

CONTRIBUCION A LA HISTOPATOLOGIA DEL HIGADO EN LA PELAGRA

JORGE DÍAZ ENCINAS

I. INTRODUCCION

Este trabajo tiene el propósito de estudiar la pelagra, enfermedad prevalente en nuestro medio, la cual tiene relación causal directa con factores carenciales, habiendo la posibilidad de que éstos puedan incrementarse por razones de orden económico cada vez mayores de nuestro tiempo. Además, la existencia de numerosos cuadros clínicos de fisonomía indefinida pero agrupados bajo el concepto genérico de "Avitaminosis", me conducen a verificar una breve revisión de la enfermedad sólo desde el ángulo histopatológico del hígado. Tal cosa no significa desconocer en la pelagra su carácter sistémico; al contrario, abre el camino hacia ulteriores investigaciones en el sistema nervioso y el tubo digestivo, glándulas endocrinas, etc., que conducirán a conceptos más precisos sobre la naturaleza íntima del proceso histológico morboso, el cual, como en el caso que motiva la presente tesis, puede dar fundamento a una terapéutica mejor orientada y a un pronóstico más firme.

Las investigaciones modernas en el terreno experimental, son concluyentes atribuyendo la pelagra y su cortejo sintomático, la carencia de ácido nicotínico. En el ser humano tal hecho no puede encuadrarse en marcos tan rígidos. Así, en nuestro medio hospitalario, es difícil hallar enfermos que exhiban sintomatología de carencia nicotínica pura; si los hay, un minucioso examen revelaría alteraciones no correspondientes a la falta en sí de dicho elemento. Por consiguiente, al menos en nuestro medio, es posible aceptar que a la pelagra se suman otros factores carenciales como lo ha demostrado SPIES y colaborado-

res en 1939, dando así a la enfermedad un carácter realmente pluricarenal. Es más, con frecuencia, la infección se superpone al proceso inicial enmascarando el verdadero cuadro clínico o haciendo más confusa su identificación.

Cabe añadir aquí, siendo lo más importante, que las manifestaciones exteriores de la enfermedad, no siempre guardan correspondencia con la integridad histológica de algunos órganos como el hígado, pudiendo darse el caso de considerar clínicamente mejorado a un enfermo siendo así que la biopsia hepática revela la existencia de graves lesiones celulares o neoforativas, en menoscabo de la seguridad en el pronóstico.

Es notorio que la mayor parte de los estudios hechos de la pelagra son de orden clínico. Hay teorías y descripciones de la enfermedad guiándose únicamente por el aspecto exterior de la misma. En algunos casos resultaba impresionante el "rash", las alteraciones gastrointestinales o nerviosas de la pelagra desarrollada, iniciándose entonces el tratamiento que ofrecía, en la mayor parte de los casos, dramáticos efectos. No se pensaba en la existencia de alteraciones residuales en el interior del organismo, las cuales, después de un periodo de latencia, volvían a desencadenar síntomas, en ocasiones aislados, dependientes de cambios en tal o cual órgano, ocurriendo con frecuencia la participación del hígado que desarrollaba trastornos sólo identificables por la prueba bioquímica. Ni qué decir de los casos de pelagra subclínica, o aquella exacerbada con intermitencias estacionales cuya desaparición se confunde con la curación.

Varios autores, en los últimos años, han insistido que los procesos carenciales pueden conducir a la cirrosis hepática, aún sin especificar el tipo histológico de cirrosis. En algunas oportunidades, pruebas experimentales parecen respaldar tal aseveración.

Con ocasión de haberse presentado en algunas salas del Hospital Loayza casos de pelagra típica, propusimos verificar un estudio hepático de la enfermedad en función dinámica, es decir, a base de biopsias del órgano para establecer hasta qué punto podía haber correlación histológica, bioquímica y clínica en los casos antedichos. Puede señalarse por adelantado y se trata de demostrar en esta tesis, que el método combinado biopsia hepática-test funcional, ofrece amplio margen de seguridad en el conocimiento de la realidad morbosa, en el pronóstico y en el tratamiento. Este nuestro interés se debe, también, al hecho de haber observado un caso típico de cirrosis en el desarrollo de una pe-

lagra, y además, haber anotado que el tratamiento de la enfermedad se hacía con altas dosis de ácido nicotínico, después de lo cual, la biopsia revelaba que las lesiones hepáticas no daban muestras de reparación, más bien, ofrecían aspecto progresivo, no obstante la desaparición de las lesiones cutáneas.

No hay paralelismo entre un extenso daño hepático y el cuadro clínico, de allí que es obvia una revisión de la conducta terapéutica en tales casos. Se supone que así como la enfermedad afecta a la piel, el sistema nervioso o el tubo digestivo, lo hace de modo constante, y a veces severo, en el hígado, pudiendo dar origen a la evolución de un proceso tan diferente como la cirrosis en dicho órgano, aunque el mecanismo etiopatológico de tal proceso es aún materia de discusión.

Juzgando de interés este punto, damos preferencia al factor histopatológico del hígado en la pelagra, y, en la relación de dicha entidad con la cirrosis, tomando así el presente trabajo el carácter de una simple contribución al conocimiento de las manifestaciones reactivas del órgano ante el estímulo pelagrógeno o cirrótico.

II. HISTOPATOLOGÍA DEL HIGADO EN LA PELAGRA

La pelagra, como entidad clínica, es antigua, ya que sus manifestaciones coinciden con las descritas por GASPARD CASAL en España a comienzos del siglo XVIII, publicadas en 1738.¹ Desde entonces a la fecha, no sería exagerado decir que los estudios de la enfermedad forman legión, a juzgar por la extensa bibliografía que ofrece S. HARRIS en su obra.²

Durante el siglo pasado y comienzos del actual, todos los estudios que tienen el carácter clínico, epidemiológico y experimental, dieron cimiento a una terapéutica cada vez más racional que culminó en el descubrimiento y efectos del ácido nicotínico.^{1,2} Ulteriores investigaciones, afirman también la importancia de la intervención de otros conocidos elementos integrantes del complejo B, del extracto hepático,^{13 14 15 19} de la mucosa gástrica^{2 3 16 17} y del ácido fólico¹⁸ como se insinúa después de los recientes trabajos experimentales de W. KREHL y C. ELVEHJEM.

Si bien los avances terapéuticos han sido importantes, no se han dado mayores luces sobre el mecanismo etiopatogénico de la pelagra. De las numerosas teorías que trataron de explicar la

etiología de la pelagra, algunas sólo tienen valor histórico como aquellas que la relacionan directamente con alguna infección o parasitismo. Desde los memorables trabajos de GOLDBERGER, se hizo imperiosa la necesidad de atribuir la pelagra a una dieta deficitaria; el citado investigador tiene el mérito de haber divulgado este concepto adecuadamente, mediante métodos de encuestas, observación clínica y experimentación. No obstante parece haber sido precedido en sus ideas nada menos que en 1795 por GIUSSEPPE CERRI.²⁰

Es cada vez creciente la opinión del importante papel que juega en la mayor parte de los síntomas agregados a los de la carencia vitamínica B, la disminución de proteínas, en particular, de ciertos aminoácidos, en el aporte alimenticio. Se supone que en nutrición humana, es valedera la misma relación entre proteínas y niacina que había sido demostrada en animales. "Cantidades relativamente bajas de ácido nicotínico no originaban pelagra cuando la dieta contenía proporciones altas de proteínas de buena calidad, de riboflavina o de ambas".²⁰ Parece fuera de duda que una gran parte de la sintomatología digestiva o nerviosa en la pelagra, es debido a un defecto en la concentración de las coenzimas I y II, fundamentales para la respiración celular. Cuando este defecto bioquímico es severo, o existe durante largo tiempo, toma expresión en forma de trastornos funcionales de varios órganos: inestabilidad vasomotora y cambios histológicos en la piel y tubo digestivo; síntomas de alteración funcional en los sistemas nervioso y circulatorio. En opinión de DUNCAN²¹ probablemente "los sistemas más afectados prontamente son aquéllos debilitados por predisposición hereditaria o por trauma en el curso de la vida. Esto puede explicar la infinita variedad en el cuadro clínico". Finalmente, severas o persistentes alteraciones en la fisiología orgánica, conducen a cambios estructurales en varios tejidos los cuales presentan al último las lesiones que se diagnostican como de pelagra. En este punto, conviene recordar la opinión de SYDENSTRICKER²² quien dice de haber manifestaciones de carencia nicotínica que no corresponden a la pelagra.

Es así como la opinión de la mayor parte de los modernos investigadores de esta enfermedad, es convergente en el sentido de señalar como causa principal de la enfermedad, una dieta insuficiente o mal balanceada. Es bien sabido que la pelagra

existe en forma endémica en varias regiones del mundo; nuestro país no escapa a esta afección que se presenta especialmente en la región amazónica^{23 24} y en la costa.¹ La historia de la aparición de la pelagra en un determinado territorio, va siempre unida a la de un régimen alimenticio defectuoso, o a la imposición de un brusco cambio en el régimen económico de un pueblo. El relato que H. SIEGIST²⁵ hace del inicio de la epidemia de pelagra en Africa del Sur, bien podría aplicarse a los pueblos desnutridos azotados por la última guerra.

Podría darse por establecido el origen carencial como exclusivo, de la pelagra, pero todas las teorías que tratan de explicar el íntimo mecanismo de su producción, no lo hacen suficientemente. Quedan por esclarecerse una serie de fenómenos inexplicables que a veces presenta la enfermedad; entre ellos, su incidencia estacional. Ninguna teoría explica las súbitas remisiones espontáneas de los síntomas que pueden ocurrir en la pelagra o en el "blacktonge canino" experimental, así, un perro con una dieta basal (pelagrógena), puede desarrollar signos de pelagra y de pronto, recuperar sin cambio de dieta.³

Mejor conocidas en el presente las formas clínicas de la pelagra infantil gracias a las valiosas como actuales contribuciones de GILLMAN y GILLMAN,^{16 17} KARK S.²⁶ y H. C. TROWELL,²⁸ queda comprendido dentro de los varios aspectos clínicos de la entidad, el síndrome del "Kwashiorkor", descrito por WILLIAMS,²⁷ equivalente a los cuadros de malnutrición maligna entre los nativos de Costa de Oro. Aunque la opinión no es unánime, este cuadro se caracteriza por tener síntomas comunes con los de la pelagra infantil y con los de la anemia perniciosa y sprue. Lo notable en él, son los profundos cambios histológicos encontrados en el hígado de los niños muertos por esa dolencia. Esto nos lleva a la consideración de que procesos similares en enfermos privativos, pueden desarrollar severo perjuicio hepático con independencia de las alteraciones atribuidas a la carencia nicotínica.

Especificidad de lesiones.—Los estudios anatomopatológicos hechos de la enfermedad, revisados en los tratados clásicos o recientes de patología,^{5 10 13 14 29 30 31 32} e inclusive en obras relativamente nuevas sobre enfermedades carenciales, hacen descripciones de los cambios sufridos principalmente en la piel y mucosas visibles clínicamente; otros datos de alteraciones en el tubo digestivo y sistema nervioso, se obtuvieron con material postmor-

tem. Ciertamente no puede reclamarse en las lesiones ninguna especificidad para la pelagra, ya que las mismas se encuentran en otro tipo de enfermedades. Caben excepciones desprendidas de las sutiles observaciones referentes a argentofilia de las fibras nerviosas en la piel de la pelagra inicial.³ Según MAC CARTY,⁴ existirían alteraciones en las fibras elásticas del corion que atribuye al efecto de la "toxina pelagrógena", sobre todo en la fase eritematosa de comienzo en la que podría vérselos como "hinchadas en haces".

Hasta 1942, todas las descripciones hechas en la *piel* de la pelagra fueron aceptadas por la mayor parte de los autores; ese mismo año R. MOORE, TOM SPIES y Z. COOPER,⁵ después de una prolija investigación, afirman que el cuadro microscópico de las lesiones de la pelagra es "similar al encontrado en las enfermedades inflamatorias crónicas de la piel; que, entre otras causas, las alteraciones corresponderían a un defecto en la queratinización de la capa superficial: la deficiencia de ácido nicotínico en los pelagrosos afecta la capa granulosa de tal manera que interfiere con la normal producción de queratohialina; este proceso puede ser contemplado como resultado de la ausencia de un factor de maduración". Por primera vez, se hace un estudio de la piel en la pelagra mediante el método de biopsias, en regiones afectadas y no afectadas, encontrándose *ambas* comprometidas, aunque la segunda en menor grado. Las alteraciones a distancia descritas por los autores son: cierto grado de atrofia epidérmica, edema del corion y moderada infiltración de linfocitos. Esto revela muy elocuentemente que la enfermedad compromete áreas cutáneas no consideradas clínicamente como pelagrosas.

Si ello ocurre en la superficie, es de suponer que en el interior del organismo existan múltiples lesiones concomitantes afectando determinados órganos con predilección. Se han sobreestimado tal vez las alteraciones digestivas, cutáneas o nerviosas. Los propios autores de tratados de enfermedades carenciales dan relativo poco valor a las alteraciones hepáticas, describiéndose para este órgano sólo cambios adiposos más o menos ostensibles² o "moderada fibrosis con acúmulos celulares periportales."³ Tales hallazgos no suscitaron en los autores mayor significación porque no le dieron su cabal interpretación.

Participación del hígado en el síndrome.--Ya se indica con frecuencia el compromiso del hígado en las enfermedades caren-

ciales, en especial la que nos ocupa. HARRIS no cree en la existencia de un organismo específico causante de la pelagra en animales o en seres humanos, pero opina, con MAC COLLUM que la avitaminosis disminuye la resistencia a la invasión de todos los organismos patógenos; supone que toxinas formadas en el interior del intestino son llevadas a la circulación portal y producen daño hepático; la injuria celular privaría al hígado de su poder de almacenar y utilizar el ácido nicotínico. Esto hace pensar que si los requerimientos diarios de ácido nicotínico se expresan en miligramos, y se atribuye al hígado rol principal en el depósito de dicho elemento, las alteraciones parenquimales han de ser de considerable extensión, o la capacidad funcional muy grande, ya sea por lesión primaria de la célula hepática o por insuficiente aporte del factor específico antipelagroso.

Sea cual fuere el mecanismo, lo evidente es que en la pelagra así como en las demás enfermedades carenciales, se producen notables y precoces modificaciones estructurales en el hígado. Todas las informaciones al respecto provienen de material de autopsia^{5 7 8 33} o de experimentación en animales.^{34 35} Entonces surge la pregunta: ¿hasta qué punto la información postmortem puede ser suficientemente valedera en la identificación de las lesiones hepáticas de la pelagra? En el caso del material humano de autopsia, es obvio suponer que representan lesiones terminales; y si ellas no fueran atribuidas a la enfermedad, la información postmortem puede también ser equivocada aún solamente teniendo en cuenta que los factores determinantes de la muerte son tan variables como inconstantes. GILLMAN y GILLMAN han puesto serios reparos a todo lo comunicado hasta el presente referente a la realidad de las lesiones hepáticas en la pelagra; en una valiosa y original contribución^{14 17} consideran que el proceso no ha sido comprendido en su justa medida; dichos investigadores, valiéndose de la oportunidad de presentarse en la población negra de Sud Africa una reciente epidemia de pelagra, han empleado el método de la biopsia hepática en centenares de casos, lo cual da a su trabajo verdadera categoría. Concluyen entre otras cosas, que, "el hígado adiposo es un hecho tan constante en el síndrome como el rash", y son de la opinión que la pelagra crónica evoluciona hacia la cirrosis pigmentaria, coincidiendo en ciertos aspectos con el tipo descrito clínicamente como hemocromatosis; en fin, la alta incidencia de carcinoma primario del hígado sería atribuible, en la población bantú, también a la pe-

lagra. El planteamiento de los siguientes principios derivados de la notable contribución de GILLMAN y GILLMAN, pueden ser verdaderamente trascendentales: a) desde que la técnica de aspiración hepática muestra que cada pelagroso exhibe un diferente grado de daño hepático, el tratamiento rutinario del presente, en esta enfermedad, es injustificado; b) puesto que cada pelagroso admitido al hospital para su examen no tenía el mismo grado de daño hepático, no es razonable admitir un mismo tipo de tratamiento para todos los casos.

Los resultados de la experiencia de GILLMAN y GILLMAN, arrojan serias dudas sobre la acción de ácido nicotínico, que en ciertos casos, resultaba contraproducente: esto lleva a considerar dos procesos de curso paralelo pero que se corresponden sumándose en sus manifestaciones: la carencia vitamínica específica y la alteración del hígado, en su estructura y en sus funciones, dando signos que se agregan a los del primer proceso. A juzgar por la experiencia de la mayor parte de los investigadores en el campo de la nutrición, todo hace suponer que primitivamente ocurre carencia específica, pausada o bruscamente, agravada por ciertas circunstancias aún no bien explicadas, (factor tóxico) presencia de un elemento fotodinámico de resulta a la sensibilidad a la luz solar,³⁰ etc. Instalado el proceso carencial, que puede ser múltiple, uno de los órganos que reaccionan más significativamente es el hígado, de ahí que la biopsia del mismo revela lesiones muy precoces. Es de observación corriente el hallazgo de una adiposis hepática de variable intensidad en todos los enfermos muertos de pelagra o demás enfermedades carenciales, a tal punto que se podría afirmar que no existe avitaminosis sin adiposis del hígado. Todo depende del grado de infiltración de la grasa en el parénquima y una capacidad de tolerancia y resistencia del mismo; cuando la grasa persiste y se agrega con posibles elementos de naturaleza tóxica, similares a los que se emplean en las adiposis experimentales *vr. gr.* tetracloruro de carbono, arsénico, cloroformo, etc., el cuadro de la enfermedad ha cambiado indudablemente de aspecto, tratándose ya más bien de una dolencia hepática que es la que interesa en primer plano. Esta "enfermedad hepática" es la que servirá para juzgar el pronóstico y el tratamiento adecuado.

Podría argumentarse que son suficientes las pruebas funcionales hepáticas para juzgar el estado del órgano, pero es evidente que, dada la complejidad de la fisiología del hígado y las múl-

tiples funciones que desempeña, la prueba funcional sólo será un índice parcial en el juicio aún si se tiene en cuenta la opinión de que hay circunstancias de extenso deterioro hepático sin apreciable correspondencia en los tests funcionales. No quisiera significar con lo último ni reclamar para la biopsia hepática la única, eficiente y máxima medida de poder apreciar el estado del órgano en su totalidad; sólo expreso la opinión derivada de la de los más expertos en la materia, que la biopsia es un magnífico complemento en la indagación del proceso íntimo; tal verificación en lo posible, debe acompañarse de una prueba funcional (muy recomendable por su simplicidad y buenos resultados es la empleada por ANGULO BAR)³⁶ para que de esta manera, el clínico, teniendo en ambas manos el armónico concurso de ambos factores, pueda tener una visión más cabal de la realidad del cuadro hepático: de un lado el aspecto real de los integrantes tisulares, la apreciación directa, objetiva y plena del componente celular, su grado de regresión, etc., y del otro, el comportamiento dinámico de los elementos que se ofrecen en la lámina. Ante esto último, salta obligada la pregunta: ¿cómo es posible juzgar el daño hepático total teniendo al frente solamente una mínima porción del órgano? ¿Es suficiente para creer que el resto se halla en semejante grado de deterioro? Estamos en condiciones de responder afirmativamente, pues sabe que la pelagra compromete al hígado de manera difusa, al menos en su etapa inicial aguda; hallazgos frecuentes de autopsia son los hígados adiposos de los enfermos carenciales. Más bien, los cambios ulteriores que puedan derivarse de lo anterior toman a veces el carácter parcelar (cirrosis).

Como se ha mencionado en párrafos anteriores, uno de nuestros casos con biopsia hepática, reveló la existencia de un proceso cirrótico característico que confirma la tesis sostenida por varios investigadores ya citados en el sentido de que la cirrosis hepática tiene, entre una de sus posibles causas, la carencial. Este punto de vista fué tenido en cuenta en el presente trabajo y se trata de exponer las relaciones histológicas que presentan ambos cuadros clínicos. No se afirma rotundamente que la carencia sea causa directa de todas las cirrosis, ni es posible explicar satisfactoriamente el mecanismo etiopatogénico de las cirrosis, punto en el presente hartamente debatido aún. Tan sólo se presentan unos cuantos casos como elementos de confrontación

histológica y determinar en lo posible el tipo de cirrosis hacia el cual evoluciona nuestro caso en referencia.

III. MATERIAL Y METODOS

Se presenta para el estudio histológico catorce casos en total: de ellos, cuatro corresponden a pelagra, procedentes a su vez de dos biopsias hepáticas y de dos autopsias. De los restantes, nueve pertenecen a diversos tipos de fibrosis (incluyéndose una con hemocromatosis), cinco de las cuales, obtenidas mediante el método de biopsia.

De los casos de pelagra, tres fueron logrados en el Hospital Loayza y uno en el Hospital Víctor Larco Herrera. En todos ellos se identificó clínicamente la enfermedad por sus manifestaciones típicas.

El caso N° 3, no asistido por nosotros, estuvo a cargo del Dr. Delgado Febres quien nos proporcionó las láminas y los datos respectivos. El N° 4 de pelagra postmortem, fué seleccionado del archivo del Laboratorio Patológico del Hospital Larco Herrera, como elemento de comparación. Los casos de cirrosis Nos. 9, 10, 11 y 12, fueron amablemente cedidos por el Departamento de Patología del Hospital "2 de Mayo": estas cirrosis fueron también seleccionadas como sigue: una correspondía a una típica cirrosis de Laennec, otra a una cirrosis con hematoeromatosis; la tercera y cuarta se presentan como tipo de cirrosis y de pseudo cirrosis biliar intrahepática respectivamente. El caso N° 5 de cirrosis, fué obtenido por biopsia quirúrgica y corresponde al Instituto de Radioterapia; los casos Nos. 6, 7, 8 y 13 fueron cedidos por el Departamento de Fisiología del Pabellón 1 del Hospital Loayza, correspondiendo el primero y el último a cuadros clínicos de ictericia obstructiva. (Véase cuadro N° 4).

Como elemento histológico patrón, supuesto normal, se obtuvo en la Morgue de Policía, una muestra de hígado perteneciente a un niño de seis años, sin antecedentes de enfermedad, y fallecido súbitamente por traumatismo craneo encefálico; este caso nos permitió apreciar en la forma más fresca posible la estructura hepática, en especial, la disposición del conjuntivo portal, ya que el hecho de la muerte es suficiente para desarrollar cambios estructurales en el parénquima que no podrían ser útiles

como elemento comparativo. Prescindimos de la biopsia en animales para eliminar el factor diferencial, aunque mínimo a veces, por fuerza existente entre las estructuras humanas y las de otras especies.

Métodos.—La biopsia hepática fué empleada en los casos: Nos. 1, 2, 5, 6, 7, 8 y 13. De éstos, los casos 2 y 8 corresponden a biopsia punción, y los restantes, a biopsia por procedimiento quirúrgico (laparotomía).

El material postmortem de confrontación sirvió para ilustrar los casos: 4 (de pelagra), 9, 10, 11, 12, 13 de fibrosis, y el 14 tomado como patrón histológico normal.

En los casos en que se nos suministró la pieza para su estudio, se emplearon los siguientes *fijadores*: formol al 10% de rutina y alcohol. Las piezas de los casos 4 y 6 nos la dieron incluidas en parafina.

Coloración.—El número de métodos de coloración empleados asciende a catorce; la hematoxilina-eosina fué aplicada en todos los casos. Se empleó la coloración específica del Sudán III para las grasas en los tres casos de pelagra con biopsia para destacar su grado de infiltración, usándose en forma simple o mediante contraste con hematoxilina, dando con la última los mejores resultados.

En los mismos casos de pelagra en vista de los hallazgos en Sud Africa, referentes a trastornos en el metabolismo pigmentario del hierro, nos llevó a investigar en dichos casos, sistemáticamente, los pigmentos férricos, sin encontrar mayor anormalidad; la misma técnica especial fué empleada en uno de los casos de cirrosis con hemocromatosis que reveló interesantes alteraciones parenquimales. Además, la coloración tricrómica de Pollack y la de Shorr nos permitió el mismo estudio de, una manera indirecta, los pigmentos férricos (hemofucsina y hemosiderina).

Se ha hecho hincapié en el estudio del tejido conjuntivo para lo que se usaron las siguientes técnicas: Van Gieson, Mallory, Pollack, Shorr para la observación del colágeno y haces reticulares gruesos; para la investigación de las fibras reticulares, que, junto con las elásticas, motivaron el interés principal del estudio, se utilizaron los siguientes métodos: Wilder;³⁷ la combinación Wilder-Van Gieson; carbonato de plata en caliente,

según RÍO HORTEGA:³⁶ carbonato de plata en frío. La investigación de las fibras elásticas dió lugar al empleo de coloraciones específicas: orceína, de Tannzer-Unna,³⁹ Weigert (fucsina-resorcina); Verhoef;³⁷ la segunda variante del método de ACHUCARRO, según RÍO HORTEGA con el tanino acuoso, y finalmente, el método de GALLEGO que nos proporcionó los mejores resultados.

CRITICA DE LOS METODOS

Biopsia.— Como se sostiene en la parte inicial de este trabajo, el método de la biopsia hepática en el estudio del hígado en la pelagra se afirma en el convencido argumento de que las alteraciones histológicas hepáticas pueden no guardar correlación con las manifestaciones clínicas exteriores de la enfermedad, dándose el caso de una aparente remisión de las últimas a expensas de regresivos como solapados cambios en el hígado. Toda medida terapéutica se hace con desconocimiento casi absoluto de la realidad del órgano principalmente afectado. Se emplea el mismo tipo de tratamiento en todos los casos de pelagra sin tener en cuenta que la enfermedad produce diferente grado de daño hepático. En la pelagra infantil, las alteraciones suelen ser mucho más severas y la mortalidad, grande, por el empleo indiscriminado del ácido nicotínico, o sobrecarga vitamínica, que suele ser fatal en muchos casos.⁴¹ Esto último invita a una seria reflexión sobre el empleo de las vitaminas en las enfermedades carenciales. Hay la opinión de que, en muchos aspectos, se les ha sobreestimado en su evidente papel específico, habiéndose relegado a segundo plano el factor dietético fundamental, o el empleo de otras medidas más urgentes (lipotrópicos cuando es necesario). Muchos clínicos consideran a la pelagra como enfermedad crónica, apreciando su reaparición en etapas más o menos largas, como hecho natural del proceso. Es dudoso que quien suponga haber curado "definitivamente" un caso de pelagra grave, con el simple empleo de la terapia nicotínica, haya seguido la evolución del caso en un tiempo no mayor de dos años. No es posible asegurar la curación si subsiste potencialmente daño hepático que puede reagudizar síntomas o evolucionar hacia la cirrosis (cuyo tratamiento es indudablemente más difícil) por persistencia de la noxa pelagrógena.

Todas las razones anteriores hacen que la biopsia hepática en la pelagra sea un procedimiento *que se justifica plenamente* en bien de la correcta apreciación del grado y extensión de las lesiones y el empleo racional de la terapéutica que convenga al caso.

En muchas oportunidades se nos ha argumentado la inconveniencia de someter a la biopsia hepática a todo enfermo de pelagra, juzgándose que no hay proporción entre lo que se considera "peligrosa intervención" y los síntomas de la pelagra, en apariencia controlables. Frente a este punto de vista, debe reiterarse que no es posible juzgar la extensión de las lesiones en el hígado sin la evidencia altamente objetiva que ofrece la biopsia, en asociación con las pruebas funcionales más importantes. El método de la biopsia-punción, en manos expertas, deja de ser un procedimiento peligroso, y, en la actualidad, se cuentan con interesantes como valiosos perfeccionamientos en la técnica y en el instrumental, reduciéndose al mínimo el riesgo operatorio.

La idea de la *biopsia hepática* fué sugerida en 1895 por LUCATELLO en Italia, pero hasta el año 1939, el procedimiento no cobró verdadero interés. A partir de ese año, se hace de aplicación sistemática en la investigación de varios procesos hepáticos, tanto infecciosos, degenerativos como neoplásicos, siendo en este último caso de indiscutible valor diagnóstico. El interés por el método se ha despertado de modo considerable, existiendo importantes comunicaciones al respecto, en Norte América por C. WATSON y HOFFBAUER que insisten en la importancia de la combinación biopsia-test funcional. J. DIBBLE, Mc. MICHAEL y SHERLOCK, en la hepatitis infecciosa.⁴³ IVERSEN y ROHOLM en Dinamarca, modificando la disposición del instrumento con grandes ventajas, demostraron la transición de la hepatitis a la cirrosis mediante biopsias seriadas (ROHOLM y KRARUP).

En Sud Africa, GILLMAN J. y GILLMAN T., lograron notables estudios aplicando el método de la biopsia-punción, modificado por ellos, en centenares de casos de pelagra.^{11 16 17} En 1945 F. HOFFBAUER y C. WATSON, mediante la biopsia hepática, tuvieron la oportunidad de estudiar la relación entre las alteraciones funcionales y los cambios fisiológicos del órgano.⁴³ En nuestro país, E. DELGADO FEBRES y O. URTEAGA, han empleado el método en forma satisfactoria en el estudio de varios procesos hepáticos.

Como se ha dicho anteriormente, la prueba funcional es un necesario complemento de la biopsia; no puede guiarse el crite-

rio clínico únicamente por el "test" bioquímico, ya que existe por ejemplo el caso comprobado por la biopsia de cuadros clínicos sin correspondencia en la prueba funcional. Se han citado por los patólogos, casos de amiloidosis hepática con resultados bioquímicos normales.⁴²

Si se examinan las estadísticas que ofrece HOFFBAUER del procedimiento de la biopsia hepática, con los diferentes métodos, en diversos lugares donde se le practica, se aprecia el bajísimo índice de mortalidad. El peligro se reduce principalmente a la hemorragia, la cual puede evitarse teniendo previamente los datos auxiliares de tiempo de coagulación y sangría, o antecedentes hemorragiparos o de ictericia muy intensa; tales casos, contraindican la biopsia lo mismo que si hay sospecha de supuración intraabdominal.

La vía de elección para la entrada de la aguja es también asunto importante de tener en cuenta. En opinión de los expertos es de todo punto preferible hacerla por la vía subcostal directa, en hígado palpable; en niños, naturalmente, la dificultad es menor. No sería aconsejable la vía transpleural preconizada en ciertos casos por algunos. Cuando hay duda sobre la vía de acceso, el peritoneoscopia puede ser un eficiente elemento auxiliar.

Referente a la biopsia hepática por procedimiento quirúrgico, debe decirse de sus ventajas y desventajas; lo último, comprende el riesgo de toda intervención quirúrgica tipo laparotomía y el consiguiente sometimiento del paciente a cuidados pre y post operatorios. En cambio sus ventajas son indiscutibles para el mejor estudio de la pieza puesto que proporciona trozos mucho más amplios de los que ofrecen las agujas especiales de punción. Es evidente que la observación histológica tiene en este caso mayores posibilidades de buen éxito; la amplitud del campo de observación es grande, proporcionando a la vista numerosas y diversas áreas hepáticas con sus respectivos componentes parenquimal, conjuntivo y vascular, que permiten mejores elementos de comparación en el estudio de las lesiones existentes.

En nuestra investigación, hemos empleado los dos criterios: el de la biopsia-punción y el de la biopsia por laparotomía. En dos casos de pelagra fueron empleados el procedimiento de la aguja usando la de Silvermann de 85 mm. de longitud y el N° 14, previa anestesia local e incisión de 1 cm. en la región cutánea subcostal. Comprobamos la ausencia casi completa de todo signo doloroso en el momento de la punción y extracción del tejido

hepático. En el caso de pelagra. Nº 2, se ideó el empleo de la punción con aguja de inyección corriente, adaptada a una jeringa de 10 cm. Nº 16, aspirándose una porción de parénquima que fué distribuída en dos fijadores: formal y alcohol.

El caso Nº 1, fué estudiado por laparotomía, que permitió la observación del órgano y apreciación de su dureza, etc. Se extrajo por incisión, una pequeña zona periférica en la que estaba comprendida la cápsula de Glisson.

Una vez tratado el material de acuerdo con la técnica, pudimos comprobar que la biopsia por punción limitada en tal medida el campo presentaba superposición de elementos que descartaba una buena parte de las zonas a estudiarse, quedando ellas limitadas a pequeñísimas parcelas tisulares en las que felizmente hubo material de prueba en la identificación de varias e interesantes alteraciones, en especial aquellas relacionadas con la célula hepática misma. Todas las dificultades enumeradas quedaron eliminadas en la pieza obtenida quirúrgicamente, en la que, además de su mayor tamaño, aparentemente, los elementos conservaban mayor integridad.

En el estudio de las cirrosis, hemos empleado también los mismos procedimientos siendo los casos Nos. 5, 6, 7 y 13, de biopsia quirúrgica los que ofrecen las mejores oportunidades para la observación.

Para la apreciación de la extensión y grado de la fibrosis hubimos de emplear los diferentes métodos de coloración que a continuación se exponen, no sin antes hacer una breve referencia al ingenioso procedimiento de S. WARREN⁴⁴ quien determinó, mediante el análisis químico cuantitativo, la cantidad de tejido fibroso en hígados cirróticos y normales (material de autopsia); el autor estima que una muestra cuyo peso no sea menor a 0.40 gm. es suficiente para realizar satisfactoriamente la investigación. Adecuados controles histológicos, en la misma pieza, confirman los hallazgos de WARREN. Tratándose de un peso como el señalado, este método podría aplicarse al estudio de la cirrosis y en general de todo proceso presumiblemente fibrótico, valiéndose de la biopsia-punción. Es de hacer notar que esta técnica de apreciación cuantitativa sólo determina al parecer un tipo de fibra: la colágena, sin hacer referencia alguna al importante comprobante elástico que se presenta con frecuencia en las cirrosis tipo Laennec.

Sobre los métodos de coloración.—Se empleó sistemáticamente el clásico método de la hematoxilina-eosina el cual tiene utilidad en la observación nuclear. Las coloraciones tricrómicas de Pollack y Shorr, superan en gran medida a la hematoxilina-eosina, pues se consiguen, junto con la de Van Gieson, simultáneos y buenos efectos sobre ambos integrantes: epitelial y conjuntivo-vascular. Para las coloraciones tricrómicas así como para la de Van Gieson, hemos usado la hematoxilina de Weigert como colorante nuclear, con excelentes resultados. Con las primeras, logramos bellas preparaciones en las que se destacan los núcleos de color negro, el colágeno de verde azulado, fibras musculares en rojo, hematíes de anaranjado; la hemosiderina de verde oliva; mucina de celeste; las fibras elásticas, aunque inconstantemente, tomaban color rosado.

Era de todo punto de vista necesario la aplicación de coloraciones específicas para el estudio de las fibras conjuntivas en particular en los casos de fibrosis. Los métodos tricrómicos, el de Van Gieson y el de Mallory, servían para destacar el componente colágeno e incluso el reticular, sin poner en evidencia las fibras elásticas. Para el estudio de las fibras reticulares recurrimos a los métodos argénticos utilizando con grandes ventajas la técnica de WILDER, para el caso descrita en la obra de Mallory³⁷ pero que necesita de cortes muy delgados; con ella el retículo se mostró bastante bien, ensayándose el contraste con Van Gieson para deslindarlo de los haces colágenos. En muchas oportunidades los hemos observado con parejas afinidades tintoriales, tanto para el colorante argéntico como para el de Van Gieson la cual colorea de rosado muchas fibras reticulares en haces gruesos. Varios autores de la escuela francesa, entre ellos GRX ALBOT y J. F. MARTIN⁴⁵ logran los mismos efectos de coloración para ambas clases de fibras con el método tricrómico de Masson y con el azul de anilina, viendo el retículo con lente de inmersión. Nosotros no hemos tenido la suerte de lograr los mismos resultados con los métodos tricrómicos de Pollack y Shorr. La opinión de los autores franceses nos conduce a la reflexión de que esa identidad de coloración tiende a una identidad de sustancia. Este aspecto será después discutido.

El afán de buscar técnicas más adecuadas para la coloración del retículo hepático nos llevó al ensayo del método del carbonato de plata, según P. DEL RÍO HORTEGA³⁸ quien lo aplica para la observación de la mesoglia; según el propio autor: "Es

la fórmula más constante para la impregnación de la microglia común y en las células en bastoncito y *toda suerte de fagocitos mesodérmicos* del tejido nervioso"; con este criterio y considerando al retículo del hígado expresión fibrilar del mesénquima embrionario difuso (RES), empleamos el referido método argéntico que tiene dos variantes: la "fría" y la "caliente", la última ofreció óptimos resultados impregnándose el retículo hepático con suma nitidez. Es de hacer notar que muchos haces colágenos vecinos en las zonas de fibrosis tomaban la misma coloración pero este fenómeno puede explicarse si se tiene en cuenta la muy creciente opinión de la identidad entre fibras reticulares y colágenas. En ocasiones también, gruesas fibras elásticas, algunas de las constituyentes de las paredes arteriales, así como una vena esplénica grande de un caso de cirrosis esplenomegálica, tomó las afinidades argénticas. De cualquier modo, el tejido reticular fino quedó definitivamente asegurado para la observación mediante las técnicas de WILDER y la mencionada de RÍO HORTEGA; para asegurar mejores resultados con la última es necesario realizar su fijación en formol bromuro; previo lavado en agua destilada, los cortes han de hacerse por congelación. Esta fase de la labor fué realizada con el concurso del Laboratorio de Patología del Hospital "Victor Larco Herrera".

La investigación de las fibras elásticas revistió para nosotros particular importancia en la identificación del tipo histológico de las cirrosis y su estado evolutivo. Como ha sido mencionado por O. URTEGA,⁴⁶ las cirrosis tipo Laennec, consideradas como "verdaderas" por la escuela alemana de Rossle, encerrarían dentro de sí una hiperplasia elástica en los espacios conjuntivos portales, constituyendo el factor primario del proceso. En los otros tipo de cirrosis, la fibrosis (no elastosis) sería la expresión reaccional secundaria ante la injuria parenquimal primitiva. Con el objeto de corroborar tan importantes conceptos en nuestro material de trabajo, pusimos empeño particular en obtener una adecuada técnica de coloración para fibras elásticas. La aplicación del indicado método específico de la fucsina-resorcina de Weigert dió buenos resultados para los efectos de la microfotografía por sus buenas imágenes de contraste; el método de la orceína de Tannzer-Unna, dió mediocres resultados que atribuimos a la mala calidad de los colorantes; sin ser superior, intentamos también la segunda variante del método de ACHUCARRO, según RÍO HORTEGA,⁴⁰ con el nitrato de plata amoniacal, con re-

sultados inconstantes. La aplicación de una solución colorante de Verhoeff que tenía cierta antigüedad, quedó eliminada de hecho.

Después de afanosa búsqueda, dimos con el método de GALLEGO, de fácil y rápida preparación, con el cual hemos obtenido resultados bastante apreciables y mucho más constantes que con los anteriores. Hicimos su aplicación de control a tejidos característicamente elásticos como la arteria aorta del cobayo, trozos de cartilago elástico, etc., pudiendo comprobar que es un método altamente específico y muy recomendable en casos de dificultad con el empleo de la técnica de Weigert. El método de Gallego tiene las siguientes ventajas: de poseer su solución colorante poder muy estable, y especialmente de la rapidez y relativa sencillez en su preparación; así, pudimos lograr buenas tinciones en el término de diez minutos. Creemos que puede ser de utilidad, tanto en cortes por congelación como en inclusiones, para las técnicas rápidas de laboratorio o para trabajos en serie. El profesor Fernando de Castro, en comunicación personal, es de la misma opinión.

Coloraciones específicas para las grasas e inclusiones férricas.—Era igualmente importante para la investigación comprobar el grado y extensión de la infiltración grasa en el hígado, para lo cual empleamos el método específico del Sudán III, que, con la hematoxilina como coloración de contraste nuclear, dió buenos resultados. Cuando la exposición al colorante específico duraba menos tiempo obtuvimos un tono de color anaranjado pálido que permitió la observación de los diferentes tamaños de los glóbulos grasos. La investigación de la adiposis hepática quedó limitada a los casos de pelagra en los que pudo comprobarse su constante hallazgo.

Ha sido descrita por autores sudafricanos la relativamente alta cifra de cirrosis pigmentaria encontrada por biopsia hepática en enfermos pelagrosos (15%) y se sugiere que la evolución hacia dicho trastorno tiene como principio una desnutrición crónica. Concretamente, que la pelagra de larga evolución conduce a la cirrosis pigmentaria.

Para comprobar esto, en los casos de pelagra, sistemáticamente hemos hecho la investigación de los pigmentos férricos mediante la reacción del Azul de Prusia, con resultados francamente negativos; salvo diminutas partículas ferruginosas muy dispersas, concluimos que en los casos de pelagra con biopsia

hepática en enfermas adultas; no presentan muestras de trastorno pigmentario. Es necesario hacer la consiguiente reserva a esta última afirmación, dado el pequeño número de casos ofrecidos.

La aplicación del mismo procedimiento fué hecha en un caso de cirrosis con hemocromatosis, pudiendo comprobarse que los pigmentos del tipo de la hemosiderina tomaban coloración verde claro, viéndoseles en ocasiones aglutinados dentro del cuerpo celular. De un modo indirecto, aplicando la coloración tricrómica de Pollack, destacan los mismos pigmentos de color verde oliva. Con la primera, también pudo observarse un segundo tipo de granulación de color celeste, sumamente fino, no accesible al lente fotográfico, adherido al borde de los capilares sinusoides. El empleo del método modificado por TOMORI fué de gran utilidad para el estudio del caso de hemocromatosis, ofreciendo imágenes de insuperable calidad.

CUADRO N° 1

MÉTODOS DE COLORACION

P E L A C R A

C N°	S	A	B	N° L	H E	S I	P F	V G	M	P	S	W	C C	O	W e	2° V	G	V	F	N° F	
1	F	-	+	30	2	1	1	4	2	5	-	2	3	2	-	2	5	1	-	8	1-2-3-4 5-6-7-8
2	F	-	+	15	5	1	2	1	-	1	-	3	-	-	1	-	1	-	2	9-10	
3	F	+		7	1	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	11	
4	F	+	-	8	1	-	-	3	-	1	-	2	-	-	1	-	-	-	1	12	

CUADRO N° 2

PELAGRA

C N°	S	A	B'	Adip.	Fibr.	F. Ret.	F. Ela.	I P	N	Reg. Par.	Neo. Can.	Neo- vasos
1	F	--	+	++	++	+++	+	++	-	++	++	+
2	F	--	+	+++	-	-	-	+	+	-	+	-
3	F	+	-	+++	+	-	-	+	-	-	++	-
4	F	+	-	+++	+	-	+	+	+	-	+	-

ABREVIATURAS :

C N°: Caso N°. — S: Sexo. — A: Autopsia. — B: Biopsia. — N° L: N° láminas. — HE: He-Eos. — SI: Sudán III. — PF: Pig. Fe. — VG: Van Gieson. — M: Mallory. — P: Pollack. — S: Shorr. — W: Wilder. — CC: Carb. Cal. — O: Orceina. — 2° V: 2° Variante. — G: Gallego. — V: Verhoef. — F: Fotogr. — N° F: N° Fotog. — IP: Infiltración portal. — N: Necrosis.

IV. PELAGRA: CASOS PRESENTADOS

Caso N° 1.— M. P. Edad: 37 años, natural de Arequipa, procede de Lima. Frutera. Antecedentes familiares: un hijo muerto en la infancia. Antecedentes personales: hipoalimentación, trastornos de tipo "hepático". Tiempo de enfermedad: dos meses, de comienzo insidioso, con anorexia, náuseas y vómitos biliosos: astenia, parestesias, mal carácter súbito; insomnios, cefalea. Ultimamente, diarreas.

Examen clínico: tipo pícnico; desnutrida, pálida; presenta placas eritematoescamosas en el dorso de ambas manos, que llegan a los antebrazos, simétricas; iguales alteraciones en los miembros inferiores, región posterior; collar de Casal. Lengua depapilada con bordes rojos; en algunos sitios presenta manchas negruzcas.

Ap. cardiovascular y respiratorio, normales. Hígado y bazo de tamaño normal. Talla: 1.49; peso: 45 kgs. (tomada a los 7 días del ingreso).

Exámenes auxiliares y pruebas funcionales hepáticas.

1) 30 de Abril: Examen hematológico: Num. 3'600,000 y 8,000 gl. bl. 310.000 plaq. Hb. 11.4 gr. % Anisocitosis. Hematocrito: 35 al %. V. gl. m.: 97.2 U3. Hb. gl. m.: 31.6 gg. Con. m. Hb. Gl.: 32.5 %. Reticulocitos: 0.9 %. *Bilirrubina total*: 0.5 mgr. %. Reacc. Van der Bergh: negativa.

2) 17 de Mayo: *Bilirrubina total*: 0.6 mgr. %. Reacc. de Van der Bergh: (directa) negativa. *Cefalina-colesterol*: + en 24 hs. Oro coloidal: N° 2. Timol: 0. *Proteínas totales*: 7.50 gr. %.

3) 18 de Mayo: Examen hematológico: 3'390,000 ht./6.500 gl. bl. anisocitosis. Neut.: 68 %. Bast.: 16 %. Segm.: 62 %. Linf.: 26 %.

4) 1° de Junio: 3'400,000 ht./6,000 gl. bl. Neut.: 76 %. Bast.: 16 %. Seg.: 61 %. Linf.: 21 %. Eritrosedimentación: 16 mm. a la hora (Abril 30), 56 mm. a la hora

(Mayo 2) (Wintrobe). Serológicas: Kahn y Mazzini: negativas. Orina: Dens.: 1011. Albun.: vestigios. Urobilina.

Diagnóstico clínico: Pelagra y probable T.B.C. pulmonar.

Terapéutica: Levadura de cerveza y ácido nicotínico diariamente con un promedio de 50 mgr. cada 24 horas; Betotal inyectable; Lextron ferroso. Aceite de hígado de Bacalao. Cápsulas hematógenas. Gluconato de calcio. Poción expectorante. Vitamina C.

A los 19 días de su estada en el hospital, se le hizo la biopsia quirúrgica del hígado.

Evolución: Dada de alta "muy restablecida" clínicamente y sin signos objetivos de pelagra, a los dos meses de su ingreso.

Descripción de las lesiones histopatológicas.—E fragmento de biopsia fué dividido en dos partes, uno para el estudio de la grasa y otro para la inclusión en parafina. La coloración de "primera mano" con hematoxilina-eosina, reveló la existencia de vastas áreas de degeneración adiposa con características imágenes negativas redondeadas de diferentes tamaños, respetando parcialmente algunos lobulillos hepáticos que presentaban sus células tamaño mayor que el normal, protoplasma claro y núcleo grande. Pudo observarse simultáneamente un aumento del tejido conectivo en los espacios portales, los mismos que presentaban zonas de infiltración a células de tipo linfocitario. La cápsula del órgano moderadamente engrosada.

Realizada la coloración específica con el Sudán III, las alteraciones *adiposas* ofrecían las siguientes características: la mayor parte de los lobulillos hepáticos contenían variable cantidad de glóbulos adiposos teñidos de color anaranjado pálido; en muchas ocasiones, éstos habían sido desplazados por las maniobras de la técnica, o estaban ausentes (probablemente por reabsorción), dejando en su lugar un espacio vacuolar generalmente de tamaño grande. Un número menor de trabéculas presentaban apariencia normal, con pequeñas inclusiones adiposas en el citoplasma de sus células.

En muy contadas zonas, la grasa ocupaba los espacios conjuntivos y generalmente su hallazgo correspondía a células glandulares aisladas, posiblemente, elementos epiteliales en regeneración, y que contenían gránulos grasosos. (Foto N° 1).

En general, y a mayor aumento, la grasa intracelular presentaba cuatro principales aspectos: a) de gránulo pequeño, menor que el núcleo, en las células mejor conservadas o en aquellas en etapa de regeneración; b) de tamaño igual al nuclear, abundan-

tes en todos los sectores; c) de tamaño grande, que ocupaba la mayor parte de la célula dejando un pequeño anillo protoplasmático periférico; d) aspecto vacuolar a "gota grande", imágenes vacías dejadas por sustancia grasa ausente. Naturalmente, deben contarse con elementos descritos como in ternedios. La fotografía ilustra parcialmente lo señalado.

La coloración de contraste con hematoxilina permitió observar que los núcleos celulares estaban bien conservados en su apariencia. Igualmente, dejó ver los espacios porta con numerosos focos de infiltración linfocitaria.

Este hígado adiposo en su mayor parte, puede corresponder al descrito por GILLMAN y GILLMAN en la pelagra como tipo I.

Fibrosis.—El empleo de técnicas de coloración adecuadas al conjuntivo, tales como las de Mallory, Van Gieson y Pollack, permitió observar el desarrollo de este tejido a la manera de las fibrosis que se presentan en las cirrosis portales. Al parecer, el elemento principal hiperplásico correspondía al colágeno, que había tomado la tonalidad característica en cada técnica. Finas fibras, aparentemente desprendidas de las zonas de fibrosis portal, se introducían entre las trabéculas siguiendo el curso sinuoidal, con las mismas afinidades tintoriales que las colágenas. El conjuntivo presentaba en muchas ocasiones, tendencia invasora al parénquima por medio de gruesos manojos de fibras colágenas. En menor proporción, pero también con frecuencia, se observó además el carácter circular de la hiperplasia conjuntival, encerrando en ocasiones, nódulos parenquimales, algunos de los cuales estaban francamente adiposos, mostrando otros en cambio, aspecto regenerativo. Frecuentemente pudo notarse que el punto de partida del crecimiento fibroso tenía lugar en los vasos de los espacios porta.

La aplicación de un método específico para la tinción de las fibras reticulares (Wilder)³⁷ nos sorprendió con el inusitado desarrollo de las mismas entre las trabéculas hepáticas (Foto Nos. 5 y 6), especialmente las vecinas a las zonas portales; ellas estaban relativamente ausentes en los territorios intensamente adiposos. La coloración permitió verlas con nitidez insinuándose entre las células hepáticas, dándoles su membrana basal o cubriéndolas con fina malla. Es evidente que en los espacios conjuntivos, se hallaban mezcladas con los gruesos manojos colágenos. En la zona vecina a la cápsula se las vió numerosas.

estableciendo verdaderas redes de unión con los vasos próximos y encerrando entre sí, trozos de parénquima. De modo indirecto con esta coloración, pudo apreciarse el aspecto de los núcleos y del parénquima el cual presentaba en la mayor parte de los casos aspecto regenerativo, ofreciendo células grandes, de protoplasma claro, finamente granuloso y núcleo también grande.

El comportamiento de la técnica del carbonato de plata, en frío y en caliente, sirvió sobre todo para apreciar con gran contraste, las imágenes negativas de la grasa y la silueta de los núcleos, siéndonos de utilidad para comprobar el exagerado desarrollo de la infiltración linfocítica portal y la formación de numerosos canalículos biliares. Finas fibras argirófilas fueron teñidas intensamente de negro pero esta vez no tomaron el exuberante aspecto dado con la técnica de Wilder.

La investigación de las *fibras elásticas* nos llevó a comprobar los resultados obtenidos con varias técnicas, las cuales han sido ya descritas. Con la de Weigert (Foto N° 8) obtuvimos resultados satisfactorios aunque no decisivos; la aplicación de la 2ª variante del método tano-argéntico de ACITICARRO según RÍO ORTEGA nos ofreció en pocas oportunidades buenas imágenes de las fibras elásticas pero con resultados inconstantes. El método de GALLEGO ensayado repetidas veces, fué el que nos dió imágenes más definitivas y constantes (aunque en la fotografía no exhiben la debida nitidez (Foto N° 8) encontrándose que las fibras clásicas estaban moderadamente aumentadas en cantidad en la región capsular y en pequeña extensión en los territorios portales en donde las venas gruesas las contenían en sus paredes en mayor proporción. No se les vió entre las trabéculas ni reforzando los vasos centrolobulillares. Parece pues que quedaban circunscritas a la cápsula y a los espacios conjuntivo-portales.

Infiltración linfocitaria portal.—Constituye un hecho constante la presencia de zonas conjuntivo-portales plenas de pequeñas células del tipo linfocitario, bastante localizadas a dichos espacios sin penetrar al lobulillo. Se las ve rodeando en nutridas agrupaciones los vasos mayores y acompañan sistemáticamente a las neoformaciones biliares. En algunas oportunidades están entremezcladas con núcleos de fibroblastos y células plasmáticas, tomando el aspecto de un tejido de granulación.

Neoformación de conductillos biliares.—En las zonas portales en las que la fibrosis es mayor o la infiltración celular más densa, es posible observar con los mayores aumentos la presencia de nuevos canaliculos biliares, sorprendidos a veces en corte longitudinal, dejando ver su curso tortuoso, reptando junto con los pequeños vasos, por entre las agrupaciones linfocitarias. Los pequeños canaliculos mostraban luz estrecha siendo de un calibre bastante uniforme. En el corte, no pudimos hallar conductos biliares mayores. Estas pequeñas formaciones canaliculares asentaban de preferencia en la periferie de nódulos parenquimales regenerativos. A pesar de minuciosa búsqueda, no pudimos encontrar relación de continuidad de dichos canaliculos, ni siquiera en su etapa más precoz de aparición, con las células hepáticas. (Foto N° 2).

Comunicaciones vasculares aberrantes.—En algunas oportunidades pudimos comprobar la existencia de relaciones vasculares fuera del esquema normal (Foto N° 4), afectando, ya sea la forma de un capilar dilatado uniendo dos espacios porta, a través del lobulillo o de un pequeño capilar, comprimido por áreas parenquimales vecinas cargadas de grasa, que reducían al vaso a un tenue filamento. La identificación de las comunicaciones vasculares fué facilitada por la coloración de Pollack con la cual, tiñéndose de color anaranjado los hematíes, pudo seguirseles en su curso a través de sus estrechas sendas capilares.

Repetidas observaciones de varias láminas correspondientes a este primer caso, mostraban la existencia de pequeños vasos, algunos de la categoría de los capilares y otros en forma de pequeñas vénulas, que no seguían la dirección normal o no estaban contenidas en los espacios conjuntivos periportales acompañándose de los otros elementos del mismo. Como se ve en la fotografía N° 4, en algunas oportunidades, se establecía comunicación vascular entre dos espacios portales a través de un lobulillo con aspecto regenerativo; en otras ocasiones, el brote vascular se desprendía de un espacio de Kiernan y tomaba dos caminos: desembocaba en una vena colectora o se perdía entre las trabéculas. Los mayores ausentos descubrían, con cierta frecuencia, intentos de capilarización siguiendo las estrías conjuntivas finas de la fibrosis; no se trata de meros sinusoides dilatados, en primer lugar, porque no tiene la característica de ellos, y segundo,

sus paredes eran uniformemente más gruesas sin visualizarse en su endotelio células de Kupffer.

Nódulos parenquimales regenerados.—Aunque no siempre adoptando la forma nodular, la mayor parte de las células hepáticas presentes a la observación de este caso, exhibían las siguientes características de neoformación: a) hipertrofia e hiperromatismo del núcleo; b) incremento de células binucleadas; e) incremento de la cantidad de protoplasma. (Foto N° 5). No siempre era posible encontrar una vena centrolobulillar como punto de referencia, y en muchos casos ella estaba ausente; ocasionales hallazgos de dicha vena la colocaban en la periferie del lobulillo completamente excéntrica. No podía hablarse propiamente de la existencia de lobulillos hepáticos normales; ya sea estaban fuertemente infiltrados de grasa o los presentes habían regenerado al margen del esquema histológico normal. Muy escasamente hallamos restos del parénquima primitivo con núcleos demasiado pictónicos para considerárseles en buen estado.

Pigmentos férricos.—La reacción del Azul de Prusia, empleada en este caso, dió resultado negativo; el hallazgo de minúsculas y muy dispersas trazas de este pigmento no tiene aquí ninguna significación.

Caso N° 2.— R. J. (pelagra, biopsia punción). Edad 41 años. procede de Lima. Lavandera. Casada, varios hijos "enfermizos". Molestias intestinales y gripes esporádicas. Antecedentes de alimentación defectuosa y escasa. Mastica coca y bebe moderadamente. Se queja de que recientemente y en forma insidiosa han comenzado molestias de tipo digestivo: diarreas, inapetencia, náuseas; que ha cambiado súbitamente de carácter tornándose muy irritable; se queja de trastornos visuales. En la fecha de su ingreso presentaba la piel del dorso de las manos y ambos antebrazos coloración morena intensa, a la vez que estaba seca. Lengua depapilada con los bordes rojos; quelosis; conjuntivitis; parestesias en las piernas. Muy adelgazada y con trastornos mentales. Intolerante con los alimentos. Diarrea. Mal estado de la dentadura. Hígado ligeramente palpable. Baja presión arterial. Buen estado del aparato respiratorio.

Se le hizo numerosos análisis y pruebas funcionales hepáticas que resumimos a continuación:

Marzo 13: Hemograma: Num.: 4'320,000/8,200 L. Neut.: 82 %. Bast.: 11 %. Seg.: 71 %. Linf.: 16 %.

Marzo 15: Prueba funcional (Suero). *Bilirrubina total*: 0.5 mgr. %. *Cefalina-Colesterol*: 1. *Van der B.*: Directa: negativa. *Oro Coloidal*: N° 2. *Timol*: 0. *Colesterol total*: 154 mg. *Proteínas totales*: 4,68 (Alb.: 2.16. Glob.: 2,52).

Marzo 16: Constantes sanguíneas: Hemog.: 4'300,000 ht./5,400 l. 160.000 plaquetas. Hemoglob.: 11,28. Hematocrito: 36,0 cc. Vol. gl. m.: 83,7 U3. Hb. gl. m.: 26,2 yy. Conc. m. Hb. gl.: 31,3. Reticulocitos: 0,5 % *Bilirrubina totals* 0,5 mr. %. Van der Bergh: directa: negativa. Eritrosedimentación: 9 mm. y 3 mm. (corregida).

Abril 14: Prueba funcional: *Bilirrubina total*: 0,6 mg. Cefalina-Colectoral: negativa. Van der Bergh: directa: negativa. Oro Coloidal. positivo débil N° 2. Colesterol total: 139 mgr. Timol: 0. *Proteínas totales* 5,48 gm. (Alb.: 2.34. Glob.: 3.14)

Abbril 14: Examen hematológico: Hemog.: 3'730,000/6,300 l. 180,000 plaquetas. Hb.: 11,10. Hcritito: 34,2 cc. %. Vol. gl. m.: 91,6. Hb. gl. m.: 29,7. Conc. Hb. gl.: 32,4. Reticuocitos: 0,4 %. *Bilirrubina total*: 0,6 mgr. Van der Bergr: directa: negativa. Anicositosis: Eritrosedimentación: 23 mm. 13 mm. corregida. (Wintrobe).

Mayo 15: Prueba funcional: *Bilirrubina total*: 0,6 mgr. %. Van der Bergh: directa: negativa. Cefalina-Colesterol: 0 (en 24 horas). Oro Coloidal: N° 3. Timol: *Proteínas totales*: 5,50 gr. %.

Examen hematológico: Hem.: 3'700,000. 6.000 l. 200,000 plaquetas. Hb.: 11,10 gm. Hcritito: 34,5. Vol. m. gl.: 93,2. Hb. gl. m.: 30 yy. Conc. m. Hb. gl.: 32,1. Reticulocitos: 0,3. Eritrosedimentación: 20-10 mm.. corregida (Wintrobe).

Mayo 20: Hemograma: Hem.: 3'480,000. Leuc.: 3,300. Neut.: 82 %. (Bast.: 25 %. Seg.: 57 %). Linf.: 17 %.

Prueba funcional: (Suero): *Bilirrubina totals* 0,6 mgr. %. Cefalina-Colesterol: +++ (en 24 horas). Van der Bergh: directa: negativa. Oro Coloidal: N° 3. Timol: *Proteínas totales*: 4,80 gm. %.

Diagnóstico clínico: pelagra.

Terapéutica: Desde el comienzo, sistemáticamente se le ha administrado ácido nicotínico en dosis variables entre 50 y 100 mgr. por día; vitamina C y complejo B. Extracto hepático inyectable interdiario; dieta corriente de la sala con pequeña adición de proteínas. Cápsulas hematógenas. Glucosa y Suero glucosado inyectable. Sedantes.

Evolución: Después de varias semanas, el cuadro clínico permaneció en las mismas desfavorables condiciones; después mejoró de las diarreas, desaparecieron las manifestaciones cutáneas. Se le practicó la biopsia-punción del hígado y a pedido de la enferma considerándosele como "mejorada", se le dió de alta después de dos meses de permanencia en la sala.

Descripción de las alteraciones histopatológicas. Los cortes en congelación y teñidos específicamente con el Sudás III, ofrecieron un aspecto uniformemente adiposo (Foto N° 9); la infiltración de grasa era tan marcada que poco dejaba del parénquima como normal. La coloración de contraste con hematoxilina reveló la existencia de pequeñas zonas de infiltración celular. A pesar de que el predominio de los depósitos grasos era de mediano y gran tamaño, también se advertía la presencia de pequeñas influencias intracitoplasmáticas (grasa micronodular). El conjunto de los espacios portales no había sido invadido completamente por la infiltración adiposa. Prácticamente no podía visualizarse contornos lobulillar. Con los mayores aumentos pudo observarse que la adiposis celular dejaba muy poco del citoplasma de la célula hepática, la cual quedaba reducida a un finísimo halo periférico. No obstante que casi todas las células estaban comprometidas por esta severa infiltración adiposa, no se encontró huellas de necrosis extensa ni hemorragia. En algunos

sectores, restos aislados de células hepáticas mostraban núcleos picnóticos (Foto N° 9).

Por la disposición de la grasa en el tejido hepático, este hígado correspondería al tipo descrito por GILLMAN en la pelagra, como Ib.

Con las contracciones especiales, la adiposis destacaba por sus imágenes negativas redondeadas. El estudio del conjuntivo permitió observar en los escasos espacios portales bien conservados, la presencia de acúmulos de células de tipo linfocitario. En un espacio de Kiernan, se vió un intento de regeneración de conductillos biliares. Los vasos no muestran señales de alteración en sus paredes.

Para la demostración del retículo hepático, se empleó la técnica de Wilder, con la cual quedó demostrada la falta casi absoluta de este elemento en los territorios intensamente cargados de grasa (Foto N° 10). En algunos otros sitios en que la infiltración adiposa es de menor grado, pueden verse unas cuantas fibras reticulares entre las trabéculas. No existe en este caso ninguna reacción hiperplásica como en el anterior.

A pesar de la enorme deformación de la mayoría de los hepatocitos, no puede dejar de insistirse sobre la relativa buena conservación de sus núcleos, distinguibles a mayores aumentos de los de las células de Kupffer.

La coloración propia para los pigmentos férricos dió resultado negativo.

Las fibras elásticas, reducidas apenas al contorno casular, se mostraron en muy pequeña proporción.

Caso N° 3: N. N. (Pelagra; autopsia a dos horas del fallecimiento. Enferma aproximadamente de 60 años de edad; ingresa al servicio (cama 56, Pab. 1) en estado semicomatoso, profundamente desnutrida ictericia, y con típicas lesiones de pelagra en codos, rodillas, manos y cuello. Lengua depapilada y cubierta en parte por pseudomembranas blanquecinas. No se comprobaron al examen clínico alteraciones en otros órganos.

Antecedentes: una vecina indica que la paciente era alcohólica crónica.

Evolución: a los cuatro días de su ingreso, falleció.

Pruebas funcionales hepáticas: Bilirrubina directa: 3,45 mgr. %. Bilirrubina indirecta: 1,12 mgr. %. Bilirrubina total: 4,57 mgr. %. Cefalina-Colesterol: ++++ (a las 24 horas). Colesterol total: 125 mg. %.

Descripción de las alteraciones histopatológicas. A las dos horas de comprobado el fallecimiento de la paciente, fué extraído un pequeño fragmento del hígado con el cual se emplearon las siguientes coloraciones: Sudán III; hematoxilina-eosina, y la reacción del Azul de Prusia para los pigmentos férricos.

En las láminas cedidas pudimos verificar los siguientes cambios en el hígado (Foto N° 11).

Adiposis que podemos considerar como de tipo intermedio con respecto a los dos casos anteriores. Como hecho sobresaliente, anotamos su distribución a gota grande, en muchos casos, confluyente, hasta dar imágenes gigantescas en las cuales el núcleo parece haberse perdido. La adiposis se ve circunscrita a los lobulillos hepáticos; los espacios conjuntivos, en gran parte, están respetados por la infiltración lipídica. También existen numerosas gotas de tamaño mediano, pero por lo general, de mayor volumen que el núcleo. También es posible comprobar la existencia de grandes vacuolas vacías dejadas por la grasa.

Con la coloración de contraste puede apreciarse en los espacios conjuntivos pequeñas zonas de infiltración celular de tipo linfocitario; en algunos espacios periportales se observa numerosos canaliculos biliares pequeños con aspecto proliferante. Las cubiertas de los vasos, tanto arteriales como venosos, parecen aumentadas de grosor (se encontró infiltración celular en la adventicia de algunos vasos venosos). A mediano aumento y recorriendo los diferentes territorios del tejido, se aprecia engrosamiento del conectivo perilobulillar.

Los núcleos de todas las células, bien conservados, no existen imágenes de necrosis ni hemorragias. Tampoco puede hablarse en este caso de regeneración del tejido hepático.

La investigación del pigmento férrico, como en los casos anteriores, quedó reducida al hallazgo de ocasionales puntos celestes, muy dispersos en algunas células hepáticas. No constituye pues, elemento de trascendencia.

Caso N° 4: A. V. (Pelagra. Autopsia). 52 años; mestiza blanca. Procedió de Cajamarca. Internada en el Hospital Víctor Larco Herrera con manifestaciones de esquizofrenia de forma paranoide. Durante su internamiento desarrolló síntomas de carencia vitamínica con alteraciones cutáneas y digestivas (diarreas, inapetencia, glositis, conjuntivitis), agregados a su proceso mental. Sometida a tratamiento vitamínico y reconstituyente, la paciente falleció en forma súbita debido a una hemorragia cerebral.

Los exámenes auxiliares, con pocos datos, sólo revelan de positivo el hallazgo de huevos de *Ascaris lumbricoides* en las heces y aumento de urobilina en la orina.

Terapéutica: Vitamina B; ácido nicotínico 100 mgr. diarios; vitamina C; tricalcina; extracto hepático; tanalbina y más recientemente, suero glucosado.

Enfermedad causa de la muerte: hemorragia cerebral. El protocolo de autopsia ofrece datos positivos en relación con el cuadro carencial.

Descripción de las alteraciones histopatológicas. (Pieza fijada en Bouin e incluida en parafina). Las diferentes coloraciones empleadas en este caso, dieron uniformemente imágenes negativas de la grasa distribuida de modo profuso por todo el tejido. Era una adiposis comparable en cierto grado con la del caso N° 2, en que apenas podía distinguirse el contorno de algunos lobulillos hepáticos. Los mayores aumentos revelan que la infiltración hipoídica celular tomaba preferentemente el carácter de gota grande, haciendo compresión de los sinusoides hepáticos los cuales se mostraban apenas perceptibles. La observación de los espacios conjuntivo portales, demostró, como en los casos anteriores, pequeños acúmulos linfocitarios, discreta tendencia a la neoformación de canaliculos biliares y aumento en su espesor. La cápsula del órgano también estaba engrosada. Las coloraciones especiales para fibras demostraron que el incremento conjuntivo se debía principalmente a las colágenas, tanto en la cápsula como en los espacios portales, constituyendo así un grado moderado de fibrosis. Con el método de Weigert y el de Gallego para la elástica, fué revelado éste elemento moderadamente hiperplasiado sin constituir en conjunto verdadera elastosis. (Foto N° 12). Las fibras elásticas estaban bien circunscritas a la cápsula y en los alrededores de los vasos en los espacios de Kiernan. La coloración específica para las fibras reticulares puso en evidencia su casi total ausencia en el tejido, pues, así como en el caso N° 2, no estaban presentes en los territorios intensamente adiposos.

Las arterias y las venas mostraban un moderado desarrollo de sus paredes, en particular la capa media de las primeras. Al parecer, no hubo manifestaciones regenerativas de parte del parénquima. Los núcleos de las células, moderadamente infiltradas de grasa, no mostraban signos de alteración.

Por el aspecto de las lesiones debidas principalmente a la adiposis, este hígado puede ser considerado como del tipo Ib. de GILLMAN.

Significación de las pruebas funcionales y de los exámenes auxiliares.—Por los datos obtenidos, en el caso N^o 1, los índices son aproximados con respecto al daño hepático: cefalina-colesterol +; oro coloidal 2; urobilina en orina ++. Más interesantes son los resultados en la sangre, que revelan anemia, anisocitosis, con buena respuesta reticulocitaria y aumento de abastones, correspondiente a una reacción regenerativa. La prueba de la eritrosedimentación, anormalmente aumentada. No obstante las alteraciones histológicas en el hígado, la cifra de proteínas en sangre está en la normalidad.

El caso N^o 2, con mayor grado de alteración celular, tiene resultados que están mucho más de acuerdo con los hallazgos histológicos, revelando entre otras cosas la prueba de Hanger crecientemente desfavorable; hipoproteinemia con inversión de la relación serina-globulina; marcada anemia sin apreciable respuesta. Sin embargo, a pesar de existir prácticamente un bloqueo parenquimal por la adiposis, la cifra de bilirrubina total, en las varias determinaciones hechas, arroja cantidades normales en sangre. Cosa análoga ocurre con la cifra de colesterol.

En el caso N^o 3, a pesar de contar sólo con datos referentes a la función hepática, ellos son suficientes para relacionarlos con las comprobaciones histopatológicas. Tratándose, como era, de un proceso terminal, histológicamente el caso tiene gran similitud con el anterior y con el siguiente, aunque las pruebas funcionales revelan aquí carácter de mayor gravedad.

Consideraciones sobre las Alteraciones Encontradas en los Casos de Pelagra

Adiposis.—La adiposis es el hecho sobresaliente en los casos estudiados, y, como se ha dicho en la parte inicial de este trabajo, su hallazgo es un hecho constante no sólo en la pelagra sino en todas las enfermedades de tipo deficitario. Se le encuentra también en un gran número de procesos no carenciales y en el curso

de una serie de enfermedades crónicas como en la tuberculosis de larga evolución. De igual manera, buena cantidad de tóxicos exógenos, por ejemplo, el tetracloruro de carbono, el arsénico, el cloroformo, la producen; las hepatitis, afecciones endocrinas, procesos ulcerativos del intestino, etc., también son responsables de la sobrecarga grasa del hígado.

Siguiendo a HOUSSAY, en el siguiente cuadro agrupamos las diferentes causas de adiposis hepática:

1) *Factores dietarios*.—Ayuno; régimen rico en colesterol; régimen hipergraso. Exceso de cistina o biotina. Insuficiencia de colina o metionina.

2) *Extirpación amplia del hígado*.—Determina aumento de grasa en la porción restante.

3) *Factores endocrinos*.—a) diabetes pancreática y experimental; b) inyección de extracto antehipofisario; c) embarazo; d) comienzo de madurez sexual.

4) *Factores tóxicos*.—Fósforo, floridzina, cloroformo, alcohol, etc.

5) *Factores infecciosos o degenerativos*.—Hepatositis degenerativas o infecciosas (clásicamente por fiebre amarilla).

Siendo la pelagra y demás enfermedades carenciales uno de los factores más frecuentes en este hecho, por fuerza tenemos que hacer un breve análisis de la relación constante que existe entre las enfermedades deficitarias y la adiposis hepática.

La presencia de grasa en la célula hepática es un hecho normal del metabolismo; su mayor o menor cantidad depende de varios factores, entre ellos la alimentación, los lipotrópicos, depósito y movilización desde otros territorios del organismo, etc. Pueden considerarse como normal moderada cantidad de grasa en el parénquima siempre que no quede distorsionada la disposición trabecular ni el contorno del lobulillo. Cuando no es visible la grasa intracelular ella existe por lo general en forma de pequeñísimas gotas que aumentan constantemente en cantidad y volumen, haciéndose coloreables y visibles. Este fenómeno se denomina "grasa desenmascarada".⁴⁷ La grasa no visible podría ponerse en evidencia mediante valorización química. La presencia o ausencia de grasa intracelular en estado normal, depende del momento funcional del órgano, ya sea en el estado adipopéxico, adipoyético o adipolítico.

Debido a su gran capacidad de depósito el hígado puede almacenar la grasa en forma de glicéridos, fosfátidos y colesterol.

Según HOUSSAY en el hígado anormalmente adiposo existiría un notable incremento del grupo de los glicéridos cuando coexisten las circunstancias de aumento del consumo de grasas y disminución de factores lipotrópicos o también, por exceso de factores antilipotrópicos. El acúmulo de lípidos suele coincidir con un ascenso en la producción de cuerpos cetónicos. (A propósito, es conveniente recordar que en algunos diabéticos, al mismo tiempo que con la hiperglicemia, se nota un estado lipémico que podría estar en relación con un trastorno del metabolismo graso; sabemos que la célula hepática es capaz de elaborar lípidos a expensas de los hidratos de carbono y de las albúminas; así, en los animales experimentalmente cargados de feculentos en la dieta determina grandes depósitos de grasa hepática. Al estado ordinario, en las mujeres en gestación o en el período de lactancia, presentan en el hígado incremento adiposo.⁴⁸

La grasa, cuando toma en los parénquimas el carácter histopatológico de la "degeneración", seguramente está a merced de las modificaciones físicas del medio disolvente; por eso, tenemos que considerar también el contenido anormal de grasa como la expresión morfológica de una lesión: en el caso del hígado, hay circunstancias como en la atrofia aguda amarilla que el órgano puede contener hasta un 50%.

A veces, la perturbación puede estar limitada a una función parcial de la sustancia viva que es a veces curable; por el contrario, la acumulación de grasas puede ser otras veces la causa de una lesión en los tejidos las cuales pueden llegar a la necrosis completa. Tal es el caso de la necrosis ateromatosa citada por HUECK.

No deja pues de existir dificultad para calificar a un hígado de patológico por la existencia de un determinado grado de adiposis. Diferentes criterios se han adoptado para llegar a dicha conclusión; unos, valiéndose de porcentajes, otros, por el aspecto que presentan las células restantes: lo último parece ser más lógico, ya que es de observación corriente la presencia de grandes depósitos de grasa conservándose indemnes los núcleos de los hepatocitos; este hecho corresponde con buenas pruebas funcionales en muchos casos. La coexistencia de otras alteraciones tales como la degeneración celular, necrosis, fibrosis progresiva, son *mejor exponente del trastorno* que el simple depósito graso.

Si hacemos un análisis de los factores que producen hígado graso (cuadro de la pág. 40) y asociamos con aquéllos que inter-

vienen en el desarrollo del cuadro hepático de la pelagra, encontraremos una sorprendente similitud, así, a) factor dietario fundamental por carencia no sólo de ácido nicotínico sino de otros esenciales elementos de la alimentación, colocan al enfermo en la condición muy próxima al ayuno crónico. A ello hay que agregar la ausencia de factores lipotrópicos. El factor N^o 2, puede también ser considerado en la pelagra puesto que, como se ha descrito en el caso N^o 1, existe un pronunciado grado de fibrosis portal y pérdida de grandes porciones de parénquima; esto determinaría aumento compensador de grasa en los territorios vecinos. Los factores endocrinos e) podrían tener vinculación en los casos de diabetes asociada. d) El factor tóxico sería de importancia ya que en la etiología de la pelagra este elemento se cuenta como probable concurrente. e) Los últimos factores, infeccioso y degenerativo hepático, deben también tenerse presentes, ya que en el curso de los procesos carenciales con frecuencia hay agregación de cuadros infecciosos, focales o difusos, a tal punto que durante mucho tiempo se les creyó responsables directos de la enfermedad.

Por todas estas razones, afirmamos que el elemento capital del trastorno hepático en la pelagra es la adiposis; este elemento, llegando al grado extremo y persistiendo mucho tiempo, es capaz de trastornar profundamente el funcionamiento celular. Que estas manifestaciones no tengan trascendencia clínica inmediata en el síndrome, puede explicarse por el hecho de la notable capacidad de resistencia de la célula hepática y su admirable poder de regeneración.

No puede reclamarse nada característico para la pelagra sobre el tipo y grado de la infiltración grasa; su distribución es variable ocupando en algunos casos la periferie del lobulillo, en otros, cerca al vaso central. Muy escasamente la hemos visto instalada en los espacios portales. En lo referente al tamaño de sus inclusiones, predomina el grande, dejando poco de protoplasma; en ocasiones, las gotas se hacen confluentes, adquiriendo así tamaño gigantesco. La interpretación de las vacuolas dejadas por la grasa, parece relacionarse a procesos de reabsorción. La hinchazón de los cordones hepáticos debido a la adiposis puede ser tan grande que comprima los sinusoides de un modo más o menos completo, dando el lobulillo la apariencia de presentarse avascular. No hemos observado en las grandes células cargadas de grasa los cuerpos hialinos descritos por Mallory en las "cirro-

sis alcohólicas". El buen aspecto que por lo general presentan los núcleos, hace pensar constantemente en el poder reparador de la célula; así, es posible que la paciente del caso N° 2 haya podido conservar parcialmente en buen estado sus funciones hepáticas, juzgar por los datos de las pruebas hechas.

La persistencia de la adiposis de grado mayor en el hígado, sumándose a la vez uno o todos los otros factores ya enumerados, tienen por fuerza que condicionar un estado de permanente mortificación celular en el que la anoxia juega rol principal. Estos estímulos y otros de naturaleza desconocida, determinarían a la larga, la reacción del tejido hepático, de sus células principales y de su conectivo, produciéndose así una nueva fase del proceso.

Ha sido suficientemente demostrado por GILLMAN y GILLMAN que, en enfermedades carenciales del tipo de la pelagra, los cambios histológicos más precoces en el hígado, corresponden a la adiposis de diferente grado. Aunque no está completamente demostrado por los experimentadores, el factor graso condicionaría en gran medida los ulteriores cambios histológicos en el órgano. Desde este punto de vista, el afán terapéutico más urgente en este tipo de enfermedades que nos ocupa, sería la movilización de los grandes depósitos adiposos acumulados en el hígado; concretamente, el empleo de cantidades convenientes de lipotrópicos; desde luego, existen casos en que la infiltración grasa es moderada y susceptible de ser metabolizada por medio de una dieta racional. Desgraciadamente el verdadero cuadro hepático lo da la biopsia, que es la que realmente decide la conducta terapéutica; ante las imágenes histológicas del hígado es relativamente fácil decidir el tipo de medicación y dieta. Mientras no se establezca rutinariamente el empleo de la técnica de biopsia y pensando en que la pelagra, en su inicio o en el curso de un ataque agudo de la misma, sin lugar a dudas, el factor predominante es la adiposis hepática, debe proporcionarse al paciente los elementos lipotrópicos que tanto necesita. Debe igualmente advertirse que en los casos graves en los que se supone existe una pronunciada adiposis hepática, no debe tolerarse el empleo indiscriminado e irrestricto de concentrados vitamínicos ya que algunos de sus componentes actúan como elementos antilipotrópicos, por ejemplo, según HENRY, la tiamina,⁴⁹ la riboflavina (MAC HENRY y GARWIN),⁵⁰ el ácido nicotínico, la cistina y la biotina. Todos estos elementos, *a grandes dosis*, favorecen la infiltración adiposa en el hígado. Esto ha sido demostrado

por pruebas experimentales y por repetidas comunicaciones de GILLMAN sobre pelagra infantil. El trastorno determinado por el acúmulo adiposo estaría representado por la falta de metilos lábiles, los cuales juegan un papel importante en el metabolismo. Desde hace tiempo se sabe que ciertas sustancias tóxicas son eliminadas en forma de compuestos metílicos. Los lipotrópicos, entre ellos la colina, ceden estos grupos metílicos tan importantes, en multitud de procesos biológicos. Debe también contemplarse la necesidad de la administración de alimentos ricos en caseína como la leche, pues ella contiene metionina que es el precursor químico de la colina.

Con buenos resultados, se ha tratado la pelagra en Sud Africa mediante el empleo del extracto hepático, pero los más sorprendentes casos de recuperación, controlados por biopsia y clínicamente, se ha obtenido con el uso de la mucosa gástrica desecada (ventriculin), que en opinión de GILLMAN, es el lipotrópico más potente en la lucha contra la pelagra infantil. Sería de todo punto recomendable su empleo, controlado sistemáticamente por la prueba funcional e histopatológica.

Fibrosis.—Diferentes autores^{11 25 45 49 51 55} han establecido la relación entre cambios adiposos y la fibrosis del hígado, ya sea por vía experimental como por la experiencia clínica. CONNOR C.⁵¹ recalcó en 1938 la importancia de la prolongada infiltración de grasa hepática en el desarrollo de las cirrosis en los alcohólicos crónicos y en los diabéticos. El apoyo experimental de esta teoría tuvo su base en los experimentos de CHAIKOFF, CONNOR y BISKIND⁵² quienes tuvieron oportunidad de observar cirrosis en perros pancreatomizados, mantenidos durante mucho tiempo con insulina. Años más tarde, los mismos investigadores con EICHORN y ENTEMANN,⁵³ demuestran la producción de cirrosis en animales con dietas ricas en grasa y sin alcohol. Aunque estos nombrados investigadores dan a entender que el factor tiempo predispone a la formación de tejido fibroso, vale decir, a la cirrosis, hay quienes se muestran escépticos como E. MOSCHCOWITZ⁵⁴ quien declara lo problemático que en un ser humano un hígado adiposo de cualquier origen, eventualmente llegue a ser cirrótico.

En 1939 Gyorgy y GOLDBLATT, comunicaron cuatro casos de fibrosis entre un grupo de ratas con dietas deficientes en ciertos componentes del complejo B. También experimentalmente, RICHT

y HAMILTON, han reproducido una cirrosis igual a la de Laennec humana, asociando esta alteración con una dieta privada de levadura de cerveza.⁴⁹

Entre los mismos autores de obras sobre enfermedades carenciales (EDDY y DALLDORFF)³ se comunica, aunque discretamente, sobre la existencia de fibrosis hepática en el curso de la pelagra.

Estas y otras evidencias demuestran que, efectivamente, existe un proceso reaccional de parte del conjuntivo del hígado ante las circunstancias que determinan los cambios histológicos ya señalados y tiene su expresión mediante el desarrollo de sus fibras. Esto nos ha llevado a realizar un estudio sistemático de dichas fibras en todos los casos procurando ponerlas en evidencia mediante métodos específicos de coloración.

Como se ha explicado en el capítulo II, la investigación de las fibras reticulares se hizo mediante el empleo de técnicas argentícas; **la del colágeno por las coloraciones tricrómicas de Pollack y Shorr y con la de Mallory, Van Gieson.** Valiéndonos de los métodos de Weigert y de Gallego, se hizo las observaciones de la elástica.

En el primer caso (pelagra), encontramos un franco incremento en las fibras colágenas, constituyendo una característica fibrosis con tendencia a circunscribir nódulos parenquimales tal como se observa en las cirrosis de Laennec; haces colágenos cada vez más finos se desprendían de las zonas portales insinuándose entre las trabéculas. Para poner en evidencia las más finas ramificaciones, el método argéntico de WILDER nos dió excelentes resultados encontrando su sorprendente y profusa distribución entre las células hepáticas sobre todo aquéllas en etapa regenerativa. Algunos lobulillos muy cargados de grasa no exhibían tales fibras. La reacción marcada de este tipo de fibras reticulares nos indujo a calificar esta manifestación como *reticulosis*, (Foto N° 6). Al parecer, gran número de fibras reticulares procedían de haces colágenos medianos en los alrededores de los vasos portales y por lo general, se acompañaban de pequeños capilares. Se notaba su abundancia en los sitios bien vascularizados no así en los territorios plenos de grasa, los que pueden considerarse en estado casi de anoxia. La cápsula del órgano también participaba con reacción fibrosa desprendiéndose de ella finos manojos de fibras reticulares, las mismas que al dirigirse entre las trabéculas rodeaban con delicada mantilla a los más

próximos hepatocitos, reforzándoles de paso, su membrana basal. Es evidente en este caso, que el incremento en el colágeno se acompañó de hiperplasia reticular, adquiriendo ambos elementos similares propiedades tintoriales.

La observación de la cápsula y de los espacios conjuntivo-portales con las técnicas de Weigert, de Gallego y del carbonato de plata amoniacal, reveló un moderado aumento de las fibras elásticas íntegramente localizadas a esos sectores, sin insinuarse en el interior del lobulillo y respetando los vasos centrales del mismo. Puede interpretarse de acuerdo con lo observado como que las fibras elásticas participan en pequeña escala de la hiperplasia colectiva general, sin constituir en este caso elemento de predominio. En el capítulo que corresponde al comportamiento de las fibras en los diferentes tipos de cirrosis, se hará un comentario sobre su origen y distribución.

Infiltración linfocitaria en los espacios portales.—Este fué un hecho común a todos los casos de pelagra pero su interpretación pierde gran parte de valor, pues no falta quien considere este hecho como cosa natural, por ejemplo, en los niños. Sin embargo, la pieza tomada por nosotros como de control normal pertenece a un niño de seis años sin antecedentes de enfermedad, fallecido por contusión cráneo-encefálica, y ella no muestra señales de infiltración linfocitaria en los espacios de Kiernan, los cuales se presentan perfectamente normales, tanto en sus dimensiones como en el aspecto de sus componentes.

Indudablemente, dicha infiltración celular que en nuestro caso estaba constituida esencialmente por linfocitos y ocasionales células plasmáticas con algunos leucocitos, es un hecho bastante común en la patología del hígado y por tanto no tiene grande significación. Son muchas las entidades nosológicas que la presentan siempre, citando entre ellas la cirrosis, toda variedad de infecciones (hepatitis), la congestión pasiva del hígado, etc. Según MOSHCOWITZ⁵⁴ no guardan relación con la hiperplasia general del tejido linfático, excepción hecha de la leucemia. El mismo autor señala como hecho pariente de algunas cirrosis con adiposis la referida infiltración portal. Por lo general, no tiene forzosamente relación de contacto con áreas de necrosis, pues GYORGY y GOLDBLATT en sus experimentos han demostrado el hecho de que en presencia de necrosis próximas al vaso cen-

trolobulillar, la infiltración celular ocurría en los espacios de Kiernan.

En uno de los casos de cirrosis hepática cuya muestra fué obtenida por biopsia quirúrgica, encontramos como hecho muy frecuente, zonas perfectamente limitadas de infiltración linfocitaria, intermedias entre el tejido fibroso y los nódulos parenquimales regenerados. (Foto N° 14). Podría decirse que dichas áreas de infiltración parecen corresponder por igual a los espacios conjuntivos y a la parte periférica de los lobulillos. En opinión del mismo MOSCHCOWITZ no puede asegurarse si las referidas células linfocitarias derivan por emigración, por eversión del endotelio capilar (sinusoidal) o por proliferación de las células mesenquimales fijas.

Formación de nuevos canaliculos biliares.—De modo constante hemos observado en los casos de pelagra como en los de cirrosis por comparación la existencia de neoformaciones canaliculares biliares. Se ha descrito en los casos anteriores sus características: algunos presentaban luz estrecha y uniforme, otros únicamente dejaban ver su contorno epitelial sin abertura perceptible; en ciertas ocasiones se les vió en buen número ocupando la mayor parte de un espacio portal; en los casos de pelagra con adiposis avanzada, su desarrollo fué considerablemente menor. No fué posible establecer en ningún momento su relación de continuidad con conductos biliares mayores ni con las células parenquimales, ya sea restantes o neoformadas.

La regeneración de canaliculos biliares, de oscura interpretación, recientemente va siendo esclarecida por las observaciones de MOSCHCOWITZ en la cirrosis de Laennec (febrero de 1948) y por el estudio de las mismas formaciones en ciertos tipos de cirrosis experimentales (tóxicas e infecciosas).

Se discutió mucho tiempo si los nuevos canaliculos biliares originaban células hepáticas o si éstas podían hacer lo propio con los primeros. Varios autores,⁵⁴ H. E. MAC MAHON⁵⁵ en la cirrosis infecciosa, BEAVER y ROBERTSON⁵⁶ en la cirrosis tóxica por cincófono y H. MAC MAHON y F. B. MALLORY⁵⁷ en la hepatitis experimental a estreptococo afirman que la neoformación de los conductillos biliares se hace a expensas de las células hepáticas en regresión, confirmando la primitiva opinión de HERXHEIMER-GERLACH y BLUM, ya citados por el primero.

La explicación del mecanismo de la formación, bien expuesta por MOSCUCOWITZ podemos resumir de la siguiente manera:

Se encuentran tres tipos de canaliculos biliares:

a) Caracterizados por su aparición precoz en la cirrosis, embebidos en las áreas periportales fibróticas; estos mismos son abundantes en los períodos ulteriores de dicha entidad; por regla general, no poseen luz visible y los cortes seriados demuestran que no están en relación con los conductos biliares preformados. Representarían grupos aislados de cordones hepáticos en etapa de regresión hacia su "status embrionario". Observaciones de CHARGOT, COMBAULT, BRIEGER y GERHARDT han sugerido al autor que este tipo de canaliculo es debido a un aumento de presión en el medio circundante.

b) El segundo tipo de conductillo biliar se observa en los casos maduros de la cirrosis de Laennec; mediante cortes seriados se les ve representados por finos brotes que se originan desde los septos del conectivo penetrando a considerables distancias a través del lobulillo donde finalizan por terminaciones ciegas. Van acompañados de membrana basal y no tienen luz visible. En las fases terminales de la cirrosis, se cubren de una envoltura conjuntiva rodeándose de algunos capilares. No sería posible determinar si dichos canaliculos se originan de otros preformados o nacen de los nuevos.

c) El tercer tipo de conductillo biliar, mayor que los anteriores, posee luz visible. Los cortes seriados demuestran que toman nacimiento de conductos biliares mayores preformados, de ahí la posibilidad de mostrarse inyectando el árbol biliar desde los grandes canales de excreción. Se les ve ingresar al parénquima finalizando como en el segundo caso por terminaciones ciegas. A pesar de su frecuente hallazgo en las cirrosis biliares, no se les ha notado bilis en su interior.

"Los tres tipos representan diversos modos de una tentativa de regresión al tipo embrionario del hígado, pero en la cirrosis, el proceso termina ahí, desde que ninguna evidencia demuestra que esos canaliculos biliares evolucionen hacia células hepáticas".

Es muy sugestiva la explicación de la manera cómo interviene la presión del medio en la génesis de los canaliculos biliares, en particular los del tipo "a". Se fundamenta en la observación de los siguientes hechos:

1º Esos canaliculos biliares aparecen donde la tensión intracapsular está aumentada por el depósito de grasa. Esta afir-

mación puede aplicarse a nuestros casos en los que hemos observado proliferación de dichos conductillos biliares en las partes periféricas a las grandes zonas de adiposis, estando siempre presente el tejido conjuntivo en su alrededor. MOSCHCOWITZ sugiere el efecto de la presión por su situación al margen del espacio portal y paralelo a él. En esta situación la resistencia externa es "presumiblemente más alta a causa de la rígida pared conectiva".

2º En los casos de elevada presión venosa en que existe dilatación y esclerosis de las venas colectoras, se observa numerosos neoconductillos en el tejido conectivo próximo a las primeras. En casos de marcada congestión, se sitúan al margen del espacio portal, donde, como es natural, existe un aumento de la tensión.

3º Se ha observado proliferación de canálculos biliares justamente por fuera de la pared de un quiste congénito del hígado, lo mismo que están presentes en las vecindades de una neoplasia de lento desarrollo.

4º Igualmente, se ha visto el desarrollo de los conductillos biliares justamente por debajo de una cápsula comprimida por una costilla anómala.

5º La explicación de que representen los efectos de la presión, tienen, según BLOOM, fundamento embriogenético; "no hay evidencia de conductos hepáticos hasta que el mesénquima ha penetrado en la pulpa hepática junto con la vena hepática y sus ramas; entonces, esas células hepáticas adyacentes al mesénquima, se hacen cúbicas; cuando éste ha rodeado al cordón hepático completamente, el cordón habría cambiado su apariencia tomando la de un conducto biliar".

La observación de BLOOM ha sido reproducida por DOLJANSKI y ROULET en cultivos de tejidos, encontrando que el mesénquima penetra en las trabéculas celulares hepáticas y cuando rodea un grupo de cordones hepáticos, se forma un típico canaliculo biliar.

Los conceptos de MOSCHCOWITZ bien pueden tener aplicación en nuestros casos, los que, justamente en la periferie de sus lobulillos cargados de grasa y en plena zona hiperplásica del conjuntivo, se encuentran nuevos conductillos biliares. Es de hacer notar que los mismos conductillos también se presentan en gran número en los bordes de nódulos en regeneración y en los alrededores de células hepáticas aisladas, aunque no hemos podido comprobar su continuidad con ellas. Analizando todos los segmentos histológicos en donde ocurre este desarrollo canalicular,

podemos comprobar que en ellos se aplican las circunstancias favorecedoras de dicha evolución. Sin embargo, en un caso observado en un carcinoma hepático, perteneciente al Laboratorio de Patología del Hospital Larco Herrera, no pudimos hallar dichas formaciones canaliculares en las vecindades de grandes nódulos neoplásicos, a pesar de estar sujetas a las mismas condiciones de presión ambiente. Tampoco observamos elementos de infiltración. Probablemente, factores de inhibición hayan detenido este desarrollo.

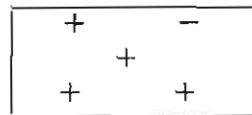
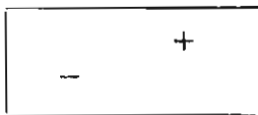
Además, parecé fuera de toda duda que existe una relación directa entre el incremento del número de canaliculos biliares y pronunciada regresión parenquimal, sea por destrucción directa o por regeneración. Procesos degenerativos, estabilizados o en latencia, se corresponden con un número de conductillos biliares siempre mayor que el normal (OGULVIE).⁶¹

Vascularización aberrante.—Con relativa frecuencia hemos observado el hecho de la distribución anómala de algunos vasos en el hígado, de la manera como ha sido descrita en el capítulo precedente. En más de una ocasión la coloración tricrómica reveló su inequívoca naturaleza vascular por la intensa tonalidad anaranjada de los elementos circulantes (hematíes). Fué posible seguir el curso de los vasos pertenecientes a la categoría de las vénulas viéndoseles atravesar parcialmente un lobulillo y terminando, ya sea en otro espacio portal o en una vena colectora. Muchas estrias conjuntivas finas desprendidas de las áreas de hiperplasia fibrosa vistas a mayor aumento, resultaron ser paredes vasculares de capilares que, en muchas ocasiones seguían un camino enmarañado, perdiéndose entre las trabéculas hepáticas próximas. El origen de estos elementos aberrantes siempre tenía lugar en las zonas de infiltración linfocitaria.

La interpretación de estos hechos puede asimilarse a la que MOSCHCOWITZ da a los intentos de capilarización ocurientes en la cirrosis de Laennec. El afán de carácter angiogénico que realizan los pequeños vasos desprendidos de áreas de tejido de granulación en los espacios conjuntivos, los lleva a buscar una suplencia sanguínea debido al bloqueo que establece, ya sea la adiposis o el tejido fibroso. Ocurre una especie de círculo vicioso que puede explicarse de la siguiente manera:⁵⁴ tendría lugar primero un proceso de capilarización junto con el desarrollo del tejido de granulación como hecho fundamental en las fases ini-

ciales de la cirrosis. El destino de estos capilares y su ulterior desarrollo, son los que determinan los posteriores aspectos histológicos en la cirrosis. Los nuevos brotes capilares serian hechos de modo autóctono desde capilares preformados e independientes de la naturaleza del estímulo. El consiguiente desarrollo los lleva a abrirse paso junto con estrias conjuntivas, primero entre los espacios interlobulillares buscando salida hacia las venas sublobulares (colectoras) o a través del parénquima estableciendo de esta manera una forma "minor" de fistula de Eck. Corroborante de esta observación está la de ASHBURN y colaboradores⁵⁸ quien; experimentando con dietas defectuosas y con tetracloruro de carbono en roedores les produjo cirrosis en la cual, valiéndose de la inyección de material gelatinoso de contraste a través de los vasos portales y venas hepáticas, tuvieron oportunidad de ver procesos capilares acompañados de estrias conectivas derivándose de los vasos venosos portales hacia las venas colectoras.

Este proceso de capilarización está presente no sólo en el tejido de granulación corriente, sino en la angiogenesis embrionaria, y sujeto a las leyes formuladas por R. THOMA en el año 1920. Dichas leyes establecen, entre otras cosas, que, "la neoformación de capilares depende de las diferencias de presión entre el interior del capilar y los espacios del tejido circundante", por ejemplo, si en una cierta área la presión del líquido tisular es más alta que la presión intracapilar, la formación de capilares no tiene lugar (esquema 1). Lo inverso, si la presión intracapilar es mayor (esquema 2).



En el caso de la fibrosis, se establece en principio el desarrollo de los capilares pero estos mismos se obliteran debido al incremento de la tensión del tejido que actúa como medio circundante. Muchos de estos vasos se atrofian convirtiéndose en estrias fibrosas constituyendo la esencia de la armazón cirrótica, o de otra manera, la confluencia de varios de los pequeños brotes vasculares procedentes de una pequeña vena portal penetran a

través del lobulillo hacia una vena colectora; al parecer, esto ocurre en las fases maduras de la cirrosis.

En resumen, la actividad angiogénica establecería una comunicación entre el sistema de **la porta** y el de las suprahepáticas creando así una anastomosis **vascular** de suplencia compensadora al estrechamiento del campo vascular del hígado por el desarrollo del tejido fibroso.

Regeneración parenquimal. Ha sido ya descrita la forma y disposición de las células parenquimales en su proceso regenerativo; en el caso N^o 1 de pelagra, adoptaban francamente aspecto insular, rodeadas por bandas a veces circulares de tejido fibroso. Hemos reconocido en los nódulos características celulares pertenecientes a procesos de reparación: hipertrofia e hiper cromatismo nuclear, células grandes, claras, de bordes convexos; relativo incremento de hepatocitos binucleados.

En nuestras propias observaciones, hemos encontrado, aparte de los nódulos parenquimales, presencia de células hepáticas a veces aisladas, otras en pequeños grupos, en el espesor de las zonas conjuntivas en hiperplasia (Foto N^o 6). Este hecho podría interpretarse de dos maneras: o se trata de células pertenecientes a un lobulillo regenerado invadido perifóricamente por el desarrollo fibroso, o son manifestaciones aisladas que brotan en el seno de la malla fibrilar. Si admitimos lo primero, tenemos que considerar que se trata de una hiperplasia epitelial intralobulillar, lo cual constituye un hallazgo bastante frecuente según C. ASHWORTH y H. REID⁵⁹ quienes encontraron este hecho en un 63% de autopsias. Los mismos autores comunican que las lesiones hepáticas más comúnmente asociadas a este tipo de regeneración intralobulillar eran la hiperhemia crónica pasiva, la *infiltración adiposa*, la *atrofia senil* y la de *desnutrición*. Se considera el fenómeno como de reemplazo celular activo y persistente en casos de excesivas pérdidas parenquimales. Es curioso anotar que no obstante grados bastante avanzados de regeneración hepática carecían de expresión en forma de alteración funcional.

En los clásicos esquemas de HUECK⁶⁰ se insiste en que el gran número de mitosis caracteriza a las células hepáticas en regeneración, aunque lo mismo no puede decirse de nuestra parte, pues en los diferentes territorios parenquimales regenerativos, tanto en los casos de pelagra como en los de cirrosis, no encontramos el alegado incremento carioquinético.

Lo evidente es que el hígado posee un gran poder para reparar las pérdidas de su sustancia; ha sido demostrado que la destrucción de las células hepáticas en los dos quintos de cada lobulillo en el perro, puede repararse en unas pocas semanas por la eliminación de las células muertas y su seguro reemplazo sin ninguna distorsión del lobulillo: MAC CALLUM⁷ refiere el hecho de cómo la necrosis tan constante en el curso de la tifoidea es reparada sin una cicatriz apreciable; el mismo autor reconoce igual poder reparador al epitelio de los conductos biliares cuando dice que "al desconectarse de los cordones de células hepáticas por destrucción de algunas de ellas, rápidamente se forman puentes y restablecen la conexión", adoptando de esta manera el esquema de HУСЬК. La obra de MAC CALLUM se acompaña de ilustraciones en las que en apariencia la reparación de las células hepáticas tendría lugar a partir de aislados fragmentos canaliculares preservados en los espacios portales; teniendo en mente la concepción del lobulillo hepático de SABOURIN, supone que dichas formaciones canaliculares aisladas de aspecto bulboso, al convertirse en elementos parenquimatosos, desarrollan centripetamente hacia la vena eferente, reconstituyendo así el lobulillo.

La explicación del citado autor no es del todo satisfactoria puesto que el mismo reconoce que el desarrollo parenquimal a partir de los conductillos biliares tendrían una limitada extensión. Puesto que es evidente que existe una solución parcial del problema, queda por esclarecerse de dónde procede la masa principal del parénquima regenerado.

Otro punto por resolver es el referente a considerar como normal o no a los territorios parenquimales neoformados; en una palabra. ¿los nódulos regenerados son factores de utilidad o simples exponentes partícipes de un proceso de reparación tipo cicatricial? Nuestras propias observaciones no siempre están de acuerdo con la realidad clínica, así, en un caso de cirrosis, el N° 5, presentado en este trabajo, exhibía, después de la biopsia quirúrgica grandes nódulos regenerativos en medio de pronunciadas y densas masas fibróticas: a pesar de este hecho, el cuadro clínico evolucionó muy favorablemente. Si tomásemos esta circunstancia enteramente desde el ángulo histológico, poco tendríamos para afirmar que se trataba de áreas normales de parénquima con buena disposición funcional; su aspecto era idéntico en el comentado caso de pelagra con fibrosis: grandes células en regeneración sin molde normal, a veces sin vaso central, con

dilatados sinusoides; se acompañaban por lo general de incremento en la trama reticular; opina H. KARSNER¹⁰ que nódulos hepáticos con la apariencia descrita dejan de representar verdadera estructura hepática. Sinusoides demasiado largos y tortuosos para ser considerados como normales, dice R. OGILVIE.⁶¹

Aparte del hecho de la progresión o estabilización de la fibrosis en el hígado, la regeneración del parénquima hepático es asunto que debe resolverse por la vía experimental, y mediante el estudio biológico que da la biopsia hepática en combinación con la prueba funcional.

V. RELACIONES HISTOLOGICAS ENTRE EL HIGADO DE LA PELAGRA Y LAS CIRROSIS

A través del estudio realizado en los casos anteriores, se puede advertir la existencia de una serie de hechos que conectan muy íntimamente el cuadro histológico de la pelagra con el de las cirrosis hepáticas.

De ninguna manera puede darse por establecido que existe un solo tipo de estímulo determinante de las diferentes maneras de reacción del tejido hepático. Probablemente cada una de sus partes reaccionan en conjunto o por separado ante las distintas noxas, sea en la pelagra, sea en la cirrosis o en cualquier proceso. La dificultad estriba en la tendencia a situarse dentro de un término estricto en la clasificación del proceso morboso, dificultad que se incrementa si, como en el caso de las afecciones hepáticas, son muchas las clasificaciones y los diferentes criterios para agrupar las distintas manifestaciones patológicas. La tendencia a la generalización es otro inconveniente difícilmente superado; por ejemplo, un hígado cargado de grasa en el curso de un proceso carencial, presenta moderada hiperplasia de su tejido conectivo, este hecho se presenta a una doble interpretación: se trata de una adiposis hepática con fibrosis perilobulillar o de una cirrosis adiposa. No pueden limitarse a marcos fijos, hechos que nada tienen de definitivos; una sola entidad clínica tiene infinitos grados de evolución y el patólogo o el clínico no hace sino actualizar el hecho presente de uno de ellos con criterio estático, así, en el curso de la pelagra, mediante biopsia, ha podido seguirse el curso de la enfermedad desde el simple estadio de la infiltración adiposa al de la cirrosis pigmentaria, a la hemocro-

matosis y aún al carcinoma primario del hígado, aspectos entre sí tan diferentes que deforman el concepto de su raíz: la carencia alimenticia, pero que reconocen un orden en su evolución.

Con este criterio, en nuestro trabajo sólo nos limitamos a exponer los hallazgos histopatológicos en unos casos y en otros, analizando los hechos en común.

El problema de si las enfermedades carenciales se continúan o no con las cirrosis hepáticas, tiene a nuestro modo de ver una doble dificultad: a) en el presente, no se conoce exactamente el mecanismo íntimo de la patogenia de las cirrosis; b) no hay acuerdo sobre el tipo histológico de cirrosis consecutiva a las entidades de orden carencial.

a) En 1846, Rokitanski decía con respecto a la patogenia de las cirrosis: "una de las afecciones más enigmáticas del hígado". WILLIAM BOYD⁶² en su obra dice que lo mismo puede juzgarse al presente; el mismo hecho explica también la dificultad de su nomenclatura.

H. KARSNER⁶³ revisando la definición del término "cirrosis" en más de 65 autores, observa su gran variedad; de acuerdo con JOSSELYN de JONG, hace énfasis en que lo esencial es el carácter difuso de la lesión. Existiría una triada presente en todas las formas de cirrosis: 1º, proliferación de tejido conectivo intersticial, difuso o reticular; 2º, degeneración y muerte de las células hepáticas; 3º, regeneración de las células hepáticas. En adición a estos hechos fundamentales en las cirrosis, existen otros que por su frecuencia, son prácticamente constantes, pero variables en extensión e intensidad, a saber:

1º *Degeneraciones especiales:* a) D. hialina; b) Esteatosis; c) Necrosis; d) Disociación; e) Depósito de pigmento.

2º *Infiltración a células linfoides.*

3º *Engrosamiento y proliferación de las fibras de reticulina.*

4º *Formación de falsos conductillos biliares.*

5º *Esclerosis y formación del neovasos.*

6º *Aumento o disminución del tamaño del hígado.*

Se excluyen de la categoría de cirrosis: la actinomicosis, los linfogranulomas, los nódulos tuberculosos, cicatrización de abscesos, parásitos y gomas sifilíticas.

Según KANAZY y FIESSINGER, el primer cambio diagnóstico está constituido por la proliferación del tejido conjuntivo en los

espacios porta con extensión dentro del lobulillo entre las células hepáticas periféricas. Pero un simple incremento en el tejido fibroso de los espacios porta no es un índice de cirrosis⁶⁷ a menos que el esquema normal (del lobulillo) no se modifique (MOON).⁶⁴ Este último investigador así como los revisados por KARSNER parecen estar de acuerdo en que el proceso es netamente inflamatorio progresivo, mostrando eventuales grados de cicatrización.

Desde la época de LAENNEC, y a través de criterios tales como los de VAN HEUKELON, ACKERMANN, KRETZ, ROSSLE, FIESSINGER,⁶⁵ etc., y muchos otros, se discute aún en la actualidad⁴⁵ si en la cirrosis, la alteración es primaria en la célula hepática o en el conectivo. El criterio clásico de la escuela francesa apoya el primer punto de vista (FIESSINGER, R. NOEL, J. MARTIN,⁶⁶ GUY ALBOT) oponiéndose a él los de la escuela alemana, quienes (ROSSLE principalmente) afirman que el proceso es una hepatitis con reacción intersticial, o sea una enfermedad del mesénquima hepático. Los modernos puntos de vista franceses, en apoyo de la alteración epitelial primaria se apoyan sobre todo en el estudio del condrioma en el curso de las hepatitis crónicas sosteniendo que en la génesis de la cirrosis, el compromiso del elemento noble es siempre primitivo; MEEREMAN y PROUST parecen demostrar esto último experimentalmente mediante inducción hacia la cirrosis por tóxicos como el fósforo y la toxina tuberculosa.⁴⁵ G. Roussy dice al respecto: "no veo por qué ciertos agentes provocadores de la cirrosis no pueden estimular paralela y simultáneamente a uno y otro de los elementos de la glándula hepática: al estroma y a la célula".

Mucho de la culpa en estas diferentes interpretaciones la tienen las defectuosas técnicas empleadas en el estudio, así, GYE y PURDY obtuvieron cirrosis a punto de partida intersticial puramente con inyecciones de sílice coloidal, lo mismo que otro investigador, FEHUILLE, mediante "shocks" peptónicos.

La escuela angloamericana (MAC CALLUM, MAC INDOE) conceden atención a la lesión primitiva del parénquima, pero, según ellos, el factor esencial sería el estado de la *circulación* intrahepática. Cuando ocurren pérdidas parenquimales en las lesiones hepáticas, la insuficiente circulación portal se opone a la regeneración epitelial. Según EPPINGER⁶⁵ "los animales dotados de una circulación portal normal, pueden aumentar considerablemente la resistencia del hígado frente a las sustancias tóxicas, de lo cual depende quizá también el grado de su capacidad rege-

neradora"; se explicaría así la defectuosa reparación en los hígados con cirrosis latente y mala circulación sanguínea. En la clínica, los sujetos portadores de esta eventualidad, se descompensan con mucha facilidad.

Tanto por la observación anatomopatológica como por las pruebas experimentales las opiniones de los distintos autores convergen en reconocer que la destrucción de la estructura normal del parénquima es lo primario y capital en las cirrosis. Estos procesos de destrucción y regeneración focal y recidivante del parénquima se acompañan de periodos de reacción conjuntiva, ocasionando al final, profunda modificación en la estructura normal del hígado y de sus condiciones circulatorias. Según ASCHOFF⁸ los factores de origen que determinan esta alteración parenquimal pueden ser: a) trastornos metabólicos primitivos que produzcan muerte celular; b) trastornos circulatorios primitivos que sólo de un modo indirecto conduzcan a los mismos resultados, o c) de un proceso inflamatorio primitivo principalmente de naturaleza alterativa con lesión directa de las células hepáticas mientras que las lesiones exudativo-proliferativas desarrolladas sobre todo en el tejido intersticial, apenas llega a adquirir un relieve especial. Ambos componentes del tejido hepático pueden sufrir a la vez, pero quedando siempre la lesión parenquimal primaria de la cual depende el desarrollo de la cirrosis". La noxa debería actuar por largo tiempo para producir las lesiones cirróticas. Los estudios de PEARCE en Norteamérica, señalan estos hechos como válidos.

La naturaleza de dicha noxa, lógico es suponer, es de lo más variable ya que el hígado, órgano fundamental intermediario del metabolismo, está sujeto a influjos de la más variada índole.

Sin poder afirmar que se conoce con exactitud el mecanismo patogénico de las cirrosis, tenemos que reconocer que existe siempre injuria parenquimal con mayor o menor incremento en la respuesta del tejido conectivo, y del poder reparador de la célula hepática.

b) *Determinación del tipo histológico de cirrosis que sigue a los procesos carenciales.*—En nuestras observaciones de casos de pelagra, hemos encontrado una serie de hechos bastante comunes en todos los casos de cirrosis y en general también comunes a todos aquellos procesos no específicamente considerados como cirróticos pero que se caracterizan por reacción proliferan-

te del conectivo (fibrosis), infiltración celular y neoformación de canalículos biliares, así, por vía de comparación presentamos estos mismos hallazgos histológicos en casos de ictericias obstructivas (casos Nos. 6 y 13) que presentan iguales manifestaciones reaccionales.

Tocante al tipo de cirrosis que podría adaptarse nuestro caso N° 4, hallamos una seria dificultad debido al hecho de que no hay en la actualidad base suficiente para identificar histológicamente un proceso hepático como de tal o cual naturaleza por el hecho del predominio de uno de sus componentes estructurales.

Tampoco la relación diagnóstica anatomopatológica con la clínica es de fiar, así, por ejemplo, URTEAGA B.⁴⁶ en una lista de 26 casos con diagnóstico anatómico de cirrosis atrófica de Laennec, sólo concuerda con el diagnóstico clínico correcto en 12; el resto ofrecía otra interpretación clínica previa sin dar importancia principal al proceso que avanzada o inicialmente tenía lugar en el hígado.

Las numerosas técnicas de coloración empleadas en nuestro estudio, directa o indirectamente, han coloreado la mayor parte de los elementos estructurales del órgano, principalmente las fibras conjuntivas. Después de una empeñosa observación con los distintos métodos, no estamos en condiciones de asegurar con firmeza el tipo histopatológico a que pertenecen los diferentes casos expuestos, por el aspecto aislado con carácter de predominio que presente cualquiera de sus elementos, llámesele fibra elástica, reticular, neovaso, neoconductillo biliar o infiltración celular.

Mientras no se tengan datos de estudios experimentales sistemáticos, sobre bases evolutivas de un proceso, sería aventurado en la actualidad decir que las entidades de tipo anatomoclínico agrupadas dentro del término de "carenciales" evolucionan hacia un tipo fijo de proceso reaccional hepático. Las observaciones de GILLMAN y GILLMAN, al parecer, tocaron este punto tal vez muy superficialmente al interpretar como cosa establecida la secuencia pelagra-cirrosis de Laennec. A nuestro modo de ver, existirían casos de pelagra que no tienen por qué evolucionar hacia la cirrosis portal atrófica, dependiendo su detención de la adecuada y precoz instalación de un régimen terapéutico racional o de la eliminación de toda posible noxa.

Que los casos de adiposis por carencia determinen fibrosis, es un hecho de observación experimental bastante reciente, para sólo citar los trabajos de CONNOR, CHAIKOFF, GYORGY-GOLDBLATT

y RICH y HAMILTON ya mencionados anteriormente. La fibrosis en estos casos representa una manifestación secundaria, cicatricial⁴⁶ y no primitiva.

La tesis de la hepatitis intersticial primaria no estaría de acuerdo con lo expuesto. Que en las cirrosis denominadas como "verdaderas" por quienes siguen la escuela de ROSSLE, consideren a la fibra elástica como elemento fundamental y primario, harían bien en tener en cuenta la antigüedad del proceso, pues, como será discutido en el próximo capítulo la aparición de un tipo de fibra no depende de la calidad de un estímulo sino del tiempo de evolución del proceso reaccional.

CUADRO Nº 3
METODOS DE COLORACION

C Nº	S	A	B	H E	S I	P F	V G	M	P	S	W	C C	O	W	G	V	Nº L	F	Nº F
5	F	—	+	2	—	—	2	1	2		2					1	10	1	13
6	M	—	+	4			2		2		1					1	10	1	14
7	F		+	1			1		1		1						4	1	15
8	F		+	1					1		1						3	1	16
9		+		3			2	2	3		4	4-4				1	23	2	18
10		+		1			2		1	3	4	2-2	1	1		1	21	2	19-20
11		+		1			1		2		2	2-2	1			1	12	1	21
12		+		3			1		2	1		2-3				1	14	1	22
13			+						1								1	1	23
14	Normal			1			1		1	1	1					2	7	1	24

CUADRO N° 4

C N°	S	A	B	Adip.	Fib.	F. Ret.	F. El.	P F	I P	N	Reg. Par.	Neo Con.	Neo Vas.	Diagnóst. Clínico
5	F	-	+	-	++++	+	-	-	+++	-	++	++	-	Cirrosis
6	M	-	+	-	++++	+	+	-	+++	-	+++	+++	-	Ictericia Obstruc.
7	F		+	-	++	+			+	-	++	+	-	Cirrosis
8	F		+	-	++	++			+	-	++	+	-	Cirrosis
9	M		+	-	++	++	+	+++	+	-	+	+	-	Cirros. + Hemacr.
10	M		+		+++	+	++	-	+	-	+	++	+	Cirr. Por.
11	M		+		+++	++	+	-	++	-	+	+	-	Cirr. Bil.
12	M		+		+++	++	+	-	+++	+	+	+	-	Pseudo Cirr. Bil.
13	F		+		+++									Ict. obs. quiste p.
14	M	Control Morgue												Normal.

(Véase significado de abreviaturas en los cuadros anteriores).

VI. REACCIÓN TISULAR A LA NOXA

Caso N° 5.—E. V., 52 años. (Biopsia quirúrgica). Con pronunciados antecedentes alcohólicos. Ingresó al servicio con epistaxis, entero rragias, ascitis, edema de los maleolos, tinte subictérico de piel y conjuntivas, lengua roja, seca. Palidez. La palpación descubre una pseudotumoración en el hipocondrio derecho. Se hace el diagnóstico de neoplasia.

Exámenes auxiliares y de laboratorio: Reacción de Hanger. ++++ Orocoloidal +++ (a las 24 horas). Timol. +++— Bilirrubina indirecta 4.66 mrg. %. B. Total: 9.05. Porcentaje de Protrombina (Viper-Venom) 12.4%.

Sometida a la prueba de biopsia hepática por el método quirúrgico. Se descubre una típica cirrosis de Laenec.

Descripción de las alteraciones histológicas del hígado: Las coloraciones para conjuntivo, en especial la de Mallory, revelan un proceso de tipo cirrótico, adoptando el aspecto de la cirrosis portal, con formación de nódulos parenquimales, formación de canículos biliares y moderada infiltración portal. Las coloraciones específicas pusieron en evidencia un aumento de las fibras de reticulina en los espacios portales y más discretamente entre las trabéculas hepáticas. Las fibras elásticas, coloreadas por el proceder de Gallego, se presentaron ligeramente hiperplasia-

das en la cápsula y en los alrededores de los vasos portales, sin revelar intromisión al territorio lobulillar. (Fotografía N° 13).

Caso N° 6.—F. U., de servicio particular, presenta un proceso clínicamente calificado como ictericia obstructiva. (Biopsia quirúrgica).

Descripción de las alteraciones histológicas: Resección fibrótica intensa adoptando tendencia al tipo nodular, invasor, con gran regeneración parenquimal y notable proliferación de conductillos biliares particularmente los de tipo pequeño. Se observó una zona neta de infiltración linfocitaria entre la neoformación canalicular y las zonas parenquimales regeneradas. Las coloraciones especiales para fibras, solo demostraron un moderado incremento de las fibras reticulares como también de las elásticas, siempre circunscritas a la cápsula y a los territorios portales, donde se las vió activas siguiendo a veces algunas bandas perilobulillares. (Fotografía N° 14).

Caso N° 7.—C. B. (Biopsia quirúrgica). Identificada clínicamente como un caso de cirrosis portal.

Descripción de las alteraciones histológicas: En cuatro láminas suministradas, correspondientes a este caso, solamente tuvimos oportunidad de colorearlas con Hematoxilina-eosina, Van Gieson, Pollack y Wilder. Los hallazgos histológicos fueron los siguientes: Fibrosis en grado menor que en los anteriores; la mayor parte del tejido daba apariencia de estar conservado anotándose pocos signos de regeneración parenquimal; más bien, escasos canaliculos biliares neoformados. El método para las fibras reticulares, reveló prácticamente un estado muy próximo al normal, solo de trecho en trecho presentaba "nidos reticulares" a manera de puentes entre las trabéculas. En general, la hiperplasia conectiva era discreta. Mas bien, la infiltración linfocitaria se consideró como moderada. Foto N° 15.

Caso N° 8.—R. R., (biopsia por punción). Como únicos antecedentes clínicos de cirrosis, se nos dió tres láminas en las que tuvimos oportunidad de comprobar el valor de los métodos de coloración aplicables a estos casos. El campo microscópico era largo y muy reducido en ancho; no obstante, anotemos con la coloración tricrómica de Pollack, un aumento de las fibras colágenas constituyendo un verdadero estado de fibrosis perilobulillar, en la que observamos pronunciada infiltración linfocitaria, desarrollo de neovasos, tendencia a la regeneración nodular del parénquima y relativa ausencia de la proliferación canalicular. Las fibras reticulares se mostraron hiperplasiadas, desprendiéndose de las zonas de fibrosis y avanzando, a veces seguidas por algunos capilares, dentro del parénquima. (Fotografía N° 16).

Caso N° 9.—(Autopsia). Mestizo, de 51 años. Tiempo de enfermedad: 3 meses.

Antecedentes clínicos: cuadro de anasarca pronunciada y aspecto dermatológico correspondiente a carencia de tipo *pelagroide*. Fiebre. Bronquitis crónica agredada. Muere por bronconeumonía aguda.

Datos de la autopsia: Hígado de 400 grs. caracterizado por una cirrosis tipo Laennec con un color rojo amarillento. Pulmón: congestión neumónica derecha, en fase de consolidación. Nefroangioesclerosis renal.

Corazón: cardioesclerosis, arterioesclerosis. Adenoma prostático.

Numeración y fórmula: 4'000.000 hematíes, 12.000 leucocitos.

Diagnóstico clínico: hemocromatosis.

Descripción de las alteraciones histológicas: Con la hematoxilina-eosina y las coloraciones para el conjuntivo, se aprecia de primera intención el proceso cirrótico

de tipo portal, pero respetando el gran medida la primitiva disposición de los lobulillos.

En las mismas áreas cirróticas, los focos de infiltración linfocitaria son muy pronunciados. Destaca, con la mayor parte de las coloraciones, una manifiesta invasión en las células parenquimales de masas pigmentarias de diverso tamaño que, a mayor aumento, se las ve teñidas de verde amarillento, tomando como positiva la reacción del Azul de Prusia. Se trata, pues, a no dudar, de pigmentos férricos. Con lente de inmersión ha podido observarse en el contorno de las paredes sinusoidales, otra clase de pigmentación finísima, granular, de distinta coloración, celeste, ocupando algunas de las áreas del tejido hepático bien conservadas y sin aparente relación con el anterior pigmento. Con la coloración de Pollack las masas pigmentarias tomaban un bello color oliva. La distribución del mismo era enteramente difusa sin poder decir que estaba circunscrita a la parte periférica del lobulillo o a sus zonas centrales. El estudio de las masas pigmentarias a la inmersión, presentaba ciertas características: de diferente tamaño, a veces aglutinadas en torno al núcleo, muchas de ellas de mayor tamaño que aquel, de contorno brillante. En algunas ocasiones ocupaba todo el protoplasma. Muy raramente vistas en los espacios portales. Completamente ausente de las zonas de infiltración linfocítica. Su asiento dentro de las células, preferentemente en el polo biliar.

A pesar de la intensa pigmentación del parénquima, éste no presentaba anomalías celulares ostensibles, salvo el hallazgo esporádico de núcleos gigantes en células regeneradas, vecinas a la periferia del lobulillo. En conjunto se vió hiperplasia y aumento de las mitosis de las células de Kupffer. Con el método del carbonato de plata el contraste se hizo mucho más notorio. La misma técnica sirvió para apreciar, junto con el método de Wilder, el desarrollo reticular en este caso, pudiendo considerársele como moderado en el interior del lobulillo, pero activa en el contorno de los vasos portales y en las zonas de fibrosis.

Las fibras elásticas teñidas por el método de Gallego, revelaron moderada hiperplasia en la zona capsular y en la periferia de los vasos portales. (Fotog. Nos. 17 y 18).

Caso N° 10.—(Autopsia). Enfermo que presenta los siguientes síntomas: decaimiento, adelgazamiento, epistaxis, gingivorragias diarias, dolor cólico referido al epigastrio, náusea, posteriormente hematemesis a repetición: erupción de tipo alérgico.

Al examen clínico: abdomen distendido con circulación colateral; bazo aumentado de tamaño, hígado id.

Exámenes auxiliares: anemia secundaria y leucocitosis. Proteínas totales en sangre: 4.92. Orina: urobilinina. + + + +

Pruebas funcionales de hígado: oro coloidal. + + + + Cefalina colesterol. + + + + Timol. + + + Takata-Ara. + + + + Billirrubina en sangre total: 0.30.

Kahn y Mazzini. + +

Diagnóstico clínico: cirrosis tipo Laennec.

Descripción de las alteraciones histológicas: Fué fácil distinguir en las preparaciones el típico aspecto nodular de las lesiones que produce la cirrosis portal de Laennec con todos sus atributos histológicos. Solamente haremos referencia a las observaciones hechas con las técnicas especiales.

El método de Wilder así como el del carbonato de plata en caliente revelaron un incremento de las fibras de reticulina en una gran parte de los lobulillos, cons-

tituyendo en algunos, verdaderos focos de reticulosis, como por ejemplo, en las vecindades de la cápsula. Muchas de las estrías cuyo curso podía seguirse nítidamente con la coloración argéntica, resultaron estrechas comunicaciones vasculares de tipo capilar con las zonas conectivas en especial de al cápsula. El conjuntivo subcapsular se ofrecía muy denso, destacándose numerosas redes fibrosas y fibrillas más finas que hacían su ingreso a los lobulillos próximos. Esa misma zona se correspondía con una intensa infiltración linfocitaria. Muchas venas centrolobulillares así como también las colectoras mostraban en su periferia una pronunciada reacción reticular. En numerosos espacios portales los vasos venosos parecían ser más grandes que de ordinario y las coloraciones argénticas descubrían en ellos envolturas exageradamente densas. La coloración específica de dichas fibras por el método de Gallego reveló la existencia de una *marcada hiperplasia elástica* en pleno espesor de las zonas fibróticas que las técnicas argénticas habían coloreado por igual; asimismo, fué dable comprobar el notable desarrollo de dichas fibras elásticas en el contorno de los vasos especialmente venosos.

Sin embargo, no comprobamos la intromisión elástica entre las trabéculas epiteliales ni su desarrollo en el contorno centrolobulillar.

También pudimos apreciar por contraste, un avanzado estado de adiposis celular que ocupaba buena parte del parénquima. (Fotog. Nos. 19 y 20).

Caso N° 11.—(Autopsia) N. N., de 34 años, mestizo. Antecedentes: hace dos años, abdomen voluminoso; en 1946, noviembre, se tomó una radiografía de intestino con signos negativos. Desde entonces sigue con el vientre abultado notándose el bazo aumentado de tamaño.

Al examen clínico: enfermo adelgazado, con esplenomegalia, hígado chico, ascitis. Presenta hematemesis y melena a repetición. En 1947 fué esplenomectizado.

Fallece por hemorragia interna.

El cuadro hemático y el anatómopatológico hacen compatible el proceso con una enfermedad de Banti.

A la autopsia: hígado con cirrosis tipo Laennec.

Exámenes auxiliares: sangre: anemia normocítica hipocrómica, con neutropenia. Leucopenia. Kahn positivo.

Descripción de las alteraciones histológicas: En este caso también hecho las coloraciones especiales para la identificación del tipo de fibras conjuntivas. Las coloraciones de Wilder como las argénticas de Río Hortega revelan un sorprendente desarrollo de las fibras de reticulina no sólo en los espacios perilobulillares sino también en los intertrabeculares constituyendo una franca manifestación *reticulósica*. Se corresponde este hecho con una ampliación de los sinusoides hepáticos, un aumento en la regeneración de las células parenquimatosas, y un grado de fibrosis que, en comparación con el caso precedente, puede considerarse como de menor grado. Las fibras elásticas teñidas por los métodos de la Orceína y el de Gallego, no estaban manifestadamente incrementadas quedando reducidas a la cápsula y a los espacios perilobulillares. No se observaron focos de necrosis y la infiltración linfocitaria, también de menor grado. Se vió activa la formación de canalículos biliares en algunos sectores. En conjunto, este caso da la apariencia de un tejido con un desarrollo regenerativo total, pues, a excepción de las fibras elásticas relativamente escasas, todos los elementos histológicos habían adquirido un notable desarrollo. (Fotog. N° 21).

Caso N° 12.—A. P., 36 años, empleado. Antecedentes de ictericia. Ingresó al hospital con dolor epigástrico, con melenas, vómitos, aumento de tinte amarillento en las conjuntivas.

Al examen clínico: pálido, ligeramente icterico. Abdomen: hígado palpable, liso, indoloro, de consistencia aumentada. En el epigastrio se palpa una tumoración mal delimitada. Bazo palpable.

Exámenes auxiliares: anemia marcada, con leucocitosis. Bilirrubina en sangre: directa 5.15 milig. % Indirecta 0.71 mgr.; total 5.86.

Orina: en el sedimento buena cantidad de leucocitos antes de su fallecimiento

Orina: en el sedimento buena cantidad de leucocitos.

Evoluciona bruscamente en forma desfavorable; poco antes de su fallecimiento presentó copiosa hematemesis.

Diagnóstico clínico: Cirrosis biliar. Litiasis.

Descripción de las alteraciones histológicas: Con las coloraciones tricrómicas así como las de Van Gieson y Hematoxilina se nota a primera vista un marcado incremento en el tejido fibroso portal circunscribiendo grandes nódulos parenquimales en cuyos bordes se nota la afluencia de enormes agrupaciones linfocitarias. La infiltración de células de este tipo es también hecho sobresaliente en las preparaciones, notándosele tanto por fuera de los grandes vasos como inmediatamente en torno de los conductos biliares dándoles un aspecto colangítico. En muchas oportunidades hemos visto a estos conductos biliares mayores con epitelio necrosado y masas intra-caniculares les daban cierta similitud en los trombos vasculares.

Las coloraciones argénticas revelaron igualmente una hiperplasia difusa del retículo, bien puesta en claro por el método del carbonato de plata en caliente. No se advirtió mayor incremento en el desarrollo de canaliculos biliares.

La aplicación de métodos para fibras elásticas (Gallego-Orceina) tampoco revelaron hiperplasia de este elemento quedando dentro de límites normales. (Fotog. N° 22).

Caso N° 13.—N. N. (Biopsia quirúrgica). Enferma con antecedentes clínicos de ictericia progresiva de carácter obstructivo. El examen hecho en la sala reveló tumoración palpable por fuera de la masa del hígado, también accesible a la palpación ocupando la zona epigástrica principalmente; además, se encontró hazo agrandado. Entre dicha tumoración y la pared del abdomen, a la percusión, sonoridad que parecía corresponder al colon. Radiografía de duodeno con imagen de desplazamiento y signos de compresión directa. Se hace el diagnóstico de quiste de la cabeza del páncreas. Sometida a intervención quirúrgica, se corroboró el diagnóstico, extrayéndose para el examen un trozo periférico del hígado y fragmentos de la membrana del quiste.

Evolución: en los días siguientes, completamente desfavorable.

Alteraciones histológicas: En una lámina cedida para la identificación de los procesos alterativos encontramos que la cápsula del órgano había engrosado a expensas de los elementos fibrosos, los mismos que se manifestaban con una franca tendencia hiperplásica. (Véase fotografía N° 23). Puede observarse el engrosamiento del conectivo perilobulillar, la circunscripción fibrótica hacia el tipo nodular y la notable dilatación vascular. Estos fenómenos se acompañan de cambios regresivos en el parénquima que tomó aspecto degenerado en muchos sitios con zonas de

necrosis, en una cuya periferia se acentúan los cambios fibróticos. Existencia de pequeños trombos biliares.

Caso N° 14.—Tomado como pieza de control histológico normal, el caso fué obtenido en la Morgue de Policía después de dilatada espera. Se trata del hígado de un niño de 6 años, bien constituido, fallecido súbitamente a causa de un accidente que le produjo graves contusiones cráneo-encefálicas. Se extrajo, poco después de producido el deceso, un trozo del órgano en el que se aplicaron convenientemente la mayor parte de los métodos de coloración para su correcta comprobación. El tejido hepático exhibía el consiguiente aspecto histológico normal en todos sus elementos. Con la técnica de Wilder para reticulina comprobamos tal vez un leve aumento de dichas fibras, en forma homogénea, con respecto a hígados de adultos observados en otra parte. Demás está decir que todos los elementos celulares exhibían una disposición y frescura tal que nos dió suficiente razón para considerar el caso como modelo. (Fotog. N° 24).

VII. COMENTARIO SOBRE EL DESARROLLO DE LAS FIBRAS CONJUNTIVAS EN LOS CASOS PRESENTES

A través de las observaciones hechas, es indudable que diferentes agentes de agresión excitan el desarrollo de las fibras conjuntivas. Aunque el proceso reaccional, de ninguna manera se reduce sólo a las fibras, son éstas las que dieron motivo a nuestra particular e insistente observación.

En muchas de las publicaciones consultadas para este trabajo, al ocuparse de las fibrosis en los diferentes procesos reactivos del hígado, lo hacen de un modo bastante superficial, sin individualizar el tipo de fibra. Este hecho tiene a nuestro modo de ver importancia capital para conocer, hasta cierto punto, el grado de desarrollo de dicho proceso. Generalmente se toca el asunto muy superficialmente porque no se dispone de adecuados métodos de estudio o porque no se conoce bien el verdadero aspecto que presentan las fibras conjuntivas. Lo primero, tratándose de observaciones puramente morfológicas, dependen de una serie de circunstancias que tengan previamente que asegurar la ulterior imagen microscópica, vale decir, buenos elementos de la técnica, desde el proceso de fijación hasta el de coloración. Ideal sería para nosotros hacer la observación comparativa por procedimientos biológicos tales como el cultivo de tejidos; mientras no dispongamos de tan valioso método auxiliar, habremos de quedar relegados a la condición de simples morfolo- gistas. Situados en este plano del estudio, hemos de recurrir no sólo a la observación pura y estática del hecho presente sino al proceso

mental de comparación que tiene como base la evolución histogénica; concretamente, la *regeneración tisular*.

Resumimos muy brevemente los caracteres normales correspondientes a cada una de las fibras conjuntivas.

Fibras colágenas.—1) Prescindiendo de los hechos muy conocidos accesibles en cualquier obra de histología normal, sólo agregamos aquí que hay la tendencia a considerar estas fibras, y a las otras, como estados físico-químicos particulares de las sustancias coloidales; 2) no es posible seguir las fibras hasta su terminación con los métodos ordinarios; 3) que están compuestas por finísimas fibrillas cuya leve condensación periférica constituye una delicada membrana, las fibrillas seguirían un curso independiente; 4) las fibras colágenas no tienen el mismo aspecto y composición en todas partes, pudiendo observarse en ellas diferencias de carácter físico y químico. Según ASHBURY, citado por MAXIMOW, las fibras colágenas estarían compuestas por haces paralelos de largas cadenas de polipéptidos.

Fibras reticulares.—Su diferencia es menos perceptible en el tejido laxo, pero se le encuentran numerosas en los órganos glandulares como el hígado, las glándulas endocrinas, el páncreas, etc., y de modo especial en los órganos linfoides. Su resistencia a la digestión por los jugos gástrico e intestinal se debería según SCHAEFER al hecho de estar protegidas por membranas diferentes a las que posee el colágeno. Por lo general se presentan con profusas anastomosis. Los hechos de su comportamiento frente a las coloraciones son interesantes: aunque los métodos argénticos no son específicos íntegramente en ellas, las ponen por lo general en evidencia con absoluta corrección; con los métodos ordinarios de Van Gieson y Mallory, y los tricrómicos de Pollack y Shorr las hemos visto teñirse en muchas oportunidades, en otras no; el hecho de su inconstante comportamiento frente a esas técnicas, más que diferencias en su naturaleza física parece corresponder a diferencias en el poder de penetración del colorante, por ejemplo, el método tricrómico de Masson no las ponía en evidencia, pero con la misma técnica, más refinada, observadas bajo lente de inmersión, autores franceses⁴⁵ las han visto con claridad. Nosotros las hemos teñido a veces en tonos diferentes con el método de Van Gieson; esta reacción al color puede identificarse con aquella parecida en el sis-

tema nervioso ante los métodos argénticos, por ejemplo, el de Cajal que tiñe de color amarillo claro las fibras nerviosas gruesas y en negro las finas.

En cuanto a su refringencia, se comportan también diferentemente, así, en el tejido linfoide ellas son birrefringentes mostrando monorrefringencia en otros órganos.

Según LEVI⁶⁹ existen fuertes indicios de identidad que hay entre las fibras colágenas y las reticulares: puesto que se ha encontrado indicios de vinculaciones frente a los colorantes, eso hace pensar que existiría también una identidad de sustancia. No todos están de acuerdo en que la reticulina sea de la misma naturaleza que el colágeno; el hecho de que tantos autores consideren a las fibras reticulares como precolágenas, se debería a la circunstancia de que, estando constituidas por la misma sustancia básica, la fibra reticular es muy fina para ser perceptible en los cortes coloreados, pero en cambio *se espesa en los estados patológicos*, haciéndose de esa manera coloreable por los elementos habituales del colágeno. En opinión de NAGEOTTE, los protoplasmas celulares al colorearse, enmascarían las pequeñas fibrillas que se adosan a su superficie.

En resumen: "reticulina" y "colágeno", si bien constituyen la misma sustancia, poseen condiciones físicas diferentes.

Para comprender los hechos más saltantes del tejido conectivo reticulado, resumimos los conceptos de LEVI en la forma siguiente:

El tejido conjuntivo reticulado.—Este elemento forma en los órganos una trama muy fina, de poca consistencia y prácticamente invisible, compuesta exclusivamente de fibrillas en enrejado. Una sustancia amorfa se interpone entre ellas; en condiciones patológicas puede aumentar mucho el número de fibrillas como suele ocurrir en los pases iniciales de la reparación tisular: su red se hace más apretada y la consistencia de sus elementos se incrementa.

Antiguamente sólo se tenía en cuenta el retículo de los órganos linfoides (bazo-ganglio). MALL puso de manifiesto las analogías que existen entre este estroma y las fibrillas del hígado.

En la actualidad, los conocimientos referentes al tejido reticular tienen todavía algunos puntos oscuros que constituyen materia de discusión: no todos los autores admiten que las fibrillas anastomosadas en red difieren sustancialmente de las

fibras colágenas. Otros dudan de que estén constituidos por una sustancia orgánica pre-existente en el organismo vivo. Algunos investigadores como SCHAEFER consideran al retículo de los órganos linfoides distinto al de las glándulas; en cambio para la escuela alemana de ASCHOFF, reúne en un solo sistema todas las fibrillas que se derivan de células con capacidad fagocitaria, a fines a los colorantes ácidos; en el adulto, la relación entre fibras y células sería menos estrecha.

El tejido reticulado no es patrimonio del sistema retículo endotelial de ASCHOFF ya que semejante estroma reticular se encuentra, como se ha dicho, en las glándulas exocrinas, en los músculos, revelables a veces con la técnica de Van Gieson modificada (MACKENHIE) y otros cuyas células carecen de la propiedad fagocitaria. Con este criterio, sería erróneo considerar como reticulado a todo tejido cuyas fibras formen redes.

Disposición de las fibras reticulares en el hígado.—De modo general, debe decirse que su retículo presenta analogías con las fibrillas de las glándulas y con las de los órganos linfoides: con las primeras, porque se adhieren muy íntimamente a la parte basal de las células glandulares demostrables por las técnicas argénticas (Fotog. N^o 15). Con los segundos, por las propiedades fagocitarias de las células que lo acompañan (de Kupffer), su afinidad por los colorantes vitales; éstas son las que forman la pared de los sinusoides aunque se discute si su posición es extra, pero o endosinusoidal. BIERL, citado por COWDRY⁷⁸ después de "marcar" las células de Kupffer con "trypan blue", estudió su reacción en transplantes autógenos, tales como grasa, cartilago y músculo concluye diciendo que dichas células pueden desprenderse, formar histocitos y subsecuentemente transformarse en fibroblastos. De la misma opinión participan HIGGINS y MURPHY, quienes, en una serie de estudios sobre la relación del hígado con el trauma, concluyen, que las células de Kupffer se alargan, retraen sus prolongaciones, se desprenden y se hacen histiocitos libres. Esas células emigran a espacios porta adyacentes y en el sitio de la lesión, ellas se transforman en células con las características del fibroblasto.

En el hígado, el estroma es más delicado que en los órganos linfoides; se colorea incompletamente con los métodos para la colágena. Es sólo con los métodos argénticos que puede suministrarlos una idea completa de su distribución; nosotros em-

pleando el método de WILDER y el de RÍO ORTEGA las hemos puesto en evidencia de modo constante y nítido.

El lobulillo hepático está recorrido por un complicado sistema de fibras anastomosadas que se extiende desde el conectivo portal hasta los vasos centrales del mismo. Las fibrillas, según MARESCH y CASTALDI, citados por LEVI, efectuando observaciones comparativas en vertebrados, distingúense en varias especies, atendiendo al curso que siguen y a sus relaciones con los capilares.

a) Gruesas fibras longitudinales, poco anastomosadas, reunidas en haces que se continúan con el conectivo portal; son adherentes al sinusoides del lobulillo; estas fibras se asemejan a las colágenas mucho más que otras. En los mamíferos están dispuestos radialmente de la periferia al eje denominándoseles fibras *radiales*.

b) Entre estas fibras, se extienden otras más finas, adherentes también al endotelio de los sinusoides: son las fibras *envolventes*.

c) Por último, otras redes constituidas por finísimas fibrillas, mejor revelables por el método del carbonato de plata en caliente, rodean los cordones hepáticos y unen entre sí los diferentes sistemas pericapilares; son las fibrillas de *enlace*. Estas últimas están muy desarrolladas en los mamíferos rodeando frecuentemente grupos celulares de pocos elementos. A veces se observan grupos de fibrillas que separan unas de otras las distintas células.

Con respecto a la naturaleza del colágeno en el hígado, aunque ella parece identificarse con las fibras reticulares, parece que la cantidad de fibras colágenas en órganos parenquimatosos como el hígado, es tanto mayor cuanto más grande es el cuerpo del animal, en tanto que el estroma reticular del mismo órgano así como el de los órganos linfoides posee caracteres sensiblemente constantes en todos los animales (CASTALDI). El colágeno crece mucho en edad tardía, mientras que el retículo, en condiciones normales, permanece constante puesto que en procesos patológicos, se ha visto al retículo transformarse en auténtico tejido colágeno (BARBACCI-GUY ALBOT). LEVI difiere de la última opinión diciendo que probablemente en los aludinos casos a patológicos así como en el desarrollo embrionario, los haces fibrosos gruesos se superponen al retículo, enmascarándolo.

Por último, existirían casos de metaplasia del tejido colágeno en reticular como el observado en nódulos leprosos, en antiguos fisifilomas o en cualquier inflamación crónica acompañada de infiltración linfocitaria: se forma un retículo en cuyas mallas quedan aprisionados los linfocitos, viéndose surgir una estructura que recuerda mucho con la del tejido linfoide normal.

Siendo el tejido reticular un atributo de órganos que tienen un intercambio material más activo, y teniendo en cuenta la íntima relación de sus fibrillas con las células específicas, es lógico pensar que este tejido interviene de un modo esencial en el metabolismo de los mencionados órganos; resulta sin embargo, difícil precisar de qué manera lo hace; tal vez, en virtud de la característica disposición reticular puedan retener en sus mallas los líquidos coloidales destinados a la nutrición de las células como las parenquimatosas. Por otra parte, su función mecánica de sostén hay que tener en cuenta; según LEVI, contribuiría a "mantener la forma propia de las células secretoras del modo más útil a la realización de la función específica".

Fibras elásticas.—Escasas en el tejido laxo, son muy raramente visibles en los tejidos de inflamación. Tiene caracteres propios que le dan cierta madurez sobre las anteriores: de aspecto siempre mucho más fino que las colágenas, brillantes, altamente refringentes, tienen una individualidad característica frente a las coloraciones.

Cuando se presentan en órganos eminentemente elásticos, adquieren una coloración amarillenta lo cual, como dice URTEAGA, probablemente sirvió a Laennec en su definición de cirrosis, cuando ésta se presenta en los estadios finales. Estarían constituidas por "elastina", que tendría vínculos de parentesco no muy próximos con la sustancia del colágeno; todo hace suponer que ambas fibras tengan un precursor celular común.

Es clásico considerarlas dispuestas de dos maneras: formando filamentos o redes anastomóticas, menos profusas que las reticulares o formando el espesor de las membranas elásticas de las arterias. La mayor parte de los autores está de acuerdo en que la tardía aparición de las fibras elásticas, representa en el embrión un elemento de madurez.

Origen de las fibras conjuntivas.—Como ha sido mencionado arriba, las primeras fibrillas conjuntivas que aparecen en

el embrión son de naturaleza reticular, presumiblemente a partir de los elementos del mesénquima vascular próximo. Son manifiestas afinidades con las fibras colágenas no así con las elásticas de aparición mucho más tardía.

Mc KINNEY, citado por MAXIMOW, ha demostrado por medio de cultivo de tejidos, el desarrollo de las fibras colágenas a partir de las reticulares, en el ganglio linfático del conejo, pero, tratándose de fibras elásticas, ignoramos si este hecho pueda ser reproducido en la actualidad.

Todas estas manifestaciones tienen una notable importancia práctica, pues su debida interpretación es de gran utilidad para la comprensión de una serie de fenómenos de índole biológica, aplicables a la patología. En nuestro concepto, el tejido conjuntivo tiene formidables potencialidades de recuperación y sus células conservan esta propiedad hasta las edades más avanzadas de la vida. Dichas células se hallan dispersas en todos los sectores del organismo donde se encuentre el tejido que llamamos reticular, o si se quiere mesenquimal. Aparte de ciertos trayectos en el aparato circulatorio, como en el bazo, el hígado, ganglios linfáticos, médula ósea, este tejido tiene particular importancia en los alrededores de los capilares sanguíneos, inclusive por supuesto, el de los sinusoides hepáticos. Si bien no todos sus elementos tienen las mismas propiedades fagocitarias, algunos de sus integrantes celulares toman parte en la neoformación de las fibras del conectivo. HUECK, MOSCHCOWITZ y otros, insisten en la importancia de la vascularización de dicha neoformación. Todos los brotes de tejido conjuntivo se realizan siempre a partir de áreas capilarizadas.

El desarrollo fisiológico de las fibras en los tejidos se reproduce en cierta manera en los procesos de regeneración patológica; este hecho es sustantivo para comprender las fases evolutivas de fenómenos tales como el de la cicatrización. Si tomamos este caso, estaremos, pues, en condiciones de sorprender histológicamente al proceso en cualquiera de sus fases: inicial, con activa vascularización y desarrollo granulomatoso; 2º en plena fase proliferante de sus fibras y 3º período terminal.

Tratándose de circunstancias análogas, podemos aplicar estos principios a la reacción del conjuntivo en los procesos destructivos del hígado, los cuales, por ley natural, excitan a la actividad siempre potencial y reparante del tejido conjuntivo. Adviértase que este no es el único elemento en la regeneración,

pues, los mismos atributos tienen las células epiteliales del órgano, como hemos visto, tratándose de los nódulos parenquimales y neocanalículos biliares.

Tenemos así que recordar el rol de la *angiogénesis* en las fases iniciales de la lesión hepática. Ha sido ya explicado que se produce primero un vivo desarrollo capilar constituido de acuerdo con las leyes de THOMA; la obliteración de los mismos conduce a sus componentes celulares de tipo mesenquimal embrionario a la formación de tejido reticular y colágeno, eventualmente esclerótico y fibrótico. De acuerdo con el principio embriogenético y la edad de sus integrantes, las fibras elásticas serían las últimas en hacer su aparición. Todo esto ocurre a través de una serie de estados intermedios cuyos exponentes celulares han tomado los más diversos nombres (histiocitos, clasmatocitos, poliblastos, etc.).

La esclerosis evolutiva viene a ser así el resultado de la transformación fibroblástica progresiva de las células comprendidas en el mencionado proceso de angiogénesis; eventualmente, el tejido que fué de granulación tipo primitivo vascular y reticular, se hace completamente fibroso. Con el tiempo, según MOSCOWITZ, "muchas de las estrías conjuntivas fibrosas del hígado se hacen elásticas".

En el curso de esta evolución, el hígado pasa de una fase de hipertrofia a otra de atrofia. En gran medida la fase hipertrófica está representada por el acúmulo adiposo que suele preceder al desarrollo fibroso o, como es el caso de las cirrosis intersticiales, existe un exagerado estímulo angiogenético y fibrilar. Obvio decir que, en llegando a las fases terminales atroficas, con establecimiento de elastosis, nada puede hacer pensar en recuperación funcional del órgano; ninguna terapéutica tendría por ello fundamento biológico.

De acuerdo con lo dicho, todos los procesos de fibrosis concurrentes en el hígado, son el resultado de las propiedades multipotenciales del mesénquima del adulto el cual conserva en gran medida sus propiedades embrionarias. Los exponentes celulares conjuntivos del proceso, adoptando diferentes nombres, representan varias fases del desarrollo del mesénquima primitivo, bajo la influencia de los más diversos estímulos.⁵⁴

Una de las potencialidades presentes en los casos de cirrosis es la actividad angiogenética, que al evolucionar por persistencia

del agente estímulo, llámesele noxa infecciosa, tóxica, etc., toma el camino evolutivo que acaba de explicarse.

VIII. CIRROSIS Y TRASTORNO DEL METABOLISMO PIGMENTARIO

Como ha sido expuesto, uno de nuestros casos de cirrosis se corresponde a un evidente trastorno del metabolismo pigmentario representado en el hígado por acúmulos granulosos intracelulares que reaccionan positivamente con el Azul de Prusia. La intensidad y grado de pigmentación sirven para calificar este proceso como de hemosiderosis, teniendo como único antecedente el dato diagnóstico de hemocromatosis.

Este punto, sumamente interesante, sólo nos ocupará brevemente, en vista de la escasez de datos clínicos y auxiliares obtenidos para este caso. Solamente se hará referencia al comportamiento de las fibras conjuntivas y a las manifestaciones reactivas de las células de Kupffer. La fotografía N° 17, muestra, aunque no muy nítidamente, la hiperplasia de las células fagocitarias. Los mayores aumentos revelan con precisión frecuentes imágenes de fagocitosis e incremento del número de células encargadas de esta labor. El tejido reticular, mostrándose activo y proliferante, denotaba seguramente participación en el proceso reaccional. El parénquima también intervenía en la actividad del cuadro, pues repetidamente advertimos la presencia de enormes células hepáticas con núcleos gigantes; activa mitosis celular, tanto entre las células epiteliales glandulares como en las de los sinusoides.

El conjunto ofrece el aspecto de un tejido en cuyo seno existe un evidente trastorno en el metabolismo de los pigmentos férricos además de una fibrosis acentuada.

GILLMAN y GILLMAN¹¹ por medio de estudios hechos con técnica de biopsia hepática, han demostrado que los trastornos pigmentarios del hígado, en particular aquellos identificables con la cirrosis de la hemocromatosis, constituye un hecho terminal de un largo proceso que tiene como raíz de origen enfermedades carenciales del tipo de la pelagra. Los mismos autores hacen una soberbia revisión de los conceptos clásicos de la enfermedad planteando puntos de vista realmente revolucionarios. Por ejemplo, se suponía que la hemocromatosis tenía un carácter familiar

hereditario, ocurriendo más bien que se trata de un hecho concomitante a algunas formas de desnutrición crónica. Las escasas referencias que establecen relación de dicha entidad con la pelagra, tuvieron antes carácter enteramente incidental sin sospecharse de su relación causal, que, al parecer, en la actualidad, lleva trazas de esclarecerse.

Las antiguas obras de patología tendían a considerar a todos los trastornos de la coloración en los órganos como de origen sanguíneo, dependiente de la desintegración de la hemoglobina en el organismo. Entre otras, es clásico hacer derivar la hemosiderina de aquel elemento de la sangre. Además, en la actualidad, mediante procedimientos histoquímicos, puede ponerse en evidencia componentes pigmentarios no visibles ordinariamente por los morfologistas con las técnicas ordinarias; tal es el caso del llamado "hierro enmascarado". Se alegaba que un aumento de los pigmentos férricos en los órganos de depósito eran precedidos por cuadros tales como las anemias hemolíticas; sucede a menudo que en los estadios finales de estas mismas entidades nosológicas, la cantidad de hemosiderina en el bazo y médula ósea a veces es sorprendentemente baja.⁶⁰

En los casos de hemocromatosis, la hemosiderina se encuentra no sólo englobada por las células del conjuntivo sino también presente en cantidades variables en las células epiteliales de los órganos glandulares como en nuestro caso, acompañándose de otro pigmento, libre de hierro que desde RECKLINHAUSEN se conoce con el nombre de hemofucsina.

Parece que la hipótesis de la destrucción sanguínea como fuente del hierro tisular es insuficiente. El factor aporte alimenticio tampoco es muy de tenerse en cuenta puesto que la mayor parte del hierro ingerido se expulsa con las heces y por medio de la orina aprovechándose sólo una mínima parte. Existen dos hechos todavía oscuros en el metabolismo del hierro: sus fuentes endógenas y sus combinaciones orgánicas. Todo hace suponer que el hierro reconoce, como origen, además de la hemoglobina, otras sustancias en el organismo (HUECK).

Las investigaciones de GILLMAN y GILLMAN los llevaron a afirmar que en el interior de las células de hígado con hemocromatosis ocurría un trastorno metabólico independiente de aquél que tuviera relación con destrucción sanguínea; el profundo trastorno intracelular tiene como uno de sus efectos una desorganización mitocondrial, responsable del acúmulo de hemosiderina,

hemofucsina y cobre. Como se comprende, puesto que acaba de decirse, el término mismo de los integrantes celulares debe ser cambiado; así lo hacen los investigadores sudafricanos ya mencionados, proponiendo los de "citosiderina" y "citolipocromo", respectivamente, los que, en unión de cobre constituyen los componentes esenciales de las mitocondrias citoplasmáticas de las células glandulares.

Tratándose de la cirrosis pigmentaria, existirían dos factores concurrentes al depósito de pigmento: a) un trastorno fundamental del metabolismo intracelular de la célula hepática; b) otro de índole circulatoria: según HUECK el desplazamiento de los vasos venosos procedentes de la porta, al no poder ingresar libremente a los lobulillos por el desarrollo fibroso, se ponen en contacto con dilatados vasos linfáticos a donde la sangre ingresa de un modo casi directo, ocurriendo la consiguiente destrucción de hematíes y el natural depósito de hemosiderina en el sistema retículo endotelial del organismo.

Este segundo mecanismo⁶ no explicaría satisfactoriamente el hecho de que en un buen número de cirrosis avanzadas, no se observan depósitos pigmentarios en el hígado.

Tal es, a nuestro modo de ver, aproximadamente la explicación que puede darse al desarrollo de la cirrosis pigmentaria aplicable a nuestro caso en estudio.

IX. REFLEXIONES SOBRE POSIBILIDADES TERAPEUTICAS

Después de haber realizado una breve revisión de algunas de las principales manifestaciones reactivas hepáticas en el curso de procesos carenciales, llegamos a la conclusión siguiente: todo intento terapéutico dirigido al hígado depende de las circunstancias histológicas presentes y de la capacidad funcional de las células hepáticas en el estado en que se encuentran. Como se ha dicho al principio, la única orientación diagnóstica precisa depende de los datos proporcionados por la combinación: biopsia-test funcional.

Muy recientemente, varios autores (ROSENAK,⁷⁰ GLASS,⁷¹ L. RARTER⁷² y otros,⁷³ han establecido que existe relación entre cirrosis hepática y deterioro de las glándulas sexuales. Ocurriría probablemente, una falla en la inactivación de los esteroides hormonales, particularmente los estrógenos, "encontrándose en la

sangre concentraciones anormales de estrógenos libres o biológicamente activos, obtenibles para la inducción de caño gonadal" (GLASS). Según este autor, la presencia incrementada de estrógenos no conjugados en la orina es un índice muy aproximado de la falla de la función hepática como ocurre invariablemente en casos de cirrosis avanzada. Esta moderna estimación del daño hepático puede ser un nuevo elemento de valor agregado a las pruebas biológicas de identificación en las afecciones hepatobiliares.

Referente al diagnóstico y tratamiento de dichas entidades nosológicas repetimos, tratándose de lesiones hepáticas, la terapéutica es muy distinta ante las diferentes imágenes histológicas. Por ejemplo, en el caso de la pelagra que nos ocupa: todo depende del grado de infiltración adiposa y estado de la fibrosis. Lógico será suponer que la grasa acumulada excesivamente en el órgano, por el hecho de su persistencia, puede resultar con el tiempo, noxa cirrótica; así trata de afirmar CONNOR en sus investigaciones sobre cirrosis alcohólica. El citado autor no explica satisfactoriamente el mecanismo de transición de un estado a otro, pero es indudable que dicho factor constituya a la larga un elemento estímulo a la fibrosis.

(A propósito de "cirrosis alcohólica" en opinión reiteradamente sostenida por R. BOLES,⁷⁴ sería conveniente desterrar para siempre término tan erróneo).

Tratándose de la pelagra, tal vez se ha sobreestimado el rol del ácido nicotínico, sin juzgarse que este importante elemento, de tanto valor en algunos casos compatibles con buen estado funcional hepático, resulta ser contraproducente en aquéllos que presentan adiposis marcada; su administración en grandes cantidades se hace, incluso, peligrosa o nada eficaz en modificar el cuadro histológico. Nuestras propias observaciones así lo confirman.

En los últimos años se ha despertado entusiasmo por los llamados agentes lipotrópicos en la terapéutica de las enfermedades hepáticas. En el capítulo IV hemos hecho una brevíssima síntesis de los conceptos actuales sobre su mecanismo. Está demostrado su eficiencia por la vía experimental y clínica de buen número de cuadros hepáticos del tipo de las cirrosis, en procesos como la enfermedad de Carrión³⁶ y en otros. Aplicado a las enfermedades carenciales, en nuestro modo de ver, resultan altamente eficaces en las fases agudas e iniciales de las mismas; tal

es el caso de la colina, metionina, extracto hepático y de la mucosa gástrica desecada en el tratamiento de la pelagra infantil.

De otro lado, existe la tendencia bien fundada de no considerar a los lipotrópicos con desmedido entusiasmo. Observaciones de PATEK, citado por URTEAGA N., las de LOWDRY, ASHBURN y SEBRØLL⁷⁵ y otros, afirman que, si bien los lipotrópicos mejoran el estado clínico general, en cambio no parecen tener un efecto favorable sobre el tejido fibroso. En una palabra, los lipotrópicos actuarían sobre el metabolismo graso, y al regularizarlo quizá eliminan una de las noxas fibrógenas en el hígado. Su persistencia conduce a la cirrosis con intensa fibrosis y elastosis como expresión final.

Todas las medidas terapéuticas que tiene como base los lipotrópicos serían de aplicación muy conveniente en los períodos oportunos. Es ahí cuando clínica, funcional e histológicamente se observa, si no curación, por lo menos detención del proceso y actividad reparadora del tejido hepático.

Conviene citar al respecto el indudable y fundamental factor dietético; el aporte de aminoácidos y vitaminas, cuya asociación refuerza sus efectos.⁷⁶ Las medidas dietéticas y específicas contenidas en el conocido tratamiento de PATEK para las cirrosis; la misma, modificada con buen éxito por L. MORRISON⁷⁷ y finalmente el concurso del ácido fólico¹⁸ y del propionato de testosterona.⁷⁰

En resumen: 1) Es imperioso en el tratamiento eliminar todo posible factor causal; 2) el reconocimiento del estado histológico y funcional del órgano, y 3) la aplicación de la medida terapéutica que mejor se adapte al estado reaccional presente del tejido hepático.

CONCLUSIONES

1º Se ha hecho el estudio histológico en trece casos de afecciones hepáticas de las cuales, cuatro corresponden a entidades clínicas de tipo pelagra; seis, a distintas clases de cirrosis; una perteneciente a un caso de hemocromatosis y dos a ictericias obstructivas. Se ha tomado como patrón normal el hígado de un niño de seis años fallecido accidentalmente.

2º El método de la biopsia hepática ha sido empleado en la mitad de los casos con una doble finalidad: a) juzgar el estado histológico del órgano, en función dinámica, verificando la estructura propia de sus componentes en el curso de la enferme-

dad; b) apreciar las limitaciones clínicas en relación con los hallazgos histopatológicos.

3º La investigación demandó el empleo de catorce métodos de coloración que sirvieron para realizar el estudio sistemático de los siguientes componentes tisulares: célula hepática, fibras reticulares, fibras colágenas, fibras elásticas, pequeñas formaciones vasculares, infiltración grasa y pigmentos férricos.

4º La observación de los casos con antecedentes de pelagra mediante el empleo del método de la biopsia y del estudio post-mortem, permiten afirmar lo siguiente: a) Que la adiposis hepática es un hecho constante en el síndrome. b) Que su grado y extensión no siempre están de acuerdo con las manifestaciones clínicas exteriores de la pelagra. c) Las lesiones no se corresponden claramente con las pruebas funcionales hepáticas. d) No obstante la aplicación de medidas terapéuticas ordinarias (empleo de ácido nicotínico, concentrados vitamínicos, etc.), el cuadro histológico evolucionó desfavorablemente.

5º Uno de los casos de pelagra, registrados por biopsia hepática, reveló la existencia de una cirrosis en plena actividad.

6º La fibrosis, la reticulosis, la infiltración linfocitaria portal, la neoformación de canaliculos biliares y la regeneración parenquimal, son hechos comunes en todos los casos observados.

7º Las manifestaciones reactivas del tejido conjuntivo, encontradas en el momento de la observación, se interpreta como la actualización de un fenómeno biológico sorprendido en una fase de su evolución.

8º El predominio de un grupo determinado de fibras conjuntivas, como una de las expresiones reactivas del órgano, es circunstancia que depende del tiempo de evolución del proceso.

9º Que dicha circunstancia condiciona el criterio diagnóstico, pronóstico y terapéutico de la afección hepática.

10º Los resultados del método de la biopsia hepática, sugieren el empleo de medidas terapéuticas enérgicas y precoces para la eliminación de todo estímulo anormal (adiposis, infección, tóxico, etc.), cuya persistencia determinaría, por el principio de la actividad permanente del mesénquima difuso, exagerada reacción de sus componentes, evolucionando sus elementos hacia formas irreversibles (fibro-elastosis).

11º La aplicación de los llamados agentes lipotrópicos tendría de este modo su oportuna y urgente intervención en los casos de adiposis de cualquier naturaleza. A su vez, reconocerían

su limitación en los procesos avanzados de esclerosis y elastosis hepática.

12º Ninguno de los casos de pelagra estudiados, presentaron alteración de los pigmentos férricos, en contraste con el caso de hemocromatosis ofrecido en este trabajo.

13º Se sugiere la conveniencia de la instalación de departamentos técnicos, con personal entrenado en la biopsia hepática, como elementos colaboradores de los centros de asistencia social y medio escolar.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—VALEGA J. F.: "La Pelagra o Enfermedad de Casal".—Tesis para doctorado. Lima, 1944.
- 2.—J. HARRIS: "Clinical Pellagra". Ed. Mosby Cº, 1941.
- 3.—EDDY W. and DALLDORF G.: "The Avitaminoses"; 3ª ed., 1945.
- 4.—MAC CARTY L.: "Histopathology of Skin Diseases".
- 5.—MOORE R. A.: "A Testbook of Pathology". Ed. Saunders.
- 6.—R. MOORE, SPIES and Z. COOPERS Arch. Derm. and Syphyl. 46, 1942.
- 7.—W. MAC CALLUM: "A testbook of Pathology". Ed. Saunders, 1940.
- 8.—L. ASCHOFF: "Tratado de Patología General". Ed. Labor, 1934.
- 9.—RIBBERT-STERNBERG: "Tratado de Patología General y Anatomía Patológica". Ed. Labor, 1939.
- 10.—H. KARSNER: "A testbook of Pathology". Ed. Lippincott, 1943.
- 11.—GILLMAN T. and GILLMAN J.: Arch. Path. 40. Oct. 1945.
- 12.—SPIES T., C. COOPER, M. BLANKHORNS J.A.M.A., 1938.
- 13.—SEBRELL W. in "The Vitamins", a Simposium. Am. Med. Ass., 1939.
- 14.—J. YOUNG: "Nutritional Deficiencies". Ed. Lippincott, 1943.
- 15.—SPIES T., VITTEK R., ASHE W.: J.A.M.A. 113: 461, 1939.
- 16.—GILLMAN J. AND GILLMAN T.: Arch. of Int. Med. 76. Nº 2, 1945.
- 17.—GILLMAN J. AND GILLMAN T.: J.A.M.A. 129: 12, 1945.
- 18.—Nutrition. Vol. VI. Nº 7, 204, 1947.
- 19.—RUFFIN J., SMITH D. Am. J.M. Sc.: 187: 512, 1934.
- 20.—Nutrition. Vol. 4, Nº 10, 1946.
- 21.—DUNCAN G.: "Diseases of Metabolism". Ed. Saunders, 1943.
- 22.—SYDENSTRICKER V. P. (En i).
- 23.—C. DELCADO MATA LLANA: "El problema de la avitaminosis en el Nor-orienté peruano". Tesis de Bach.
- 24.—M. KUCZYNSKI GODART: "La Vida en la Amazonia Peruana". 1934.
- 25.—H. SICERIST: "Civilización y Enfermedad". Ed. México, 1946.
- 26.—KARK S.: South African J. of Med. Sc. 8: 106, 1943.
- 27.—WILLIAMS C. en la "Terapéutica Clínica" de BECKMAN. Ed., 1946.
- 28.—TROWELL H. C. citado en (20).
- 29.—CECIL R.: "Textbook of Medicine". Ed. Saunders, 1947.

- 30.—MEAKINS: "Patología y clínicas Médicas". Tomo II, Ed. 1945.
- 31.—JIMENEZ DIAZ C.: "Lecciones de Patología Médica". Tomo III. 1941.
- 32.—KLEMPERER J. Y F.: "Tratado Completo de Clínica Moderna". 1938.
- 33.—SYDENSTRICKER V. P. Y COL. Am. J. M. Sc. 197: 755, 1939.
- 34.—HINSWORTH-GLYNN: Lancet, Vol. 1: 457, 1944.
- 35.—GYORCY P. AND GOLDBLATT H. J.: Exper. Med. 75: 355, 1942.
- 36.—ANCULO BAR J.: "Una sencilla serie de análisis en sangre para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades Hepato Biliares". Tesis de Bach.
- 37.—MALLORY F.: "Pathologic Technic". Ed. Saunders.
- 38.—CAJAL S. R. Y CASTRO DE F.: "Elementos de técnica microscópica del Sistema Nervioso". Ed. Madrid, 1933.
- 39.—ROMEIS: "Técnica Histológica".
- 40.—DEL RIO HORTEGA P.: "Manuscritos originales existentes en el Departamento de Patología del Hospital V. Larco Herrera".
- 41.—LANGERON: "Précis de Microscopie". Ed. Masson, París.
- 42.—HOFFBAUER F. Y WATSON C.: J. Lab. and Clin. Med. 30: 361, 1945.
- 43.—HOFFBAUER F.: J.A.M.A. 134: 666, 1947.
- 44.—WARREN SHIELDS: Arch. Path. 44. Dic., 1947.
- 45.—MEERSEMAN F. Y PROUST R.: "Recherchez Expérimentales sur les stadies histologiques initiaux des cirrhoses hépatiques". Ann. d'Anat. Path. 17: 236, 1947.
- 46.—URTEAGA O.: Archivos Peruanos de Pat. y Clinica 2: 3, 1948.
- 47.—HOUSSAY B.: "Fisiología Humana". Ed. El Ateneo. Bs. Aires, 1945.
- 48.—LANDOUZY-BERNARD: "Elements d'Anatomie et de Physiologie medicales". Ed. Masson, París.
- 49.—Endocrinología. Vol. 12, Abril 1946.
- 50.—MC HENRY Y GARVIN, citados en (47).
- 51.—CONNOR C. L.: Am. J. Path. 14: 347, 1938.
- 52.—CHAIKOFF C., CONNOR C. L., BISKIND: Am. J. Path. 14: 101, 1938.
- 53.—CHIAKOFF, CONNOR, ENTEMAN, EICHORN: Am. J. Path. 19: 9, 1943.
- 54.—MOSCHCOWITZ E.: Arch. Path. Vol. 45, N° 2, Febr. 1948.
- 55.—MAC MAHON H.: Am. J. Path. 7: 77, 1931.
- 56.—BCAVER-ROBERTSON: Am. J. Path. 7: 253, 1937.
- 57.—MAC MAHON H. Y MALLORY F. B.: Am. J. Path. 7: 312, 1931.
- 58.—ASHBURN Y COL.: Am. J. Path. 13: 159, 1947.
- 59.—ASHWORTH C., REID H.: Am. J. Path. 23: 269, 1947.
- 60.—HUECK W.: "Patología Morfológica". Ed. Labor, 1944.
- 61.—OCLIVIE R.: "Pathologic Histology". Ed. W. Willkins. 1943.
- 62.—BOYD WILLIAM: "Pathology of Internal Diseases". Ed. Lea-Febiger, 1943.
- 63.—KARSNER H.: Am. J. of Clin. Path. 13: 569, 1943.
- 64.—MOON H.: Arch. Path. 13: 691, 1932.
- a).—MOON H.: Arch. Path. 18: 381, 1934.
- 65.—EPPINGER H.: "Enfermedades del Hígado". Ed. Labor, 1940.
- 66.—ROUSSY G., LEROUX R. Y OBERLING CH.: "Précis d'Anatomie Pathologique". Ed. Masson, París, 1933.
- 67.—LICHTMAN S.: "Diseases of the Liver", Gallblader and Bile Ducts. Ed. Lea-Febiger, 1942.

- 68.—MAXIMOW A., BLOOM W.: "A testbook of Histology". Saunders 1944.
- 69.—LEVI G.: "Tratado de Histología". Ed. Labor.
- 70.—ROSENAK B., MOOSER P., KILGORE J.: Notas Médicas. Vol. XI, N° 10.
- 71.—GLASS S.: J.A.M.A. 134: 673, 1947.
- 72.—LELLAND J. RATHER: Year Book of Pathology and Clinical Pathology, 1947.
- 73.—WEICHELBAUM-KYRLE (citados en (65)).
- 74.—BOLES R.: J.A.M.A. 134: 670, 1947.
- 75.—LOWDRY J., ASHBURN L., SEBRELL W.: Endocrinología, Vol. 12, N° 3, 1946.
- 76.—J.A.M.A. 137: 386 (editorial) 1948, (mayo).
- 77.—J.A.M.A. 134: 670, 1942.
- 78.—COWDRY E. V.: Special Citology. 3ª ed. N. York.