

MECANISMO INMUNOLOGICO
DE LA ENFERMEDAD HOMOLOGA

• TESIS RECEPCIONAL

• ESCUELA DE MEDICINA
UNAM

• 1963

1963-1

• CARLOS LARRALDE



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

- UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTONOMA
DE
MEXICO

- ESCUELA
DE
MEDICINA

- TESIS RECEPCIONAL

- MECANISMO INMUNOLOGICO DE LA ENFERMEDAD HOMOLOGA
estudio experimental

- CARLOS LARRALDE RANGEL

- MEXICO, D.F.

- 1963

ESTA TESIS FUE REALIZADA EN
LA UNIDAD DE PATOLOGIA DE LA
U.N.A.M. BAJO LA DIRECCION
DEL DR. RUY PEREZ TAMAYO .

• A MIS PADRES
Y HERMANOS

• AL DOCTOR
RUY PEREZ-TAMAYO

• A ROSALIA

PROLOGO

La presente tesis está constituida por tres experimentos realizados en la Unidad de Patología de la U.N.A.M.; los cuales forman parte de una serie de investigaciones dirigidas a explorar la posible existencia de un "factor circulante", en la hipersensibilidad retardada.

Se utilizó a la "Enfermedad Homóloga" como diseño experimental. Si bien ésta es una enfermedad exclusiva de animales de laboratorio, siempre inducida y nunca espontánea, constituye un valioso instrumento en el estudio de la actividad inmunológica responsable del rechazo de los homotrasplantes (1).

Hasta la actualidad sólo se ha logrado inducir enfermedad homóloga con células inmunocompetentes de un donador adulto, inyectadas "libres" (con acceso directo a los tejidos del receptor) por vía parenteral: intravenosa, intraperitoneal, y subcutánea. El receptor siempre es un animal de la misma especie que el donador, e incapacitado para rechazar al homoinjerto.

En el presente experimento se injerta al receptor con células -- linfoides incluidas en una cámara de difusión que impide el paso, en cualquier sentido, de células enteras y permite el de fraccio-

nes subcelulares y macromoléculas. En el caso de que el injerto lograce ejercer su acción a través de la membrana del miliporo, reforzaría la hipótesis de que en la inmunidad de trasplante participan, de manera importante, "factores humorales" además de -- los clásicos anticuerpos celulares.

ooo O ooo

En la elaboración de esta tesis han participado, en sus diferentes pasos, las siguientes personas: Dr. Roberto Kretschmer, Dr. Jack Frenkel, Srta. Isabel Ridaura, Srta. Carolina Correa, Dra. Irmgard Montfort, Srta. Esperanza Ruiz, Sr. Indalecio Balcázar, Dra. Cecilia Ridaura, Srta. Magdalena Ruiz y Dr. Arturo Espinoza.

Sin que el orden de exposición indique diferencias cualitativas y/o cuantitativas, agradezco a todos su ayuda y opinión determinantes de los aciertos que haya en la tesis, siendo los defectos de mi exclusiva responsabilidad.

LA ENFERMEDAD HOMÓLOCA

Introducción

La enfermedad homóloga se presenta cuando se inyectan células - inmunocompetentes de un donador adulto a un receptor homólogo - incapaz de reaccionar en contra de ellas.

Las circunstancias en que el receptor es incapaz de responder - a un homoinjerto de cualquier tipo y, en el caso particular, de células linfoides, son las siguientes:

- a) El receptor es inmunológicamente inmaduro (estado embrionario y/o primeros días de nacido); es decir, cuando el aparato formador de anticuerpos aún no ha aprendido a discriminar los antígenos "propios" de los "ajenos" (2,3,4,5).
- b) El receptor es inmunológicamente maduro pero contiene todos los antígenos del injerto. Este, en cambio, no posee todos los antígenos del huésped. Esta situación ocurre cuando el receptor es un híbrido F_1 (AB) de dos cepas "incestuosamente purificadas" (A y B) y recibe un injerto de la cepa A ó B. (6,7,8,9).
- c) El aparato inmunológico del receptor se encuentra artificialmente deprimido como efecto de una dosis letal de radiación X (10,11,12).

d) Injertando grandes dosis de células linfoides homólogas a un animal adulto sin condicionamiento previo (13,14).

En todas las condiciones anteriormente citadas, exceptuando la última, el receptor se encuentra incapacitado para reconocer como "ajenos" a los antígenos del injerto. Este, en cambio, posee la información para "desconocer" al huésped desde el punto de vista inmunológico. Najarian y Feldman (14) consideran que injertando grandes dosis de células linfoides, la actividad de éstas en contra del huésped determina, por exclusiva superioridad numérica, alteraciones más notables en el receptor que las suscitadas en el injerto por la acción del aparato inmunológico del huésped.

Si la enfermedad homóloga, como diseño experimental, admite variantes en cuanto al condicionamiento del receptor, las indicaciones para el injerto son más precisas.

El injerto utilizado necesariamente tiene que ser de células linfoides, preferentemente mononucleadas, recogidas del bazo y/o ganglios linfáticos (15,16). Sin embargo, Billingham y Silvers (17) han encontrado que la enfermedad es reproducible en pollos utilizando injertos de piel; atribuyen a las células linfoides "fijas" del tejido, las alteraciones del receptor.

Mecanismo

Se acepta que el mecanismo a través del cual el injerto lesiona al huésped es de tipo inmunológico, como lo sugieren los siguientes hechos experimentales:

- a) No es reproducible en animales genéticamente iguales o muy parecidos (18).
- b) Es producida exclusivamente por células cuya actividad sobresaliente es participar en la respuesta inmune; siendo el linfocito el más "competente" para inducir enfermedad homóloga (19, 20, 21).
- c) Cuando las células injertadas han sido expuestas previamente a los antígenos del receptor, la enfermedad causada es más grave y afecta una proporción mayor de animales problema. Esto ha sido comparado con un fenómeno del "segundo set" o respuesta anamnésica (14) y refleja un estado de sensibilización previa de las células implantadas.

Actualmente se reconocen dos mecanismos de agresión del injerto contra el huésped:

- a) humoral: uno de los signos más constantes de la enfermedad homóloga es la anemia grave que presentan los animales injertados; inicialmente se pensó fuese de tipo aplásico debido a sustitución de la médula ósea por células reticulares; pero Hitchison, Porter y Oliner han demostrado que la anemia es de tipo hemolítico al encontrar gamma-globulinas específicas del dona--

hemolítico al encontrar gamma-globulinas específicas del donador en la superficie de los eritrocitos del receptor, destrucción acelerada de eritrocitos marcados del receptor mientras -- que los del donador mostraban una sobrevivencia normal; además, han logrado eluir anticuerpos específicos de eritrocitos Coombs positivos del huésped (22,23,24).

b) celular: si bien la anemia se encuentra satisfactoriamente explicada a través de un mecanismo humoral de agresión, existen otros cambios morfológicos (esplenomegalia inicial seguida de -- atrofia del órgano, lesiones necróticas en hígado, etc.) que -- han sido tácitamente aceptadas como manifestaciones de una agresión de tipo celular (25). Originalmente se pensó que las células inmunocompetentes injertadas "poblaban" los órganos linfoides del huésped y ahí, localmente, ejercían su efecto nocivo -- (26). Este supuesto se vio reforzado por los hallazgos de -- Biggs y Payne (27), quienes utilizando "marcadores cromosómicos" demostraron, en pollos, que la mitad de las células pironofílicas del bazo enfermo pertenecían al donador. Sin embargo, Davies y Doak (28), utilizando la misma técnica, encontraron -- que, en el ratón, la esplenomegalia es producto de la proliferación de células del huésped.

Actualmente se acepta al mecanismo humoral como productor de la anemia en la enfermedad homóloga; y, mientras no se demuestre -

lo contrario, al mecanismo celular como responsable del daño tisular en bazo, hígado y otros órganos.

Cuadro Clínico y Hallazgos Anatómicos

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad homóloga son múltiples, de intensidad variable y dependen de factores que serán señalados en párrafos posteriores. Las alteraciones más frecuentemente observadas son: retardo en el crecimiento corporal; aspecto macilento por la baja de peso y la caída del pelo; esplenomegalia hasta del 500 % de su peso normal; hepatomegalia variable e inconstante y anemia. También se han reportado otros signos más sutiles aunque menos constantes, tales como: marcha "insegura", diarrea, ictericia, dermatitis alrededor de los orificios naturales, edema de la piel, etc.

Sin embargo, el consenso general acepta que el daño provocado en el huésped por el injerto, recorre toda la gama de intensidades: desde la muerte a los pocos días de efectuado el trasplante; hasta alteraciones subclínicas que precisan del estudio microscópico de los órganos para determinarlas (29).

Siskind y Thomas (16) han demostrado que la gravedad de la enfermedad depende fundamentalmente de cuatro factores: a) identidad genética, b) edad del receptor, c) cantidad y viabilidad

de las células injertadas, y d) vía de administración. Utilizando injertos cruzados entre cepas "incestuosamente purificadas" y sus híbridos, encontraron que la actividad del injerto en contra del huésped es mayor mientras más distantes genéticamente sean el receptor y el donador. Manteniendo a los factores "c" y "d" constantes, la gravedad del padecimiento se encuentra en relación inversa a la edad del receptor. Si la edad y la vía de administración son las constantes, el número de células viables injertadas determina el grado de enfermedad del receptor. En general se acepta que las vías intravenosa e intraperitoneal son las más adecuadas, aunque la subcutánea también resulta en enfermedad frecuente y grave de los animales injertados.

Asociado a este cuadro clínico, los animales enfermos presentan un fenómeno de tolerancia adquirida hacia trasplantes de piel del donador de las células inmunocompetentes (14). Esto puede ser debido a destrucción o inactivación, parcial o temporal, del aparato inmunológico del huésped por acción de las células transferidas; de la misma manera en que está lesionado después de radiación masiva, corticoesterapia, uremia, etc. Una segunda explicación para este fenómeno sería que las células injertadas neutralizaran la respuesta humoral del huésped contra el injerto de piel (14).

Los cambios histológicos más notorios en los animales enfermos se refieren al tejido linfóide en cualquiera de sus localizaciones (bazo, ganglios linfáticos e intestinos). Las alteraciones en el bazo y ganglios linfáticos son más constantes y de naturaleza similar; mientras que en el tracto digestivo son de imagen variada y presentación inconstante (30).

El bazo y los ganglios linfáticos se encuentran aumentados de volumen y peso, llegando el bazo a crecer hasta cinco veces su tamaño normal. Al microscopio se observa disminución del tamaño de los folículos linfóides, que se encuentran sustituidos -- por abundantes células pironinofílicas. Estas células son grandes, de abundante citoplasma, núcleo ligeramente excéntrico, -- claro, con cromatina dispersa y nucleolo visible. Muestran intensa actividad mitótica y Simonsen (25) junto con otros investigadores, cree que se trata de células de la serie plasmática; sin embargo, otros las identifican como células reticulares "agativas" (31). Aunque la disposición de estas masas celulares es fundamentalmente alrededor del folículo, también se encuentran pequeños acúmulos entre los sinusoides. Además de lo anterior, Nowel y Cole (32), observaron abundantes focos de hematopoyesis ectópica generalmente en relación directa con la gravedad de la enfermedad.

Las alteraciones del tejido linfóide en el intestino son variables. Se ha observado desde ausencia total hasta folículos linfoides normales, incluyendo infiltraciones de células pirominofílicas y plasmáticas (30). La opinión general es que estos cambios son inespecíficos y probablemente se deban a estímulos infecciosos provenientes de la flora intestinal.

Otro sitio frecuente de lesión "homóloga" es el hígado. Simonson (33,34,35), entre otros, ha encontrado pequeños focos de necrosis coagulative, subcapsulares, sin infiltrado inflamatorio perilesional; sin embargo, señala que no se observan en todos los animales enfermos.

También se han descrito alteraciones en otros órganos como la médula ósea infiltrada por células reticulares; focos inflamatorios en vías respiratorias y, en la dermis superficial, un infiltrado celular a expensas de células plasmáticas y reticulares (30). La inconstante existencia de estas lesiones, unida a su oscura etiopatogenia, hacen difícil interpretarlas como cambios específicos debidos a la acción del injerto en contra del huésped.

Así pues, la enfermedad homóloga es otra reacción "in vivo" para medir actividad inmunológica. Y, como todas, está sujeta a apreciación subjetiva que introduce deficiencias en el juicio exacto de los resultados. Por este motivo, nosotros utilizaremos, como principal criterio diagnóstico, las alteraciones esplenicas descritas por ser más constantes y específicas.

El presente trabajo explora la posibilidad de que el daño tisular en la enfermedad homóloga sea producido por factores humorales o difusibles, derivados de las células inmunocompetentes -- trasplantadas. Con este fin se planeó introducir los injertos linfoides en el interior de cámaras de difusión con poros de -- 0.1 micras que no permiten el paso de células. Esperando que, si la existencia de un factor humoral en este ejemplo de hipersensibilidad retardada es real, el porcentaje y la gravedad de los animales injertados sería similar al del grupo control que recibiría células libres. Colateralmente se hizo un tercer grupo de animales que recibieron células libres previamente sensibilizadas, esperando encontrar un mayor porcentaje de animales enfermos y, así confirmar los experimentos de Najarian y Feldman sobre la existencia de un fenómeno del "segundo set" en la enfermedad homóloga.

MATERIAL Y METODO

Ratas

- a) todas las ratas utilizadas fueron albinas, no relacionadas genéticamente;
- b) como receptores se utilizaron, en total, 77 animales de cuatro días de nacidos;
- c) como donadores se utilizaron 50 ratas albinas adultas

Grupos

Los esquemas ilustrativos de los experimentos se encuentran en las figuras 1 y 2.

Grupo Ia₁: consta de 46 animales, todos injertados con células libres sin sensibilizar

Grupo Ia₂: consta de 11 animales, todos con injertos en el interior de miliporos.

Grupo Ib₁: consta de 20 animales, todos con injertos de células linfoides libres previa y específicamente sensibilizadas.

(El grupo Ib₂ que se encuentra esquematizado en la figura 2 no se incluye en la presente tesis).

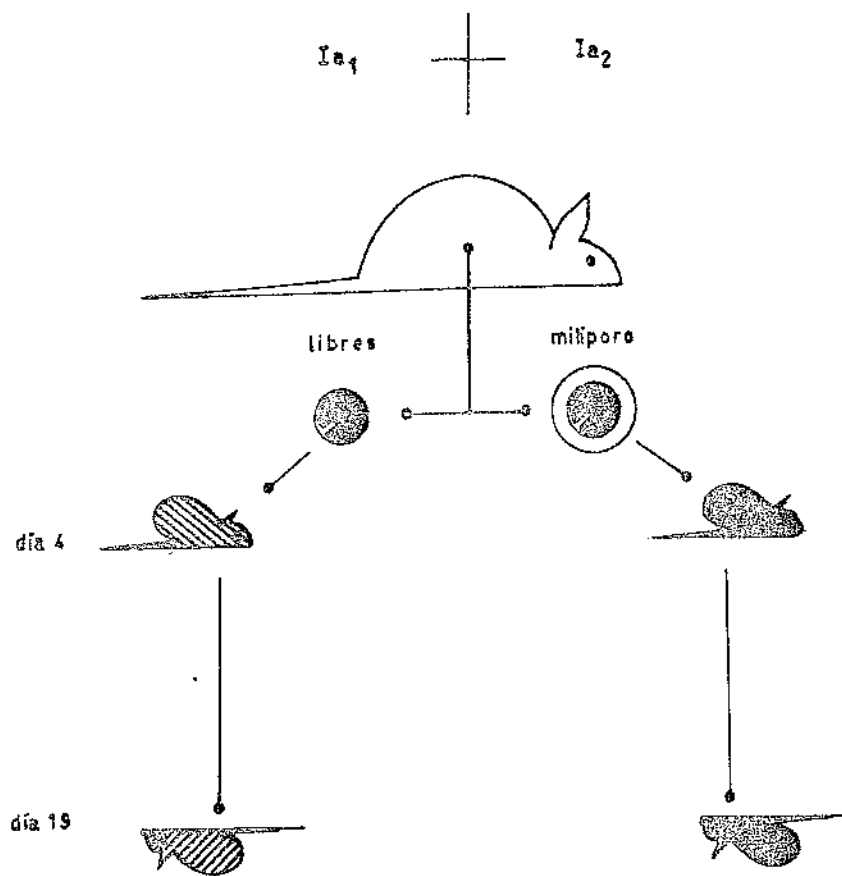


Figura 1. Esquema del experimento con células no sensibilizadas (Ia_1), extraídas de ganglios linfáticos de un donador adulto e injertadas - libres (Ia_2) e en el interior de un miliporo (Ia_2) a receptores biológicos de cuatro días de nacidos.

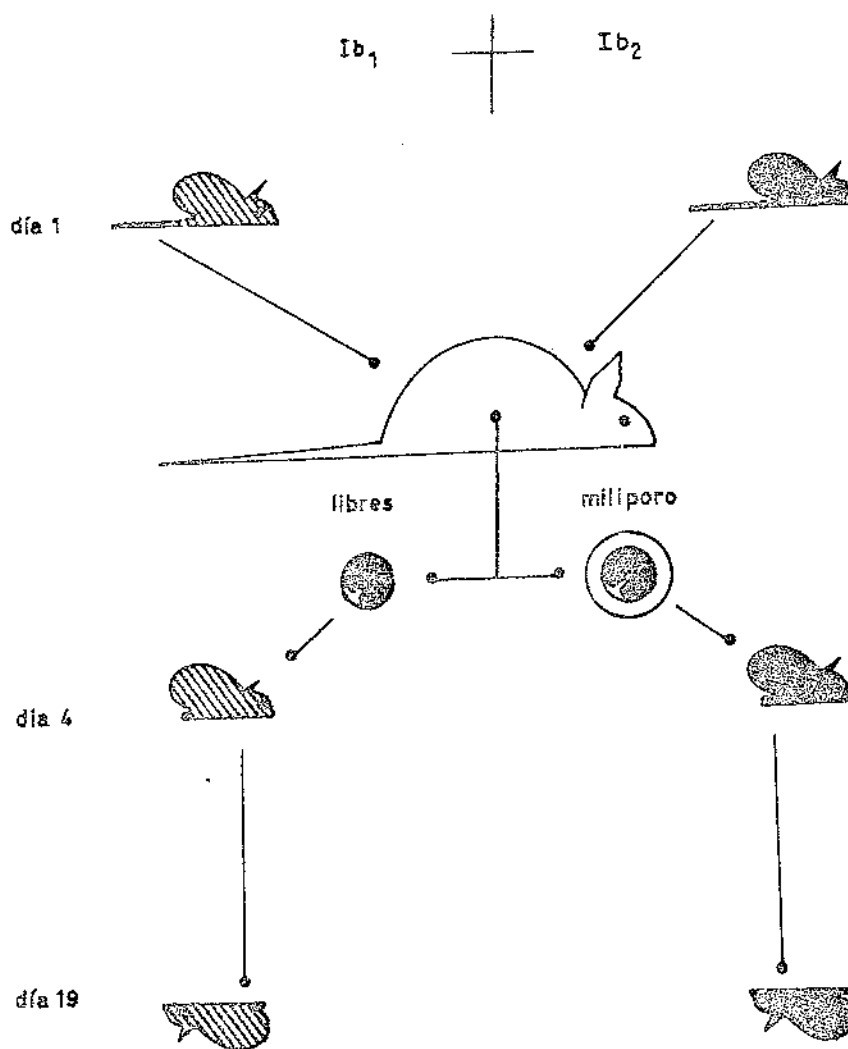


Figura 2. Esquema del experimento con células sensibilizadas (Ib) extraídas de un donador adulto e injertadas "libres" (Ib_1) a receptores homólogos de cuatro días de nacidos. (El experimento Ib_2 no se incluye en la presente tesis).

Cámaras de Difusión

Se utilizaron cámaras de porcelana con poros de 0.2 micras de diámetro; obtenidas de la Millipore Corporation, Bedford, Mass., U.S.A.

Injertos

- a) Se utilizaron ganglios linfáticos inguinales y axilares procesados en el siguiente orden: extracción ... descapsulación ... maceración ... suspensión al 50 % en solución de Hanks frío ... fracción en alícuotas de 0.2 cc c/u.
- b) Los injertos se implantaron en el tejido conjuntivo de la piel del dorso, a través de una incisión de tamaño variable entre 0.4 y 0.8 cm. de longitud, practicada con bisturí y con la técnica quirúrgica limpia habitual en un laboratorio.

Sensibilización Previa

Esta se logró usando como antígeno un extracto de cola obtenida del receptor el día del nacimiento; la que se maceró en solución de Hanks y tripsina al 0.2 % y se inyectó al futuro donador del ganglio en el espacio subdérmico de la extremidad anterior izquierda. Al término de 96 hrs. se extrajeron los ganglios axilares izquierdos y se injertaron de la manera descrita al animal donador de la cola.

Controles

- a) Una litera de diez animales normales
- b) Una litera de siete animales injertados con células muertas
- c) En el grupo que recibió milíporos se tomaron cuatro animales de cada litera y se injertaron con células muertas, encerradas en cámaras de difusión. Así mismo, un animal de cada camada se utilizó como control normal.

Estudios Prácticos

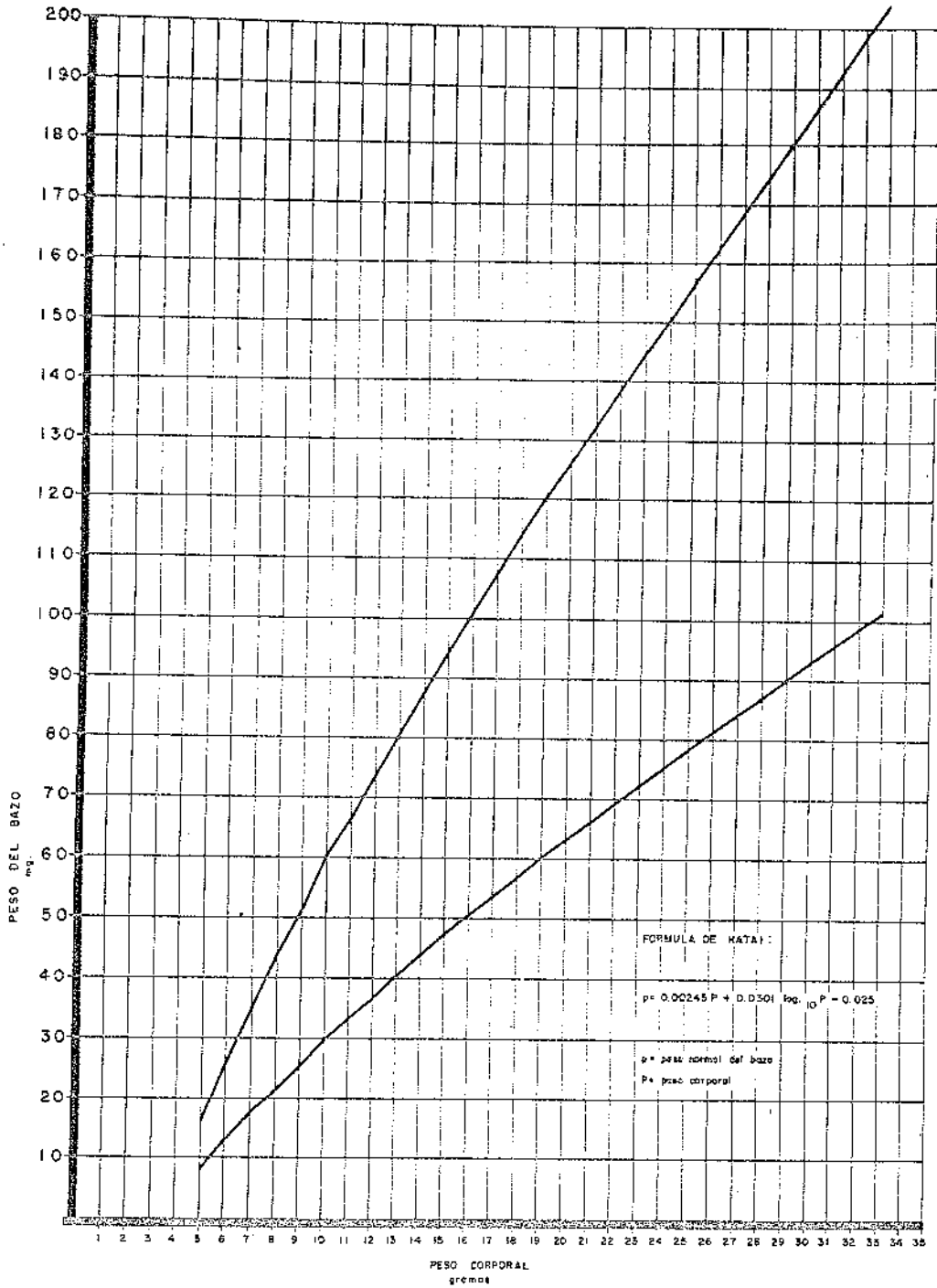
- a) Todas las ratas problema se pesaron el día del injerto y se determinó su curva ponderal por pesadas subsiguientes, cada tercer día.
- b) Todas fueron sacrificadas al 15º día post-injerto (19 días de edad) por etorización.
- c) Se les practicó autopsia completa inmediata y determinación de pesos corporal, esplénico y hepático.
- d) Se examinaron microscópicamente el bazo, hígado, médula ósea y milíporo cuando lo había.

Criterios Diagnósticos

Sólo se consideró la existencia de enfermedad homóloga en aquellos animales que mostraron esplenomegalia - por hiperplasia de

células pironinofílicas mayor del 100 % de su peso normal. El peso ideal del bazo se calculó según la curva de relación entre peso corporal y peso esplénico propuesta por Hatai (11). Este dispositivo diagnóstico demostró ser particularmente útil y sensible; se encuentra esquematizado en la Figura 3.

Figura 3. Gráfica y tabla de la relación entre el peso corporal y el peso del bazo según fórmula de Hatai. La curva superior indica el 100 % del peso normal -- del bazo. La curva inferior indica el peso ideal del bazo a un peso corporal dado. Cualquier animal cuyo bazo cayera por encima del límite superior y su esplenomegalia fuera debida a aumento de células piroplasmáticas, fue considerado como enfermo.



PESO CORPORAL g	PESO NORMAL DEL BAZO mg	ESPLENOME - GALIA DEL 100% mg	PESO CORPORAL g	PESO NORMAL DEL BAZO mg	ESPLENOME - GALIA DEL 100% mg	PESO CORPORAL g	PESO NORMAL DEL BAZO mg	ESPLENOME - GALIA DEL 100% mg
5	6.0	16.0	13	47.0	94.0	25	78.3	156.6
6	13.1	26.2	16	50.4	100.8	26	81.3	162.6
7	17.6	35.2	17	55.7	107.4	27	84.2	168.4
8	21.8	43.6	18	56.8	113.6	28	87.2	174.4
9	25.7	51.4	19	60.0	120.0	29	90.1	180.2
10	30.0	60.0	20	63.0	126.0	30	93.0	186.0
11	33.3	66.6	21	66.2	132.4	31	95.8	191.6
12	36.9	73.8	22	69.3	138.6	32	98.7	197.4
13	40.4	80.8	23	72.3	144.6	33	101.5	203.2
14	43.8	87.6	24	75.3	150.6	34	104.4	208.8

RESULTADOS

Grupo Ia₁ (células libres no sensibilizadas)

En la Tabla 1 se encuentran los datos sobre peso corporal final; pesos ideal, doble y real del bazo; porcentaje de esplenomegalia; hiperplasia de células pironinofílicas valorada en cruces; y diagnóstico final. De los 46 animales injertados, 20 llenaron los requisitos necesarios para considerarlos enfermos, lo que corresponde al 43.4 % del total. El porcentaje de esplenomegalia de los 20 animales enfermos fue de 171.8 %.

No se encontró paralelismo entre la curva ponderal y el diagnóstico de enfermedad. Algunos de los animales enfermos mostraron curvas de alza de peso dentro de límites normales, mientras que otros, de crecimiento lento, no mostraron alteraciones esplénicas sugestivas de enfermedad homóloga.

Grupo Ia₂ (células no sensibilizadas dentro de milíporas)

En la Tabla 2 se encuentran los datos referentes a este grupo experimental. Seis de los once animales injertados, fueron diagnosticados enfermos; lo que corresponde a un 54.6 % del total. El porcentaje de esplenomegalia fue de 225.5 % en los animales enfermos. En este grupo tampoco se demostró relación entre la curva de alza de peso y el diagnóstico de enfermedad, --

según criterios más rígidos.

Grupo II. (células libres sensibilizadas)

En la tabla 3 se encuentran los datos de este grupo. De veint--
te animales infectados, doce se diagnosticaron como enfermos; -
lo que corresponde a un 60% del total. El porcentaje de esple--
nomegalia de los animales enfermos fue de 207.4%. En este --
grupo, al igual que en los anteriores, la curva de alza de peso
no mostró relación con el diagnóstico final.

Alteraciones Esplénicas:

La mayoría de los animales infectados mostraron algún grado de
alteración esplénica. Sin embargo, ésta fue mínima en los ba--
zos cuyo peso no fue mayor del 100%. La imagen microscópica -
coincide con la descrita por otros autores. Los folículos lin--
foides están reducidos de tamaño, parcial o totalmente, sus--
tituidos por células compactas de células de mediano tamaño; -
con citoplasma abundante, de límites imprecisos, débilmente co--
sinófilo y tinguible con pironina. Los núcleos son grandes, va--
cuolados, de forma irregularmente ovoidea, cromatina dispersa -
dispuesta en granulaciones periféricas y estrías radiadas. ---

TESTES DE TROFISMO							
No.	peso corporal	pesos del bazo (mg.)				hiperplasia	ex
		ideal	visible	real	%		
1	10.926 g	33	63	39	18.2	0	No
2	22.461 g	69	133	244	253.6	+++	Si
3	23.252 g	72	144	117	62.5	0	No
4	23.941 g	75	150	107	42.7	0	No
5	24.659 g	78	156	116	48.7	0	No
6	25.462 g	78	156	116	48.7	0	No
7	16.596 g	53	107	158	198.1	---	Si
8	16.845 g	53	107	49	7.6	0	No
9	17.940 g	56	113	177	216.1	+	Si
10	17.941 g	56	113	192	242.9	+	Si
11	17.971 g	56	113	172	207.1	++	Si
12	18.454 g	56	113	177	216.1	++	Si
13	18.562 g	60	120	237	378.3	++	Si
14	18.702 g	60	120	150	216.7	+++	Si
15	19.225 g	60	120	157	161.7	+	Si
16	13.163 g	40	80	64	80.0	0	No

EXPERIMENTO Ia ₁							
N ^o .	peso corporal	peso del heno (mg.)				hiper plasia	Dx
		ideal	doble	real	%		
17	15.434 g	47	94	88	87.2	0	No
18	15.794 g	50	100	153	206.0	+	Si
19	16.456 g	50	100	65	30.0	0	No
20	16.512 g	56	113	61	8.9	0	No
21	18.392 g	56	113	113	100.0	-	Si
22	18.392 g	60	120	59	1.7	0	No
23	18.797 g	60	120	76	26.7	0	No
24	18.531 g	63	126	66	4.3	0	No
25	19.623 g	63	126	75	19.0	0	No
26	19.653 g	63	126	87	38.1	0	No
27	21.324 g	63	126	142	128.6	++	Si
28	20.910 g	33	66	46	35.4	0	No
29	14.132 g	47	94	35	80.9	0	No
30	15.664 g	50	100	92	84.0	0	No
31	15.143 g	50	100	105	110.0	+	Si
32	15.035 g	50	100	55	10.0	0	No

EXPERIMENTAL DATA							
N.	pes corp. real	pes s del baz (mg)				hiperplasia	Dx
		ideal	doble	real	%		
33	14.061 g	50	100	70	40.0	0	No
34	16.312 g	50	100	50	4.0	0	No
35	16.523 g	50	100	61	15.2	0	No
36	16.626 g	50	100	36	12.5	0	No
37	16.817 g	50	100	62	17.0	0	No
38	19.007 g	60	120	137	120.3	+	Si
39	22.083 g	60	120	91	51.5	0	No
40	13.444 g	60	120	175	125.0	+	Si
41	17.754 g	60	120	271	120.5	++	Si
42	17.613 g	55	111	115	105.4	++	Si
43	18.771 g	60	120	128	119.2	++	Si
44	20.574 g	66	132	145	119.7	++	Si
45	14.811 g	60	120	75	26.7	0	No
46	19.012 g	60	120	120	103.3	+	Si

TABLA 15							
N.	peso corporal	peso del bazo (gr)				hiper plasia	ser
		ideal	doble	real	%		
47	14.140 g	47	81	110	159.0	+	Si
48	17.362 g	44	71	70	31.4	0	No
49	17.691 g	45	96	70	62.3	0	No
50	12.541 g	37	78	120	207.7	+	Si
51	13.541 g	41	82	90	121.5	+	Si
52	14.000	44	60	80	61.8	0	No
53	13.720 g	47	81	90	104.5	+	Si
54	12.050	37	74	45	21.7	0	No
55	14.826 g	44	87	111	162.4	+	Si
56	5.022 g	15	26	77	402.3	+	Si
57	31.250 g	90	100	125	57.1	0	No
58	21.270 g	68	132	335	407.5	+	Si
59	6.166 g	13	20	50	204.6	+	Si
60	3.930 g	96	131	200	108.3	0	Si

Evaluación de...							
No.	peso corporal	peso del bazo (mg)				hiperplasia	Dx
		ideal	libre	real	%		
61	30.730 g	96	112	213	154.4	++	Si
62	34.121 g	104	201	370	155.6	++	Si
63	30.517 g	87	13	210	41.4	0	No
64	20.018 g	81	162	150	65.2	0	No
65	21.660 g	80	111	110	22.2	0	No
66	25.011 g	81	102	210	159.2	+++	Si

dientes de los folículos linfoides (Figura 8).

En relación con el grado de hiperplasia se encuentran focos de hematopoyesis ectópica. Este hallazgo, sin embargo, no es exclusivo de los animales enfermos; pues también se encontró en normales, aunque en menor proporción.

Medula Osea:

En general, no mostró alteraciones acentuadas. En los casos de intensa proliferación de células pironinofílicas en el bazo, se encontraron masas pequeñas integradas por

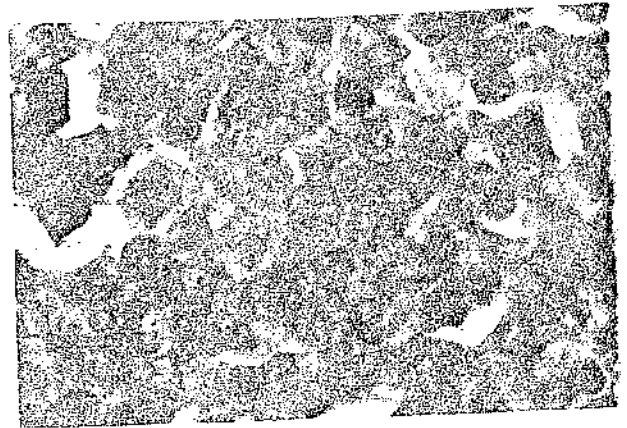


Figura 6. Acúmulo de células reticulares. Hematoxilina eosina. seco intermedio.

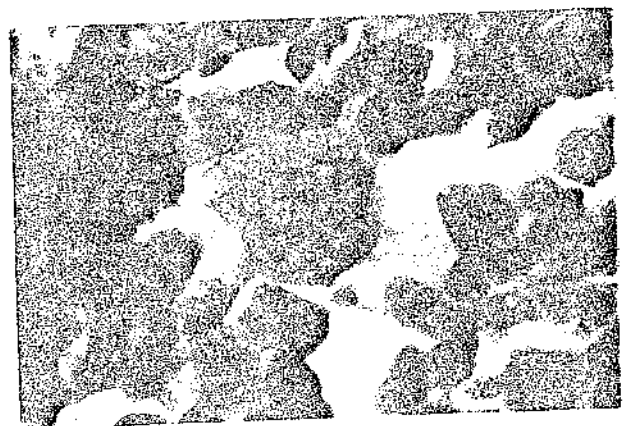


Figura 7. Célula gigante. Hematoxilina eosina. Objetivo de inmersión.

3 a 4 células reticula-
res o/u, entre los ele-
mentos celulares de la
médula ósea.

Hígado:

No se encontraron, en
ningún caso, las lesio-
nes necróticas subcap-
sulares descritas por
algunos autores; ni la
proliferación de célu-
las semejantes a las
del bazo en los espa-
cios porta, descrita
por otros.

Cámaras de Difusión:

En todos los casos, las
células contenidas en
el milipero se encon-
traron muertas y en
distintos grados de de-
sintegración (Figura 9)

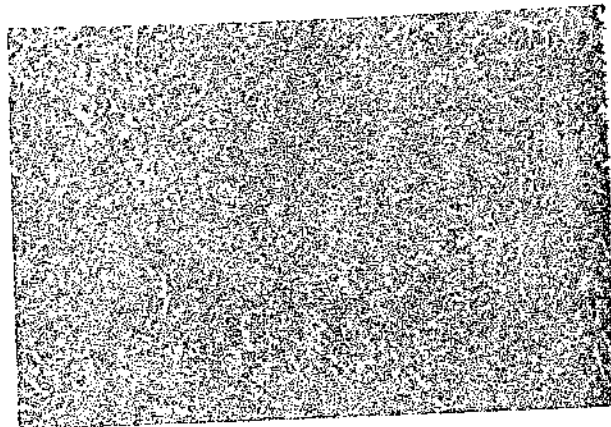


Figura 8. Acúmulos de células reti-
culares entre los sinusoides. Hema-
toxilina eosina. Seco intermedio.



Figura 9. Corte del milipero que
muestra su contenido celular. Hema-
toxilina eosina. Seco débil.

Alrededor de la cámara de difusión se observaron pequeñas áreas de necrosis, aumento de tejido fibrinoso y discreta infiltrada inflamatoria constituida por linfocitos y escasos macrófagos.

DISCUSION Y CONCLUSIONES:

Uno de los hallazgos más interesantes del experimento es que sólo ocasionalmente algún animal presentó el cuadro completo de enfermedad homóloga. Sin embargo, la revisión de la literatura reveló que éste es un hecho habitual, sobre todo cuando se usan pequeñas cantidades de células incompétentes y/o vías de administración distintas a la intravenosa (37). Por esto, si se considera que la alteración es constante y específica en el receptor es la esplenomegalia con hiperplasia de células pirronucleicas (15). Con objeto de estandarizar los resultados de este tipo de experimentos, el mismo autor abandonó los nombres de "enfermedad homóloga", "enfermedad de desgaste" (was - ting disease) y "runt disease" definiendo el de "reacción del injerto contra el huésped" (con - versus host assay), midiendo la actividad de espil contra el huésped a través de las alteraciones antes mencionadas (15,25,26,40).

Lo anterior explica que la mayoría de los animales injertados

con células inmunocompetentes vivas, mostraron algún grado de esplenoanegalia. Sólo consideramos significativos a aquellos receptores cuya esplenoanegalia rebasó el 100 % de su peso ideal. Conscientes de que este rígido criterio deja fuera a algunos animales lesionados, lo preferimos a la posibilidad de manejar datos de especificidad dudosa.

El grupo Ia₁, que recibió células "libres", en realidad constituyó un control para los demás experimentos. Nos proporcionó datos sobre el porcentaje "esperado" de animales enfermos y así pudimos valorar los resultados de los experimentos con milipero y con células inmunocompetentes previamente sensibilizadas.

El grupo Ia₂, que recibió células linfoides enclaustradas en el interior de una cámara de difusión, mostró un porcentaje de animales enfermos ligeramente superior al grupo Ia₁, pero con alteraciones esplénicas en todo semejantes a las del mismo grupo. El hecho de que el injerto lograra lesionar al huésped a través de la membrana del milipero, que no permite el paso de células, sugiere que el mecanismo de producción de la enfermedad homóloga es de tipo humoral. Este patogénico no sólo es válida para la anemia, como lo demostraron Porter, Oliner y otros; sino también para las lesiones antes consideradas como producto de un necrosis celular de agresión.

Sin pretender demostrar en forma definitiva que el mecanismo de acción de otras variedades de hipersensibilidad retardada es de naturaleza humoral, nuestros resultados constituyen otra prueba indirecta que, junto con los resultados de Kretschmer y Pérez-Tamayo (38) y Bujalil y Pérez-Tamayo (59, datos aún no publicados) adquieren valor de conjunto y postulan la existencia de un factor humoral responsable, al menos en parte, del daño tisular en la hipersensibilidad retardada.

Recientemente, Najarian y Feldman aislaron de células linfoides sensibilizadas en contra de antígenos tisulares, una fracción soluble capaz de transferir pasivamente la inmunidad de transplante. Por medio de electroforesis, estudios de sedimentación en ultracentrífuga y pruebas inmunológicas, la caracterizaron como una gama globulina. Si estos estudios se confirman constituirán una prueba más de que la hipersensibilidad de tipo retardado, y por lo tanto el daño tisular mediado por células inmunocompetentes, opera a través de un mecanismo humoral (40).

No sorprende que en el grupo Ib_1 , que recibió células "límbres" previamente sensibilizadas, el porcentaje de animales enfermos fuese mayor que en los experimentos con células no sensibilizadas. Sólo confirma, en animales recién nacidos, los experimentos de Najarian y Feldman (14) en animales adultos. Este fenó-

meno es equiparable al fenómeno del "segundo set" o respuesta -
anamnésica del trasplante de tejidos en general (1). Y, según
la teoría de selección clonal, actualmente en boga, supone una
proliferación exclusiva de la clona de células inmunocompeten-
tes seleccionadas por la primera estimulación antigénica (41).
En un futuro experimento planeamos introducir estas células pre-
viamente sensibilizadas en el interior de un niliporo (Ib_2) con
objeto de ver si repiten su comportamiento, tanto cuantitativa-
como cualitativamente.

RESUMEN

1. Se hace una revisión bibliográfica de la enfermedad homólo-
ga, señalando sus características sobresalientes y las teo-
rías vigentes sobre su patogenia.
2. Se hace un estudio experimental con células inmunocompeten-
tes enclaustradas en una cámara de difusión e injertadas en
ratas inmunológicamente inmaduras.
3. Se demuestra que el injerto linfóide es capaz de producir un
efecto nocivo para el huésped a través de la membrana del -
niliporo. En virtud de estos resultados se propone un meca-
nismo "humoral" como explicación del daño tisular en este -
tipo de hipersensibilidad retardada.
5. Se hace otro estudio experimental utilizando como injerto -

de células inmunocompetentes previamente sensibilizadas con-
tra el receptor, corroborando los resultados de otros inves-
tigadores al respecto de un fenómeno del tipo de la en-
fermedad homóloga.

BIBLIOGRAPHY

1. Medawar, J.B.: Proc. Roy. Soc., London, s.B., 143, 43-50, 1954.
2. Billingham, R.E., Brent, L.: Transplant. Bull., 4, 47, - 1957.
3. Billingham, R.E., et al: Nature, (Lond.), 172, 603, 1953.
4. Billingham, R.E., Brent, L.: Phil. Trans. B. 242, 439, - 1959.
5. Triplett, E.L.: J. Immunol. 81, 4, 505-510, 1962.
6. Boyse, E.A.: Immunology 2, 270, 1959.
7. Gerer, F.A., Boyse, E.A.: Immunology 2, 132, 1959a.
8. Kaplan, H.S., Rosston, B.H.: Stanford, Med. Bull., 17, 77, 1959.
9. Trentin, J.J.: in Biological Problems of Grafting, F. Albert ed., Blackwell, Oxford.
10. Barnes, D.W.H., et al: J. Cell. and Comp. Physiol. 50 (suppl. 1), 123, 1957.
11. Trentin, J.J.: Ann. New York Acad. Sci., 73, 799, 1959.
12. Koller, P.C., et al: Adv. Cancer Research, 6, 181, 1961.
13. Castermans, A.: Transplant. Bull. 5, 381, 1958.
14. Najarian, J.S., Feldman, J.D.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 110, 16-21, 1962.
15. Simonsen, K.: in Cellular Aspects of Immunity, Ciba Foundation, eds., J & Churchill, London, 123-171, 1960.
16. Siskind, G.J., Thomas, L.: in Biological Problems of Grafting, F. Albert, ed., Blackwell, Oxford, 176-185, 1959.

17. Stiller, H.: *Acta Path. Microbiol. Scand.* 52, 341, 1959.
18. Stiller, H.P.: *J. Nat. Cancer Inst.* 24, 591, 1958.
19. Veracoeche, P.L.: *J. Embryol. Exp. Morph.*, 7, 401, 1959.
20. Anderson, H.T.: *Transplant. Bull.*, 7, 93, 1960.
21. Burnett, J.H.: *Transplant. Bull.*, 10, 376, 1960.
22. Hitchison, H.A.: *Transplant. Bull.* 5, 66, 1959.
23. Porter, H.A.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 37, 391, 1960.
24. Glanzer, H., et al.: *Blut*, 17, 20, 1961.
25. Simonsen, H.: in *Mechanism of Cell and Tissue Damage Produced by Immune Reactions*, Grabar, P., Miescher, F., eds., 233-240, Fenns Schwabe & Co., Basel/Stuttgart, 1961.
26. Simonsen, H.: *Acta path. microbiol. scand.* 40, 480, 1957.
27. Riggs, F.H., Payne, I.H.: *Nature (Lond.)*, 184, 1504, 1959.
28. Davies, A.G.S., Doak, J.H.: *Nature (Lond.)*, 187, 819, 1960.
29. Woodruff, H.F.A., Sparrow, J.: *Transplant. Bull.*, 4, 157, 1957.
30. Hisset, V.L., Healey, B.S.: *Brit. Med. J.*, 5272, 12, 135, 1962.
31. Fagraeus, A.: in *Cellular Aspects of Immunity*, Ciba Foundation eds., J & A Churchill, Ltd., 1960.
32. Howell, P.C., Cole, L.C.: *Transplant. Bull.*, 6, 491, 1959.
33. Simonsen, H.: *Ibid.* 40, 480, 1957.
34. Porter, H.A.: *Brit. J. Cancer*, 14, 66, 1960.
35. Riggs, F.H., Payne, I.H.: *Immunology* 4, 24, 1961a.

36. Hatoh, S.: *An. J. Anat.* 19, 10-11, 1935
37. Russell, P.S.: in *Transplantation*, Cold Foundation, eds., J & A Churchill, Ltd., London, 1962.
38. Kretschmer, R.R., Pérez-Tamayo, R.: *J. Exp. Med.* 116, 6, 1962.
39. DeJolil, L., y Pérez-Tamayo, R.: Datos aún no publicados.
40. Hajarjian, J.S., y Feldman, J.D., en *Cell-Bound Antibodies*. Wistar Institute Press, Filadelfia, 1963).
41. Burnet, M.F.: *Australian J. Sci.* 20, 67, 1957.