tales ó cuales células emigrantes.

La doctrina que acabamos de exponer, puede explicar los resul-

tados relativamente favorables que Emmerich y otros han obtenido en el tratamiento del carcinoma y epiteloma, á favor de las toxinas del microbio erisipelatoso ó de las antitoxinas estreptocóquicas. Tales sustancias obran quizás, aparte su acción general, estimulando localmente la diapedesis y exaltando la exudación plasmática que la acompaña. También cabría explicar de este modo los lisonjeros, aunque transitorios, resultados conseguidos por Richet y Hericourt, en sus ensayos recientes de seroterapia cancerosa.

En resumen, y como colorario práctico de nuestros estudios, hagamos constar que, hoy por hoy, abstracción hecha de la intervención quirúrgica, que por ciega y macroscópica es á menudo ineficaz, no se vislumbra más que un solo camino para ayudar al organismo en sus luchas contra la infección epitelial: la inyección local de sustancias capaces de aumentar, por acción sobre los órganos hematopoyéticos, la producción de leucocitos, y de acrecentar, por influencia local, la afluencia de éstos en torno ó en el espesor de los nódulos epitelícos.

Enero de 1896.

S. RAMÓN CAJAL.