

Il primo è di natura economica, e si riferisce alla possibilità di realizzare un progetto di ricerca che sia economicamente sostenibile.

Il secondo è di natura scientifica, e si riferisce alla possibilità di realizzare un progetto di ricerca che sia scientificamente valido.

Il terzo è di natura sociale, e si riferisce alla possibilità di realizzare un progetto di ricerca che sia socialmente utile.

Il quarto è di natura etica, e si riferisce alla possibilità di realizzare un progetto di ricerca che sia eticamente accettabile.

Il quinto è di natura politica, e si riferisce alla possibilità di realizzare un progetto di ricerca che sia politicamente accettabile.

## DISCURSO DEL DOCTORANDO

PROF. DR. WOLFGANG DROMMER

Il primo è di natura economica, e si riferisce alla possibilità di realizzare un progetto di ricerca che sia economicamente sostenibile.

Il secondo è di natura scientifica, e si riferisce alla possibilità di realizzare un progetto di ricerca che sia scientificamente valido.

Il terzo è di natura sociale, e si riferisce alla possibilità di realizzare un progetto di ricerca che sia socialmente utile.

Il quarto è di natura etica, e si riferisce alla possibilità di realizzare un progetto di ricerca che sia eticamente accettabile.

Il quinto è di natura politica, e si riferisce alla possibilità di realizzare un progetto di ricerca che sia politicamente accettabile.

Ilustrísimo Sr. Rector, muy estimado Profesor Jover, respetable Cuerpo de profesores, queridos estudiantes, señoras y señores:

Con gran alegría y profunda emoción recibo el alto honor de ser nombrado Doctor Honoris Causa por la Universidad de Córdoba.

Deseo expresar mis más sinceros agradecimientos por esta alta distinción, la cual, no sólo honra mi persona, sino también a la Escuela Superior de Veterinaria de Hannover.

Me esforzaré siempre por hacerme digno de tan alta distinción científica.

Cada investigador sueña con un reconocimiento de esta magnitud, especialmente a mi edad, pero sólo muy pocos de ellos lo reciben.

Un intensivo trabajo científico tiene su recompensa.

Muchas veces se debe renunciar a momentos que le son propicios a la familia. Por ello, les pido a ustedes me permitan que desde este lugar, le agradezca de forma especial a mi señora esposa, por haberme brindado su comprensión y apoyo a cada una de mis iniciativas.

Me comprometo a mantener siempre en alto el honor de la Universidad de Córdoba y especialmente de su Facultad de Veterinaria, defendiendo sus intereses y apoyándola en la medida que me sea posible.

Desde hace más de veinte años existen buenas relaciones, tanto personales como científicas entre los Institutos de Patología de Córdoba y Hannover, las cuales han sido intensificadas en el transcurso de los años por los incansables esfuerzos del Profesor Doctor, Amador Jover.

Todos los profesores y muchos académicos del Instituto de Patología de Córdoba estuvieron en Hannover, en virtud del Programa de intercambio científico.

A través del convenio de colaboración científica entre la Universidad de Córdoba y la Escuela Superior de Veterinaria de Hannover ha sido oficializada la muy buena colaboración ya existente desde hace años.

Como Doctor Honoris Causa de la Universidad de Córdoba, me esforzaré para desarrollar y fortalecer este Convenio en beneficio de la Universidad de Córdoba y en especial de la Facultad de Veterinaria.

Una vez más agradezco muy sinceramente y de forma muy especial a usted, Profesor Jover, esta alta distinción.

Ilustrísimo señor Rector, señoras y señores, en el marco de mi conferencia deseo hablar sobre: "Bronquitis obstructiva crónica del equino".

Esta enfermedad es encontrada también con frecuencia en el hombre debido a la contaminación ambiental, la cual aumenta continuamente.

### **Patogénesis de la Bronquitis obstructiva crónica: una enfermedad pulmonar común frecuente en el hombre y animales.**

Mi exposición trata sobre la patología y patogénesis de un complejo sintomatológico a nivel del pulmón, el cual fue descrito en el equino por Aristóteles ya hacia el año 333 antes de Cristo como un estado mórbido incurable. Es sorprendente que en esta enfermedad, conocida desde hace tanto tiempo, aún permanezcan muchas interrogantes respecto a su etiología, patología y patogénesis.

La bronquitis obstructiva crónica es en el hombre también de gran significado y tanto su patogénesis como los cambios patomorfológicos en las diferentes áreas pulmonares no son conocidos aún en todos sus detalles.

He elegido este tema de exposición debido a que esta enfermedad puede ser solamente dilucidada mediante el trabajo conjunto entre la clínica, patología, microbiología y bioquímica. Nosotros trabajamos desde hace tres años en conjunto con la clínica en esta enfermedad. Hoy deseo presentar a ustedes los resultados obtenidos hasta la fecha.

Con el fin de averiguar las causas morfológicas de la alteración de la función ciliar, hemos examinado mediante microscopía electrónica en particular las diferentes células de las vías respiratorias, las cuales son mostradas en este esquema. Nosotros estábamos interesados en obtener pacientes desde la clínica, los cuales cursaban estados iniciales de bronquitis obstructiva crónica, con el fin de poder reconocer de mejor forma los patomecanismos.

Las células ciliadas se encuentran con mayor frecuencia en la tráquea y disminuyen hacia los bronquiolos. Las células caliciformes se hallan con mayor frecuencia a nivel de los bronquios de segundo y tercer orden y disminuyen tanto hacia la tráquea como también hacia los bronquiolos. Estas células producen la fracción mucosa del mucus bronquial. A nivel de los bronquiolos predominan las células secretoras conocidas como células Clara, que a diferencia de las células caliciformes producen la fracción serosa de dicha secreción. Dicha fracción es de gran importancia para el movimiento ciliar. En esta zona se encuentran ambos tipos de células.

La región alveolar es presentada aquí en detalle. En nuestra investigación nos interesamos especialmente en la alteración que ocurre a nivel de la membrana respiratoria, la cual se compone de las delgadas prolongaciones citoplasmáticas de los Neumocitos de tipo uno, la membrana basal y de las células endoteliales de los capilares sanguíneos. Con el engrosamiento de esta membrana se produce una alteración de la barrera de difusión alveolo-capilar. Además fueron examinados también mediante microscopía electrónica los Neumocitos de tipo dos, los cuales sintetizan la sustancia surfactante.

En la primera parte de mi exposición deseo analizar en detalle las alteraciones a nivel de las vías respiratorias. En base a las observaciones realizadas hasta la fecha, las alteraciones patomorfológicas en la bronquitis obstructiva crónica comienzan a nivel de las células Clara.

Aquí se observa un bronquiolo en un corte semidelgado con células Clara normales, las cuales presentan en forma característica un gran número de gránulos en la zona apical. Frente al diagnóstico clínico de un estado inicial de bronquitis obstructiva crónica, pudimos constatar en un gran número de bronquiolos células Clara sin gránulos, aunque a nivel peribronquiolar no se observó aún ninguna reacción inflamatoria. Sin embargo, muchos bronquiolos se presentaron parcialmente colapsados y mostraron un aumento del número de macrófagos en el lumen. Sobre este hallazgo me volveré a referir posteriormente. Nosotros suponemos que la síntesis normal de la sustancia surfactante está alterada, lo cual contribuye al colapso de los bronquiolos. Si examinamos ahora estas células Clara mediante microscopía electrónica, observamos que en animales sanos no solamente las células Clara muestran alteraciones y cambios degenerativos, sino también las células ciliadas. Mediante microscopía de barrido se observa claramente que en equinos sanos las células Clara, con su típica protrusión apical, se encuentran rodeadas de células ciliadas. Estas últimas movilizan el mucus en dirección de los bronquios. En la BOC ocurre un rompimiento o quiebre de los cilios debido a la carencia de la fracción serosa. Los fragmentos ciliares son posteriormente fagocitados por macrófagos. Aquí observan ustedes una gran cantidad de dichos fragmentos en el citoplasma de un macrófago alveolar.

En casos de mediana y alta severidad de BOC se produce un defecto en la diferenciación de los precursores de las células Clara, las que hasta hoy en día son consideradas como células sintetizadoras de **sustancia surfactante**, en base a sus grandes vacuolas. Además se muestra un gran aumento de las **células caliciformes**, las que prácticamente recubren toda la superficie de los bronquiolos, concomitante con la ausencia de células ciliadas. La pérdida de cilios se propaga desde los bronquiolos hacia los bronquios y tráquea.

Es interesante destacar, que la pérdida de cilios en estadios iniciales de BOC es observada con frecuencia principalmente alrededor de los conductos **excretorios** de las glándulas peribronquiales. Con mayor aumento se reconocen claramente los límites de las células epiteliales, como también cilios normales, **fragmentos ciliares** y las superficies, las que sólo muestran **microvellosidades**. Según nuestros resultados obtenidos hasta la fecha, las glándulas peribronquiales en la BOC del equino muestran al análisis de microscopía electrónica sólo cambios leves. Al contrario del hombre, en el equino estas glándulas son identificables sólo en un pequeño número, por lo cual carecen de significado. En el hombre se encuentra un aumento de glándulas mucosas, las cuales producen un mucus viscoso.

En casos severos de BOC se hallan sólo **unas pocas células ciliadas**, tal como se observa en esta microfotografía de tráquea mediante microscopía de barrido. En comparación tenemos aquí la superficie de una tráquea, proveniente de un animal sano, la que presenta una densa **capa de cilios**, comparable a un ondulante trigal.

Nosotros confrontamos los hallazgos clínicos tales como aumentada acumulación de secreción viscosa y alteración en la remoción de dicha secreción a nivel bronquial con los hallazgos patomorfológicos, es así como la función mucociliar se ve influenciada por la degeneración de las células Clara y por una hiperplasia e hipertrofia de las células caliciformes.

Como es desde hace tiempo conocido, en base a una permanente irritación de la mucosa, se produce un alto grado de hiperplasia, de modo que lo que normalmente era una mucosa bronquial compuesta de una sola capa, presente ahora cinco a diez capas celulares. Esta acelerada neoformación de células epiteliales concomitante con una descamación superficial, da lugar a la identificación en esta región de un predominio de células indiferenciadas, las cuales no han desarrollado cilios.

Además los **espacios intercelulares** de la mucosa hiperplástica presentan alto grado de dilatación, con lo cual se separan las uniones estrechas (tight junctions).

Otro signo de hipersensibilidad es el hallazgo de un aumento de



*El profesor Drommer durante un momento de su intervención*

células sebadas, especialmente a nivel intraepitelial, pero también se encuentran en gran número tanto en el área peribronquiolar como también a nivel de la pared y lumen alveolar. En la BOC se encuentra el 73% de las células sebadas ubicadas intraepitelialmente en los bronquios de segundo y tercer orden. Aquí observan ustedes **tres células sebadas** con sus gránulos característicos entre las células epiteliales proliferativas. Los gránulos muestran diferentes estados de degranulación, los que se reconocen claramente con este aumento medio. Aquí hay un **gránulo depurado**, en el cual ha permanecido sólo una vacuola vacía en el citoplasma.

Es especialmente interesante que en la BOC también se encuentran aumentadas las células sebadas en el lumen alveolar, como se observa en este corte **semidelgado** y en esta microfotografía electrónica.

Ahora nos dedicaremos a los cambios observados a nivel alveolar. En esta zona se encuentran dichas alteraciones sólo en forma focal. En estas dos ilustraciones son comparados los hallazgos **normales** frente a las alteraciones patológicas severas observadas en la BOC.

La membrana respiratoria de un pulmón normal es muy delgada a razón de un intercambio gaseoso óptimo. En un corte semidelgado se pueden reconocer claramente los neumocitos con sus cuerpos laminares. En la BOC se produce focalmente una total reestructuración de los alvéolos, tal que desde el primer momento es difícil reconocer tejido pulmonar, como se ilustra por ejemplo en esta diapositiva. Aquí se observan **tres avéolos**, los cuales muestran un marcado aumento de **neumocitos tipo dos** y una gran cantidad de **macrófagos alveolares** a nivel del lumen. Los neumocitos de tipo **uno** presentan degeneración y se puede reconocer en el citoplasma de los **neumocitos** de tipo dos un gran número de cuerpos laminares, no obstante éstos pueden ser claramente diferenciados en su estructura con los provenientes de **animales controles**. En el intersticio se aprecian células inflamatorias y un gran aumento de fibrillas colágenas. Se ha desarrollado una **Alveolitis fibrozante**. Además es claro también el aumento de **células sebadas** a nivel de los alvéolos. Aquí observan ustedes unas células sebadas y además se pueden reconocer claramente, ya en cortes semidelgados, **cristales de Charcot-Leyden** a nivel intracelular.

Si examinamos ahora los neumocitos mediante **microscopía electrónica**, observamos que en pacientes con BOC, ellos presentan **grandes e irregulares cuerpos laminares** a diferencia de lo observado en **animales controles**. A este nivel se observa justamente la evacuación de la sustancia surfactante.

También mediante **microscopía de barrido** se reconoce claramente la diferente estructura de los neumocitos. Aquí se observa como hallazgo

normal la superficie recubierta de **microvellosidades** y a nivel de este **orificio** fue depurada la sustancia surfactante. En **BOC** los **neumocitos de tipo II** muestran una apariencia de haber sufrido una explosión y muchos cuerpos laminares han descargado su sustancia hacia el lumen alveolar.

Una consecuencia secundaria de la obstrucción bronquial es en nuestra opinión el enfisema alveolar. Aquí se observan dos microfotografías de barrido con el mismo aumento, en un **equino sano** y en uno con un cuadro **severo de BOC**. En un animal control el conducto alveolar, revestido de **células Clara**, se transforma en pequeños alvéolos.

En **BOC** los **alvéolos** se **dilatan** alrededor de tres o cuatro veces, tal que da la impresión que yo estuviera mostrando a ustedes aquí dos diferentes aumentos.

Si resumimos nuestros hallazgos hasta hoy encontrados, vemos que una noxa como bacterias, virus, polvo de diferente composición, especialmente polvo de heno y polen, producen una lesión inicial de las células a nivel de los bronquiolos. Desde aquí se extiende el proceso en dirección de los bronquios y alvéolos. Las alteraciones son preponderantes a nivel de los bronquiolos y bronquios. Por esta razón esta enfermedad ha sido denominada también como Bronquitis obstructiva crónica. Pero la génesis de la Alveolitis no puede ser subestimada, ya que ella es responsable de una marcada hipoxia, especialmente frente a estados repentinos de trabajo excesivo en los animales.

Señoras y señores, la patogénesis de la **BOC** del equipo mantiene aún muchas interrogantes. Con mi exposición quise mostrar unos puntos, junto a los cuales podrían unirse nuevos experimentos. Las más diversas especialidades son necesarias para dilucidar la etiología y patogénesis. Nosotros esperamos que con un buen trabajo en conjunto y una recíproca estimulación entre las diversas especialidades, puedan ser logrados en los próximos años otros interesantes hallazgos en esta enfermedad, conocida ya desde hace tanto tiempo.

Agradezco vuestra atención y les pido que disculpen mi mala pronunciación.

Muchas gracias.