

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA Y
PRODUCCIONES ANIMALES

PATOGENIA DE LA LISTERIOSIS MURINA EXPERIMENTAL

ALBERTO MARCO VALLE



Bellaterra 1990

4.3.1.6. CORAZON.

Lesiones cardíacas fueron observables a partir del tercer d.p.i. en R13, R15, R17, R18, R19 y R20 (Gráfica 13). En R13 y R15, estas consistieron en diversos acúmulos inflamatorios mixtos PAP (+), ubicados al azar por el miocardio, pero en los casos siguientes y, particularmente en R17 y R20, las lesiones observadas fueron notablemente más graves y numerosas.

En R17 y R20, las lesiones observadas afectaron a grandes zonas de una aurícula - posiblemente derecha - y a varios puntos de miocardio ventricular, estando constituidas por un exudado predominantemente polimorfonuclear muy abundante, que infiltraba la musculatura cardíaca de manera intensa y extensa (Figura 105). Las lesiones descritas fueron PAP (+), y es de destacar, que en ningún caso se observó afectado el epicardio; no así el endocardio, en el que se apreciaron varios acúmulos inflamatorios importantes que hacían prominencia en el lumen aurículo-ventricular.

4.3.1.7. PULMONES.

En esta experiencia se observaron lesiones pulmonares a partir del tercer o cuarto d.p.i., pero, excepto en R19, fueron lesiones poco importantes y no significativas (R16, R17, R18) desde el punto de vista de su gravedad (Gráfica 12).

R19, sin embargo, presentó lesiones perivasculares de aspecto mixto o purulento, PAP (+) y con un tamaño notable (hasta 1 mm de diámetro). En ninguno de los casos mencionados se observó afección pleural.

4.3.1.8. SISTEMA GENITAL.

Respecto de los ratones machos, no se observaron alteraciones aparentes en el transcurso de esta experiencia. Sin embargo, en el caso de las hembras, aunque poco importantes, si que se detectaron lesiones en el útero.

Estas lesiones consistieron en acúmulos inflamatorios mixtos relativamente bien definidos, que afectaban al miometrio, pero que excepto en R15, donde tales lesiones fueron más manifiestas (Figura 106), no pueden ser consideradas relevantes. Quizás el hecho de que los casos

del R17 al R20 fueran ratones machos haya podido condicionar estos resultados, ya que era previsible que a este tiempo post-infección, lo mismo que en otros órganos, se hubieran producido lesiones más manifiestas.

4.3.1.9. MEDULA OSEA.

En esta experiencia la existencia de reacción PAP (+) en la médula ósea fue detectable entre los días 3 y 5 p.i. (R11 a R19) (Gráfica 15) (Figura 107). La existencia de reacción PAP (+) coincidió con los casos que presentaron lesiones sistémicas más graves, falleciendo algunos de ellos por efecto de la infección septicémica padecida. Por el contrario, en R20, en el sexto día p.i., no se observó dicha reacción PAP (+).

Con las técnicas histopatológicas empleadas no fue posible identificar el tipo o los tipos celulares afectados.

4.3.1.10. Otros órganos.

En el abdomen se observaron lesiones en R13, R15, R16 y R18, es decir, a partir del tercer d.p.i. aproximadamente. Interesantemente, la práctica totalidad de las mismas se restringieron a la zona lumbar a nivel de la vena cava y aorta abdominal, y en la proximidad de los ganglios ilíacos.

Tales lesiones se manifestaron por afección mural y endotelial grave de ambos grandes vasos, caso de R13 (Figura 108), o bien por afección de la vena cava únicamente, caso de R15, R16 y R18. Las lesiones fueron PAP (+).

En R13, a 70 h.p.i., se observaron múltiples lesiones inflamatorias mixtas, PAP (+) a nivel del córtex suprarrenal.

4.3.2. EXPERIENCIA 11

ESPECIE /SEROTIPO : L.monocytogenes 4b

DOSIS INOCULACION : $7,5 \times 10^8$ m.o./ml

VIA INOCULACION : Subcutánea (lumbar) - 0,5 ml

PAUTA DE SACRIFICIO Y/O MORTALIDAD :

Tiempo p.i.	4h	9h	22h	34h	46h	58h	65h	75h	95h	118h
	R1	R3*	R5	R7	R9	R11	R13*	R15*	R17*	R20
	R2	R4	R6	R8	R10	R12	R14*	R16*	R18*	
									R19*	

(*) mortalidad

4.3.2.1. BAZO.

En el transcurso de esta experiencia, de R1 a R8 únicamente se observó congestión y una importante afluencia de PMNNs y M0s a este órgano (Gráfica 13). Sin embargo, a 46 h.p.i. en R9, ya se percibió una cierta depleción linfóide asociada a inflamación mixta leve (PMNNs y M0s) de la zona del PALS y lesiones incipientes PAP y Gram (+), con carácter de microabscesos, en la pulpa roja.

En R10, R11 y R12, entre 46 y 58 h.p.i., el aspecto del bazo fue muy similar al descrito para R9. La cantidad de listerias observadas no fue significativa hasta los 2-3 días post-infección aproximadamente (R11 y R12), coincidiendo con la existencia de lesiones inflamatorias y la observación de necrosis incipiente, con preferencia en la ZM.

Posteriormente, entre el 2º y 4º d.p.i. (R13-R19), la progresión y generalización de las lesiones, tanto en la PB como en la PR, fue la norma. Tales lesiones, excepción hecha de R16, fueron predominantemente necróticas, difusas y siempre con reacción PAP y Gram (+) abundante. En todos estos casos, la depleción linfóide fue manifiesta e intensa y las zonas más conservadas se correspondieron siempre con los folículos linfoides de la pulpa blanca. Así mismo, las células hematopoyéticas también se observaron en franca regresión en estos casos.

Particularmente graves fueron las lesiones que presentaban R17, R18 y R19, casos en los que se observó una gran esplenomegalia, la necrosis era masiva y el parénquima linfóide no era ya prácticamente observable. La existencia de fenómenos anómalos de distensión venosa y la presencia de trombos, fueron también frecuentes en estos casos.

En contraste con las intensas lesiones observadas en los casos precedentes, R20, a 5 d.p.i., no mostró lesiones de gravedad. Se observaba en este caso una esplenitis piogranulomatosa difusa y signos evidentes de que se procedía a la repoblación linfóide del órgano, pues las mitosis eran abundantes tanto en la pulpa blanca como en la pulpa roja. La hematopoyesis también se observaba activa y,

contrariamente a los casos anteriores, la reacción de PAP y de Gram fue escasa y no significativa.

4.3.2.2. GANGLIOS LINFÁTICOS.

■ G. mesentérico (G. yeyunal) -----	19/20
■ Gs. ilíacos (linfocentro lumbar) -----	16/20
■ G. gástrico -----	2/20
■ Gs. mandibulares (linfocentro) -----	14/20
■ Gs. mediastínicos (linfocentro) -----	14/20
■ Gs. inguinales superficiales -----	14/20

4.3.2.2.1. G. yeyunal.

En el transcurso de esta experiencia de R1 a R7, excepto catarro de los senos, no se observaron lesiones aparentes. En R8 (34 h.p.i.) se observó una relativa depleción linfoide, la cual ya sería constante durante toda la experiencia (Gráfica 14).

A partir de 46 h.p.i., en R9 y R10 se observaron acúmulos inflamatorios mixtos (M0s y PMNNs) PAP (-) en paracórtex y córtex interfolicular. En los casos siguientes, de R12 a R19 la gravedad de las lesiones se incrementó progresivamente, siendo además PAP y Gram (+). En R13, R14 y R15 los acúmulos inflamatorios citados se asociaron frecuentemente a VEAs y R15 mostró además una gran profusión de MCTs en córtex y paracórtex.

Las lesiones más importantes se observaron de R16 a R19, casos en los que dichas lesiones mostraron un carácter inflamatorio-necrótico.

En general puede afirmarse que las lesiones descritas se instauran y predominan en el paracórtex ganglionar. La frecuente asociación entre estas y las VEAs sugiere que L.monocytogenes accede al ganglio yeyunal vía sanguínea mediante estas vénulas especializadas.

4.3.2.2.2. Linfocentro lumbar.

En estos ganglios durante las primeras 24 h.p.i. no se observaron lesiones aparentes, pero a partir del segundo día p.i., en R8 se apreciaron ya algunos acúmulos inflamatorios PAP (+) poco significativos en la zona de influencia del seno subcapsular.

A partir de este momento, la gravedad de las lesiones se incrementó hasta el final de la experiencia, si bien de

manera variable según los casos (R12, R13, R15, R17, R18 y R19). R15, R17 y R19 mostraron una mayor afección de los ganglios iliacos, siendo las lesiones en estos casos inflamatorio-necróticas y con reacción PAP (+) importante.

El patrón lesional que mostraron los ganglios iliacos en esta experiencia fue de tipo mixto, es decir, aquel originado por el acceso de L.monocytogenes al ganglio tanto por vía sanguínea como mediante la linfa aferente.

4.3.2.2.3. G. gástrico:

Dado el número poco representativo de ganglios gástricos que fue posible estudiar en esta experiencia, 2/20, se consideró procedente excluirllos de la exposición de resultados.

4.3.2.2.4. Linfocentro mandibular.

Los primeros ganglios mandibulares afectados en esta experiencia fueron los de los casos R8 y R9 hacia el 2º día p.i. (Gráfica 14). Mostraron depleción linfocítica notable en una amplia zona del paracórtex junto con la presencia en la misma de abundantes M0s, todo ello PAP (-).

Posteriormente, de R13 a R19 la gravedad de las lesiones observadas progresa, de manera que se observan ya amplias áreas de inflamación mixta (M0s y PMNNs) PAP(+) y necrosis evidente en R14, R15 y R18.

Excepto en R16, las lesiones en el resto de los casos estudiados se ubicaron invariablemente en el córtex y paracórtex ganglionar, lo cual sugiere que la vía de acceso de L.m. a estos ganglios fue la sanguínea. En contraste con esto, R16 mostró un patrón lesional doble, presentando lesiones inflamatorias difusas PAP (+) por toda la zona subcapsular - indicativo de que L.m. accedió a estos ganglios vía linfa aferente - y también en el paracórtex, esto último sugestivo de diseminación vía sanguínea de la infección. Curiosamente, en este caso se observaron lesiones PAP (+) en una glándula mandibular, hecho este que explicaría la peculiaridad observada en R16.

4.3.2.2.5. Linfocentro mediastínico.

En esta experiencia no se observaron hallazgos significativos en estos ganglios (Gráfica 15). Sólo en R15 y R18 a 75 y 95 h.p.i. respectivamente, se apreciaron lesiones PAP (+) leves. El tipo de lesión observada en estos casos no fue el característico de la vía linfática aferente, sino que

más bien era sugestivo del acceso de L.m. a dichos ganglios vía sanguínea.

4.3.2.2.6. Ganglios inguinales superficiales.

Los ganglios inguinales superficiales comenzaron a mostrar lesiones significativas hacia el segundo d.p.i., incrementándose entonces progresivamente la gravedad de las lesiones observadas hasta el final de la experiencia.

Lo más relevante de la afección de estos ganglios fue la escasa reacción PAP (+) apreciada en comparación con la gravedad de las lesiones observadas en los mismos (Tabla 11a). Tales lesiones eran inflamatorio-necróticas (Figura 109) principalmente, y afectaban al seno subcapsular, córtex y paracórtex ganglionar pero no a la médula (Figura 110).

4.3.2.3. PLACAS de PEYER.

Excepto en R17, no se observó afección de las placas de Peyer en esta experiencia. En R17 no se apreciaron lesiones inflamatorias aparentes, pero sin embargo se observó reacción PAP (+) débil en algunas células, presumiblemente macrofágicas.

4.3.2.4. TIMO.

En este órgano, de R1 a R6 no se apreciaron alteraciones significativas, pero en R7 a 34 h.p.i., la existencia de depleción linfóide PAP (-) en el córtex fue manifiesta. Esta lesión fue ya constante en el resto de la experiencia y, excepto en R14 y R19, no afectó a la médula tímica. En estos dos últimos casos se observaron lesiones inflamatorias leves PAP (+), pero fueron exclusivamente medulares y no afectaron al córtex del órgano.

4.3.2.5. HIGADO.

En el hígado comenzaron a observarse lesiones a 46 h.p.i., siendo estas ya constantes hasta el final de la experiencia. Es decir, desde R9 a R20.

Las lesiones fueron básicamente inflamatorio-necróticas PAP (+) (Figura 111) y su tamaño oscilaba aproximadamente entre 100 y 500-700 µm de diámetro. En general, la cantidad de las lesiones fue masiva cuando existió mortalidad, y su distribución aparentemente era al azar (Figura 112). Por lo

demás, las características de estas lesiones fueron similares a las descritas en las experiencias mediante infección por vía intraperitoneal con la misma especie y serotipo, si bien se observaron frecuentes microtrombos (Figura 113), microinfartos (Figura 114) y lesiones necróticas, no inflamatorias y PAP (-) (figura 115), originadas probablemente por fenómenos de coagulación intravascular asociados a la infección.

En R10, R14 y R15 se observó reacción PAP y Gram (+) importante en la secreción biliar y en los conductos biliares principales (Figura 116).

4.3.2.6. CORAZON.

Lesiones cardíacas se observaron únicamente en R15, R16, R17, R19 y R20, casos todos ellos a partir del cuarto día post-infección. Excepto en R20, dichas lesiones fueron de carácter leve y consistieron en acúmulos inflamatorios focales mixtos (PMNNs y M0s) PAP y Gram (+) y sitios todos ellos en el seno del miocardio; no afectándose por el contrario o, haciéndolo secundariamente (R17), el epicardio.

En R20, las lesiones observadas fueron de características similares a las comentadas, pero de mayor gravedad y extensión, ya que consistieron en dos importantes focos inflamatorios PAP y Gram (+) de entre 500-700 μ m de diámetro, así mismo localizados en el seno de la musculatura miocárdica (Figuras 117 y 118).

El origen de estas lesiones era claramente hemático, observándose siempre además, vasos sanguíneos en el interior de las lesiones.

4.3.2.7. SISTEMA GENITAL / UTERO.

En esta experiencia se observaron lesiones uterinas en R13, R14, R15, R17, R18 y R19. Tales lesiones fueron siempre focales, PAP (+) y de carácter leve, afectando casi exclusivamente al miometrio.

La serosa uterina en sí no se observó inflamada, pero la reacción PAP (+) fue evidente en algunos conductos linfáticos de la misma (R13, R19).

El ovario presentó lesiones importantes en R15, caso en el que se apreciaron tres focos inflamatorio-necróticos PAP y Gram (+) sin una ubicación específica. Adicionalmente, las trompas uterinas se observaron afectadas en R17.

Las características de estas lesiones sugieren un origen sanguíneo para las mismas, siendo la reacción PAP (+) observada en los vasos linfáticos de la serosa, probablemente consecuencia de aquellas.

4.3.2.8. PERITONEO.

La afección de la serosa peritoneal en esta experiencia no fue prácticamente significativa. Las lesiones observadas fueron focales y normalmente tuvieron un carácter perivascular, pero a diferencia de las lesiones observadas en las experiencias mediante el uso de la vía i.p., no afectaron a la superficie de la serosa sino más bien a algunos capilares de su interior (R16, R17, R18, R19).

Tales lesiones se observaron únicamente en la serosa asociada al sistema genitourinario, lo cual quizás pueda relacionarse con la frecuente afección del útero en esta experiencia. En cualquier caso, parece evidente que la leve afección de la serosa peritoneal se produjo por vía sanguínea, linfática, o ambas, en estos casos.

4.3.2.9. MEDULA OSEA.

La médula ósea comenzó a mostrar signos de afección hacia el 2º día p.i., momento a partir del cual la existencia de lesiones fue ya demostrable hasta el final de la experiencia (Gráfica 16).

Las lesiones observadas incrementaron su gravedad gradualmente en el transcurso de la experiencia, siendo particularmente importantes en R13, R14, R16, R17 y R18 (Figura 119). En algunos casos (R13, R17), fue característico el contraste entre la relativamente abundante reacción PAP (+) observada, y la, en general, escasa presencia de lesiones inflamatorias o necróticas propiamente dichas (Figuras 120 y 121).

En relación con el tipo o tipos de células afectadas, eso es algo que no pudo determinarse con las técnicas empleadas, ya que, si bien fue posible detectar con precisión la presencia de L.momocytogenes en el citoplasma de numerosas células de la médula ósea, no lo fue por el contrario identificarlas.

4.3.2.10. Otros órganos.

En una glándula adrenal de R18 y a 95 h.p.i., se observaron múltiples lesiones inflamatorio-necróticas de entre 200-300 μ m de diámetro y de reacción PAP (+) intensa (Figura 122).

Por lo demás, en esta experiencia no se observaron lesiones aparentes en ninguno de los órganos siguientes: encéfalo, médula espinal lumbar, riñones, sistema gastrointestinal y pulmones. Tampoco se observaron lesiones en la zona mediastínica de ninguno de los casos estudiados.

4.3.3. EXPERIENCIA 12

ESPECIE /SEROTIPO : L.ivanovii 5

DOSIS INOCULACION : 2×10^8 m.o./ml - 0,5 ml

VIA INOCULACION : Subcutánea (lumbar)

PAUTA DE SACRIFICIO Y/O MORTALIDAD :

Tiempo

p.i. 4h 10h 22h 27h 34h 46h 58h 70h 94h 118h 142h

R1	R3	R5	R7*	R8	R9	R11	R13	R15	R17	R19	
R2	R4	R6			R10	R12	R14	R16	R18	R20	

(*) mortalidad

A diferencia de las experiencias 10 y 11 - realizadas también mediante el uso de la vía subcutánea pero con L.monocytogenes - en esta experiencia lo más importante fue la no existencia de lesiones significativas en el transcurso de la misma; y ello pese a la alta dosis de inoculación empleada (Tablas 12a y 12b).

Unicamente fue observable una significativa depleción y necrosis linfoide PAP (-) a nivel de la pulpa blanca esplénica y del paracórtex de diferentes ganglios linfáticos, desde el primer hasta el tercer día post-infección. Lesiones inflamatorias evidentes o significativas no fueron observadas en ningún momento. Sin embargo, en la zona del punto de inoculación si que fueron evidentes amplias lesiones inflamatorias y necróticas PAP y Gram (+). Estaban constituidas por un abundante e intenso infiltrado de PMNs y MOs, estos últimos en menor cantidad. Tales lesiones afectaban principalmente al subcutis y dermis

profunda próxima al punto de inoculación y, en menor medida, a algunos planos musculares.

El ganglio inguinal superficial mostraba amplias zonas de necrosis linfoide (cariorrhexis y kariolisis) en el córtex y paracórtex ganglionar, pero la reacción PAP no era significativa en dichas zonas.

4.4. Vía oral. EXPERIENCIA 13

ESPECIE /SEROTIPO : L.monocytogenes 1/2a

DOSIS INOCULACION : $2,3 \times 10^8$ m.o./ml - 1ml

VIA INOCULACION : Oral (Sonda gástrica)

PASTA DE SACRIFICIO Y/O MORTALIDAD* :

Tiempo

p.i.	6h	12h	1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d	8d
	R1	R2	R3	R5	R7	R9	R11	R13	R15	R17
			R4	R6	R8	R10	R12	R14	R16	R18

(*) No hubo mortalidad en esta experiencia

Respecto de esta vía de inoculación, el hecho más importante es que si bien se produjo, como en las vías i.p. y s.c., una generalización sistémica de la infección, las escasas lesiones ocasionadas en los diferentes órganos fueron siempre leves o no significativas, no observándose por otra parte mortalidad en el transcurso de la experiencia.

En lo referente al sistema digestivo, no se observaron lesiones aparentes en estómago, intestino delgado e intestino grueso de ningún caso de los estudiados.

Las placas de Peyer, en general, tampoco mostraron lesiones aparentes - ni depleción linfoide ni inflamación -, pero en R8 (Figura 126) y en R16, mediante la técnica de PAP, pudieron observarse cantidades significativas de listerias fagocitadas por MØs en algunas - no todas - de sus placas de Peyer. Tal reacción PAP (+) se ubicó en la zona cúpula y también más aleatoriamente por otras zonas de dichas placas. No obstante, como ya ha sido mencionado previamente, la presencia de listerias en el interior de estas placas de Peyer no provocó inflamación aparente de las

mismas. Adicionalmente, en una placa de Peyer de R10 y en otra de R12 también se observaron algunas listerias, pero en cantidad tan mínima que puede considerarse constituirían el límite de la capacidad de detección de Ag listérico mediante la técnica de PAP empleada.

Interesantemente, en R8 fue posible observar - también únicamente mediante la técnica de PAP - listerias intracitoplásmicas en el epitelio de una de las placas de Peyer mentadas anteriormente y en una zona de epitelio entérico adyacente a la misma (Figuras 123, 124 y 125). En cualquier caso esto fue un hallazgo aislado en el conjunto de la experiencia, no habiéndose observado reacción PAP (+) en el epitelio del resto de las numerosas placas de Peyer estudiadas.

El bazo comenzó a observarse afectado hacia el primer d.p.i. en R3. La lesión apreciable fue depleción linfóide o inflamación leve del PALS, todo ello con reacción PAP (+) mínima y sólo demostrable de manera inequívoca con objetivo de inmersión. A partir de entonces, con ligeras variaciones, esta inflamación del PALS fue constatable en R7, R9, R10, R11, R12 y R16 (Tabla 13). Entre los días 4 y 5 p.i. las lesiones observables en el PALS fueron más importantes, si bien la reacción PAP (+) siempre fue mínima. La pulpa roja nunca se observó afectada y fue siempre PAP (-).

Respecto a los ganglios linfáticos, el más frecuentemente afectado fue el ganglio yeyunal. Este mostró en el 22 d.p.i. un acúmulo inflamatorio de aspecto mas bien granulomatoso con algunas bacterias PAP (+). Posteriormente, a partir del día 3 p.i. este ganglio se observó afectado de manera irregular pero nunca grave. En algunos casos, R7, R8, R12 y R16, las lesiones apreciables fueron más evidentes, consistiendo en acúmulos inflamatorios múltiples de aspecto irregular y constituidos por M0s y PMNNs principalmente. La reacción PAP (+) fue siempre escasa o no se observó (R16). Por el contrario, en otros casos o bien no se apreciaron lesiones (R9, R14, R15, R17, R18), o bien éstas fueron poco significativas (R10, R13).

Los ganglios del linfocentro mandibular también se mostraron afectados en el transcurso de la experiencia, si bien de manera más inconstante e irregular que el ganglio yeyunal. Las características de las lesiones observadas fueron también similares a las expuestas para dicho ganglio.

El órgano más constantemente afectado en esta experiencia fue el hígado, pero las lesiones existentes fueron siempre leves o poco significativas. Tales lesiones consistieron en múltiples acúmulos inflamatorios de pequeño tamaño y distribuidos aparentemente al azar por todo el órgano. El carácter de tales lesiones fue predominantemente granulomatoso, y, probablemente por ello, excepto en R10,

caso en el que pudo observarse únicamente un MO con una listeria fagocitada en su citoplasma, las lesiones observadas en esta experiencia fueron siempre PAP (-) (Tabla 13).

El resto de los órganos estudiados, consignados en la Tabla 13, no mostro alteraciones aparentes.

4.5. EVOLUCION DE LA INFECCION MURINA EXPERIMENTAL CON L.MONOCYTOGENES Y L.IVANOVII MEDIANTE EL USO DE LA VIA INTRAPERITONEAL:

En el conjunto de los resultados observados en el transcurso de las experiencias previamente descritas, las diferencias más significativas fueron las referentes a la especie de listeria en primer lugar, y también a la dosis de inoculación empleada.

Respecto de L.monocytogenes, ha sido característico en todas las experiencias estudiadas su constante tropismo y afección de los órganos linfoides en general. El bazo, es sin discusión el órgano en el que más intensa e invariablemente se han observado lesiones graves y generalizadas PAP (+) (Gráfica 17).

La infección y reacción PAP (+) en el bazo tuvo siempre su punto álgido entre 48 y 96 h.p.i. (Tablas 1 a 8 y Gráfica 18), afectando tanto a la pulpa blanca como a la pulpa roja. Se caracterizó la infección experimental por L.monocytogenes en este órgano, por la existencia de lesiones inflamatorias mixtas (PMNNs y MOs) y/o lesiones inflamatorio-necróticas generalizadas.

Un hallazgo interesante, fue la constatación de una significativa correlación entre la existencia de lesiones inflamatorio-necróticas graves en el bazo y la mortalidad observada. Así, en la práctica totalidad de los casos de mortalidad estudiados, el componente necrótico de las lesiones fue casi siempre generalizado en todo el órgano. Este hecho es probablemente indicativo de "desmoronamiento" de la resistencia contra la infección. Sin embargo, al mismo tiempo post-infección, los ratones que presumiblemente estaban en fase de superación de la enfermedad mostraban una esplenitis piogranulomatosa generalizada, no necrótica, que hacía suponer la existencia de una poderosa y activa respuesta del sistema inmune y la incipiente instauración de resistencia adquirida contra la infección.

Esto es apoyado por el hecho de que en los casos que sobrevivían a la infección, la esplenitis piogranulomatosa difusa tendía progresivamente a desaparecer coincidiendo con

un activo proceso de repoblación linfoide observable por todo el órgano. Dicho proceso se manifestaba hacia el 4-6 d.p.i. por la existencia de hiperplasia linfoide, particularmente de los folículos de la pulpa blanca, así como por la presencia frecuente de un nº de mitosis por campo superior al observado en condiciones normales. En consonancia con estos hallazgos, la reacción PAP (+) disminuía ostensiblemente hacia el 4º d.p.i. en estos casos hasta no ser ya apreciable entre los días 6-7 post-infección.

De los tres serotipos de L.monocytogenes empleados, 1/2a, 4b y 3a, son los dos primeros los que afectaron de manera más grave al bazo en el transcurso de la infección experimental (Gráfica 19). En contraste con esto, la infección con L.monocytogenes 3a, a pesar de la alta dosis utilizada, no provocó lesiones necróticas equivalentes a las observadas con 1/2a y 4b; si bien las lesiones hepáticas fueron extensas y graves mediante el empleo de este serotipo. Finalmente, a diferencia de los tres serotipos de L.monocytogenes previamente mencionados, en la infección experimental con L.ivanovii, y también a pesar de la alta dosis utilizada, no se observaron lesiones significativas en el bazo en el transcurso de toda la experiencia (Gráfica 19).

En las experiencias con L.monocytogenes mediante el empleo de la vía i.p., los ganglios linfáticos se observaron afectados regularmente en el conjunto de las experiencias realizadas, independientemente de cual fuera su localización, es decir, sin estar condicionada la existencia o no de las lesiones en los mismos por su ubicación respecto del punto de inoculación (Gráfica 17). Así los ganglios del linfocentro mandibular presentaron habitualmente lesiones inflamatorias e incluso inflamatorio-necróticas, durante las 28-96 h.p.i., y ello sin participar del drenaje peritoneal (Tablas 1, 2 y 4 a 8).

Esto es compatible con una presumible diseminación de L.monocytogenes vía sanguínea por la generalidad de los ganglios linfáticos del organismo, siendo explicado su modo concreto de acceso al ganglio, por la entrada en el mismo de MØs y, posiblemente, PMNNS con listerias fagocitadas a nivel de las vénulas de endotelio alto (VEAs). La anterior afirmación es apoyada por la constante y predominante ubicación de las lesiones ganglionares en córtex interfolicular y paracórtex, además de por adoptar éstas habitualmente un patrón lesional multifocal y perivenular en dichas zonas, y no difuso a nivel subcapsular y medular.

No obstante, dada la constante afección de las serosas peritoneales, lesiones ganglionares cuyo patrón también sugería acceso de L.monocytogenes al ganglio vía linfa aferente, fueron frecuentes en ganglios intraperitoneales.

Por tanto, en estos ganglios fue posible constatar dos vías de diseminación de L.monocytogenes, una, predominante, vía sanguínea por mediación de las VÉAs y otra, más inconstante, vía linfa aferente por drenaje en sus respectivas zonas de influencia de lesiones existentes en serosas y/u órganos de la cavidad peritoneal.

En el transcurso de las experiencias utilizando la vía i.p. como vía de inoculación, los ganglios más precozmente afectados han sido siempre ganglios pertenecientes al linfocentro mediastínico (Gráfica 20). Las lesiones existentes en estos ganglios fueron, en general, siempre importantes y PAP(+), mostrando además, constantemente, un patrón lesional característico de acceso de L.monocytogenes al ganglio vía linfa aferente exclusivamente.

Respecto de que ganglios se observaron más frecuentemente afectados en el conjunto de estas experiencias, cabe decir que, además de los del linfocentro mediastínico, todos los ganglios intraperitoneales, y en particular, el yeyunal, mostraron habitualmente lesiones en diverso grado desde el primer hasta el quinto día post-inoculación (Tablas 1 a 9 y Gráfica 17). Los ganglios del linfocentro mandibular mostraron también constantemente lesiones en todas las experiencias con esta vía de inoculación, pero su gravedad, en general, fue siempre menor.

Finalmente, es interesante señalar que, a semejanza de lo observado en el bazo, la infección experimental con L.ivanovii por vía i.p. no provocó lesiones significativas apreciables en los ganglios linfáticos en ningún caso (Tabla 9).

En lo referente al timo, la lesión más característica y constante desde las 24 h.p.i. fue la existencia de depleción linfoide del córtex tímico (Tablas 1, 2, y 4 a 9). Dicha depleción dejaba de ser observable hacia los días 5-7 post-infección. Lesiones inflamatorias PAP (+), focales, que afectaban al córtex del órgano, también fueron apreciables en algunos casos de las diferentes experiencias descritas; principalmente en aquellas en que la dosis de inoculación fue muy superior a la DL50, caso de la Experiencia 5 (Tablas 1, 2 y 4 a 9). Sin embargo, es necesario indicar que, aun siendo evidente la existencia de lesiones inflamatorio-necróticas PAP (+) en el córtex tímico, este hecho no se correspondió en ningún momento en intensidad e importancia con la depleción linfoide cortical observable en todas las experiencias en las que se empleó esta vía de inoculación (Gráfica 21).

En la infección experimental mediante la vía i.p. con L.ivanovii, también se observó depleción linfoide del córtex entre los días 1 al 5 p.i. (Tabla 9), pero, a diferencia de

lo observado con L.monocytogenes, en este caso no se apreciaron lesiones inflamatorias corticales PAP (+) en ningún caso de los estudiados; y ello a pesar de la alta dosis de inoculación empleada.

Respecto de las placas de Peyer, sólo se observaron lesiones significativas en la Experiencia 1 con L.monocytogenes 1/2a (Tabla 1). En dicha experiencia, L.monocytogenes accedía a las placas de Peyer con toda probabilidad desde el peritoneo previa inflamación de la serosa y la muscular intestinal, hecho este que condiciona la valoración y el posible tropismo del serotipo 1/2a por estas estructuras linfoides.

Además de los órganos linfoides, diversos órganos fueron habitualmente afectados en las experiencias con Listeria spp. vía intraperitoneal (Gráfica 22). Así, el órgano más conspicuamente afectado fue en primer lugar el hígado, y, mucho menos frecuentemente y de menor consideración, páncreas, corazón, pulmones y útero-ovario en el caso de ratones hembras.

La lesión hepática característica siempre siguió una evolución similar en todas las experiencias, variando únicamente la gravedad de las lesiones existentes (Tablas 1 a 9), hecho este que se correlacionaba positivamente con la intensidad de la reacción PAP (+) observada (Gráfica 23).

Inicialmente, las lesiones consistían en acúmulos inflamatorios mixtos, pero con predominio de PMN's PAP (+) que tendían a formar microabscesos. El tamaño de las lesiones aumentaba conforme progresaba la infección, oscilando entre 50-100 μ m y 500-700 μ m de diámetro. Así mismo, la progresiva existencia de necrosis central en las lesiones más evolucionadas fue también característica, observándose entonces la proliferación de listerias y la reacción PAP (+) en la periferia de dichas lesiones. Finalmente, hacia los días 3-4 p.i., dichas lesiones adquirían un carácter progresivamente más granulomatoso con gran predominio de MØs de aspecto activado. La reacción PAP (+) observable en las mismas declinaba también de manera paulatina hasta desaparecer en muchos casos hacia el 60-70 d.p.i. (Tablas 4 a 9). Por lo demás, las lesiones siempre fueron múltiples y distribuidas al azar o, de manera particular, en los espacios porta.

Semicuantitativamente, los serotipos con mayor tropismo por este órgano y, en consecuencia, los que provocaron lesiones más graves en el mismo fueron, por orden de mayor a menor, las serovariedades 5, 3a, 4b y, de manera ostensiblemente inferior, 1/2a (Gráfica 24).

El páncreas mostró frecuentemente lesiones superficiales, de carácter multifocal, derivadas de la

inflamación generalizada de la serosa peritoneal que recubre dicha glándula (Tablas 1, 2, 4, 5, 6 y 8). Excepto en la Experiencia 3, en la que la dosis de inoculación empleada fue inferior a la DL50, y en la Experiencia 9 con L.ivanovii, tales lesiones se observaron en todas las experiencias en las que se utilizó la vía i.p. como vía de inoculación (Gráfica 22).

El sistema cardiorrespiratorio mostró lesiones significativas sobre todo en las experiencias realizadas con L.monocytogenes 4b (Tablas 6 y 7 y Gráfica 8), siendo ostensiblemente menores o no significativas en las realizadas con el serotipo 1/2a. Con L.monocytogenes 3a y L.ivanovii no se observaron lesiones aparentes en estos órganos. Las lesiones observadas fueron predominantemente lesiones superficiales y cursaron con afección inicial de las serosas respectivas, es decir, epicardio y pleura. Se caracterizaron por ello como epicarditis y pleuritis y, siempre que se observaron, fueron PAP (+).

Es interesante el hecho de que se observó una significativa correlación entre la existencia de epicarditis y pleuritis, y lesiones más o menos graves y difusas en el mediastino en sentido amplio, incluidos los ganglios del linfocentro mediastínico (Tablas 6 y 7).

En el sistema genital la existencia de lesiones fue observable en diverso grado en las experiencias con los serotipos 1/2a, 4b y 3a (Tablas 2, 4, 6 y 8) pero no con L.ivanovii 5. Las lesiones observadas tuvieron siempre carácter superficial, afectando de manera grave y extensa en la serosa uterina y de manera mas inconstante e irregular al miometrio subyacente. La asociación causal entre ambos hechos fue evidente en todos los casos estudiados.

Respecto de las serosas peritoneales, fue constante la existencia de lesiones de diversa gravedad en el mesenterio, serosa genitourinaria, diafragmática, gastrointestinal, pancreática, hepática y esplénica. Excepción hecha del bazo, en casi todos los casos estudiados dichas lesiones fueron capaces de diseminarse y afectar al parénquima subyacente de los órganos respectivos, particularmente, la musculatura lisa gastrointestinal - incluida la de las placas de Peyer -, uréteres, vejiga de la orina, útero, oviducto, ovarios y páncreas (Tablas de la 1 a la 9).

En todas las experiencias por vía i.p., el encéfalo y los riñones no se observaron afectados en ningún caso. En el caso concreto de L.ivanovii, además de estos dos órganos citados previamente, el páncreas, corazón, pulmones, y, al menos de manera significativa, órganos linfoides (excluido el timo), tampoco mostraron lesiones aparentes (Tabla 9).

La variación en el curso de la infección experimental con L.monocytogenes mediante la vía i.p. y en función de la dosis de inoculación empleada, fue estudiada con los serotipos 1/2a y 4b.

El factor más importante en cuanto a la influencia de la dosis sobre la infección experimental fue la DL50. Así, cuando con ambos serotipos se emplearon valores en la dosis de inoculación equivalentes o superiores a la DL50, las variaciones observadas en lo referente a los hallazgos lesionales fueron de índole meramente cuantitativa, es decir, diferencias definidas por la gravedad y cantidad de las lesiones inducidas. Sin embargo, cuando la dosis de inoculación empleada fue inferior a la DL50 (Experiencia 3), las variaciones observadas en referencia a un mismo serotipo, el 1/2a, fueron de índole cuantitativa y cualitativa, es decir, no sólo se manifestaron por una disminución ostensible de la gravedad de las lesiones, sino también por la no existencia de lesiones en órganos frecuentemente afectados con DL50 o superior.

4.6. EVOLUCION DE LA INFECCION MURINA EXPERIMENTAL CON L.MONOCYTOGENES Y L.IVANOVII MEDIANTE EL USO DE LA VIA SUBCUTANEA.

De manera similar a lo observado en las experiencias con la vía i.p., la infección con L.monocytogenes 1/2a y 4b mediante la vía subcutánea provocó lesiones graves y generalizadas en órganos linfoides y otros órganos característicos, principalmente en hígado, y, en mucha menor medida, corazón, pulmones y útero. En contraste con esto, la experiencia con L.ivanovii 5, no mostró lesiones aparentes ni en órganos linfoides, ni en otros órganos como, sorprendentemente, el hígado, siendo este hecho la más importante diferencia hallada en la infección murina experimental entre L.monocytogenes y L.ivanovii (Gráfica 25).

En concreto, en lo que se refiere al bazo, los serotipos 4b y 1/2a de L.monocytogenes comenzaron a inducir lesiones en este órgano a 48 y 72 h.p.i. respectivamente. A este tiempo post-infección, tales lesiones fueron poco significativas en el caso de 1/2a y relativamente graves en el caso del serotipo 4b (Gráficas 12 y 14), consistiendo estas en depleción linfóide e inflamación progresiva del PALS, la cual se manifestaba por la presencia gradual de PMNs y MØs PAP (+) en dicha zona. Interesantemente, en la Experiencia 10 con serotipo 1/2a, fue posible observar reacción PAP (+) intracelular en PMNs y MØs de la pulpa roja, pero sin que fuera todavía evidente reacción inflamatorio-necrótica asociada a la presencia de Ag

histérico. Posteriormente, entre los días 3 y 5 p.i., las lesiones inflamatorio-necróticas PAP (+) fueron masivas, afectando prácticamente a la totalidad del órgano; tanto a la pulpa blanca como a la pulpa roja. La presencia de múltiples trombos fue también frecuente en estos casos en los que se observaron lesiones extensas y difusas graves.

De manera similar a lo observado en las experiencias mediante la vía i.p., los casos en los que el componente necrótico de la lesión esplénica era masivo, coincidieron a su vez con los casos de mortalidad observados entre los márgenes cronológicos citados, es decir, entre 3 y 5 días post-infección.

En contraste con lo descrito en los casos anteriores, los últimos ratones sacrificados en ambas experiencias mostraron una reacción inflamatoria generalizada, sin lesiones necróticas, caracterizada como una esplenitis piogranulomatosa difusa. Adicionalmente, signos de repoblación linfóide y activa hematopoyesis fueron evidentes en estos casos. Es de destacar también, que la reacción PAP y Gram (+) fue, o bien poco significativa, o bien negativa en tales casos.

Respecto de los ganglios linfáticos, es necesario establecer una diferenciación previa entre aquellos que drenaban directa o indirectamente la zona del punto de inoculación, caso del G. inguinal superficial y de los Gs. ilíacos, y aquellos cuya zona de influencia era independiente de este, grupo en el que deben considerarse el resto de los ganglios estudiados, es decir, los linfocentros mandibular y mediastínico y el G. yeyunal.

En referencia al primer grupo, los ganglios inguinales superficiales mostraron en todos los casos estudiados, lesiones inflamatorio-necróticas graves que interesaban toda la zona periférica ganglionar de manera difusa y generalizada. Lo más característico de estos hallazgos fue el que la reacción PAP (+), si bien era constante en todos los casos, era a su vez de un orden significativamente inferior al que cabría esperar en función de la grave lesión existente en los mismos (Gráfica 15).

Por su parte, los ganglios ilíacos, tributarios de los inguinales superficiales, mostraron ya lesiones inflamatorias PAP (+) leves hacia el 29 día post-infección. Posteriormente, la gravedad de las lesiones observadas se incrementará de manera progresiva hasta el final de la experiencia, apreciándose en algunos casos lesiones inflamatorio-necróticas graves PAP y Gram (+).

Es interesante destacar, que el patrón lesional observado en estos ganglios fue principalmente de tipo aferente, es decir, indicativo de que L.monocytoqenes

accedió a los ganglios ilíacos vía linfa aferente, lo cual es coherente con la ubicación del punto de inoculación en la zona lumbar en estas experiencias.

Respecto de los ganglios linfáticos del segundo grupo, es importante remarcar que los ganglios del linfocentro mediastínico, si bien mostraron lesiones en algunos casos, estas fueron leves y sus características, excepto en un caso, fueron las típicas del patrón de diseminación sanguínea de la infección (Gráfica 15). Por tanto, tales lesiones se restringieron al paracórtex ganglionar, no observándose además lesiones ni reacción PAP (+) en el seno subcapsular ni en la médula. Curiosamente, en el único caso en que se observó un patrón de lesión aferente, también fue posible observar la existencia de lesiones peritoneales a nivel de la aorta abdominal y ganglios ilíacos.

En los ganglios del linfocentro mandibular, fue interesante observar como en la Experiencia 11, con el serotipo 4b, hacia las 36 h.p.i. se observó una depleción linfoide notable del paracórtex junto con la presencia difusa, en la misma zona, de abundantes células de aspecto macrofágico, todo ello PAP (-). Posteriormente, a partir de los días 2-3 p.i., lesiones inflamatorias mixtas (PMNNs y MØs) PAP (+), de gravedad variable según los casos, se harán ya evidentes en paracórtex y córtex interfolicular; característico todo ello de la diseminación de L.monocytogenes vía sanguínea, mediante las VÉAs existentes en dichas zonas ganglionares.

Así mismo, en el ganglio yeyunal, hacia las 24 h.p.i., se observó también una ostensible depleción linfoide del paracórtex en las experiencias con ambos serotipos, 1/2a y 4b de L.monocytogenes. Este hallazgo, en el que no se observaron lesiones inflamatorias o necróticas evidentes, fue siempre PAP (-). Como en el linfocentro mandibular, a un tiempo post-infección posterior será ya posible detectar lesiones inflamatorias mixtas PAP (+), cuya gravedad progresará gradualmente hasta el final de la experiencia. Únicamente los últimos casos de ambas experiencias mostraron una notable disminución de las lesiones y la reacción PAP (+) existente en dichos ganglios. Por lo demás, en tales casos la reacción inflamatoria, no necrótica, mostraba un evidente carácter granulomatoso; hecho éste observado también en los ganglios mandibulares correspondientes de ambas experiencias.

El patrón lesional observado en los ganglios yeyunales correspondió siempre al de diseminación vía sanguínea de la infección, lo cual es también coherente con la vía de inoculación empleada en estas experiencias.

También una vez más, en contraste con los serotipos 1/2a y 4b, en la Experiencia 12 con L.ivanovii 5 (Tabla 12),

no se apreció lesiones aparentes en todo el transcurso de la misma.

En referencia a las placas de Peyer, el hecho más importante es que sólo se observaron afectadas en la Experiencia 10 con L.monocytogenes 1/2a (Gráfica 13). Durante el primer d.p.i. únicamente se observó una gran profusión de MCTs, indicando con toda probabilidad la existencia de necrosis linfoide en las mismas. Posteriormente, a partir del 2º d.p.i., la afección de las placas de Peyer, aunque variable, fue constante y muy grave en algunos casos. Respecto a este hecho, es razonable pensar que L.monocytogenes 1/2a sólo pudo acceder a estos órganos linfoides vía sanguínea o procedente del lumen intestinal. Las características de las lesiones y el hecho observado en esta y otras experiencias de que L.monocytogenes puede acceder a cualquier órgano linfoide vía sanguínea, parecen apoyar esta vía de diseminación como la más probable.

El timo, en las experiencias por vía subcutánea mostró una constante depleción del córtex, siempre PAP (-), y sin que se observaran lesiones inflamatorias o reacción PAP (+) en ningún caso hasta el final de las citadas experiencias. Esto apoyaría la no causalidad - al menos directa - de Listeria en la patogenia de esta lesión, común por otra parte, tanto a L.monocytogenes como a L.ivanovii (Tablas 10 y 11).

En las experiencias 10, 11 y 12 se tuvo la oportunidad de estudiar la posibilidad de que L.monocytogenes afectara también a la médula ósea. Así, en este órgano comenzó a detectarse reacción PAP (+) hacia el 2º d.p.i., momento a partir del cual dicha reacción sería ya prácticamente constante hasta el final de la experiencia; si bien ésta declina progresivamente hacia el día 4-5 p.i. (Gráfica 16). Por el contrario, L.ivanovii no fue detectada en médula ósea en el transcurso de la infección murina experimental.

La reacción PAP (+) tuvo su auge entre el 2º y 4º d.p.i., y resultó interesante comprobar el contraste entre dicha reacción (+), en general abundante, y la escasa presencia de lesiones inflamatorias o necróticas propiamente dichas. Por otra parte, aunque sí fue posible detectar con relativa precisión la presencia de Listeria en el citoplasma de numerosas células de la médula ósea, no fue posible, por el contrario, identificarlas.

Además de los órganos linfoides, de entre el resto de órganos afectados en estas experiencias destaca con diferencia el hígado sobre todos los demás. Ahora bien, sólo en las experiencias con L.monocytogenes, ya que, L.ivanovii, a diferencia de lo observado en la Experiencia 9 por vía intraperitoneal, en la que se apreciaron lesiones hepáticas

graves, no provocó por el contrario lesiones aparentes en dicho órgano en esta experiencia.

De manera similar a lo observado en las experiencias vía i.p. con serotipo 1/2a, en la infección vía subcutánea con este serotipo, aun observándose lesiones inflamatorias evidentes, en conjunto, estas no afectaron de manera grave al hígado; particularmente, si se compara con las lesiones provocadas por el serotipo 4b (Gráficas 12 y 14).

La infección con este último serotipo se caracterizó siempre por una mayor gravedad en las lesiones inflamatorio-necróticas hepáticas. Las características y evolución de dichas lesiones fueron muy similares a las observadas en las experiencias con la vía intraperitoneal. Merece la pena destacar, que en la Experiencia 10 con el serotipo 1/2a fue frecuente observar lesiones necróticas de origen trombótico PAP (-).

Lesiones cardíacas fueron observables en las experiencias con ambos serotipos de L.monocytogenes. Sin embargo, fueron mucho más evidentes y graves las provocadas por la infección con serotipo 1/2a que con el 4b (Gráfica 13).

En todos los casos las lesiones cardíacas se apreciaron a partir de los días 3 y 4 p.i., consistiendo en focos inflamatorios mixtos PAP (+) de diversa gravedad y, normalmente, múltiples. El dato más interesante de estos hallazgos es que, a diferencia de las lesiones consignadas en las experiencias con la vía intraperitoneal, en estas otras mediante la vía subcutánea dichas lesiones afectaron únicamente al miocardio y eran, con toda seguridad, de origen sanguíneo. En coherencia con ello, nunca se observó afectada la serosa epicárdica.

En cuanto a su distribución, la zona más frecuentemente afectada fue la aurícula, posiblemente derecha. El resto de las lesiones, de tamaño variable, afectó a diversos puntos del miocardio ventricular al azar. También se observaron lesiones inflamatorias a nivel del endocardio, tanto auricular como ventricular.

Los pulmones solamente presentaron lesiones apreciables en la Experiencia 10 con el serotipo 1/2a. Al igual que las lesiones cardíacas, las lesiones pulmonares se observaron a partir de los 3-4 d.p.i., pero en general fueron poco importantes o no significativas. Tales lesiones, de tipo mixto y PAP (+) nunca afectaron a la serosa pleural (Gráfica 13).

En el sistema genital, de manera similar a los resultados obtenidos en las experiencias con la vía i.p., los ratones machos no presentaron lesiones aparentes, pero

en el caso de las hembras, aunque no graves, si que se detectaron lesiones a nivel uterino (Tablas 10 y 11). Dichas lesiones, focales, PAP (+) y de carácter leve, se apreciaron a partir del 29 d.p.i., afectando únicamente al miometrio y no así a la serosa uterina; no obstante, reacción PAP (+) fue evidente en algunos conductos linfáticos de la misma. Las características de estas lesiones sugieren un origen sanguíneo para las mismas, siendo la reacción PAP (+) de los conductos linfáticos de la serosa probablemente consecuencia de aquellas.

Finalmente, en la cavidad peritoneal fue posible observar la existencia de lesiones a partir del tercer d.p.i.. Tales lesiones se restringieron a la zona lumbar a nivel de la vena cava y aorta abdominal, y en la proximidad de los ganglios ilíacos, y consistieron en una inflamación mural y endotelial grave, PAP (+), de ambos grandes vasos.

Tabla 1

EXPERIENCIA I

DOSIS (INOCULACION : 3×10^7 a.d./ml)

ESPECIE / SEROTIPO : L.monocytogenes 1/2a

VIA INOCULACION : Intraperitoneal

Tiempo p.i.		SALDO		TIMO		Ganglio yeyunal	Linfocentro lumbar	Ganglio gástrico	Linfocentro mediastínico	Linfocentro mandibular	Placas de Peyer
		P.blanca	P.roja	Cortex	Medula						
4h	R1	-/1+	-/(+)	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-
	R2	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	Np
12h	R3	-/1+	-/1+	Np ^a	Np	-/-	-/-	-/-	+++	(+)/-	-/-
	R4	+/(+)	+/(+)	Np	Np	+/-	+/-	Np	+++	+/-	-/-
20h	R5	++/1+	++/1+	-/-	-/-	1+/-	(+)/-	Np	++/++	1+/-	-/-
	R6	++/++	++/++	+/+	-/-	+/+	Np	Np	Np	+/+	-/-
28h	R7	+++	+++	+++	-/-	++/+	++/+	Np	Np	++/+	(+)/1+
	R8	+++	+++	++/-	-/-	++/+	++/+	Np	Np	Np	+/+
35h	R9	+++	+++	Np	Np	++/+	++/+	Np	Np	Np	+++
	R10	+++	+++	+++	-/-	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	R11	+++	+++	Np	Np	+/+	Np	Np	Np	++/+	++/+
	R12	+++	+++	Np	Np	+++	+++	+++	+++	Np	+++
44h	R13	+++	+++	+++	-/+	+++	+++	Np	Np	Np	++/++
50h	R14	+++	+++	Np	Np	+++	+++	+++	+++	++/++	+++
	R15	+/+	+/+	Np	Np	+/(+)	+++	-/-	(+)/1+	+/+	+/(+)
	R16	++/+	+/1+	++/-	-/-	+++	+++	++/+	++/+	++/+	Np
	R16	++/+	+/1+	++/-	-/-	+++	+++	++/+	++/+	++/+	Np

Tiempo p.i.		HISADO	CORAZON		PULMONES		Mediastino	PANCREAS	Peritoneo
			Epicardio	Miocardio	Pleura	Pulmones			
4h	R1	-/1+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-(+)
	R2	-/(+)	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/+
12h	R3	-/(+)	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
	R4	-/(+)	-/-	-/-	-/-	(+)/1+	-/-	-/-	+/+
20h	R5	(+)/1+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R6	-/(+)	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
28h	R7	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
	R8	+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	+++	-/-	+/+
35h	R9	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+++
	R10	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	+++	+++	+++
	R11	(+)/1+	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+++
	R12	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+++	+++
44h	R13	+/+	-/-	-/-	-/+	-/-	+/+	+++	+++
50h	R14	++/+	1+/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+++	+++
	R15	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	++/-
	R16	1+/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+++
	R16	1+/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+++

(+): + H-E: Lesiones inflamatorias leves, tanto por su cantidad como por su intensidad

PAP: Reacción PAP (+) solo detectable con objetivo de inmersión o aquella reacción cuya intensidad es mínima en relación con la gravedad de la lesión

+: Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"

++: Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"

+++ : Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"

a: Ej.: - H-E/ (+) PAP

b: No procesado

Tabla 2

EXPERIENCIA 2

DOSIS (INOCULACION : $1,5 \times 10^7$)

ESPECIE / SEROTIPO : L. monocytogenes 4b

VIA (INOCULACION : Intraperitoneal)

Tiempo p.l.		BAZO		TIMO		Ganglio yeyunal	Linfocentro luebar	Ganglio gástrico	Linfocentro mediastínico	Linfocentro mandibular	Placas Peyer
		P.blanca	P.roja	Cortex	Médula						
4h	R1	-/(+)*	-/(+)	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-	-/-
	R2	-/(+)	-/(+)	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	+/++	-/-	-/-
12h	R3	+/+	+/+	+/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-
	R4	-/(+)	-/+	+/-	-/-	-/-	+++	-/-	+/+	Np	-/-
20h	R5	++/+	+++	+/-	-/-	++/-	++/(+)	Np	++/+	+/++	-/-
	R6	++/++	+++	+/-	-/-	++/(+)	Np	Np	++/+	Np	-/-
28h	R7	++/+	+++	Np*	Np	Np	+/+	-/(+)	+++	+/(+)	-/-
	R8	++/+	+++	+/+	-/-	+/+	Np	Np	-/-	Np	-/-
30h	R9	+++	+++	++/-	-/-	+/+	+++	+/+	Np	++/+	+/-
	R10	+++	+++	++/-	+/+	++/+	+++	-/-	Np	++/+	+/-
36h	R11	+++	+++	Np	Np	+/+	-/-	-/-	Np	Np	+/-
	R12	+++	+++	++/-	-/-	++/(+)	+/(+)	Np	+++	+/-	+/-
44h	R13	+++	+++	++/-	-/-	+++	+/+	+/+	Np	+/+	+/-
	R14	+++	+++	+++	-/-	++/(+)	Np	++/+	Np	Np	+/-
48h	R15	+++	+++	+++/-	-/-	+++	+++	Np	Np	+/-	+/-
	R16	+++	+++	Np	-/-	Np	+++	++/+	+++	++/(+)	+/-

Tiempo p.l.		HIGADO	CORAZON		PULMONES		Mediastino	PANCREAS	UTERO	Peritoneo
			Epicardio	Miocardio	Pleura	Pulmón				
4h	R1	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	+/+
	R2	-/(+)	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
12h	R3	-/(+)	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
	R4	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	+/+
20h	R5	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	+/+
	R6	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	+/+
28h	R7	++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	+++
	R8	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	++	+/+
30h	R9	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	+++
	R10	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+++	+++
36h	R11	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	+++
	R12	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	Np	+++
44h	R13	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	++	Np	+++
	R14	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	Np	+++
48h	R15	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+++	Np	+++
	R16	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+++	Np	+++

(+): - H-E: Lesiones inflamatorias leves, tanto por su cantidad como por su intensidad

- PAP: Reacción PAP (+) sólo detectable con objetivo de inmersión o aquella reacción cuya intensidad es mínima en relación con la gravedad de la lesión.

+: Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"

++: Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"

+++ : Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"

az: Ej.: - (H-E) / (+) (PAP)

g: No procesado

Tabla 3

EXPERIENCIA 3

DOSE INOCULATION : $2,6 \times 10^4$ e.o./ml

ESPECIE /SERO TIPO : L.monocytogenes /2a

VEA INOCULACION : Intraperitoneal

Timep p.i.		BAZO		TIMO	Ganglio yeyunal	Linfocentro lumbar	Ganglio gástrico	Linfonodo mediastínico	Linfonodo mandibular	Placas Peyer
		P.blanca	P.roja							
24h	R1	+/+	-/-	-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-	-/-
	R2	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	Np	+/+	-/-	Np
48h	R3	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-	Np
	R4	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	Np	Np	-/-	Np
72h	R5	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	Np	Np	Np
	R6	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-
96h	R7	+/+/+	-/-	Np	+/+/+	+/+	Np	Np	-/-	-/-
	R8	+/+/+	+/+	-/-	+/+/+	-/-	Np	Np	Np	Np
120h	R9	+/+	-/-	-/-	-/-	Np	Np	Np	Np	Np
	R10	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	Np	Np	Np	Np
144h	R11	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	Np	Np	Np
	R12	-/-	-/-	Np	-/-	-/-	-/-	Np	Np	-/-
168h	R13	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	Np	-/-	-/-
	R14	-/-	-/-	-/-	Np	Np	Np	-/-	-/-	-/-
192h	R15	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-	Np	-/-	-/-
	R16	+/+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-

Timep p.i.		HIGADO	CORAZON		PULMONES	Mediastino	PANCREAS	UTERO	Peritoneo
			Epicardio	miocardio					
24h	R1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-
	R2	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
48h	R3	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R4	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
72h	R5	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R6	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-
96h	R7	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	+/+/+
	R8	+/+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	+/+/+
120h	R9	+/+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R10	+/+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	+/+
144h	R11	+/+/+	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	Np	-/-
	R12	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-
168h	R13	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R14	+/+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
192h	R15	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R16	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

(+): - H-E: Lesiones inflamatorias leves, tanto por su cantidad como por su intensidad

- PAP: Reacción PAP (+) sólo detectable con objetivo de inmersión o aquella reacción cuya intensidad es mínima en relación con la gravedad de la lesión

+/+ : Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"

++ : Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"

+++ : Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"

a: E.: + (H-E) / - (PAP)

b: No procesado

Tabla 4

EXPERIENCIA 4

COSIS INOCULACION : $0,8 \times 10^6$ m.o./ml

ESPECIE / SEROTIPO : L.monocytogenes 1/2a

VIA INOCULACION : intraperitoneal

Tiempo p.i.		BAZO		TI(M)		Ganglio yeyunal	Linfocentro lumbar	Ganglio gástrico	Linfocentro mediastínico	Linfocentro mandibular	Placas de Peyer
		P.blanca	P.roja	Cortex	Médula						
24h	R1	-/-*	-/-	-/-	-/-	+++	-/-	Np*	Np	-/-	-/-
	R2	+/+	-/-	-/-	-/-	+++	Np	-/-	Np	-/-	-/-
48h	R3	+++	+/+	+/+	-/-	+++	Np	+/+	Np	-/-	-/-
	R4	+++	+++	+++	-/-	+++	+++	Np	+++	-/-	-/-
72h	R5	+/+	+/+	+++	-/-	+++	Np	Np	+++	+/+	-/-
	R6	+++	+/+	+++	-/-	+++	Np	Np	+++	Np	-/-
	R7	+++	+++	+++	-/-	+++	+/+	Np	Np	+++	-/-
	R8	+++	+++	+++	-/-	+++	Np	Np	+++	+++	Np
96h	R9	+++	+++	Np	Np	+++	Np	+/+	Np	+++	Np
	R10*	Np	Np	Np	Np	Np	Np	Np	Np	Np	Np
	R11	+++	+/+	+++	-/-	+++	Np	Np	+++	Np	-/-
	R12	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	Np	Np	Np	-/-	-/-
120h	R13	+/+	+/+	Np	-/-	+/+	Np	Np	Np	Np	Np
	R14	+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	Np	-/-	-/-	-/-	-/-
144h	R15	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	Np	-/-	Np	-/-	-/-

Tiempo p.i.		HIGADO	CORAZON		PULMONES		Mediastino	PANCREAS	Peritoneo
			Epicardio	Miocardio	Pleura	Pulmones			
24h	R1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+++
	R2	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
48h	R3	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+++
	R4	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+++
72h	R5	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+++	+++
	R6	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+++	+++
	R7	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+++	+++
	R8	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+++	+++
96h	R9	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+++	+++
	R10	Np	Np	Np	Np	Np	Np	Np	Np
	R11	+/+	-/-	+/+	-/-	+/+	+/+	+++	+++
	R12	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
120h	R13	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R14	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
144h	R15	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

+: Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"

++: Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"

+++ : Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"

a: Ej.: - IH-EI/ - (PAP)

b: No procesado

c: Np procesado por ser hallado muerto en estado de franca autólisis

Tabla 5

EXPERIENCIA 5

DOSES INOCULACION : 3×10^6 a.o./ml

ESPECIE /SEROTIPO : L.monocytogenes 1/2a

VIA INOCULACION : Intraperitoneal

Tiempo p.i.	BAZO		TIMO		Ganglio yeyunal	Linfocentro lumbar	Ganglio gástrico	Linfocentro mediastínico	Linfocentro mandibular	Placas Peyer
	P.blanca	P.roja	Cortex	Médula						
24h	R1	+++ /+++	+++ /+++	Np ^b	Np	++ /++	Np	Np	+++ /++	++ /++
	R2	+++ /+++	+++ /+++	+++ /+	+/+	++ /++	+++ /+++	++ /+	Np	++ /+
36h	R3	+++ /+++	+++ /+++	+++ /++	-/-	+/+	+/+	Np	Np	Np
	R4	+++ /+++	+++ /+++	+++ /+++	-/-	++ /+	-/-	Np	Np	++ /+
48h	R5	+++ /++	+++ /+++	+++ /+++	+/+	++ /++	+++ /+++	++ /+	Np	Np
	R6	+++ /+++	+++ /+++	Np	Np	++ /++	Np	Np	Np	Np
	R7	+++ /+++	+++ /+++	+++ /++	-/-	+/+	Np	++ /+	Np	+/+
	R8	+++ /+++	+++ /+++	Np	Np	+++ /++	Np	++ /+	+++ /+++	+/+
60h	R9	+++ /++	+++ /++	Np	Np	++ /+	Np	Np	++ /++	Np
										+/+
72h	R10	+++ /++	+++ /++	+++ /++	-/-	++ /+	Np	Np	+++ /++	+/+
	R11	+++ /+++	+++ /+++	+++ /+++	+/+	+++ /++	Np	Np	+++ /++	++ /+
80h	R12	+++ /+++	+++ /+++	+++ /+++	+/+	++ /++	Np	+++ /++	Np	++ /+
										-/-

Tiempo p.i.	HIGADO	CORAZON		PULMONES		Mediastino	PANCREAS	Mesenterio/Peritoneo
		Epicardio	Miocardio	Pleura	Pulmones			
24h	R1	++ /++	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	++ /++
	R2	++ /++	-/-	-/-	-/-	+++ /++	+/+	++ /++
36h	R3	++ /++	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	++ /++
	R4	++ /+	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+++ /++
48h	R5	++ /++	-/-	+/+	-/-	+/+	+/+	++ /++
	R6	+/+	-/-	-/-	-/-	+++ /++	+++ /++	+++ /+++
	R7	++ /++	-/-	-/-	-/-	+++ /++	+/+	+++ /++
	R8	++ /+	-/-	-/-	-/-	-/-	+++ /+++	+++ /++
60h	R9	+/+	-/-	-/-	-/-	+++ /+	+++ /++	++ /++
72h	R10	++ /+	-/-	-/-	+/+	+++ /++	+++ /+++	++ /++
	R11	+++ /++	+/+	-/-	+/+	+++ /+++	+++ /++	+++ /+++
80h	R12	++ /++	-/-	-/-	-/-	+/+	+++ /+++	+++ /+++

+: Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"
 ++: Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"
 +++: Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"
 a: Ej.: +++ (H-E) / +++ (PAP)
 b: No procesado

Tabla 6

EXPERIENCIA 6
ESPECIE / SEROTIPO : L.monocytogenes 4b

DOSES INOCULACION : $3,2 \times 10^8$
VIA INOCULACION : Intrapertoneal

Tiempo p.i.		BAZO		Cortex	TIRO		Ganglio yeyunal	Linfocentro lumbar	Ganglio gástrico	Linfocentro mediastínico	Linfocentro mandibular	Placas Peyer
		P.blanca	P.roja		Médula							
24h	R1	++/+	++/+	+/-	-/-		-/-	-/-	Np	Np	Np	-/-
	R2	++/+	++/+	+/-	-/-		+/-	-/-	Np	+++/>++	++	-/-
48h	R3	++/+	++/+	++/-	-/-		++/+	++/>+	+/-	+++/>++	-/-	-/-
	R4	++/>+	++/>+	Np	Np		-/-	Np	Np	Np	-/-	Np
72h	R5	+++/>++	+++/>++	++/-	-/-		++/>+	+++/>++	Np	++/>+	-/-	-/-
	R6	+++/>++	+++/>++	++/-	-/-		++/>+	Np	Np	Np	-/-	Np
	R7	+++/>+	+++/>++	++/-	-/-		+++/>++	++/>+	++/>+	+++/>++	-/-	-/-
	R8	+++/>++	+++/>++	++/-	-/-		++/>+	Np	Np	Np	-/-	-/-
96h	R9	++/>+	++/>+	++/-	-/-		++/>+	++/>++	Np	Np	++/>+	++/-
	R10	++/>+	++/>+	+++/>+	++/>+		+++/>++	+++/>++	+++/>++	++/>+	-/-	++/>+
120h	R11	+++/>++	+++/>++	++/-	-/-		++/>+	++/>+	Np	Np	++/>+	Np
	R12	-/-	++	Np	Np		++/>+	-/-	++/>+	-/-	-/-	-/-
	R13	-/-	-/-	-/-	-/-		-/-	-/-	Np	-/-	-/-	-/-
144h	R14	-/-	-/-	Np	-/-		-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-
	R15	-/-	-/-	-/-	-/-		-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-
168h	R16	-/-	-/-	-/-	-/-		-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

Tiempo p.i.		HIGADO	CORAZON		PULMONES		Mediastino	PANCREAS	UTERO	Peritoneo
			Episcordio	Miocardio	Pleura	Pulmon				
24h	R1	++/>+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+++/>++
	R2	++/>+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	++/>+	+++/>++
48h	R3	++/>+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	++/>+	Np	+++/>++
	R4	+++/>++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	++/>+	++/>+	+++/>++
72h	R5	+++/>++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	++/>+	++/>+	+++/>+
	R6	++/-	-/-	++/>++	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	+++/>+
	R7	+++/>++	++/>+	-/-	++/>+	-/-	++/>+	+++/>++	+++/>+++	+++/>++
	R8	+++/>+	+++/>+	-/-	+++/>+	-/-	++/>+	-/-	Np	+++/>+++
96h	R9	+++/>++	++/>+	-/-	++/>+	-/-	-/-	+++/>+	Np	+++/>++
	R10	+++/>+	+++/>+	-/-	+++/>+++	+++/>+	++/>+	++/>+	+++/>++	+++/>++
120h	R11	++/>+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+++/>+	Np	+++/>+++
	R12	+++/>+	++/>+	+++/>++	++/>+	+++/>+	++/-	-/-	Np	+++/>+
	R13	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
144h	R14	++/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-
	R15	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-
168h	R16	++/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-

+: Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"
++: Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"
+++: Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"
a: Ej.: ++ (H-E) / + (PAP)
b: No procesado

Tabla 7

EXPERIENCIA 7

DOSES INOCULACION : $1,2 \times 10^7$

ESPECIE / SEROTIPO : L.monocytogenes 4b

VIA INOCULACION : Intraperitoneal

Tiempo p.i.	BAZO		TIMO		Sanglio yeyunal	Linfocentro Junbar	Sanglio gástrico	Linfocentro mediastínico	Linfocentro mandibular	Placas Peyer
	P.blanca	P.roja	Cortex	Médula						
24h	R1	+++ / +++	- / ++	Np ^b	Np	+/+	Np	+++ / +++	- / -	Np
	R2	+++ / ++	+++ / +++	+++ / +	- / -	- / +	+++ / ++	++	+/+	- / -
37h	R3	+++ / ++	+++ / +++	Np	Np	Np	+	Np	Np	Np
48h	R4	++ / ++	+++ / +++	Np	Np	Np	Np	Np	- / -	Np
72h	R5	+++ / +++	+++ / ++	+++ / ++	- / -	+++ / ++	Np	Np	+/+	Np
	R6	+++ / ++	+++ / ++	Np	Np	+++ / ++	Np	Np	- / -	Np
	R7	+++ / +	+++ / ++	+++ / -	- / -	+++ / +	+/+	- / -	+++ / ++	- / -
96h	R8	+++ / ++	+++ / ++	++ / -	+/+	Np	+++ / +	Np	++ / -	Np
	R9	+/+	+/+	Np	Np	- / -	Np	- / -	- / -	+/+
120h	R10	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	Np	- / -	- / -
	R11	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	Np	- / -	Np
144h	R12	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	Np	- / -	- / -

Tiempo p.i.		HIGADO	CORAZON		PULMONES			PANCREAS	Peritoneo
			Epicaradio	Miocardio	Pleura	Pulmon	Mediastino		
24h	R1	+++ / +++	- / -	- / -	- / -	- / -	+++ / ++	- / -	+++ / ++
	R2	+++ / +++	- / -	- / -	- / -	- / -	+/+	- / -	+++ / ++
37h	R3	+++ / +++	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	+++ / ++
48h	R4	+++ / ++	- / -	- / -	- / -	- / -	+/+	- / -	+++ / +++
72h	R5	+++ / +++	+++ / +++	- / -	+++ / ++	- / -	+++ / +++	- / -	+++ / +++
	R6	+++ / +	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	+++ / ++
	R7	+++ / ++	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	++	+++ / +++
96h	R8	+/+	+/+	+/+	+++ / +++	+/+	+++ / ++	Np	+++ / ++
	R9	+/+	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -
120h	R10	+/+	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -
	R11	+/+	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -
144h	R12	+/+	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -	- / -

+: Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"

++: Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"

+++ : Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"

a: Ej.: +++ (H-E) / ++ (PAP)

b: No procesado

Tabla 8

EXPERIENCIA 8

POSIS INOCULACION : 1,6 x 10⁸ m.o./ml

ESPECIE / SEROTIPO : L.monocytogenes 3a

VIA INOCULACION : Intraperitoneal

Tiempo p.i.		BAZO		RIMO		Sanglio yeyunal	Ganglio gástrico	Linfocentro lumbar	Linfocentro mandibular	Linfocentro mediastínico	Placas de Peyer
		P.blanca	P.roja	Cortex	Médula						
24h	R1	++/+++	+/++	+/-	-/-	+/+	-/-	Np ^a	+/+	++/++	Np
	R2	++/++	++/+++	Np	Np	++/+	Np	++/+	+/+	Np	-/-
48h	R3	++/++	++/+++	++/+	-/-	++/+	Np	Np	++/+	++/++	-/-
	R4	++/+	++/+++	Np	Np	++/++	++/++	++/+++	++/+	Np	Np
72h	R5	+/+	++/++	Np	Np	+/+	Np	Np	++/+	Np	++/+
	R6	++/++	+++/+++	++/-	-/-	++/+	++/+	-/-	++/+	Np	Np
	R7	++/+	+/(+)	Np	Np	Np	Np	Np	+/+	++/++	-/-
96h	R8	+/+	+/++	Np	Np	+/(+)	Np	+/+	+/+	++/(+)	Np
	R9	+/+	+/+	Np	Np	+/+	Np	Np	+/+	+/(+)	Np
120h	R10	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-
	R11	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	Np	-/-
144h	R12	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-

Tiempo p.i.		HIGADO	CORAZON		PULMONES		Mediastino	PANCREAS	UTERO	Peritoneo
			Epicardio	Miocardio	Pleura	Pulmones				
24h	R1	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	(+)/(+)	-/-	Np	-/-
	R2	+/++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
48h	R3	+++/>+++	-/-	-/-	-/-	-/-	++/+	-/-	-/++	++/++
	R4	+++/>+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	++/++
72h	R5	+++/>+++	-/(+)	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	++/+++	++/+++
	R6	+++/>+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	++/+	-/-	++/+++
	R7	++/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-
96h	R8	+++/>+++	-/-	-/-	-/-	-/+	-/-	++/+	-/++	+++/>+++
	R9	+++/>+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	++/+++	+++/>+++
120h	R10	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	Np	+/+
	R11	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	+/	-/-	Np	-/-
144h	R12	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-

(+): - H-E: Lesiones inflamatorias leves, tanto por su cantidad como por su intensidad

- PAP: Reacción PAP (+) sólo detectable con objetivo de inmersión o aquella reacción cuya intensidad es similar en relación con la gravedad de la lesión

+: Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"

++: Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"

+++ : Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"

a: E: ++ (H-E)/++ (PAP)

b: No procesado

Tabla 9

EXPERIMENTAL 9

DOSES INOCULACION : $1,5 \times 10^6$ m.d./ml

ESPECIE / SEROTIPO : L.ivanovii 5

VIA INOCULACION : Intraperitoneal

Tiempo p.i.	BAZO		TIMO		Ganglio yeyunal	Linfocentro lumbar	Linfocentro mediastínico	Linfocentro mandibular	Placas de Peyer
	P.blanca	P.roja	Cortex	Médula					
24h	R1	(+)/(+)a	-/-	-/-	-/-	+/+	Np	-/-	-/-
	R2	(+)/-	+/+	-/-	+/+	+/+	Np	(+)/-	-/-
48h	R3	(+)/-	Np	Np	+/(+)	Np	+/+	1/2	-/-
	R4	(+)/(+)	+/+	-/-	+/+	Np	+/+	+/+	Np
72h	R5	-/-	Np	Np	1+/+	Np	Np	(+)/-	1+/+
	R6	(+)/-	Np	Np	(+)/-	Np	-/-	-/-	-/-
	R7	-/-	+/+	-/-	+/+	-/-	Np	-/-	Np
	R8	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-
96h	R9	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	Np
	R10	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	Np
120h	R11	-/-	Np	Np	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R12	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	Np
144h	R13	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	Np	-/-	-/-
	R14	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	-/+	Np	-/-
168h	R15	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-	-/-
	R16	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	(+)/+	-/-	-/-

Tiempo p.i.		HIGADO	CORAZON	PULMONES	PANCREAS	Peritoneo	Mediastino
24h	R1	++/++	-/-	-/-	-/-	+++/>+++	-/-
	R2	+/>++	-/-	-/-	-/-	+/>+	-/-
48h	R3	++/>+	-/-	-/-	-/-	+/>+	-/-
	R4	++/>++	-/-	-/-	-/-	+++/>+++	-/-
72h	R5	+++/>+++	-/-	-/-	-/-	+/>+	-/-
	R6	+++/>+++	-/-	-/-	-/-	+/>+	-/-
	R7	++/>+	-/-	-/-	-/-	++/>+	-/-
	R8	+++/>+++	-/-	-/-	-/-	++/>+	-/-
96h	R9	+++/>+++	-/-	-/-	-/-	+/>+	-/-
	R10	+/>+	-/-	-/-	-/-	+++/>++	-/-
120h	R11	+/>+	-/-	-/-	-/-	+++/>+++	++/>++
	R12	+++/>++	-/-	-/-	-/-	++/>+	-/-
144h	R13	+/>(+)	-/-	-/-	-/-	+++/>+	-/-
	R14	+/>+	-/-	-/-	-/-	++/>(+)	-/-
168h	R15	-/-	-/-	-/-	-/-	+/>-	-/-
	R16	++/>+	-/-	-/-	-/-	++/>-	-/-

(+): + H-E: Lesiones inflamatorias leves, tanto por su cantidad como por su intensidad

- PAP: Reacción PAP (+) sólo detectable con objetivo de inmersión o aquella reacción cuya intensidad es mínima en relación con la gravedad de la lesión

+: Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"

++: Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"

+++ : Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"

a: No procesado

b: Ej. 1 (+) H-E/(+) PAP

Tabla 10a

EXPERIENCIA 10

30S(S INOCULACION : $0,9 \times 10^6$ m.o./ml)

ESPECIE / SEROTIPO : Leishanocytogenes 1/2a

VIA INOCULACION : Subcutánea (Lumbar)

Ganglio

Tiempo p.l.		BAZO		TIMO		Ganglio yeyunal	Linfocentro lumbar	Linfocentro mediastínico	Linfocentro mandibular	Placas Peyer	lingual superficial
		P.blanca	P.roja	Cortex	Médula						
4h	R1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np ^a	Np	-/-	Np
	R2	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-	Np
10h	R3	-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np
	R4	-/-	-/-	(+)-	-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-	++/+
22h	R5	-/-	-/-	++/-	-/-	(+)-	(+)-	Np	-/-	(+)-	++/+
	R6	+/(+)	-/-	++/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	Np	++/++
34h	R7	-/-	-/-	Np	Np	Np	-/-	Np	-/-	-/-	+++ / ++
	R8	-/-	-/-	++/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-	-/-	Np
46h	R9	(+)/(+)	-/(+)	++/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-	-/-	Np
	R10	(+)/(+)	-/-	Np	Np	Np	+/+	Np	-/-	-/-	Np
58h	R11	(+)/(+)	-/+	Np	Np	+/+	++/(+)	-/+	Np	-/-	+++ / +
	R12	(+)/(+)	-/(+)	Np	Np	Np	-/-	Np	-/-	-/-	+/(+)
70h	R13	+++ / +++	+++ / +++	Np	Np	Np	++/(+)	(+)/(+)	+++ / +	+/+	+++ / (+)
	R14	++/(+)	-/(+)	++/-	-/-	++/+	++/+	Np	++/+	+/+	++/(+)
95h	R15	+++ / +++	+++ / +++	Np	Np	+++ / ++	Np	Np	+++ / ++	+++ / +++	++ / ++
	R16	+++ / +++	++ / ++	Np	Np	++ / +	++ / +	+/+	+++ / (+)	+++ / +++	Np
100h	R17	+++ / ++	+++ / ++	Np	Np	++ / +	++ / +	+/(+)	++ / +	- / (+)	+++ / +
115h	R18	+++ / +++	+++ / +++	++/-	-/-	++ / +	+++ / ++	+++ / +++	++ / +	Np	Np
	R19	+++ / ++	+++ / ++	Np	Np	+++ / (+)	+++ / (+)	Np	++ / (+)	- / -	Np
140	R20	+/+	+/+	Np	Np	+/+	Np	(+)/(+)	Np	Np	+++ / (+)

(+): - H-E: Lesiones inflamatorias leves, tanto por su cantidad como por su intensidad

- PAP: Reacción PAP (+) sólo detectable con objetivo de inmersión o aquella reacción cuya intensidad es mínima en relación con la gravedad de la lesión

+/+ Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"

++ Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"

+++ Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"

a: Ej.: +++ (H-E) / +++ (PAP)

b: No procesado

Tabla 10b

EXPERIENCIA 10

DOSIS INOCULACION : $0,9 \times 10^6$ a.d./a)

ESPECIE / SCROTIPO : L.monocytogenes /2a

VIA INOCULACION : Subcutánea (lugar)

Tiempo p.i.		HIGADO	CORAZON		PULMONES		PANCREAS	UTERO	Peritoneo	MEJULA OSEA
			Epicardio	Miocardio	Pleura	Pulmón				
4h	R1	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R2	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-
10h	R3	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R4	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-
22h	R5	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-
	R6	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
34h	R7	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R8	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-
46h	R9	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-
	R10	(+)/(+)	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-
58h	R11	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/+
	R12	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/+
70h	R13	++/++	-/-	++/+	-/-	-/-	+/+	+/+	++/++	(-)/++
	R14	++/++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/+
95h	R15	++/++	-/-	+/+	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/++
	R16	+++/>++	-/-	-/-	-/-	(+)/(+)	-/-	+/+	+/+	-/(+)
100h	R17	+++/>++	-/-	+++/>++	-/-	(+)/(+)	-/-	Np	(+)/(+)	+++/>++
115h	R18	+++/>++	-/-	+++/>++	-/-	+/+	-/-	Np	+/+	(+)/(+)
	R19	+++/>+	-/-	+++/>+	-/-	+++/>++	-/-	Np	-/-	-/+
140h	R20	+/+	-/-	+++/>++	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-

(+): - H-E: Lesiones inflamatorias leves, tanto por su cantidad como por su intensidad

- PAP: Reacción PAP (+) sólo detectable con objetivo de inmersión o aquella reacción cuya intensidad es mínima en relación con la gravedad de la lesión

+: Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"

++: Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"

+++ : Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"

a: Ej.: ++ (H-E)/+ (PAP)

Tabla IIa

EXPERIENCIA : 11

OBIS INOCULACION : $7,5 \times 10^6$ a.d./ml

ESPECIE / SEROTIPO : L.monocytogenes 4b

VIA INOCULACION : Subcutánea (Lumbar)

Tiempo p.i.		SAZO		TIMO		Ganglio (yeyuna)	Linfocentro lumbar	Linfocentro mediastínico	Linfocentro mandibular	Placas Peyer	Ganglios inguinales superficiales
		P.blanca	P.roja	Cortex	Médula						
4h	R1	-/-*	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-
	R2	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	+/-
9h	R3 ^a										
	R4	-/-	-/-	Np ^c	Np	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/-
22h	R5	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-
	R6	-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np
34h	R7	(+)/(+)	-/-	++/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	Np	Np
	R8	-/-	-/-	++/-	-/-	+/-	-/-	-/-	+/-	-/-	-/-
46h	R9	+/-	+/-	Np	Np	+/-	Np	-/-	+/-	-/-	Np
	R10	+/+	+/+	++/-	-/-	+/-	Np	Np	Np	Np	++/+
58h	R11	+++	(+)/(+)	++/-	-/-	Np	+/(+)	-/-	Np	Np	++/(+)
	R12	+/+	-/(+)	Np	Np	+/+	+/+	-/-	(+)-	-/-	++/(+)
65h	R13	+++	+++	Np	Np	+/+	+++	-/-	+++	-/-	+++
	R14	+++	+++	++/-	+/+	+++	Np	Np	+++	Np	Np
75h	R15	+++	+++	++/-	-/-	+/+	+++	+/+	+++	Np	+++/(+)
	R16	+++	+++	Np	Np	+++	(+)/(+)	Np	+++	Np	++/-
95h	R17	+++	+++	++/-	-/-	+++	+++	Np	+++	-/+	Np
	R18	+++	+++	++/-	-/-	+++	+/+	(+)/(+)	+++	Np	+++
	R19	+++	+++	++/-	+/+	+++	+++	Np	+++	Np	Np
118h	R20	+/(+)	-/(+)	Np	Np	+/+	-/-	Np	-/-	-/-	-/-

(+): - H-E: Lesiones inflamatorias leves, tanto por su cantidad como por su intensidad

- PAP: Reacción PAP (+) sólo detectable con objetivo de inmersión o aquella reacción cuya intensidad es similar en relación con la gravedad de la lesión

+: Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"

++: Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"

+++ Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"

a: Ej.: - (H-E)/ - (PAP)

b: No procesado por inoculación errónea

c: No procesado

Tabla 11b

EXPERIENCIA : II

DOSIS (INOCULACION : $7,5 \times 10^8$ n.o./ml

ESPECIE / SCROTIPPO : L.monocytogenes 4b

VIA (INOCULACION : Subcutánea (Lumbar)

Tiempo p.i.		HIGADO	CORAZON		PULMONES		PANCREAS	Peritoneo	UTERO	MEDULA OSEA
			Epicardio	Endocardio	Pleura	Pulmon				
4h	R1	-/-*	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R2	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
9h	R3*									
	R4	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
23h	R5	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R6	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
24h	R7	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R8	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
46h	R9	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	(+)/(+)
	R10	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
58h	R11	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
	R12	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	(+)/(+)
65h	R13	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+++
	R14	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	(+)/(+)	+++
75h	R15	+++	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+
	R16	+++	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	(+)/(+)	-/-	+++
95h	R17	+++	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+++
	R18	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	(+)/(+)	+/+	+++
	R19	+++	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+
118h	R20	+++	-/-	+++	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	(+)/(+)

(+): - H-E: Lesiones inflamatorias leves, tanto por su cantidad como por su intensidad

- PAP: Reacción PAP (+) sólo detectable con objetivo de inmersión o aquella reacción cuya intensidad es mínima en relación con la gravedad de la lesión

+: Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"

++: Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"

+++ : Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"

a: Ej.: - (H-E)/ - (PAP)

b: No procesado por inoculación errónea

Tabla 12a

EXPERIENCIA 12

DOSE INOCULACION: 2×10^8 a.o./ml

ESPECIE / SEROTIPO : L.ivanovi 5

VIA INOCULACION : Subcutánea (Lugar)

Tiempo p.i.		BAZO		TIMO		Ganglio vejunal	Linfocentro lugar	Linfocentro mediastínico	Linfocentro mandibular	Ganglio	
		P.blanca	P.roja	Cortex	Médula					inguinal superficial	Placas Peyer
4h	R1	-/- ^a	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-
	R2	-/-	-/-	Np ^b	Np	+/+	-/-	-/-	Np	Np	-/-
16h	R3	-/-	-/-	(+)-	-/-	Np	-/-	-/-	Np	Np	-/-
	R4	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	(+)/(+)	-/-	+/+	Np	-/-
22h	R5	-/-	-/-	++/-	-/-	++/-	-/-	-/-	(+)-	++/-	-/-
	R6	-/-	-/-	Np	Np	-/-	(+)/(+)	-/-	-/-	++/-	-/-
27h	R7	+/+	-/-	++/-	-/-	+/+	(+)/(+)	Np	++/-	++/-	+/+
34h	R8	-/-	-/-	++/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-
46h	R9	-/-	-/-	Np	Np	Np	-/-	Np	-/-	+/+	-/-
	R10	-/-	-/-	++/-	-/-	(+)-	-/-	-/-	(+)-	Np	-/-
56h	R11	-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-	Np	-/-	-/-	-/-
	R12	-/-	-/-	++/-	-/-	Np	-/-	-/-	-/-	Np	-/-
70h	R13	-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-	Np	(+)-	(+)-	-/-
	R14	-/-	-/-	++/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
94h	R15	-/-	-/-	++/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-	-/-
	R16	-/-	-/-	++/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
118h	R17	-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-
	R18	-/-	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-
142h	R19	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-	-/-	-/-
	R20	-/-	-/-	Np	Np	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	-/-

(+): - H-E: Lesiones inflamatorias leves, tanto por su cantidad como por su intensidad

- PAP: Reacción PAP (+) sólo detectable con objetivo de inmersión o aquella reacción cuya intensidad es mínima en relación con la gravedad de la lesión

+: Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"

++: Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"

+++: Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"

a: No procesado

b: E.j.: - (H-E)/+ (PAP)

Tabla 12b

EXPERIENCIA 12

DOSES INOCULACION : 2×10^8 u.o./ml

ESPECIE SEROTIPO : L.ivanovi 5

VIA INOCULACION : Subcutánea (Lumbar)

Tiempo p.p.		HIGADO	CORAZON	PULMONES	PANCREAS	Peritoneo	MEDULA OSEA
4h	R1	-/-*	-/-*	-/-	-/-*	-/-	-/-
	R2	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
10h	R3	-/-	-/-	-/-	-/-*	-/-	-/-*
	R4	-/-	-/-	-/-	-/-*	-/-	-/-
22h	R5	-/-	-/-	-/-*	-/-*	-/-	-/-
	R6	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-*	-/-
27h	R7	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
34h	R8	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
46h	R9	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
	R10	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-*	-/-*
58h	R11	-/-*	-/-*	-/-*	-/-	-/-*	-/-*
	R12	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-*
70h	R13	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-*
	R14	-/-	-/-*	-/-*	-/-	-/-	-/-
94h	R15	-/-	-/-	-/-*	-/-*	-/-*	-/-
	R16	-/-*	-/-*	-/-*	-/-	-/-	-/-
118h	R17	-/-*	-/-*	-/-	-/-	-/-*	-/-
	R18	-/-	-/-	-/-*	-/-*	-/-	-/-
142h	R19	-/-	-/-	-/-	-/-*	-/-*	-/-
	R20	-/-	-/-	-/-*	-/-	-/-*	-/-*

*: Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"

** : Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"

***: Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"

a: E.p.: - (H-E)/- (PAP)

Tabla 13

EXPERIENCIA 13

DOSIS INOCULACION : $2,3 \times 10^8$ a.o./ml

ESPECIE / SEROTIPO : L.monocytogenes 1/2a

VIA INOCULACION : Dra) (Sonda intragástrica)

Tiempo p.t.		ESTOMAGO	INTESTINO	Placas Peyer	PAZO (PBI)	ÍNDICE	Ganglio yeyunal	Linfocentro mandibular	HIGADO	CORAZÓN	PULMONES	UTERO
6h	R1	-/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	(+)/-	-/-	-/-	-/-
12h	R2	-/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	(+)/-	-/-	-/-	-/-
1d	R3	-/+	-/-	-/-	++(+)	-/-	-/-	-/-	(+)/-	-/-	-/-	-/-
	R4	-/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	(+)/-	-/-	-/-	-/-
2d	R5	-/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	(+)/-	-/-	-/-	-/-
	R6	-/+	-/-	-/-	-/-	-/-	++(+)	-/-	(+)/-	-/-	-/-	-/-
3d	R7	-/+	-/-	-/-	++(+)	-/-	++(+)	++(+)	+/+	-/-	-/-	-/-
	R8	-/+	-/(+)	-/+	-/-	-/-	++(+)	++(+)	+/+	-/-	-/-	-/-
4d	R9	-/+	-/-	-/-	++(+)	-/-	-/-	Np	++/-	-/-	-/-	-/-
	R10	-/+	-/-	-/(+)	++(+)	-/-	++(+)	++/-	++(+)	-/-	-/-	-/-
5d	R11	-/-	-/-	-/-	++(+)	-/-	Np*	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-
	R12	-/-	-/-	-/(+)	++(+)	-/-	++/+	(+)/++	+/+	-/-	-/-	-/-
6d	R13	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	++(+)	-/-	++/-	-/-	-/-	-/-
	R14	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-
7d	R15	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	Np	+/+	-/-	-/-	-/-
	R16	-/-	-/-	-/(+)	+/+	-/-	++/-	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-
8d	R17	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-
	R18	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-

(+): + H-E: Lesiones inflamatorias leves, tanto por su cantidad como por su intensidad

+ PAP: Reacción PAP (+) sólo detectable con objetivo de inmersión o aquella reacción cuya intensidad es mínima en relación con la gravedad de la lesión

+ : Lesiones inflamatorias leves pero en cantidad significativa. PAP "débil pero abundante" o "intenso pero escaso"

++ : Lesiones inflamatorias de moderadas a fuertes en cantidad importante y/o necrosis escasa. PAP "intenso y abundante"

+++ : Lesiones inflamatorias graves generalizadas y/o necrosis abundante. PAP "muy intenso y muy abundante"

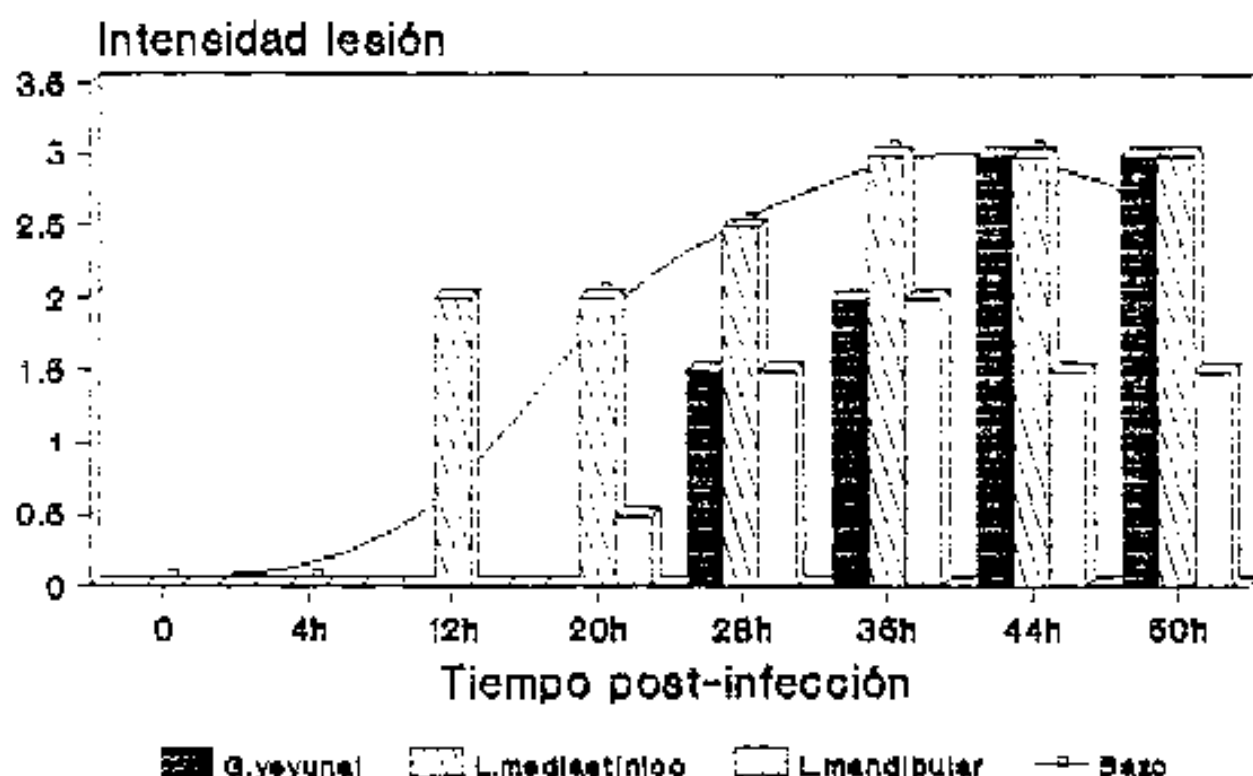
a: No procesado

b: Ej.: + (H-E)/- (PAP)

c: No se valora la intensidad de reacción de PAP, sino solamente la presencia en el lumen gástrico de bacterias PAP (+)

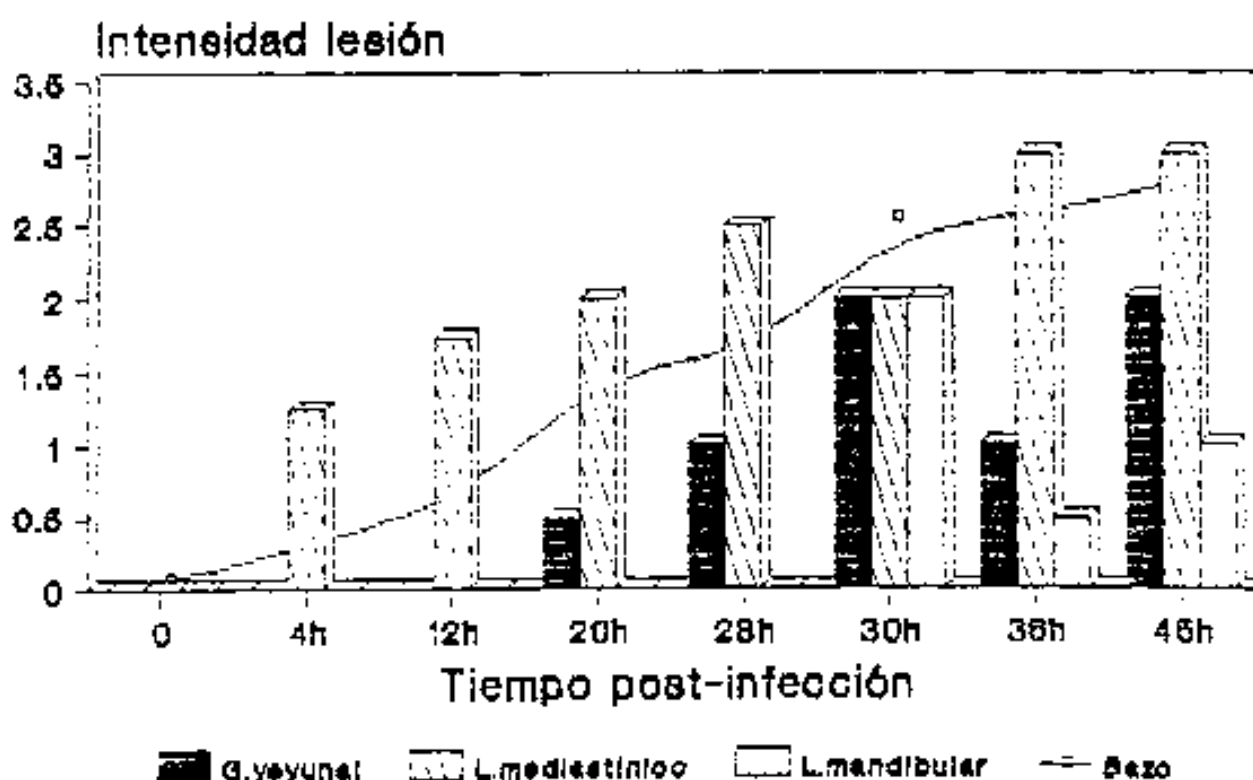
Gráfica 1 : Experiencia 1

L.monocytogenes 1/2a / Vía i.p.



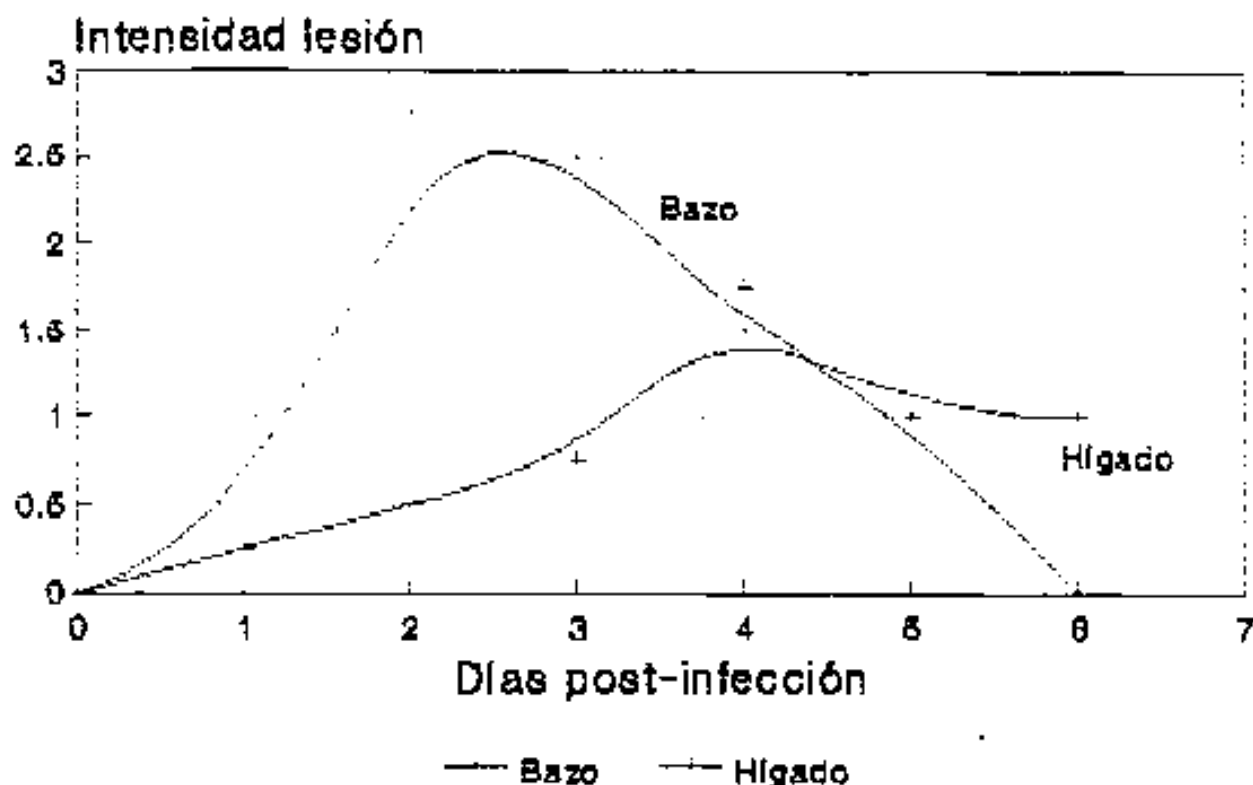
Gráfica 2 : Experiencia 2

L.monocytogenes 4b / Vía i.p.



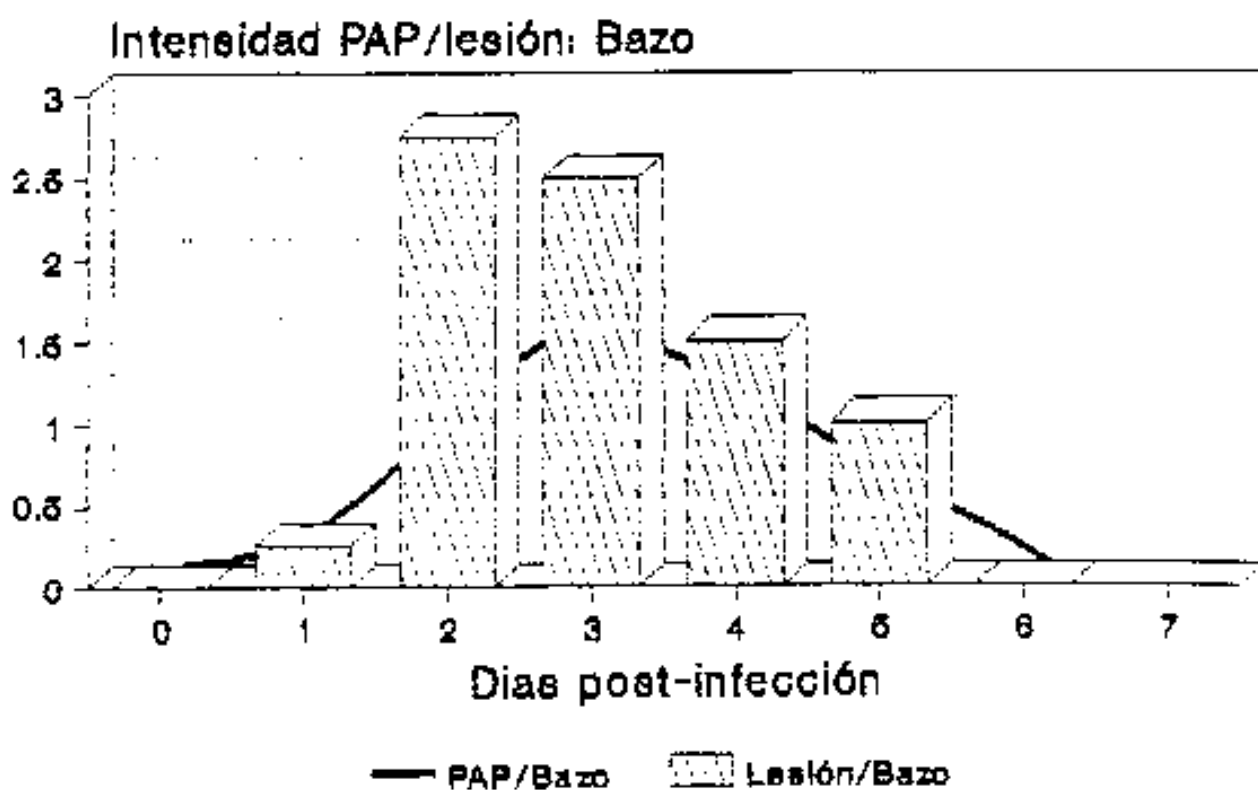
Gráfica 3 : Experiencia 4

L.monocytogenes 1/2a / Vía i.p.



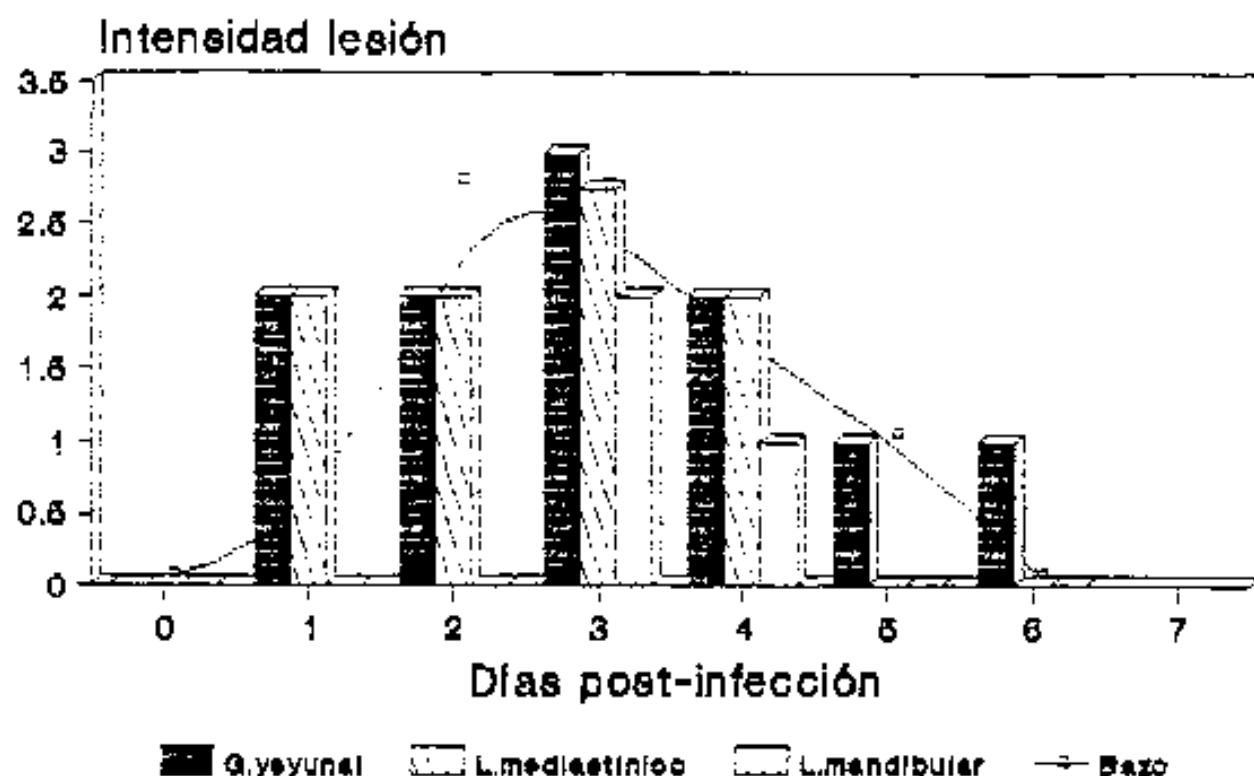
Gráfica 4 : Experiencia 4

L.monocytogenes 1/2a / Vía i.p.



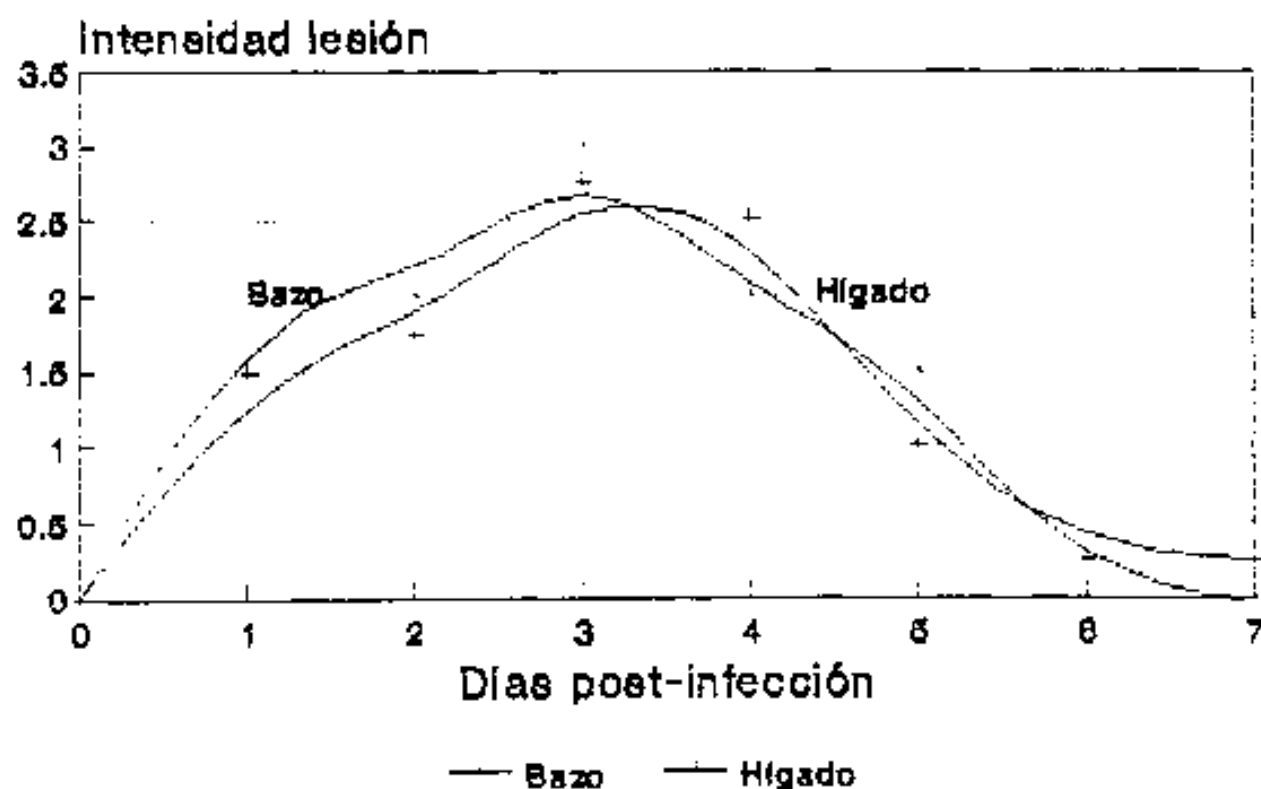
Gráfica 5 : Experiencia 4

L.monocytogenes 1/2a / Vía i.p.



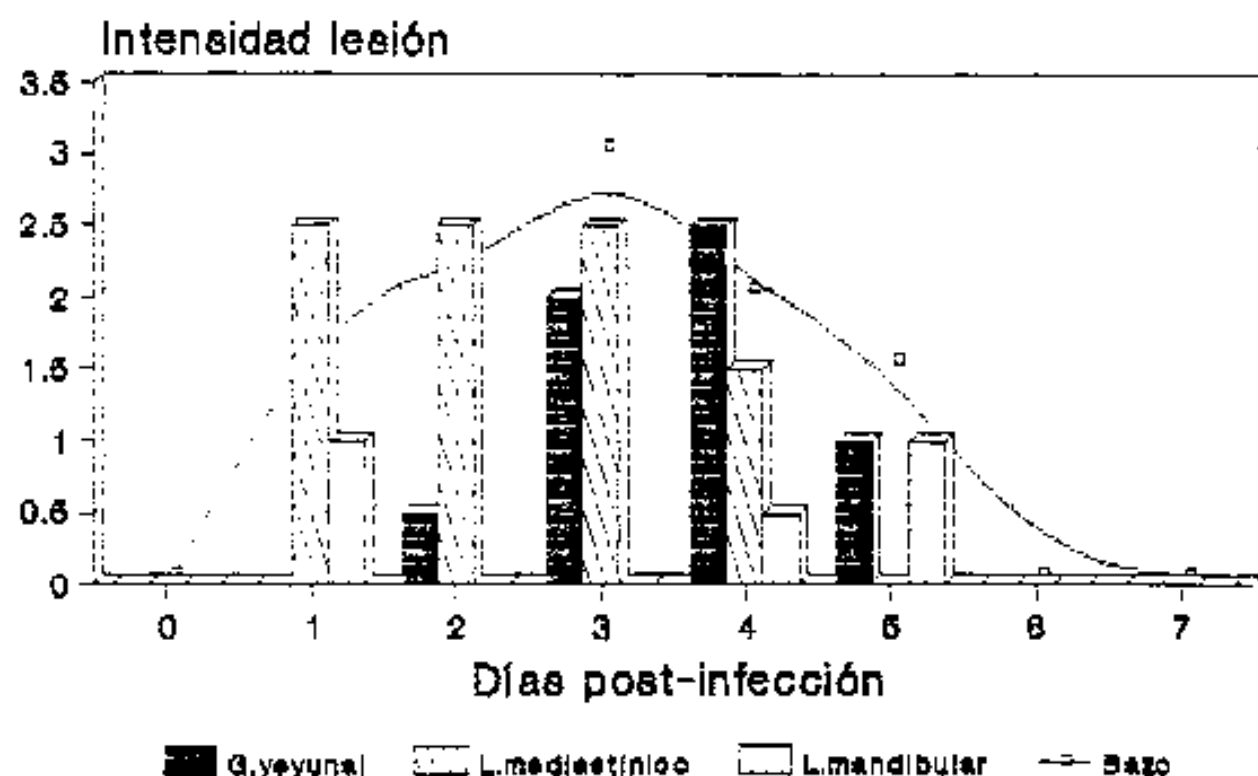
Gráfica 6 : Experiencia 6

L.monocytogenes 4b / Vía i.p.



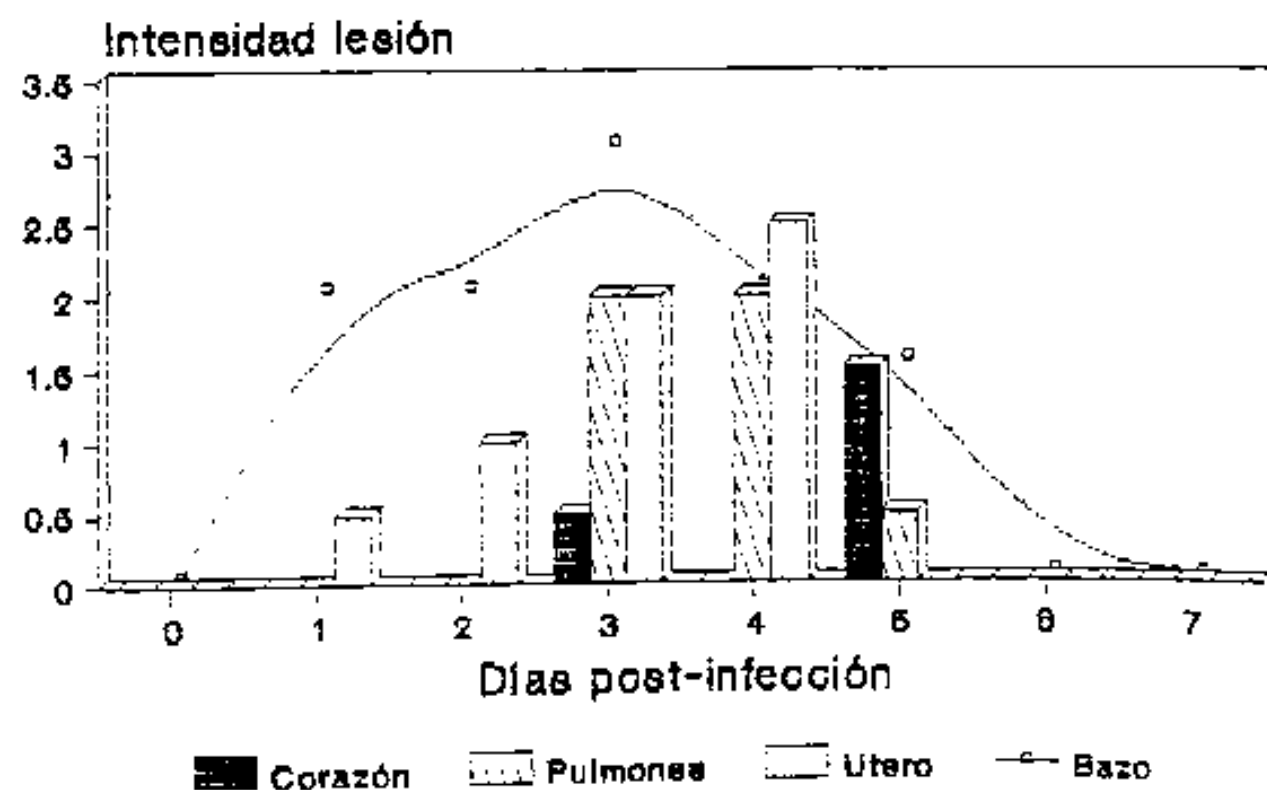
Gráfica 7 : Experiencia 6

L.monocytogenes 4b / Vía i.p.



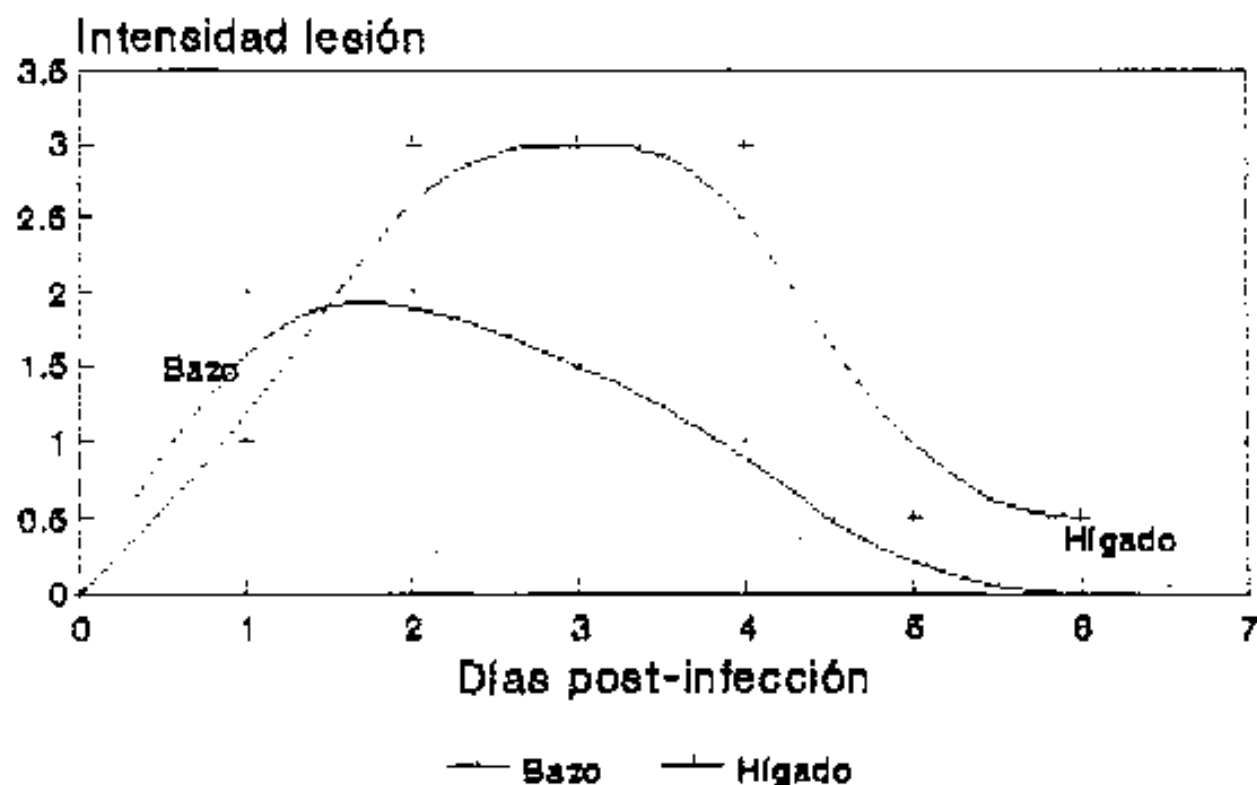
Gráfica 8 : Experiencia 6

L.monocytogenes 4b / Vía i.p.



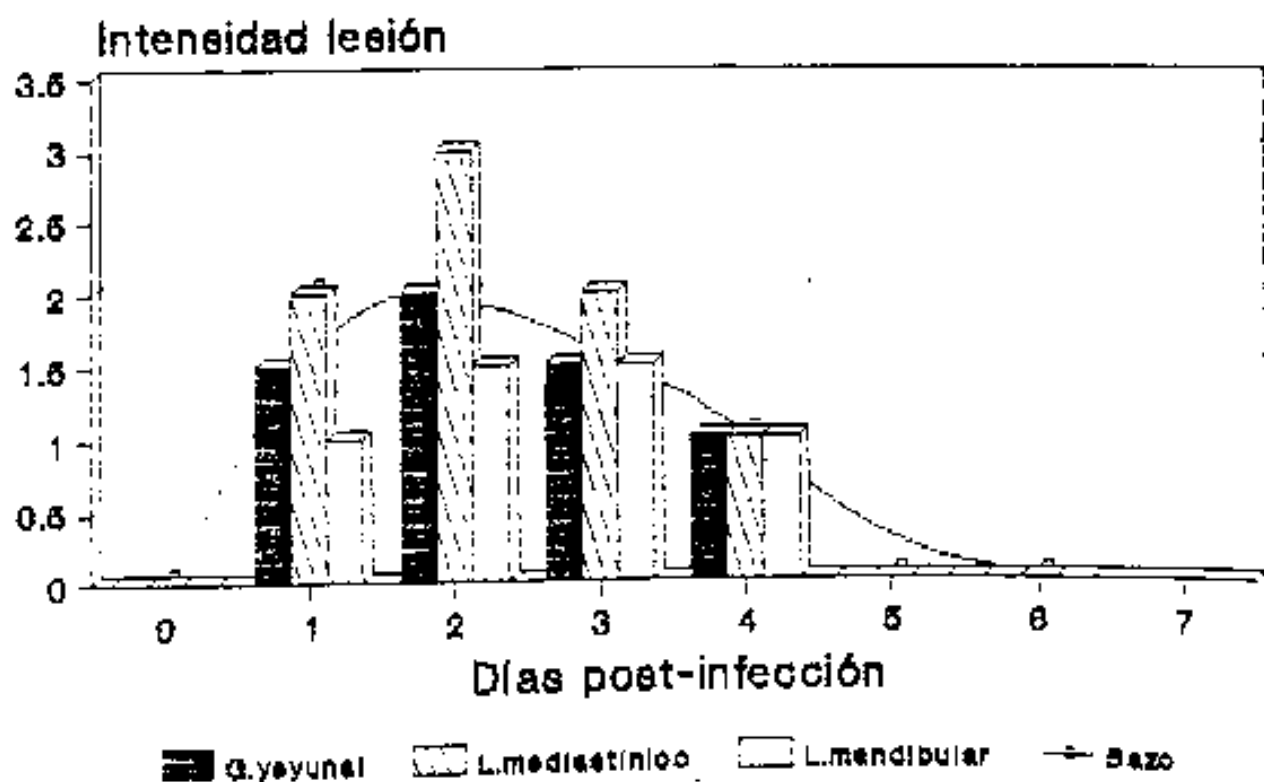
Gráfica 9 : Experiencia 8

L.monocytogenes 3a / Vía i.p.



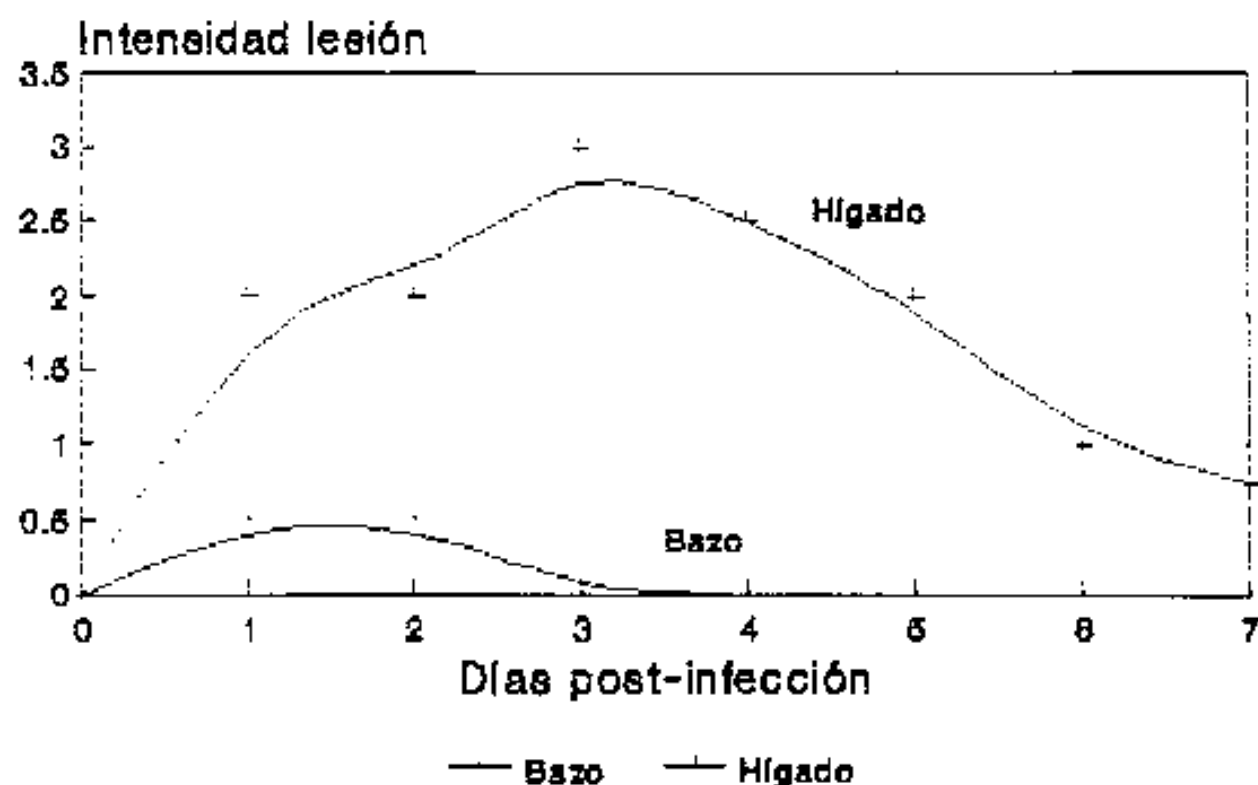
Gráfica 10 : Experiencia 8

L.monocytogenes 3a Vía i.p.



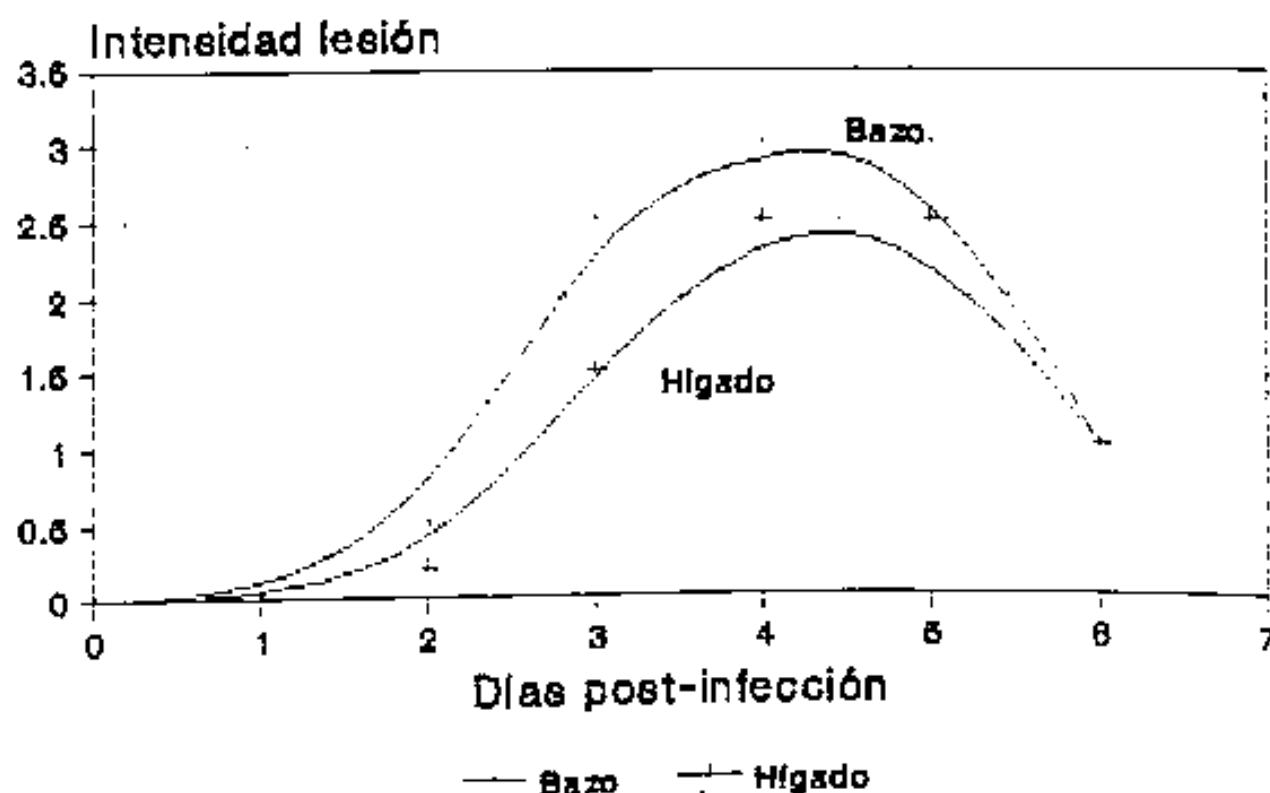
Gráfica 11 : Experiencia 9

L.ivanovii 5 / Vía i.p.



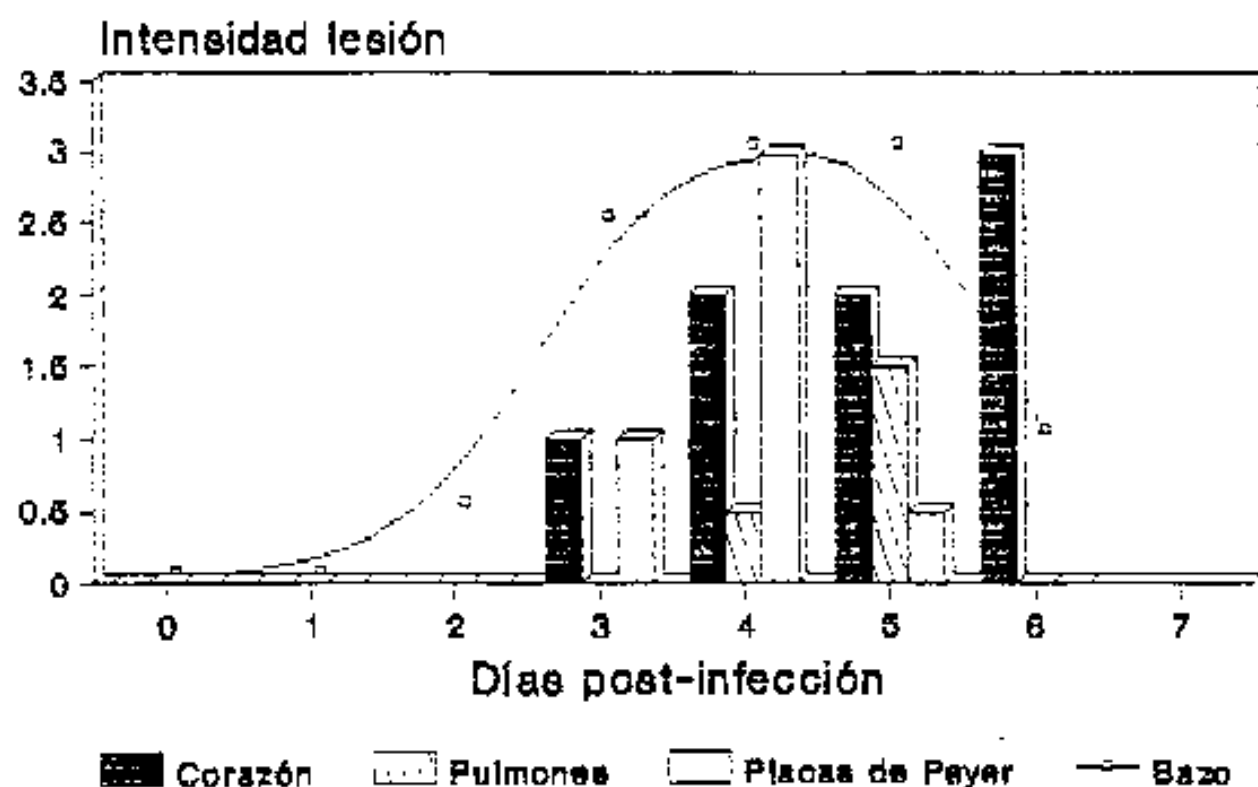
Gráfica 12 : EXPERIENCIA 10

L.monocytogenes 1/2a / Vía s.c.



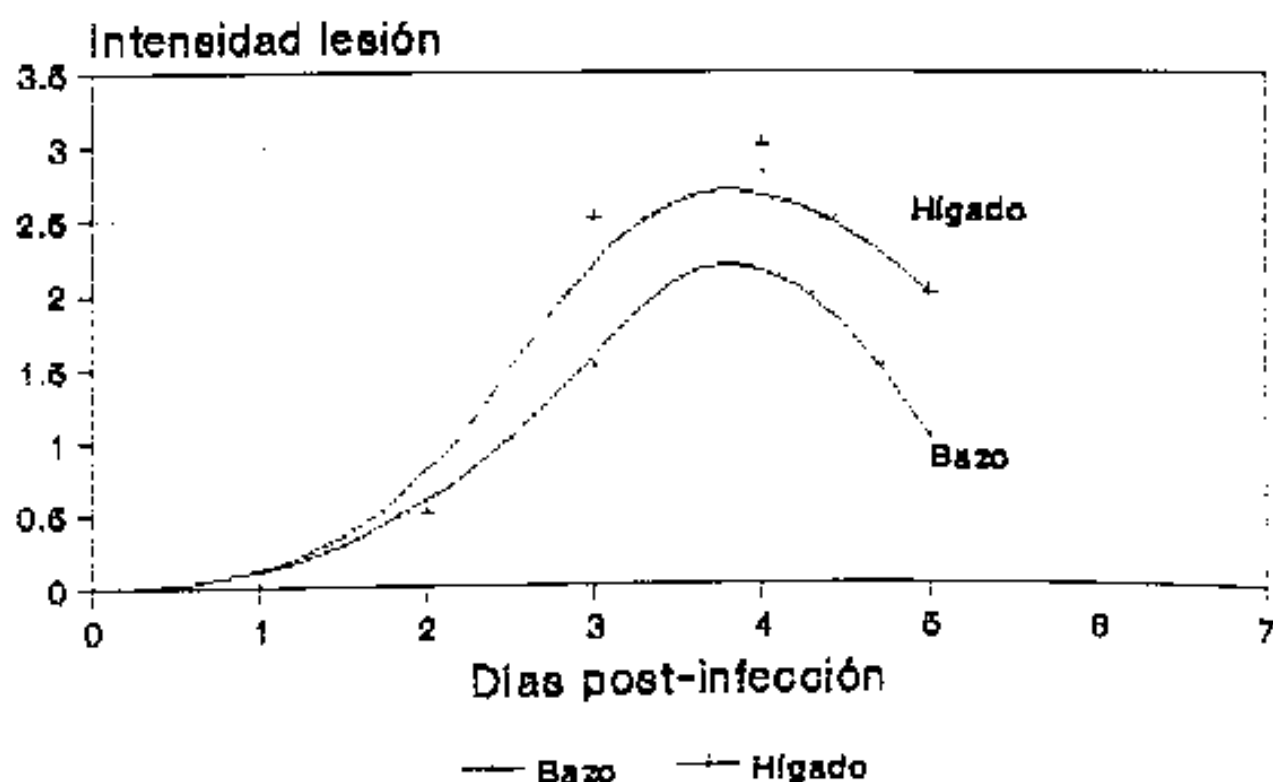
Gráfica 13 : Experiencia 10

L.monocytogenes 1/2a / Vía s.c.



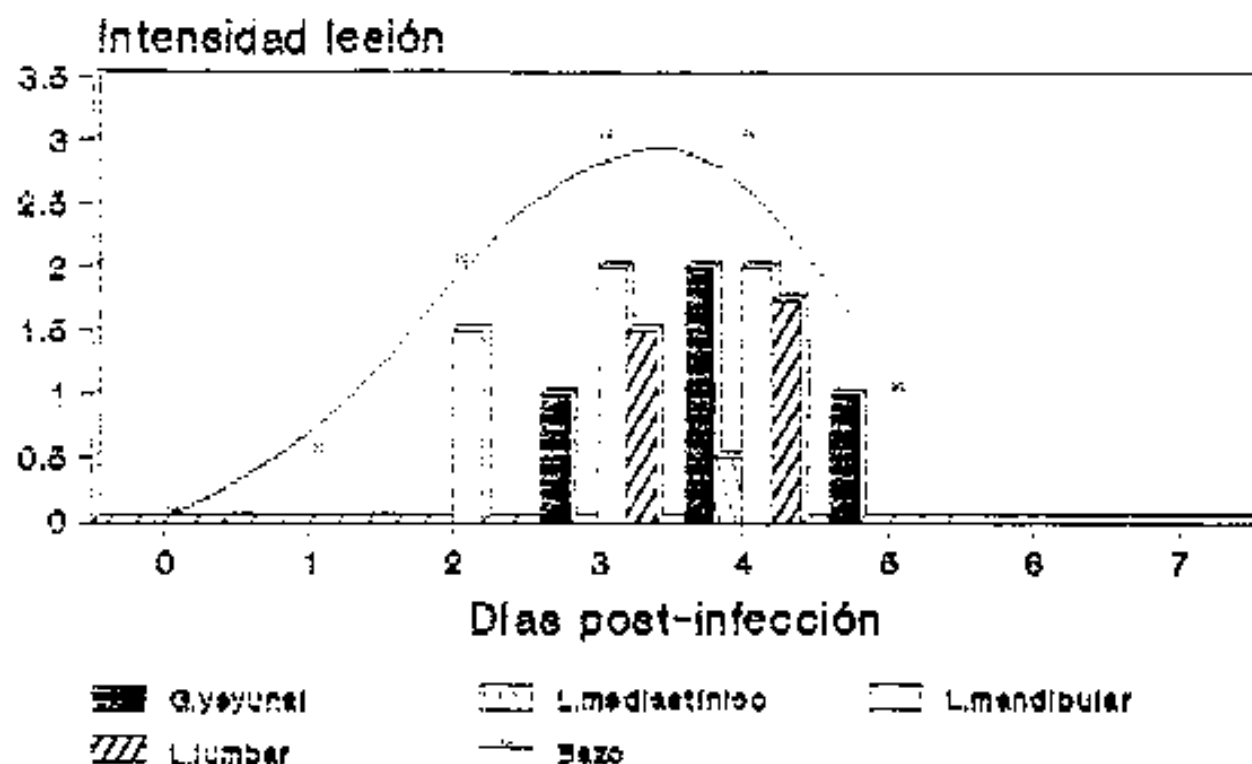
Gráfica 14 : Experiencia 11

L.monocytogenes 4b / Vía s.c.

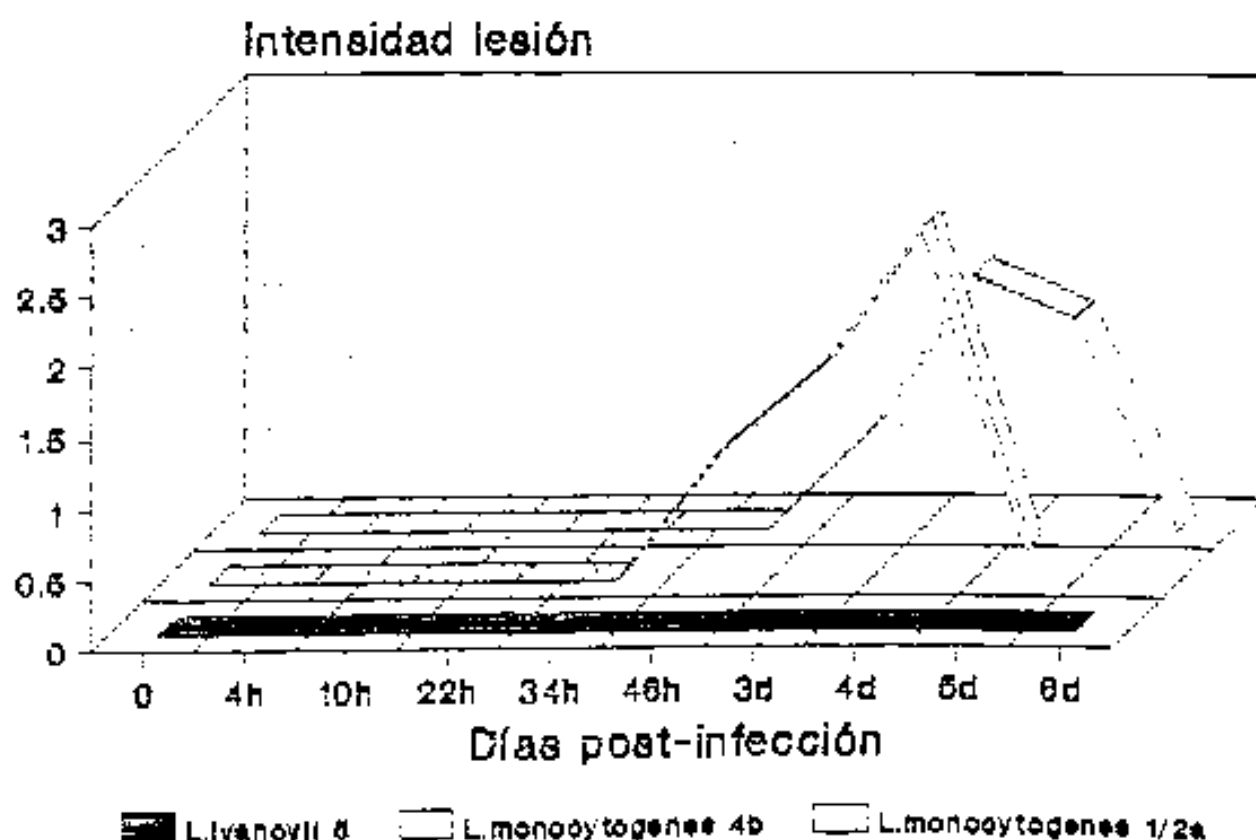


Gráfica 15 : Experiencia 11

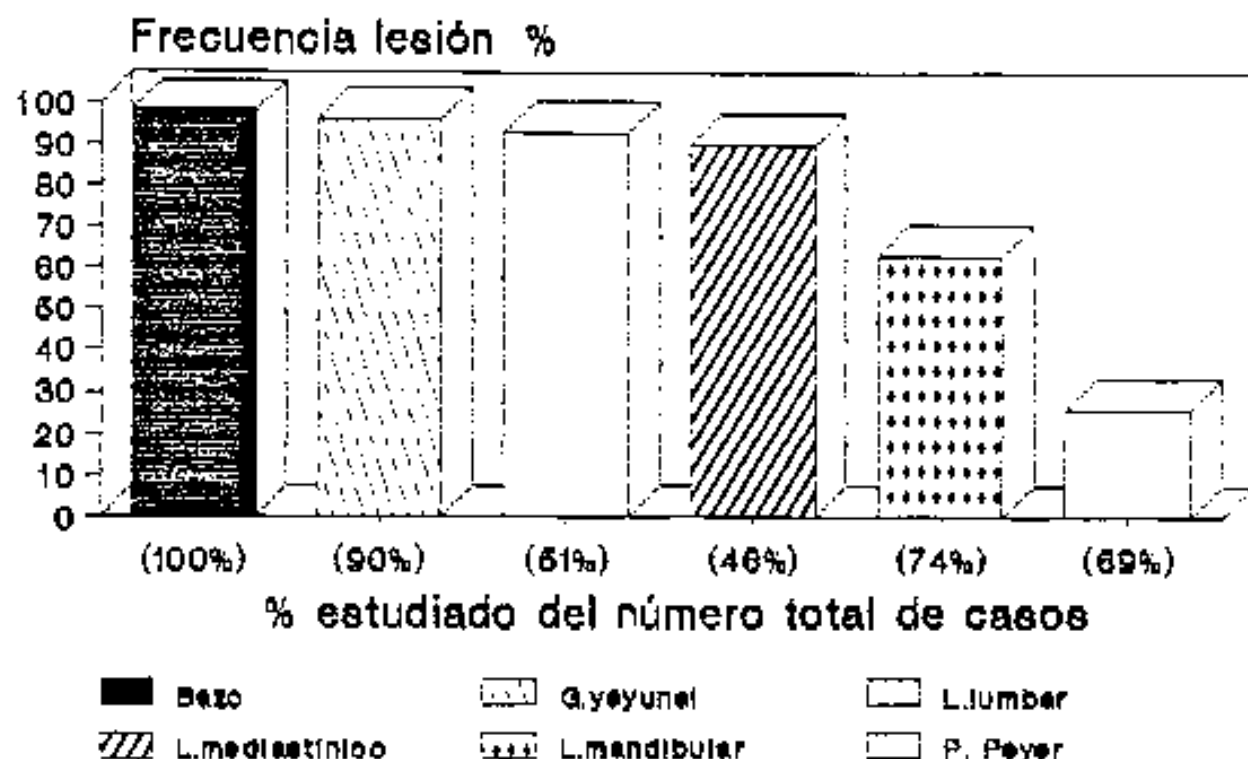
L.monocytogenes 4b / Vía s.c.



Gráfica 16 : Médula ósea. Vía s.c.

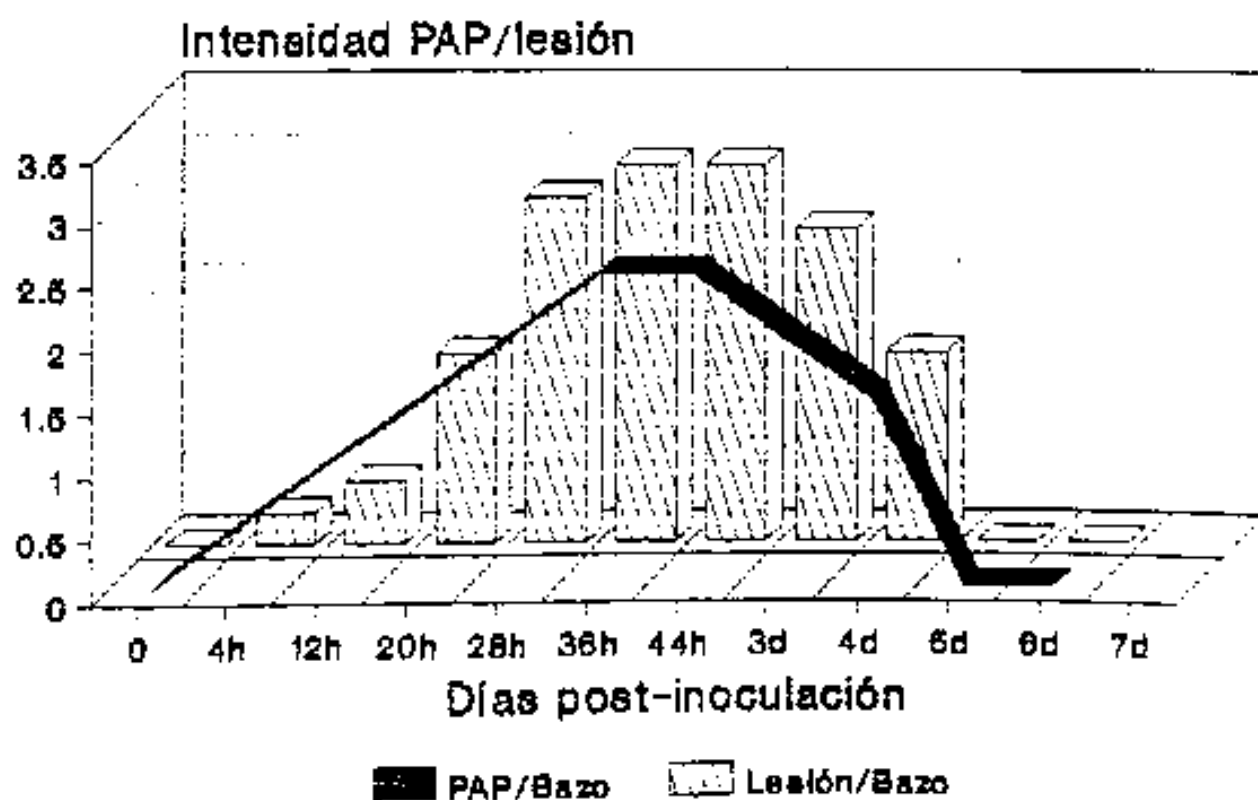


Gráfica 17 : Frecuencia lesional DL50 o 100 x DL50. Vía i.p.

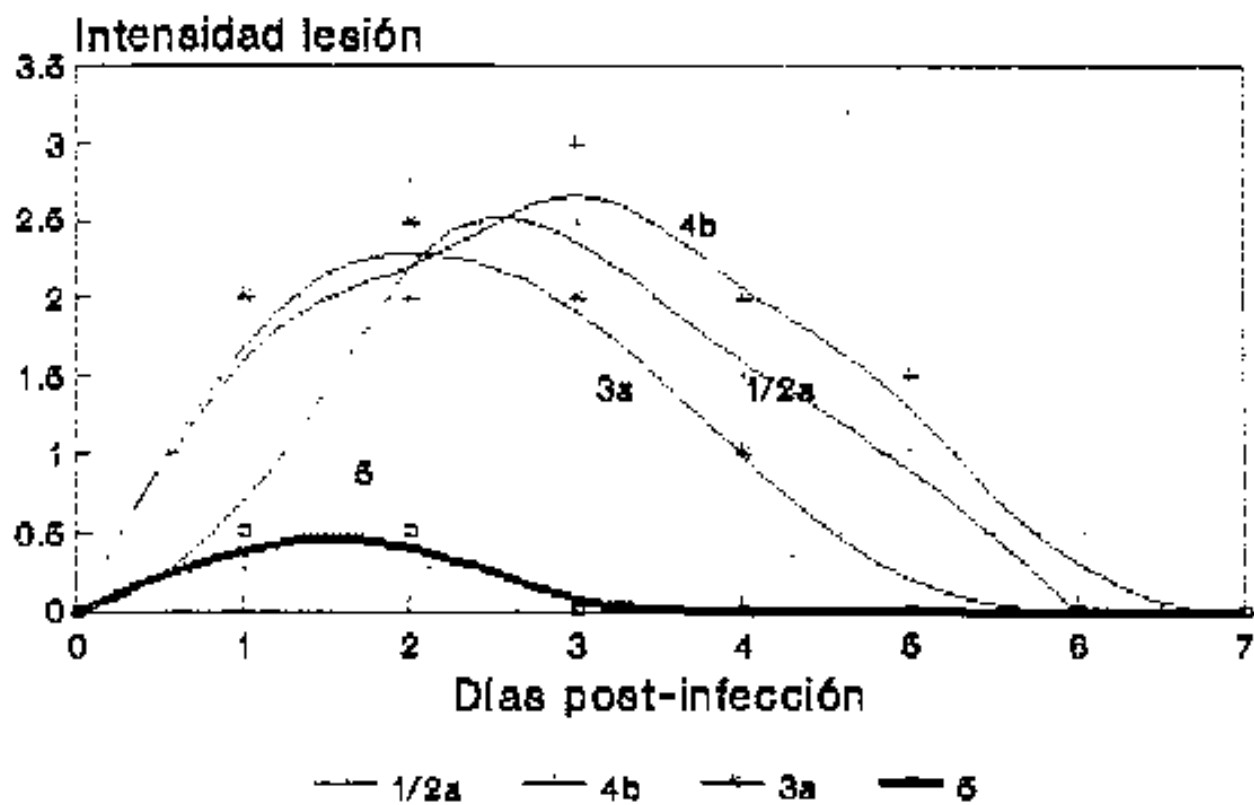


No se valora la intensidad de la lesión

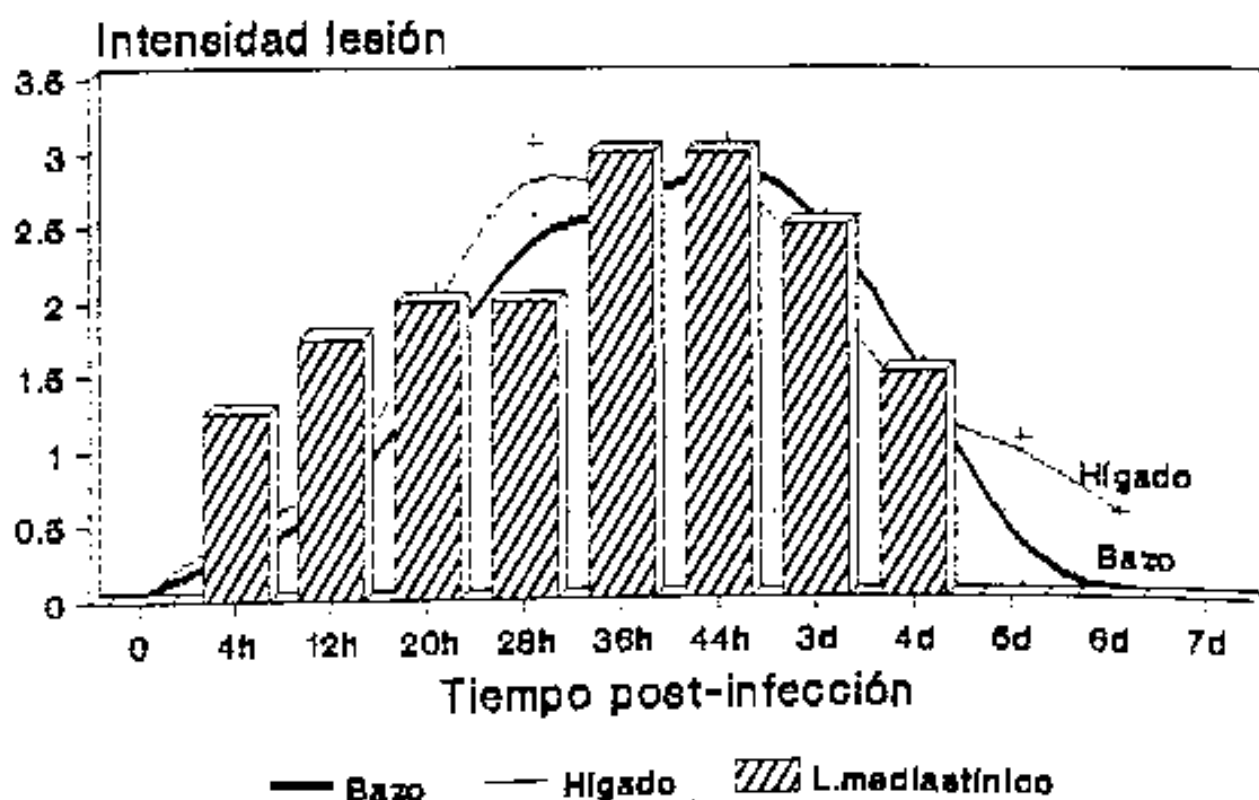
Gráfica 18 : Lesiones esplénicas (100 x DL50) L.monocytogenes 4b. Vía i.p.



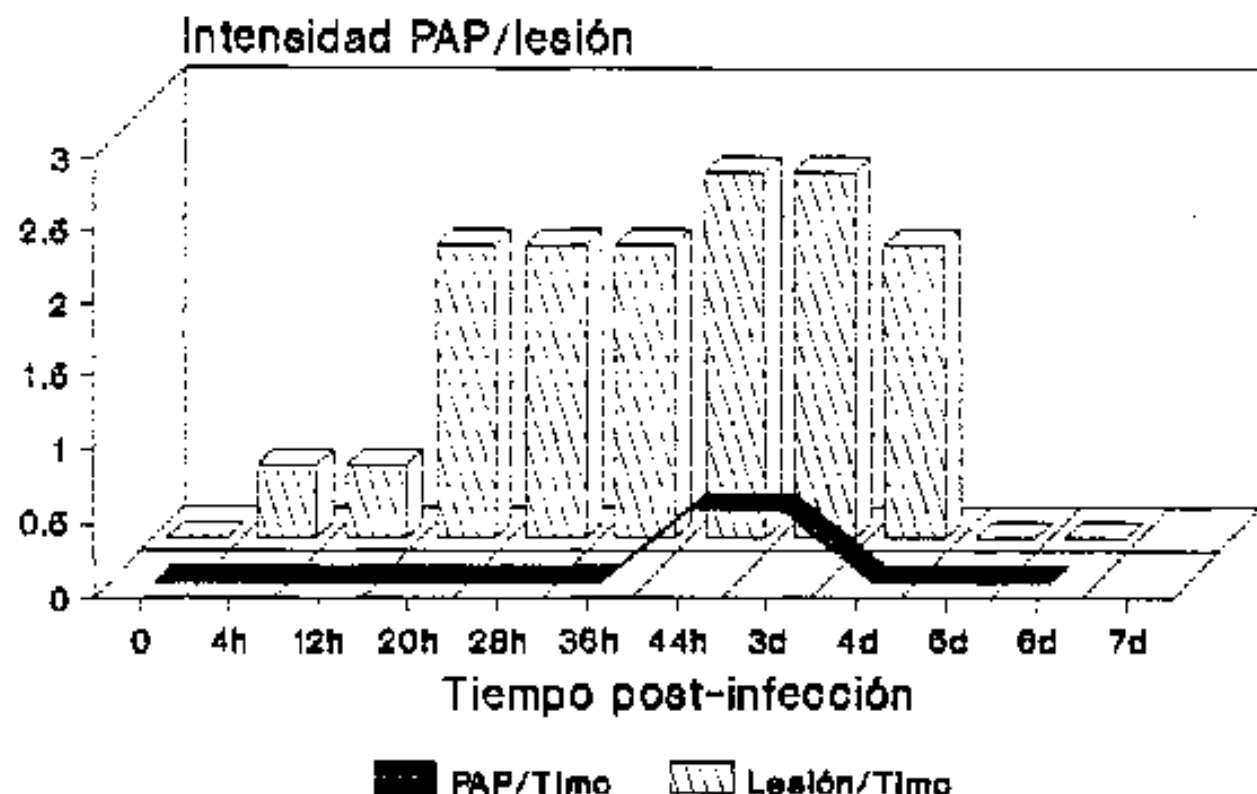
Gráfica 19 : Lesiones esplénicas (DL50)
 Comparación entre serotipos. Vía i.p.



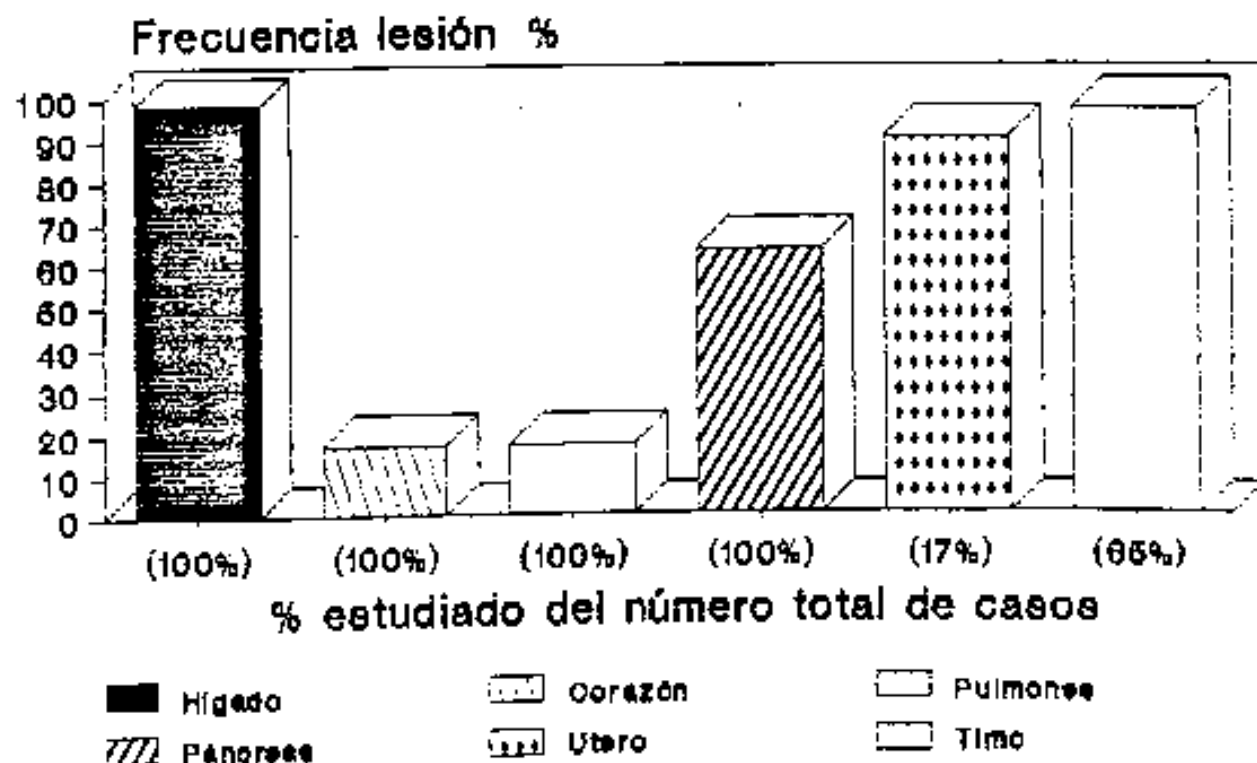
Gráfica 20 : L.monocytogenes 4b. Vía i.p.
 L.mediaestínico (100 x DL50)



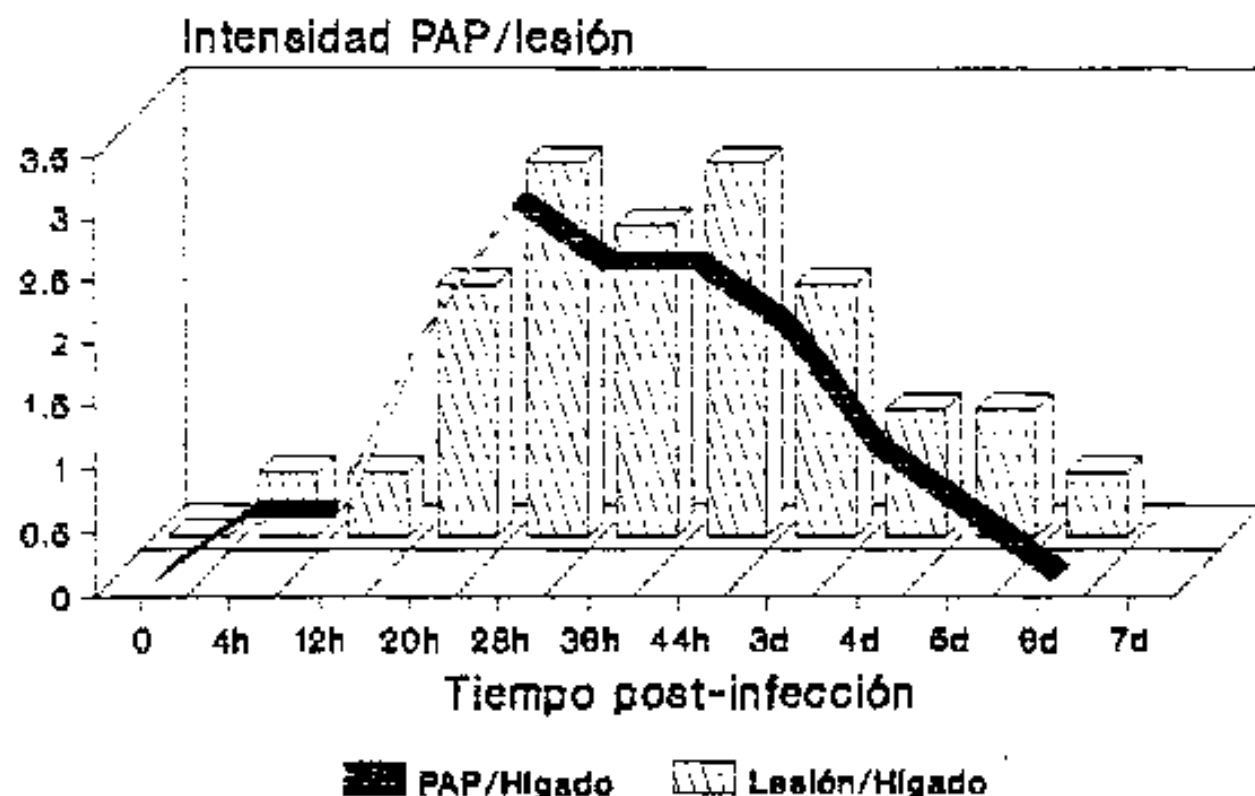
**Gráfica 21 : L.monocytogenes 4b. Vía i.p.
Lesiones tímicas (100 x DL50)**



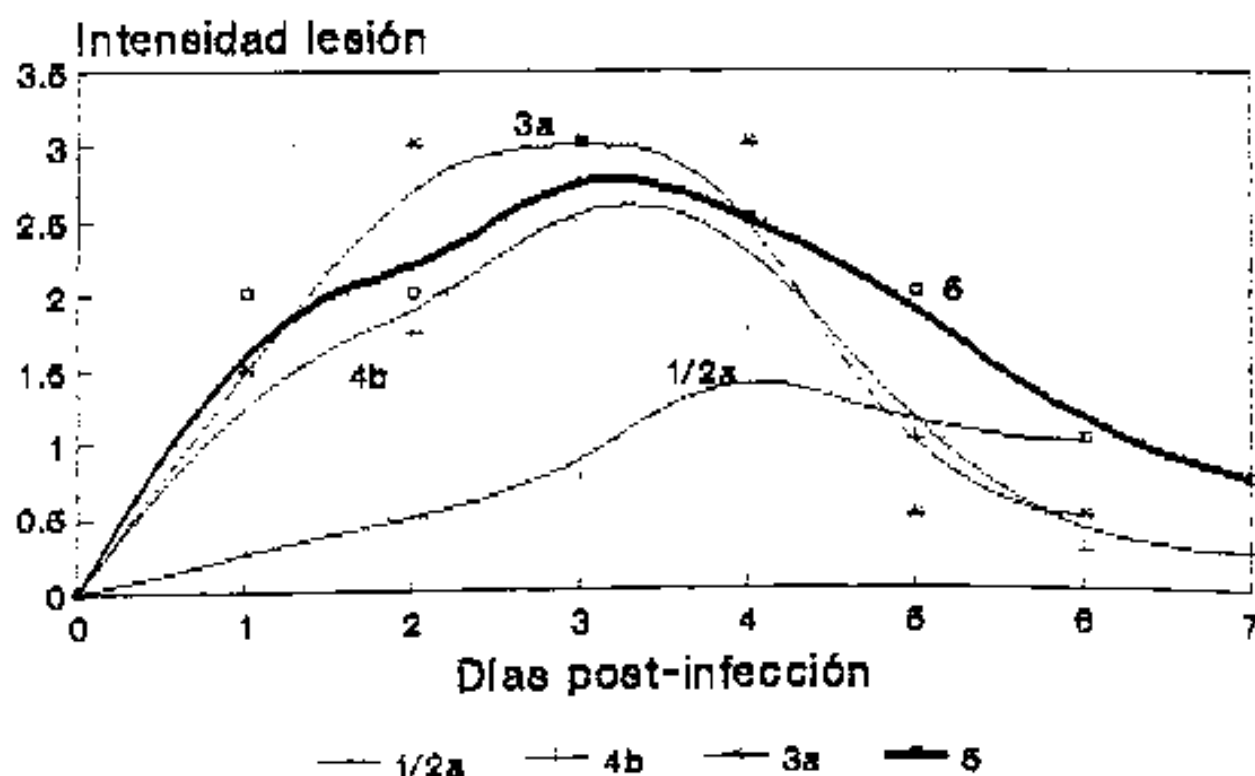
**Gráfica 22 : Frecuencia lesional
DL50 o 100 x DL50. Vía i.p.**



Gráfica 23 : Lesiones hepáticas (100 x DL50)
L.monocytogenes 4b. Vía i.p.

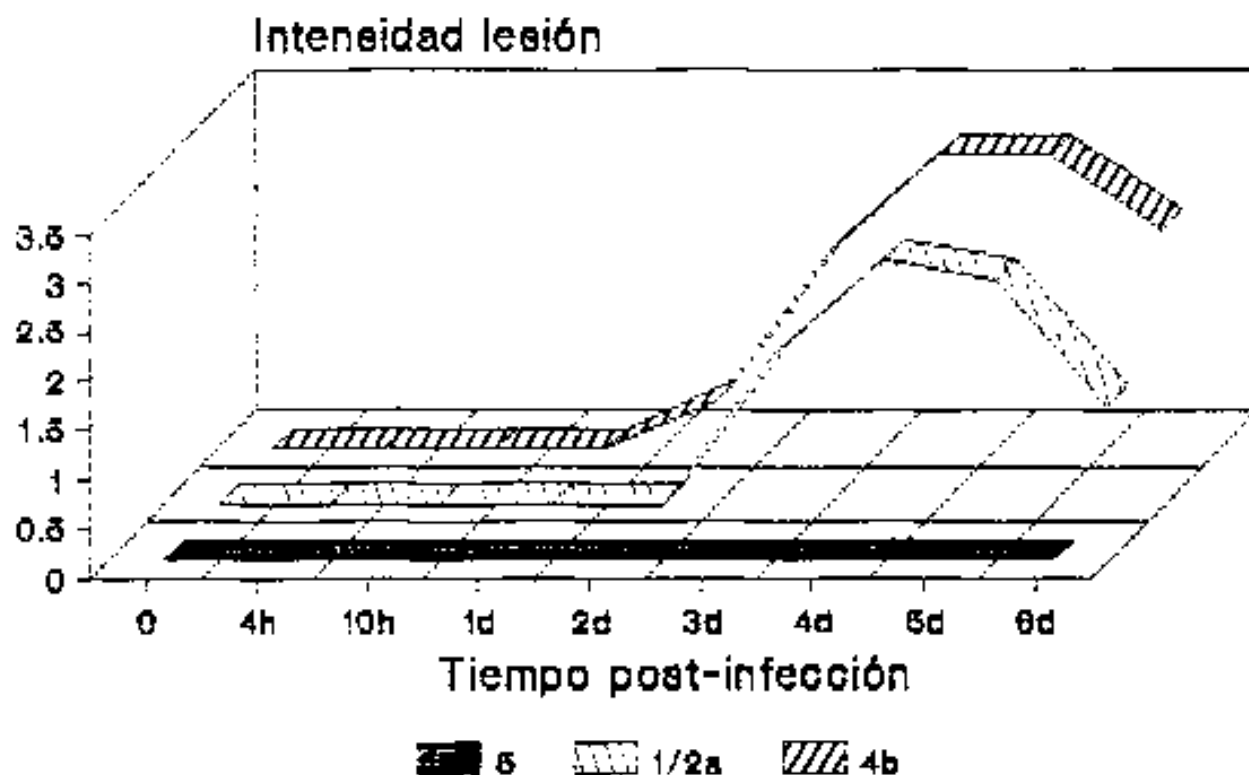


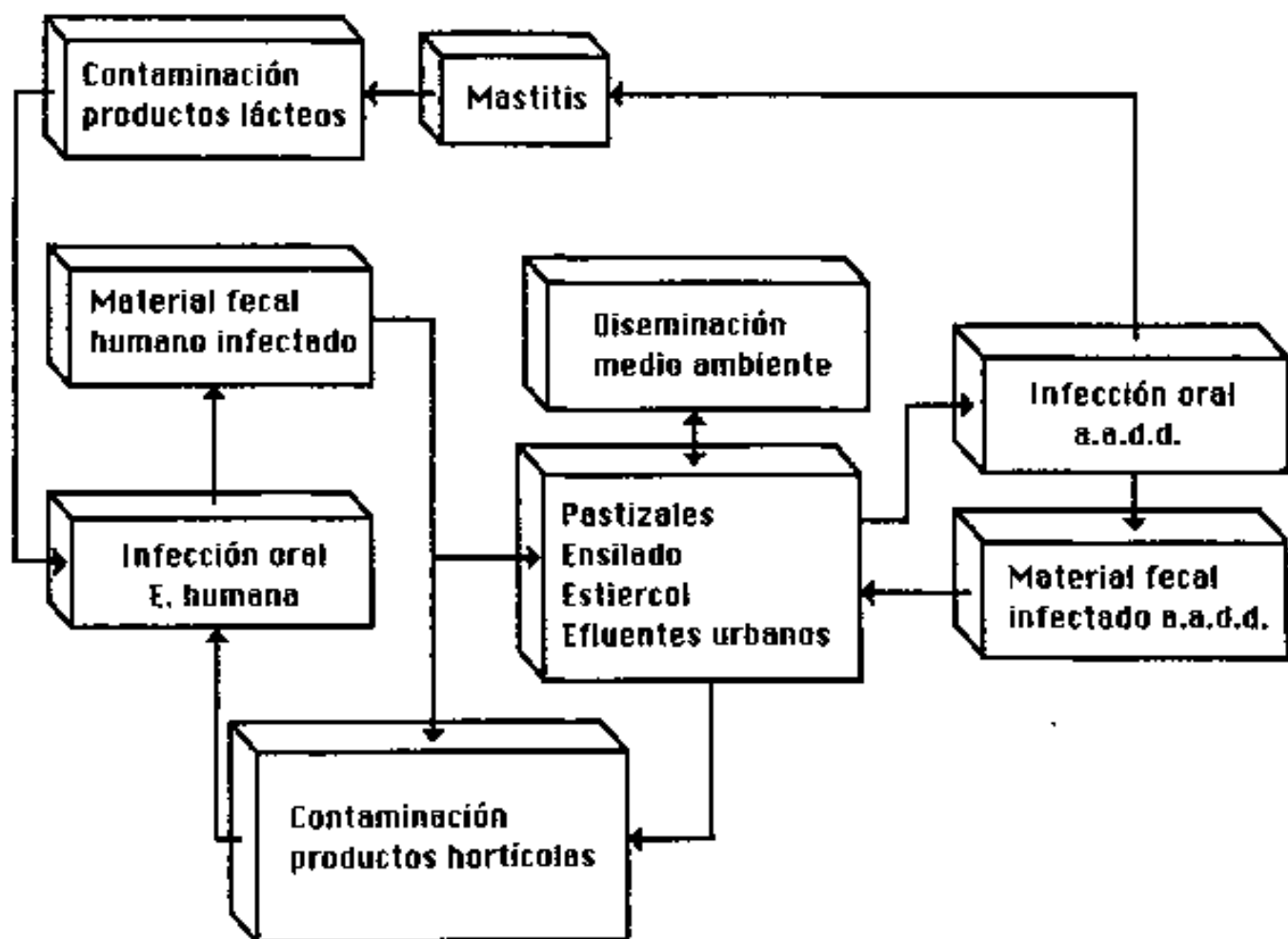
Gráfica 24 : Lesiones hepáticas
 Comparación entre serotipos. Vía i.p.

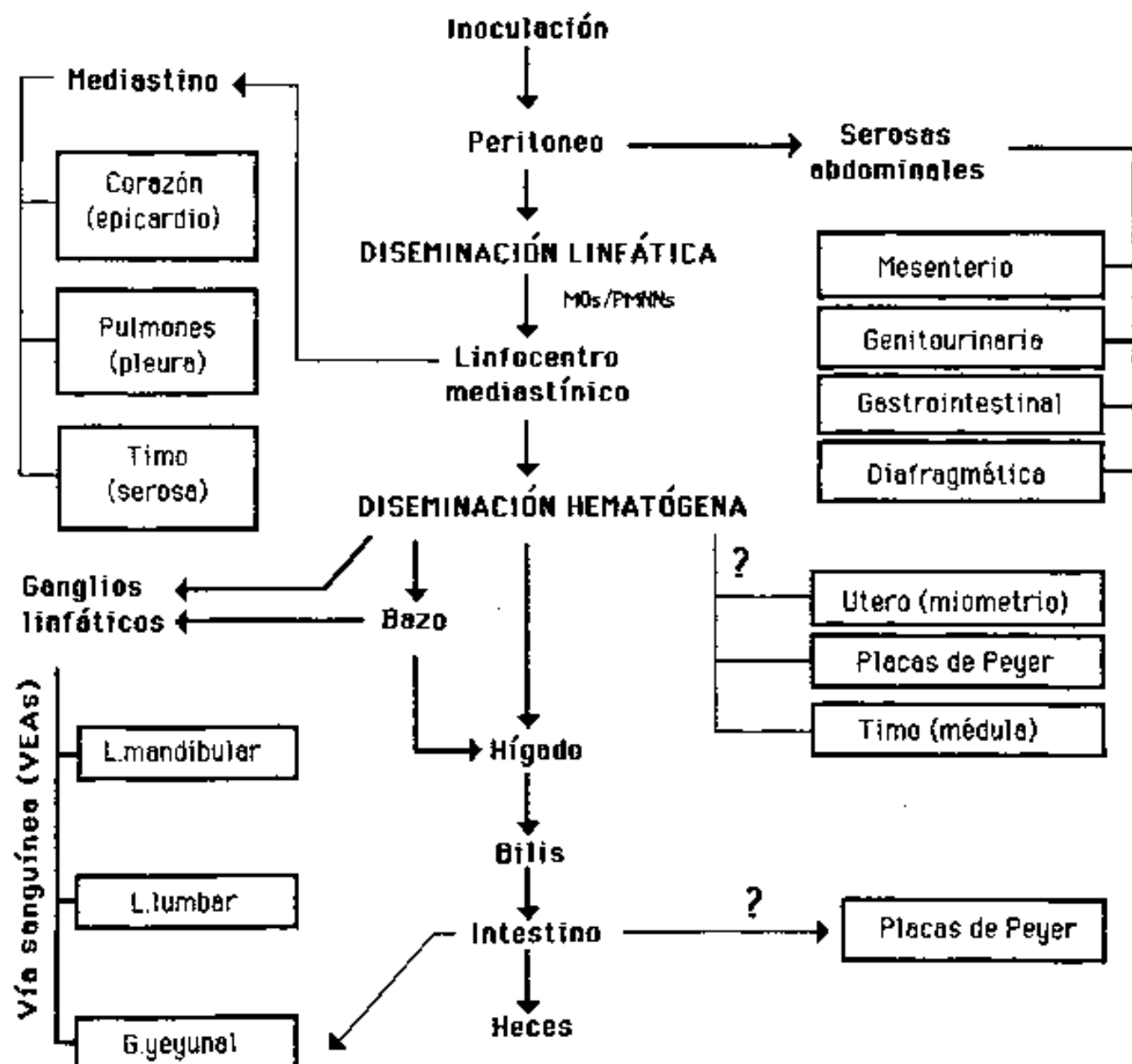


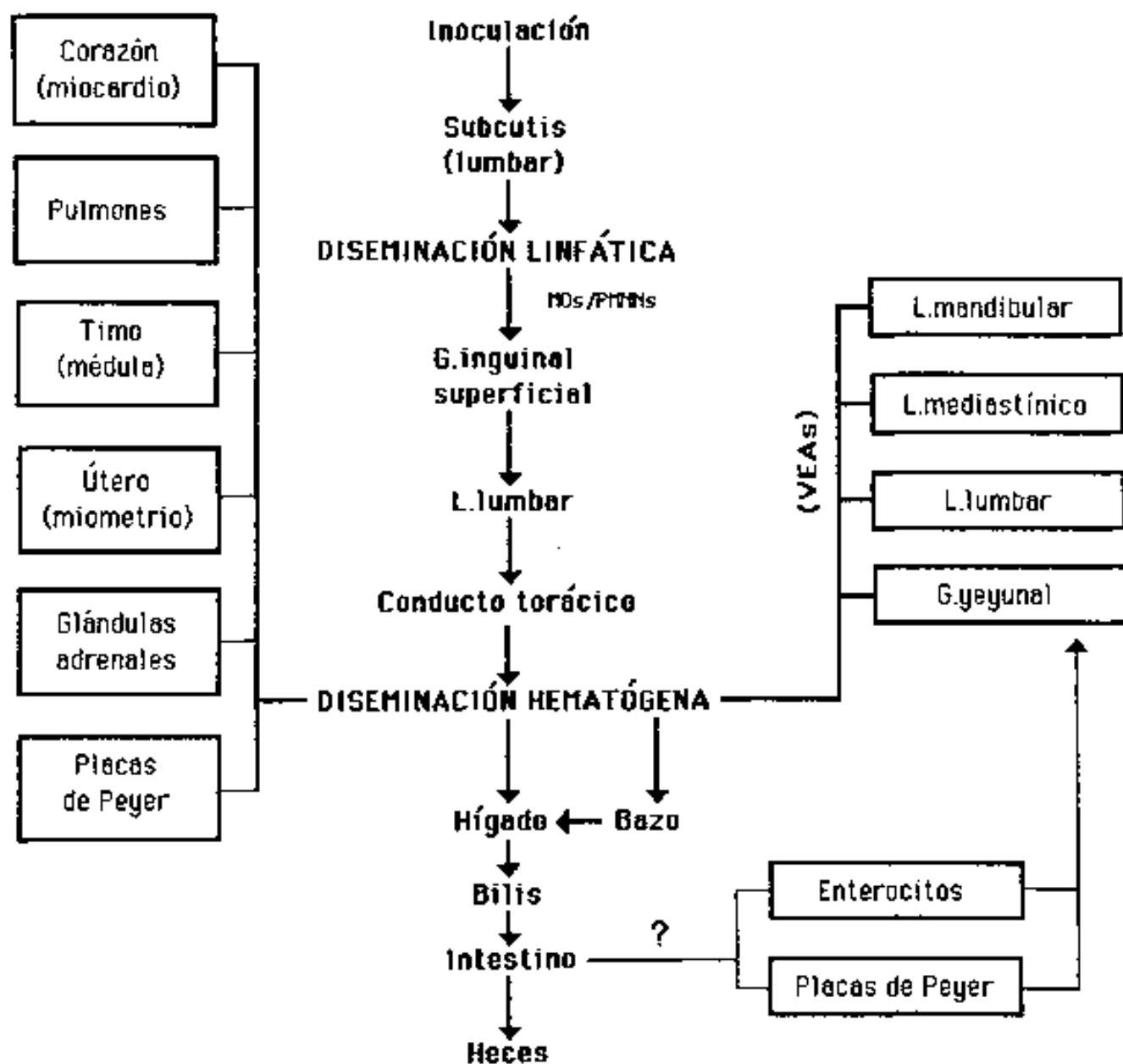
Gráfica 25 : Lesiones hepáticas

Comparación entre serotipos. Vía s.c.









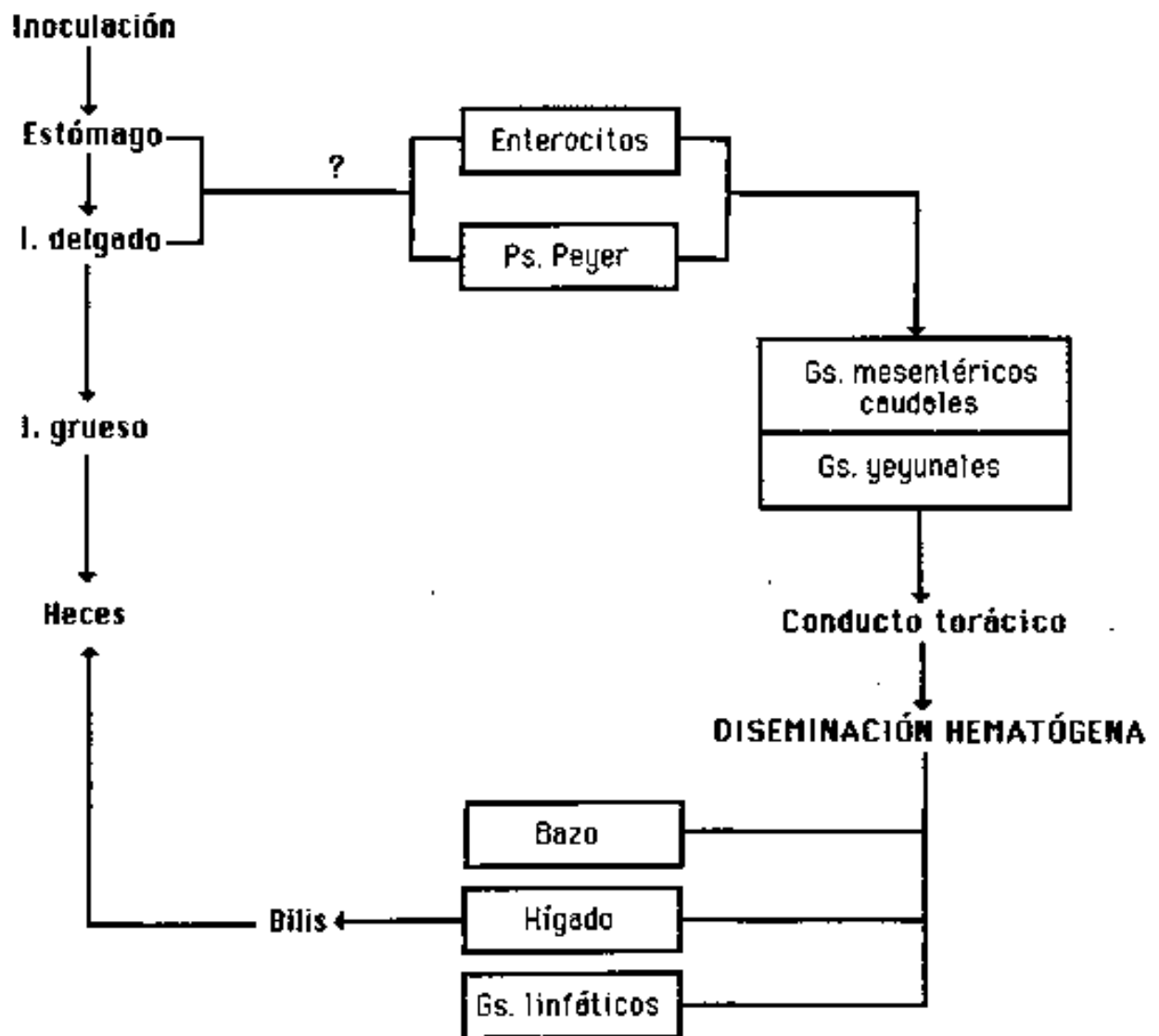


Figura 1: Experiencia 1 (R1). 4 h.p.i. MÓs de la zona marginal con listerias fagocitadas en su citoplasma (puntas de flecha). PAP.

Figura 2: Experiencia 1 (R7). 28 h.p.i. Reacción PAP (+) intensa en la zona marginal (ZM) de la pulpa blanca (PB). Linfólisis abundante. PR: pulpa roja.

Figura 3: Experiencia 1 (R8). 28 h.p.i. Lesiones inflamatorio-necróticas generalizadas por todo el órgano, particularmente en la pulpa blanca (PB). H-E.

Figura 4: Experiencia 1 (R8). 28 h.p.i. Inflamación grave, predominantemente purulenta, en torno a la arteriola central de la pulpa blanca (PALS) (punta de flecha). La pulpa roja (PR) también presenta lesiones inflamatorias difusas. H-E.

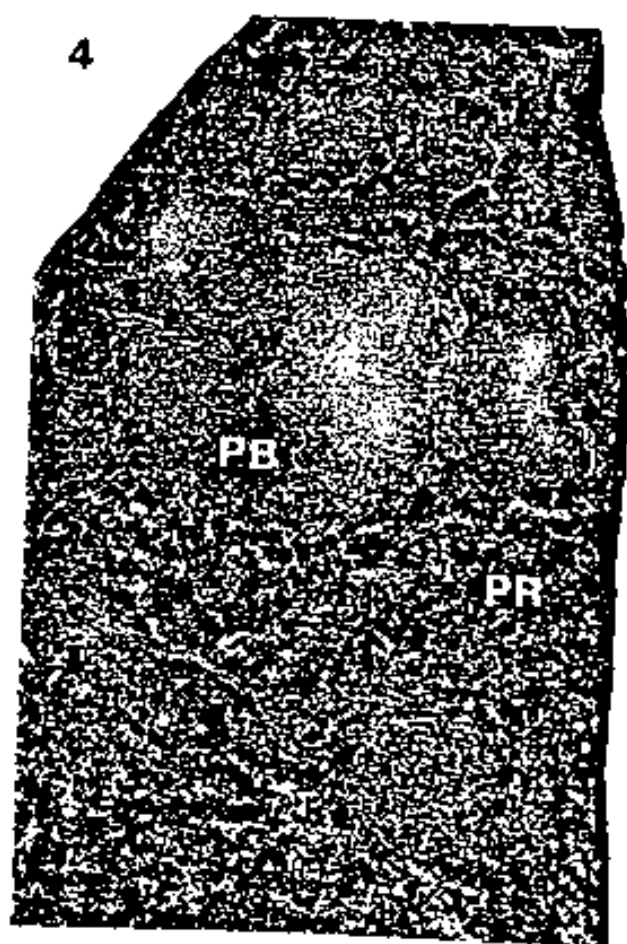
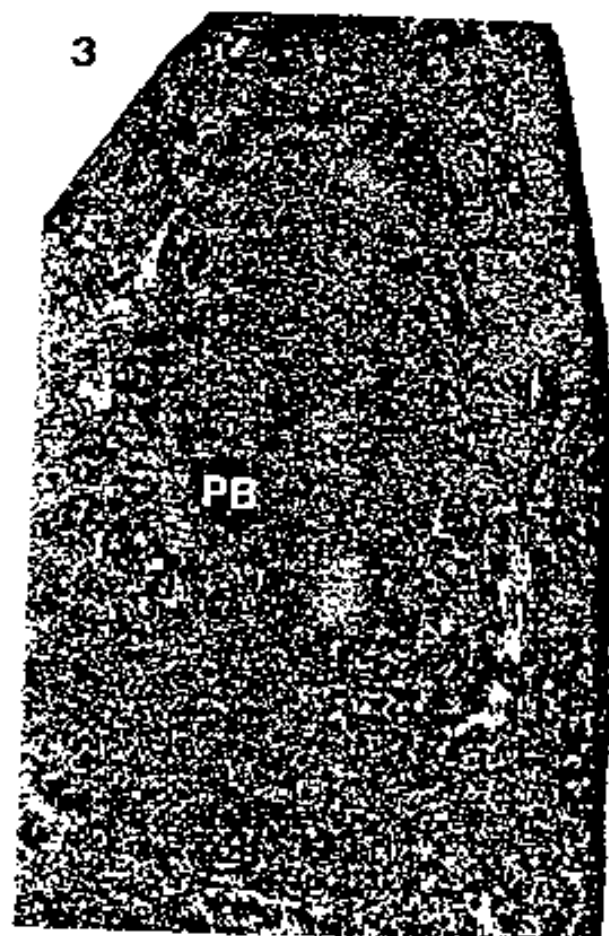
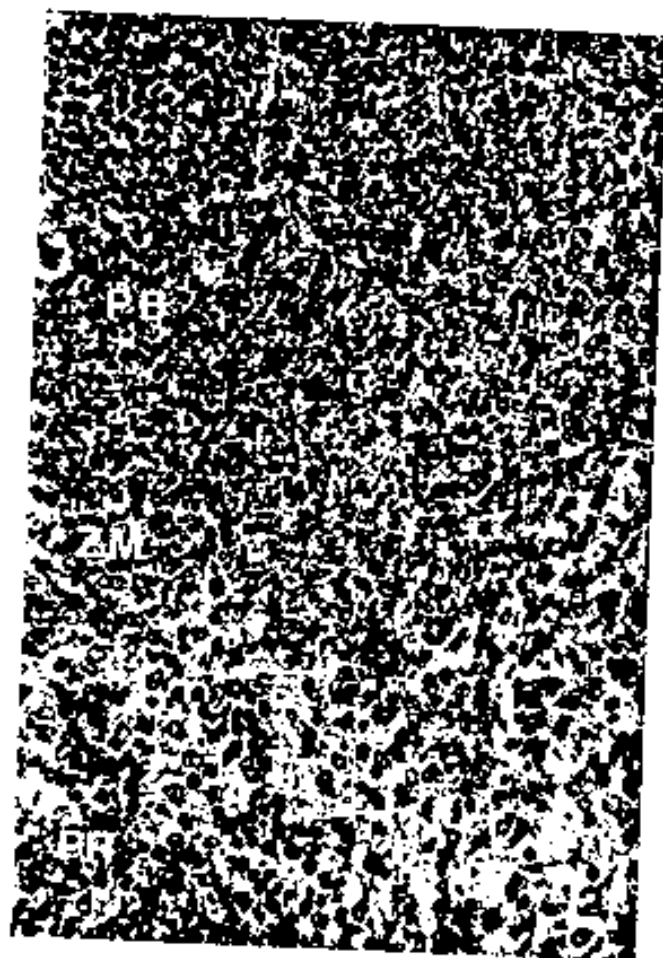


Figura 5: Experiencia 1 (R8). 28 h.p.i. Inflamación predominantemente purulenta de la pulpa blanca (PB). Los folículos linfoides son afectados más tardíamente que el PALS (flechas). Alrededor de la pulpa blanca todavía persisten zonas de la pulpa roja sin alterarse ostensiblemente (estrellas). H-E.

Figura 6: Experiencia 1 (R7). 28 h.p.i. Inflamación PAP (+) de la pulpa blanca (PB). La pulpa roja se observa notablemente menos afectada (estrellas). Los folículos linfoides están mejor preservados (margarita).

Figura 7: Experiencia 1 (R8). 28 h.p.i. Reacción PAP (+) intensa en la pulpa blanca esplénica; particularmente en la zona marginal (flechas) correspondiente a los folículos linfoides que todavía son reconocibles (margaritas).

Figura 8: Experiencia 1 (R9). 36 h.p.i. Esplenitis necrotizante. Depleción de células linfoides y reacción PAP (+) intensa y difusa por todo el órgano.



Figura 9: Experiencia 1 (R10). 35 h.p.i. Inflamación y necrosis de la pulpa blanca. Ausencia completa de células linfoides alrededor de la arteria central de la pulpa blanca (FALS) (puntas de flecha). Los folículos linfoides, aunque todavía apreciables (margaritas), muestran necrosis. H-E.

Figura 10: Experiencia 1 (R10). 35 h.p.i. Esplenitis necrotizante. Reacción PAP (+) difusa por todo el órgano. Alteración vascular.

Figura 11: Experiencia 1 (R13). 44 h.p.i. Inflamación y necrosis de la pulpa roja con reacción PAP (+) difusa. Presencia de dos pequeños trombos (puntas de flecha).

Figura 12: Experiencia 1 (R16). 50 h.p.i. Depleción e inflamación restringida a la zona del FALS (estrellas). No se observan lesiones con carácter necrotizante. H-E.



Figura 13: Experiencia 1 (R13). 44 h.p.i. Lesiones inflamatorio-necróticas graves en el paracórtex (Pc) y zona inmediatamente subyacente al seno subcapsular (margaritas) del ganglio yeyunal. La médula ganglionar no se observa afectada (m). H-E.

Figura 14: Experiencia 1 (R10). 35 h.p.i. Graves lesiones inflamatorio-necróticas FAF (+) en córtex interfolicular y paracórtex (Pc) de un ganglio del linfocentro lumbar. Los folículos linfoides (margaritas blancas) y, sobre todo, la médula ganglionar (m), permanecen mejor preservados que las zonas T-dependientes mencionadas. El seno subcapsular se observa muy distendido (margaritas negras).

Figura 15: Experiencia 1 (R10). 35 h.p.i. Idem Figura 14.

Figura 16: Experiencia 1 (R7). 28 h.p.i. Inflamación en el paracórtex (Pc) y córtex interfolicular de un ganglio mandibular. Los folículos linfoides (margaritas) y senos medulares no se observan afectados. H-E.

13



14



15



16



Figura 17: Experiencia 1 (R4). 12 h.p.i. Ganglio mediastínico. Linfadenitis predominantemente purulenta con reacción PAP (+) intracelular abundante en PMNs y MØs. Se observan también MØs PAP (+) circulando por los senos medulares ganglionares (Recuadro: puntas de flecha). Este hecho es característico del acceso de L.monocytogenes al ganglio vía linfa aferente.

Figura 18: Experiencia 1 (R4). 12 h.p.i. Ampliación del ganglio mediastínico de la Figura 16. Abundantes MØs con reacción PAP (+) intracelular circulan por los senos medulares ganglionares. El parénquima linfoide adyacente no se observa alterado (margaritas). Patrón linfático aferente.

Figura 19: Experiencia 1 (R14). 50 h.p.i. Ganglio mediastínico. Linfadenitis purulenta-necrotizante. Reacción PAP (+) abundante y difusa por todo el ganglio y, en particular, en la zona adyacente al seno subcapsular. Obsérvese la existencia de múltiples lesiones focales PAP (+) en el componente adiposo mediastínico adyacente al ganglio (puntas de flecha).

Figura 20: Experiencia 1 (R14). Ampliación de la Figura 19. Obsérvese que el componente inflamatorio predominante es de tipo polimorfonuclear.

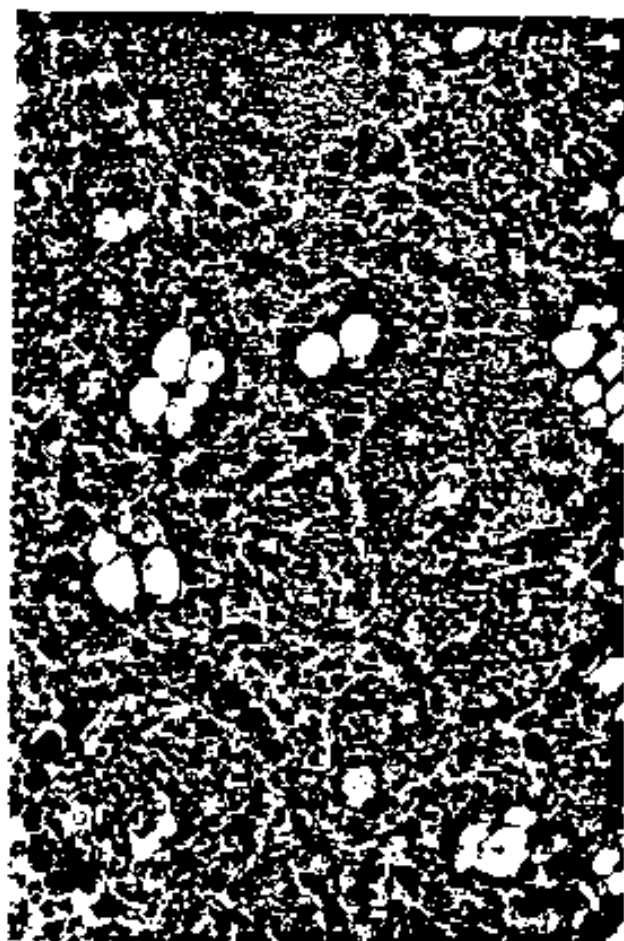
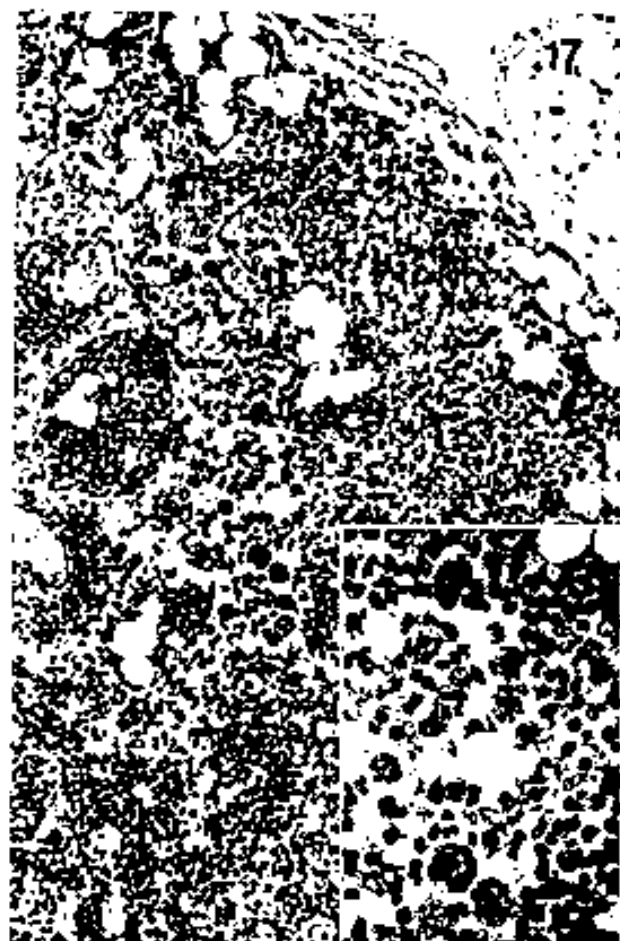


Figura 21: Experiencia 1 (R9). 35 h.p.i. Depleción linfóide importante y reacción PAP (+) en el mesotelio (puntas de flecha) y muscular subyacente de la placa de Peyer. También se observa un acúmulo inflamatorio PAP (+) a nivel subepitelial (flecha).

Figura 22: Experiencia 1 (R1/R9). Depleción linfóide. Comparación entre R1 (22a) y R9 (22b) a 4 y 35 h.p.i. respectivamente.

Figura 23: Experiencia 1 (R3). 12 h.p.i. 23a y b: Fagocitosis de listerias por células de Kupffer. A este tiempo p.i. no se observan todavía lesiones inflamatorias aparentes.

Figura 24: Experiencia 1 (R10). 35 h.p.i. Lesiones pancreáticas PAP (+). Obsérvese su distribución superficial y la intensidad de reacción PAP (+) intracelular en estas células epiteliales.

21.



22a



22b



Figura 25: Experiencia 2 (R15). 45 h.p.i. Esplenitis necrotizante. Obsérvese la existencia de múltiples trombos (flechas).

Figura 26: Experiencia 2 (R12). 35 h.p.i. Ganglio yeyunal. Linfadenitis purulenta. La existencia de lesiones en la médula (flechas), indica probablemente que en este caso L.monocytogenes también accede al ganglio vía linfa aferente. H-E.

Figura 27: Experiencia 2 (R9). 30 h.p.i. Lesiones múltiples hepáticas. Se observan numerosos grupos de 2-4 hepatocitos adyacentes, necróticos, y repletos de listerias. La reacción PAP (+) es muy intensa.

Figura 28: a. Experiencia 2 (R4). 12 h.p.i. Pueden apreciarse algunas listerias en el interior de hepatocitos todavía no necróticos. Se observa también en incipiente acúmulo de células inflamatorias alrededor de dichos hepatocitos. Esta fotografía caracteriza la fase más inicial de las lesiones hepáticas. PAP.

b. Experiencia 2 (R5). 20h.p.i. Grupo de hepatocitos adyacentes repletos de listerias sin que se halla generado reacción inflamatoria.

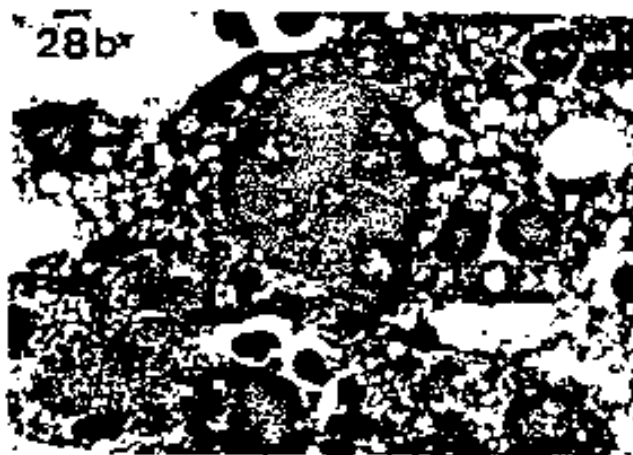


Figura 29: a y b: Experiencia 2 (R4). 102 h.p.i. Lesión hepática inicial. Pueden apreciarse hepatocitos necróticos (pichosis nuclear) repletos de listerias y una incipiente reacción inflamatoria probablemente generada por la lisis de algún hepatocito adyacente infectado.

Figura 30: Experiencia 2 (R5). 20 h.p.i. Microabscesos iniciales. H-E.

Figura 31: Experiencia 2 (R7). 28 h.p.i. Microabsceso hepático característico. Obsérvense los hepatocitos de la periferia de la lesión, los cuales muestran signos de necrosis (pichosis nuclear y eosinofilia citoplásmica). H-E.

Figura 32: Experiencia 2 (R10). 30 h.p.i. Lesiones inflamatorio-necróticas múltiples. La lesión progresa activamente desde el centro, típicamente necrótico, hacia la periferia. En coherencia con ello, la reacción PAP (+) es siempre mas importante en la periferia.

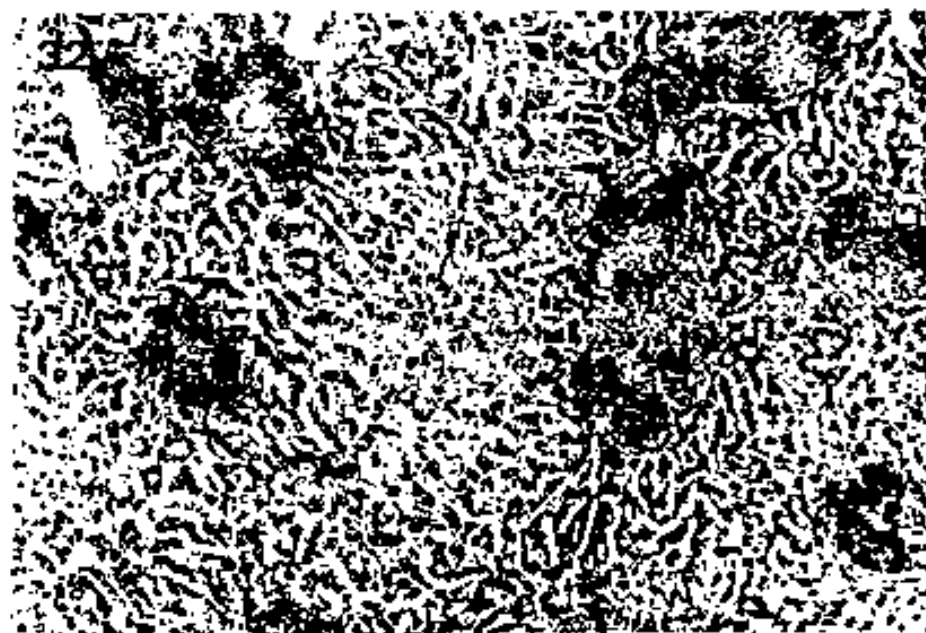
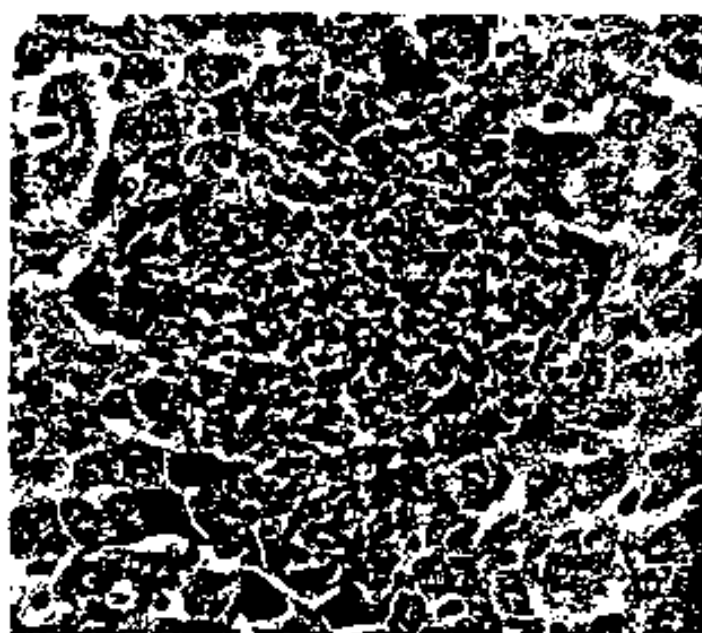
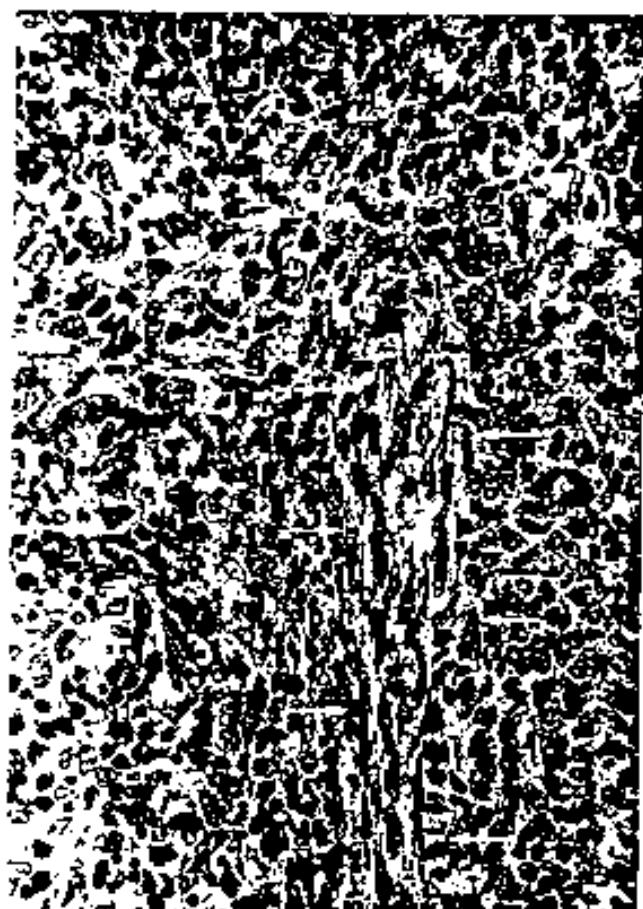


Figura 33: Experiencia 3 (R7). 96 h.p.i. Inflamación pliegue granulomatosa del PALS. Puede observarse la arteria central de la pulpa blanca (flechas) y a su alrededor un componente inflamatorio con predominio de MOs de aspecto activado. H-E.

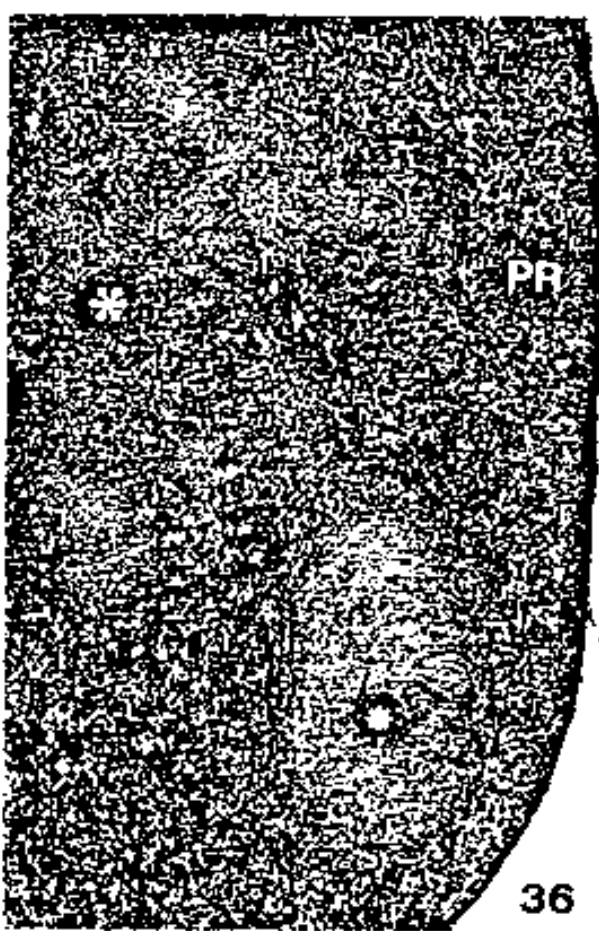
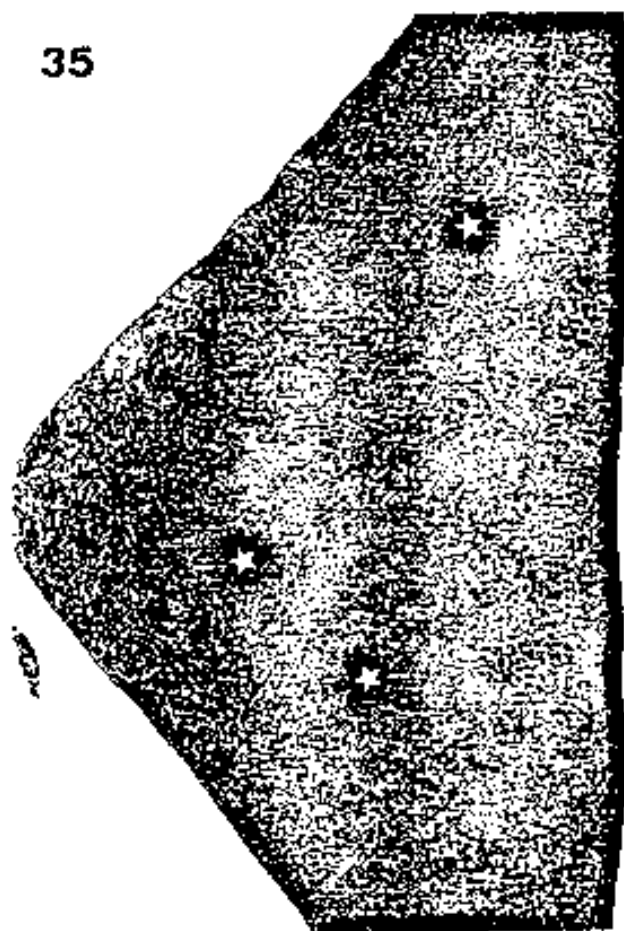
Figura 34: Experiencia 3 (R6). 72 h.p.i. Timo normal representativo de la ausencia de depleción linfóide del córtex tímico en esta experiencia. H-E.

Figura 35: Experiencia 4 (R4). 48 h.p.i. Depleción e inflamación de la pulpa blanca restringida al PALS (estrellas). La periferia de la pulpa blanca no muestra alteraciones aparentes. PR: pulpa roja. H-E.

Figura 36: Experiencia 4 (R4). 48 h.p.i. Ampliación del caso anterior. Puede observarse además de la inflamación del PALS (margarita) un gran trombo (asterisco) y algunos acúmulos de PMNs dispersos por la pulpa roja (PR).



35



36

Figura 37: Experiencia 4 (R5). 72 h.p.i. Inflamación piogranulomatosa PAP (+) del PALS. Puede observarse a ambos lados de la arteria central de la pulpa blanca (flechas) un componente inflamatorio mixto a base de PMNs y MØs y restos de necrosis celular (cariorrexis y cariólisis).

Figura 38: Experiencia 4 (R8). 72 h.p.i. Depleción linfoide y microabscesos (puntas de flecha) en la pulpa roja.

Figura 39: Experiencia 4 (R13). 120 h.p.i. A este tiempo p.i. todavía persisten algunas lesiones residuales (flecha). El aspecto general del bazo es indicativo de regeneración, hecho este bien manifiesto por la hiperplasia linfoide observada. H-E.

Figura 40: Experiencia 4 (R5). 72 h.p.i. Ganglio yeyunal. Linfadenitis necrotizante que afecta gravemente a todo el ganglio excepto a la médula ganglionar (m). H-E.

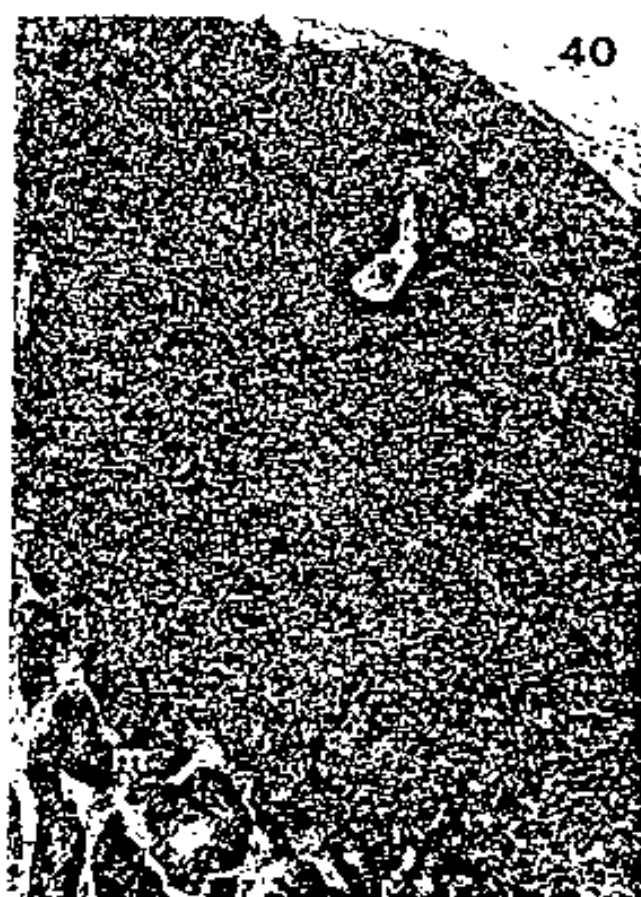
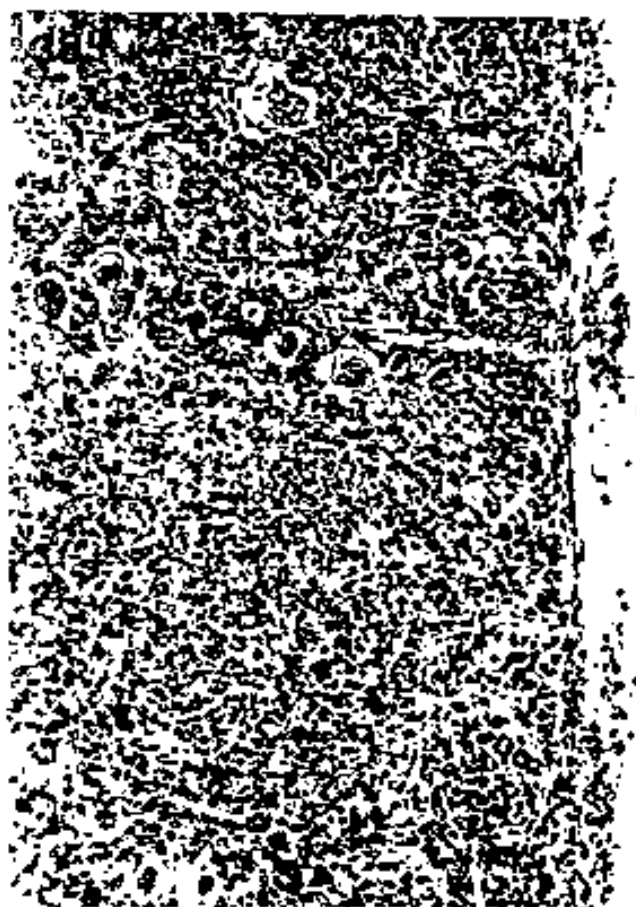
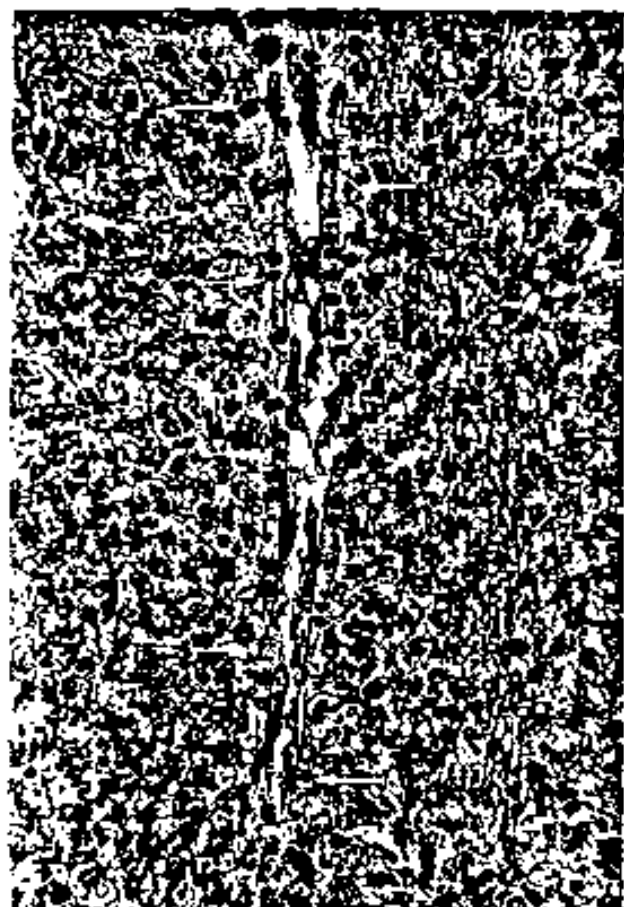


Figura 41: Experiencia 4 (R12). 96 h.p.i. Ganglio yeyunal. Lesiones inflamatorias múltiples, no necróticas, relativamente bien definidas y aisladas unas de otras (flechas). Caracteriza el acceso de L.monocytogenes al ganglio por vía sanguínea. En coherencia con ello, el seno subcapsular y la médula ganglionar (m) no se observan afectados. H-E.

Figura 42: Experiencia 5 (R7). 48 h.p.i. Esplenitis necrotizante. Obsérvese la abundancia de cariorrhexis y cariólisis difusa por todo el órgano. También pueden apreciarse múltiples trombos (flechas). H-E.

Figura 43: Experiencia 5 (R1). 24 h.p.i. Esplenitis necrotizante. Reacción FAP (+) difusa por todo el órgano. Se aprecia también un trombo (asterisco).

Figura 44: Experiencia 5 (R9). 60 h.p.i. Esplenitis necrotizante. En la fotografía puede apreciarse una zona de la pulpa blanca necrótica. La necrosis y la grave depleción linfóide observada permiten apreciar el estroma esplénico a nivel de los senos de la zona marginal (margaritas). H-E.

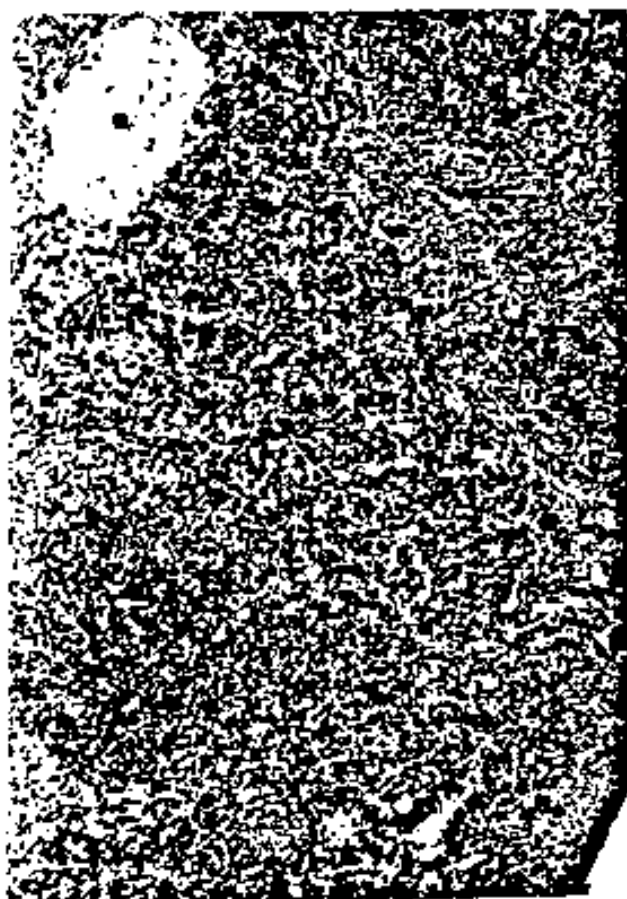
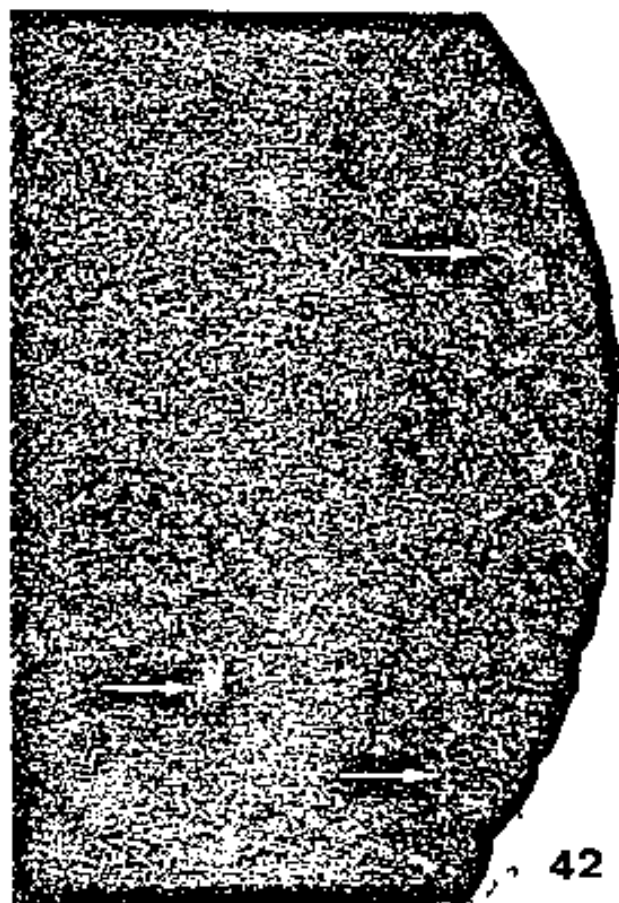


Figura 45: Experiencia 5 (R12). 80 h.p.i. Aunque la reacción PAP (+) es apreciable tanto en la pulpa blanca (PB) - donde predomina - como en la pulpa roja (PR), lesiones inflamatorias evidentes sólo se observan en la primera. No se aprecian lesiones necróticas. La zona marginal es muy evidente.

Figura 46: Experiencia 5 (R5). 48 h.p.i. Timo. Lesiones inflamatorias PAP (+) graves que originándose en la serosa afectan posteriormente al parénquima tímico.

Figura 47: Experiencia 5 (R12). 80 h.p.i. Lesiones hepáticas subcapsulares como consecuencia de la inflamación previa de la serosa y la cápsula hepáticas.

Figura 48: Experiencia 5. 72 h.p.i. Conductos biliares. Eliminación de listerias mediante la bilis. a: R10; b: R11.

Figura 49: Experiencia 5 (R5). 72 h.p.i. Foco inflamatorio miocárdico PAP (+)

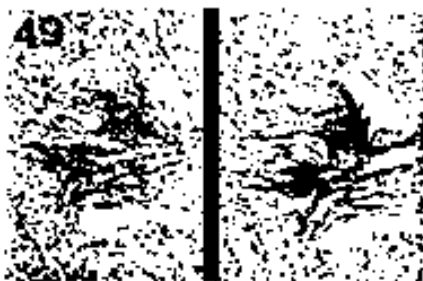
45



46



47



49

Figura 50: Experiencia 6 (R9). 60 h.p.i. Esplenitis piogranulomatosa. Se observa una gran abundancia de PMNs y MØs distribuidos de manera difusa por todo el órgano y entre las células linfoides existentes. Resultado de ello es la dificultad para discernir entre pulpa blanca y pulpa roja. No se aprecia necrosis. H-E.

Figura 51: a. Experiencia 6 (R5). 72 h.p.i. Ganglio mediastínico. Necrosis y depleción linfóide subsiguiente prácticamente completas. El grado de depleción linfóide es tal que permite apreciar claramente el estroma ganglionar. La reacción FAP (+), por el contrario, es residual.
b. Esta fotografía muestra el mismo ganglio mediastínico con H-E.

Figura 52: Experiencia 6 (R7). 72 h.p.i. Depleción linfóide completa del córtex tímico (c). Médula (m). H-E.

Figura 53: Experiencia 6 (R12). 120 h.p.i. Lesión hepática bien delimitada de aspecto predominantemente granulomatoso. La reacción FAP (+) es mas bien débil.

Figura 54: Experiencia 6. Vesícula biliar. Eliminación de listerias por la bilis.

a. (R7). 72 h.p.i.

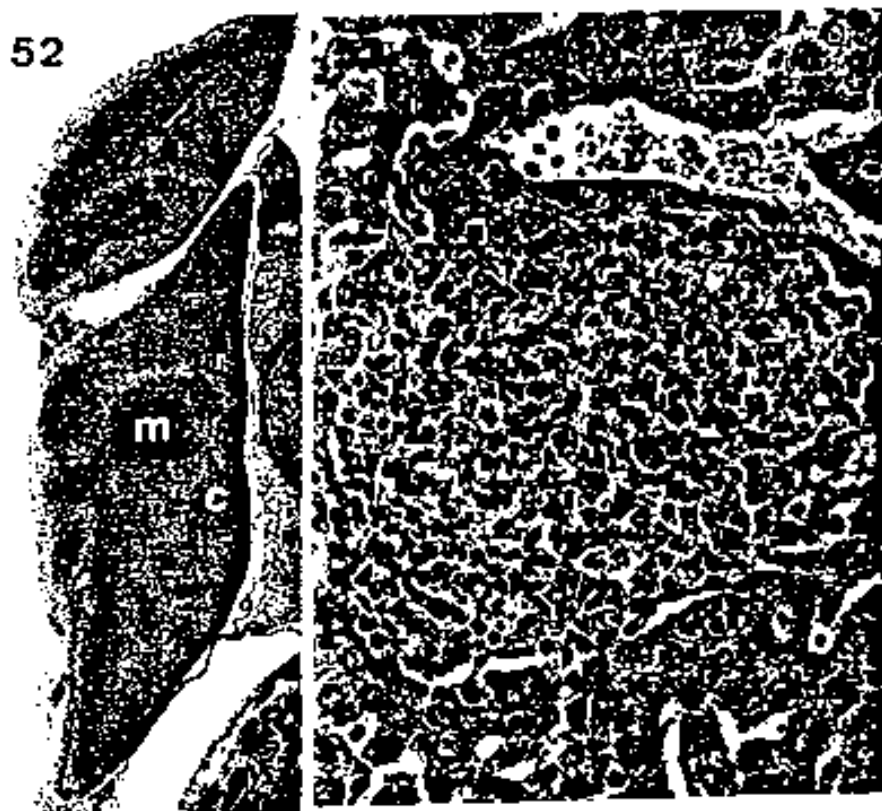
b. (R10). 96 h.p.i. c. (R12). 120 h.p.i.



51a



51b



52



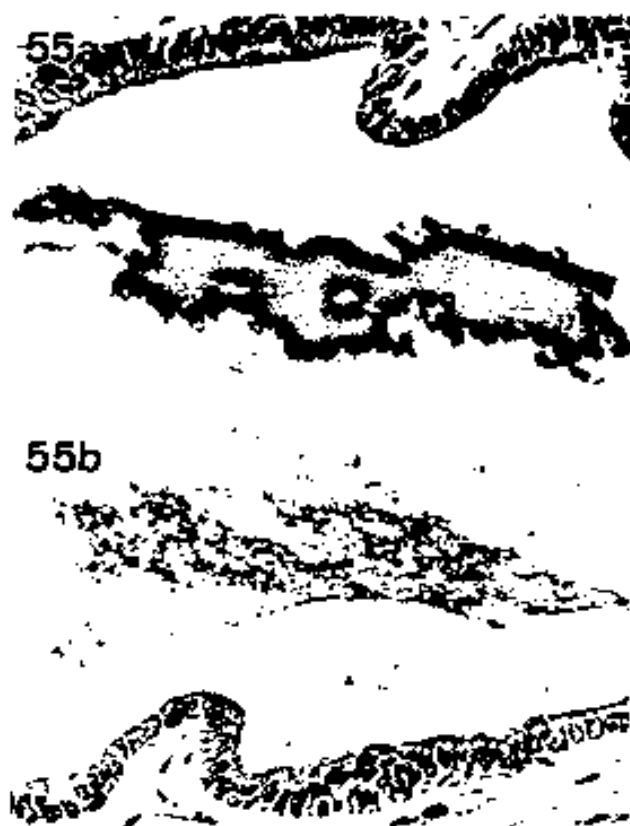
54c

Figura 55: Experiencia 6 (R5). 72 h.p.i. Vesícula biliar. Control PAP (-).

Figura 56: Experiencia 6 (R10). 96 h.p.i. a y b. En esta fotografía puede observarse como la reacción PAP (+) se distribuye por la pleura y alrededor de una gran arteria pulmonar. La arteria muestra inflamación PAP (+) a nivel de la adventicia y de la túnica muscular, introduciéndose además, por extensión, dicha inflamación hacia el parénquima pulmonar conforme la arteria principal se subdivide en otras de menor calibre.

Figura 57: Experiencia 6 (R5). 72 h.p.i. Reacción PAP (+) de la serosa uterina. El miometrio en este caso no se observa afectado de manera significativa.

Figura 58: Experiencia 7 (R2) 24 h.p.i. Ganglio yeyunal. Vénulas de endotelio alto paracorticales con reacción PAP (+) intracelular tanto en el lumen vascular como en la zona periférica inmediata a al misma.



58



Figura 59: Experiencia 7 (R5). 72 h.p.i. G.mandibular. Foco inflamatorio bien delimitado del parénquima linfoide adyacente (margarita), característico de la diseminación vía sanguínea de la infección. Como en la fotografía, este tipo de lesiones siempre se asocian a vénulas paracorticales. H-E.

Figura 60: Experiencia 7 (R2). 24 h.p.i. Linfólisis intensa, pero únicamente del córtex tímico (c). La médula (m) de este órgano permanece indemne. Profusión de MCTs en el córtex. H-E.

Figura 61 a,b y c: Experiencia 7. (R1). 24 h.p.i. Hepatocitos aislados o grupos de 2-3 hepatocitos adyacentes con reacción PAP intensamente positiva, es decir, repletos de listerias. No se observa reacción inflamatoria significativa asociada a estas lesiones.

Figura 62: Experiencia 7. (R6). 72 h.p.i. Lesión granulomatosa PAP (-) constituida fundamentalmente por MØs de aspecto activado. Se observa también un elevado nº de mitosis en dicha lesión (flechas).

59



60

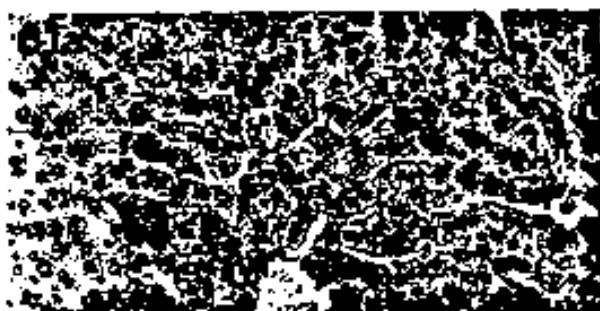


Figura 63: Experiencia 7 (R5). 72 h.p.i. Epicarditis PAP (+). La serosa cardiaca se observa afectada en toda su extensión, por el contrario, el miocardio no muestra lesiones.

Figura 64: Experiencia 7 (R5). 72 h.p.i. Ampliación de la Figura 63. Inflamación PAP (+) del epicardio.

Figura 65: Experiencia 7. (R5). 72 h.p.i. Inflamación PAP (+) de la adventicia de la aorta. Se observa también inflamación PAP (+) de zonas concretas del mediastino adyacente.

Figura 66: Experiencia 7. (R5). 72 h.p.i. Pleuritis fibrinosa PAP (+). El parénquima pulmonar subpleural se afecta por extensión de la inflamación desde la serosa.

Figura 67: Experiencia 7. (R5). 72 h.p.i. a y b. Estas dos fotografías muestran la extensión de la pleuritis descrita en la Figura 66 por todo el pulmón.



63



64



66



67a



67b

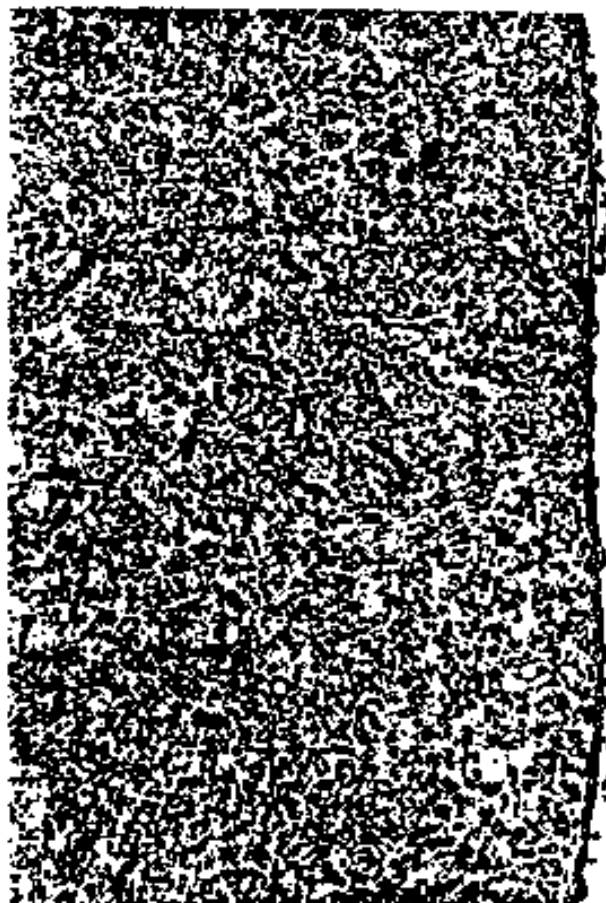
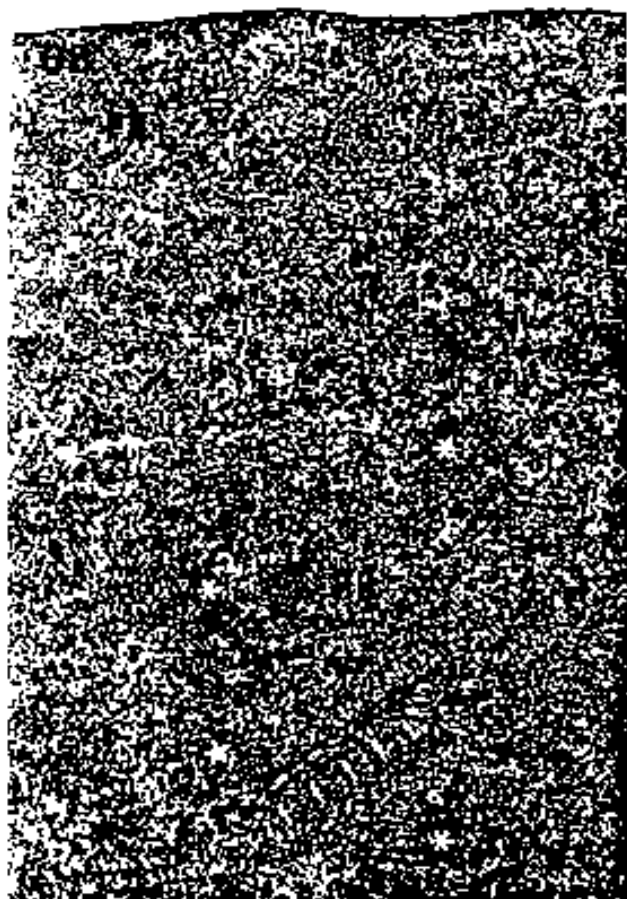


Figura 68: Experiencia 8. (R2). 24 h.p.i. Se observa en esta fotografía una fuerte depleción e inflamación del FALS (estrella), justo alrededor de la arteria central de la pulpa blanca (PB) (flechas). Los folículos linfoides (margaritas) permanecen indemnes. En la pulpa roja (PR) puede observarse la existencia de numerosos acúmulos de PMNNS con carácter de microabscesos. H-E.

Figura 69: Experiencia 8. (R4). 48 h.p.i. Presencia de reacción PAP (+) difusa por toda la pulpa roja. El componente inflamatorio mayoritario en la misma es progranulomatoso (MØs y PMNNS). También puede apreciarse abundante cariorrexis y cariólisis por toda la zona.

Figura 70: Experiencia 8. (R6). 72 h.p.i. Esplenitis progranulomatosa difusa. La pulpa blanca apenas es evidente, persistiendo únicamente "restos" de folículos linfoides. H-E.

Figura 71: Experiencia 8. (R6). 72 h.p.i. Reacción PAP (+) difusa asociada a la esplenitis progranulomatosa mostrada en la fotografía anterior.



70

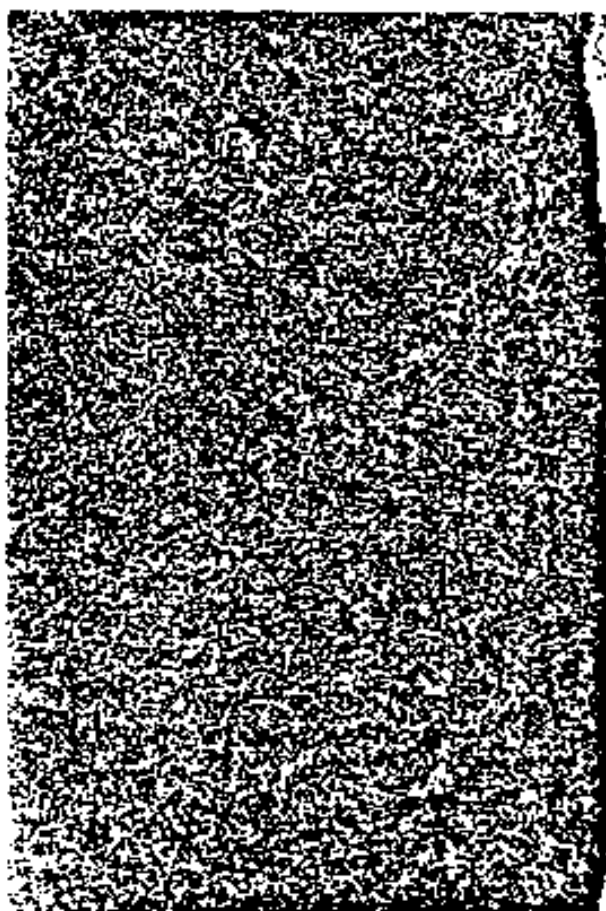
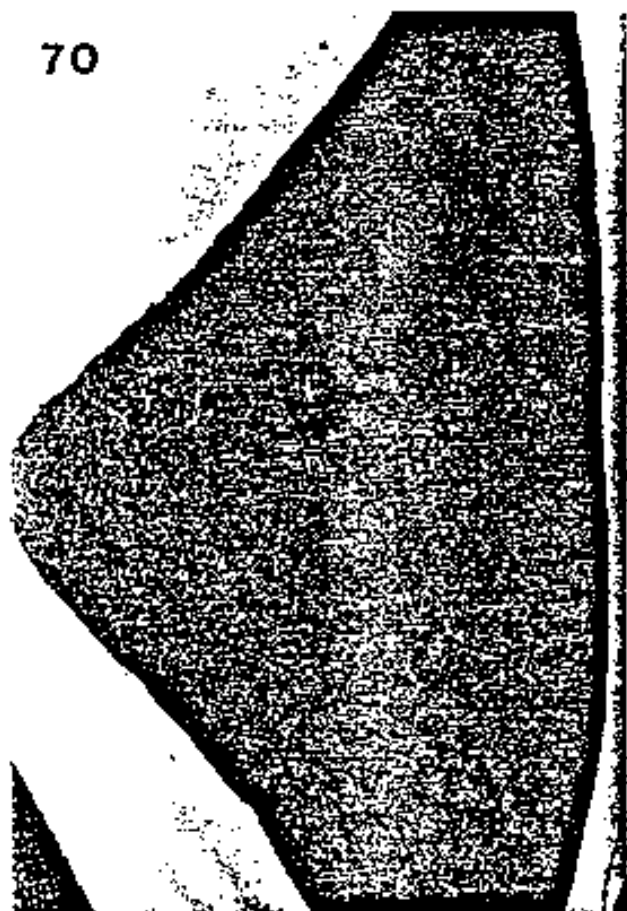


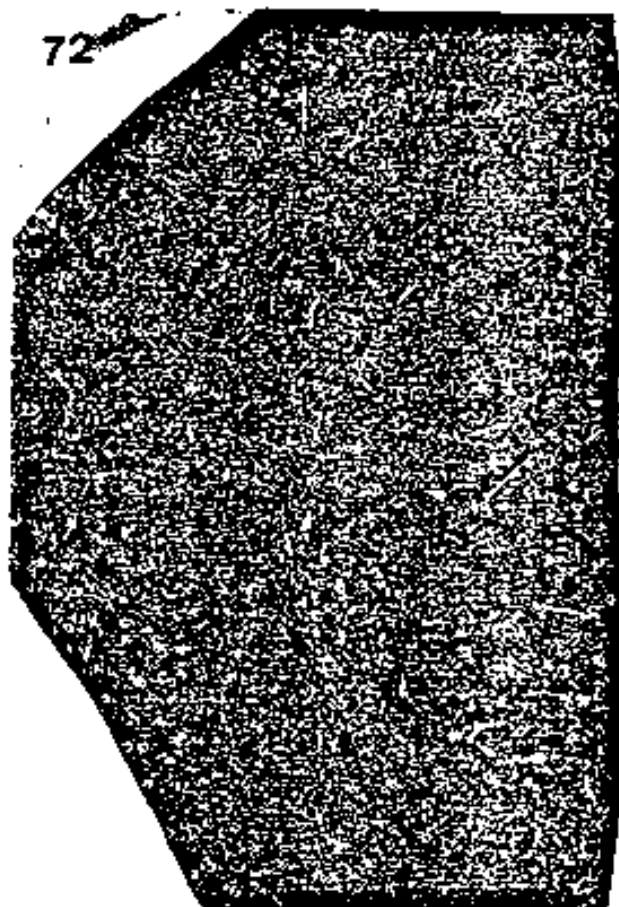
Figura 72: Experiencia 8. (R11). 120 h.p.i. Regeneración esplénica observada tras la superación de la infección por L.monocytogenes 3a. La pulpa blanca es muy evidente y la actividad hematopoyética es también observable por toda la pulpa roja. H-E.

Figura 73: Experiencia 8. (R3). 48 h.p.i. Ganglio yeyunal. Puede observarse la existencia de reacción inflamatoria predominantemente periférica a nivel subcapsular (margaritas). Esta fotografía caracteriza el patrón linfático aferente de infección ganglionar.

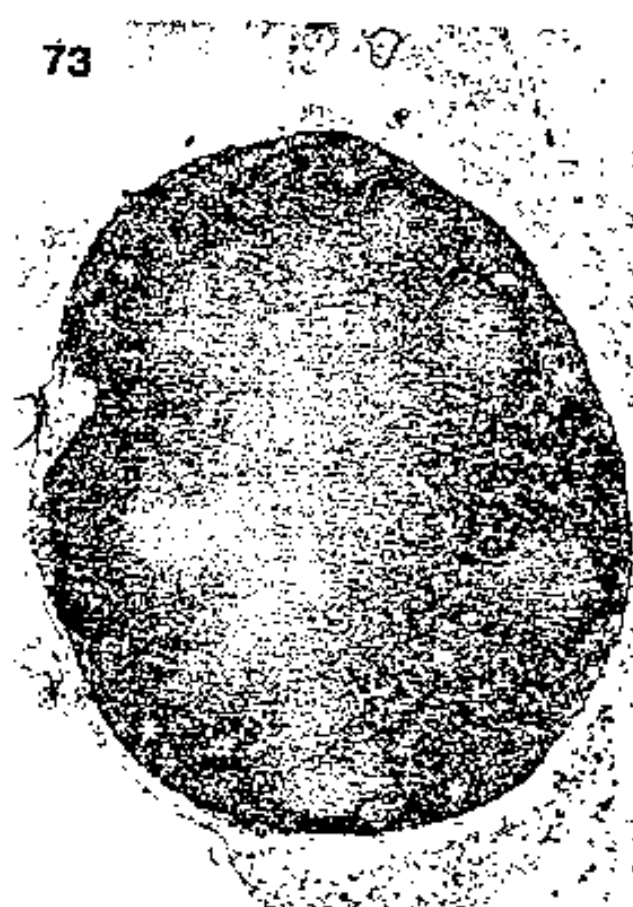
Figura 74: Experiencia 8. (R5). 48 h.p.i. Ampliación del caso descrito en la figura 73. Puede observarse la existencia de inflamación en la zona inmediatamente por debajo del seno subcapsular, así como un linfático aferente desembocando en dicho seno. H-E.

Figura 75: Experiencia 8. (R6). 72h.p.i. Lesión de carácter granulomatoso con predominio de MØs de aspecto activado en su interior. Obsérvese la existencia de hepatocitos necróticos en la periferia de la lesión, la cual, por otra parte, está muy bien delimitada del parénquima sano adyacente. H-E.

72



73



74



Figura 76: Experiencia 8. (R5). 72 h.p.i. Hígado. Múltiples lesiones inflamatorio-necróticas PAF (+). Obsérvese el desarrollo de necrosis central y la proliferación intracelular de las listerias en hepatocitos situados en la periferia de la lesión.

Figura 77: Experiencia 8. (R8). 96 h.p.i. A este tiempo post-infección coexisten lesiones purulentas PAF (+) (puntas de flecha) junto con lesiones granulomatosas PAF (-) (margarita). Estas últimas se localizan fundamentalmente en los espacios porta hepáticos.

Figura 78: Experiencia 8. (R8). 96 h.p.i. Lesión de aspecto granulomatoso ubicada en un espacio porta, y, más concretamente, alrededor de un conducto biliar. Obsérvense las múltiples mitosis existentes y la presencia de numerosas células hematopoyéticas. H-E.

Figura 79: Experiencia 8. (R8). 96 h.p.i. Lesión con un componente inflamatorio mixto (piogranulomatoso) en un espacio porta hepático. Se observan también sendos trombos en el lumen de la vena portal (flechas). Obsérvese, así mismo, la presencia de un megacariocito adyacente al conducto biliar (punta de flecha). H-E.

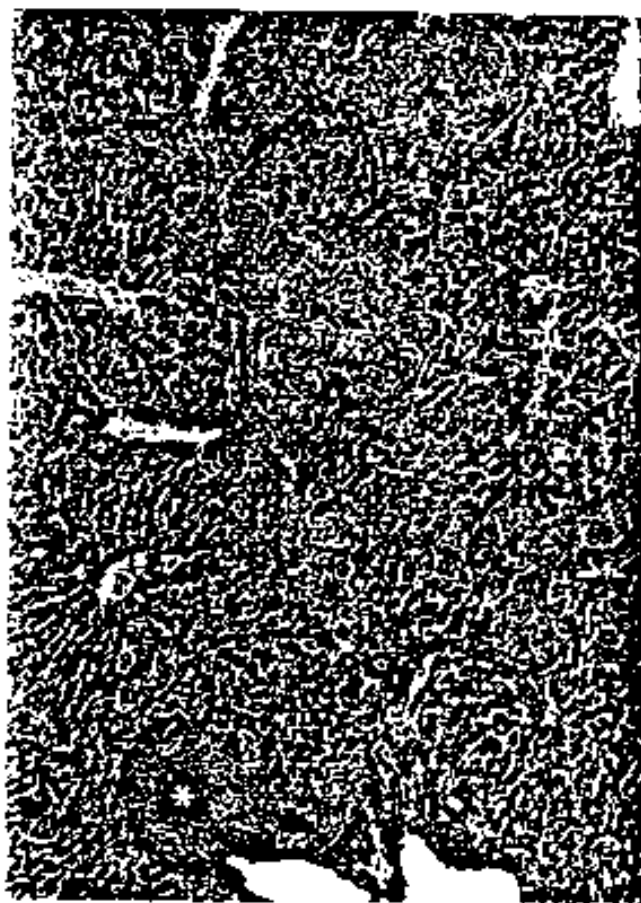


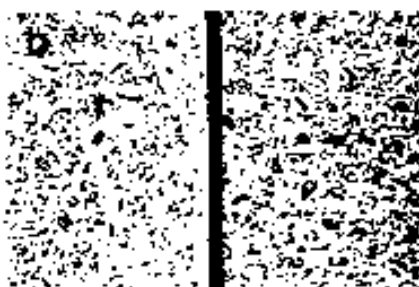
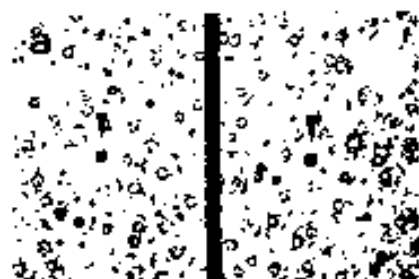
Figura 80: Experiencia 8. (R10). 120 h.p.i. Mitosis de hepatocitos (a y b) (puntas de flecha). H-E.

Figura 81: Experiencia 8. (R7). 72 h.p.i. Inflamación PAP (+) de la serosa y musculatura lisa del colon. Obsérvese como la inflamación se extiende desde fuera hacia adentro a partir de la serosa.

Figura 82: Experiencia 8. (R5). 72 h.p.i. Inflamación PAP (+) del infundíbulo ovárico y de los mesos del sistema genital.

Figura 83: Experiencia 9. (R2). 72 h.p.i. Lesiones inflamatorio-necróticas múltiples hepáticas. H-E.

80



81



82

