

TRABAJO DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

DIRECTOR: PROF. PEDRO WEISS

DISCUSION SOBRE LA PATOGENIA DE ALGUNOS TIPOS DE ICTERIA, CON ESPECIAL REFERENCIA A LA ICTERIA HEMOLITICA Y A LA ENFERMEDAD DE MONGE

POR OSCAR URTEAGA BALLÓN

“No hay icteria sin hígado”
Minkowski y Naunyn.

Antes de entrar en la materia de nuestro tema, creemos conveniente realizar una breve síntesis sobre los conocimientos clásicos en relación con los diferentes tipos de icteria.

Dos problemas capitales están al parecer perfectamente resueltos : en primer lugar, la génesis de la bilirrubina a nivel del Sistema Reticulo Endotelio; y en segundo lugar, que la única vía de excreción de la bilirrubina es por la célula hepática.

Clásicamente con el Prof. Aschoff, se clasifican las icterias en tres grupos:

1) Icterias Obstructivas, en las cuales la bilirrubina separada de las proteínas por la célula hepática, es excretada hacia el canalículo biliar, que por encontrarse obstruido permite su derivación por vía linfática hacia el torrente circulatorio. La reacción de van den Bergh es de tipo “directo”.

2) Icterias Hepato-celulares, en las cuales existe lesión de las células hepáticas en tal magnitud que no permite la ex-

creción total de la bilirrubina originada en el S.R.E., condicionando su incremento en la circulación general. La bilirrubina en este tipo de icteria no ha pasado por las células hepáticas; se encuentra adsorbida por las proteínas, dando la reacción de van den Bergh de tipo "indirecto".

3) Icterias Hemolíticas, también llamadas extrahepáticas, en las cuales la excesiva destrucción sanguínea traería como consecuencia una sobreproducción de bilirrubina, en cantidades superiores al poder excretor del hígado, instalándose un cuadro de hiperbilirrubinemia que daría la reacción de Van den Bergh "indirecta".

Durante muchos años, diferentes autores han opinado que la tesis de una sobreproducción de bilirrubina no es suficiente para explicar la hiperbilirrubinemia en la Icteria Hemolítica, y agregan que debe existir un cierto compromiso del poder excretor de la célula hepática; sin embargo ninguno de ellos presenta pruebas sobre el particular. Además, está demostrado que en esta enfermedad, el hígado acusa normalidad ante las diferentes pruebas funcionales, así como en los estudios histopatológicos.

En la bartonellosis humana, (1) así como en la experimental, (2), (3) y (4) es posible observar grandes pérdidas globulares sin aumento de la bilirrubina. Knutti y Hawkins (5) observaron un incremento de los pigmentos biliares, coincidiendo con la acentuación de la anemia, en perros portadores de fistula biliar, infectados con Bartonella Canis; lo cual nos indicaría que cuando la célula hepática es normal, la simple sobreproducción de bilirrubina, no es causa suficiente para determinar un cuadro de icteria. Los depósitos de hierro señalan que dicha hemoglobina fué desintegrada por el Sistema Reticulo Endotelial.

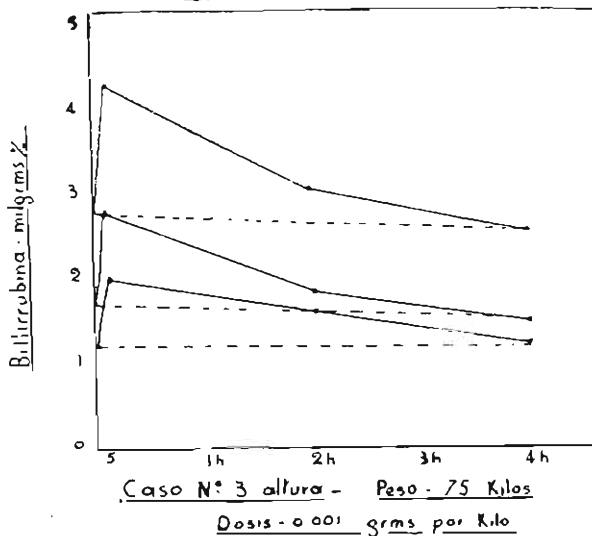
En el Departamento hemos tratado de producir en perros, icterias por hemolisis, (trabajos inéditos). En los casos estudiados, se han realizado hemolisis por medio de inyecciones endovenosas de ácido acético diluído, consiguiéndose en pocas horas desglobulizaciones que fluctuaban entre 2 y 4 millones de hematíes; el suero, en el curso del experimento, estaba intensamente rojo a causa de la elevada concentración de hemoglobina. En ninguno de los casos conseguimos incremen-

tar la cifra de bilirrubina en la sangre, apesar de que horas después, el suero presentaba su color normal. La biopsia del hígado permitió observar que las células hepáticas se hallaban normales, y las células de Kupffer cargadas de hemosiderina. La biopsia del riñón reveló caracteres normales; no existían cilindros de hemoglobina, tampoco hubo hemoglobinuria.

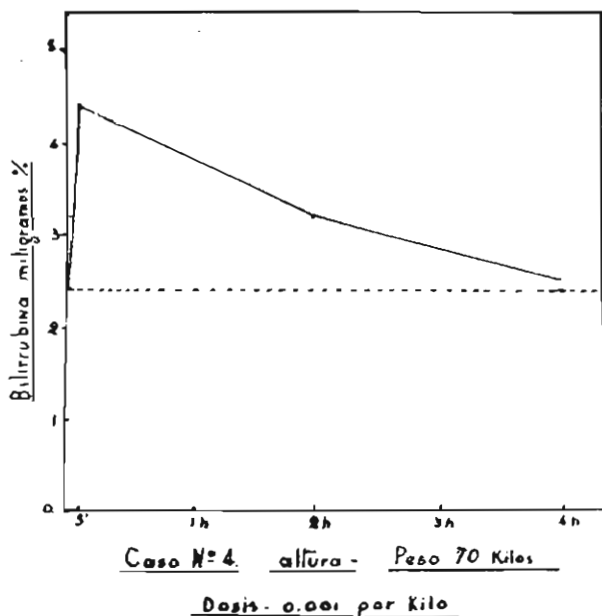
Estos trabajos abonan en favor de la idea de que una simple hiperdestrucción de hematíes, no es suficiente en la génesis de un tipo de ictericia; y por otro lado, que el hígado normal es capaz de excretar íntegramente la bilirrubina que se forme en el organismo, aún en las desglobulizaciones más severas.

Trabajando con la prueba de Harrop y Guzmán Barrón (6) en el diagnóstico precoz de las insuficiencias hepáticas, hemos encontrado dos casos de policitemia crónica de la altura o Enfermedad de Monge, en los cuales existía una hiperbilirrubinemia constante que podría hacer pensar en un cuadro de insuficiencia hepática. Al realizar la prueba de la sobrecarga de la bilirrubina, ésta fue excretada en su totalidad a la hora conveniente, indicándonos que el hígado en los casos antes citados es suficiente para excretar dosis elevadas de bi-

GRAFICA Nº 1



GRAFICA Nº 2



lirrubina que se le administren; mas no su propia bilirrubina. En dos determinaciones realizadas durante su permanencia en el nivel del mar, en uno de ellos, los resultados revelaron siempre una correcta eliminación de la bilirrubina inyectada, aunque persistía la hiperbilirrubinemia inicial; pero en grado inferior (Gráficos Nos. 1 y 2).

Los hechos se producen como si la excreción de la bilirrubina por la célula hepática, se realizara a través de un umbral; que en los casos presentados, estaría muy elevado, y que en uno de ellos disminuyó, aproximándose a la normal durante su permanencia en el nivel del mar.

Rich (7), en su clásica discusión sobre la patogenia de la icteria, señala la posibilidad de que se encuentre icterias por aumento del umbral para la excreción de la bilirrubina; sin embargo, concluye diciendo que no hay pruebas de su existencia.

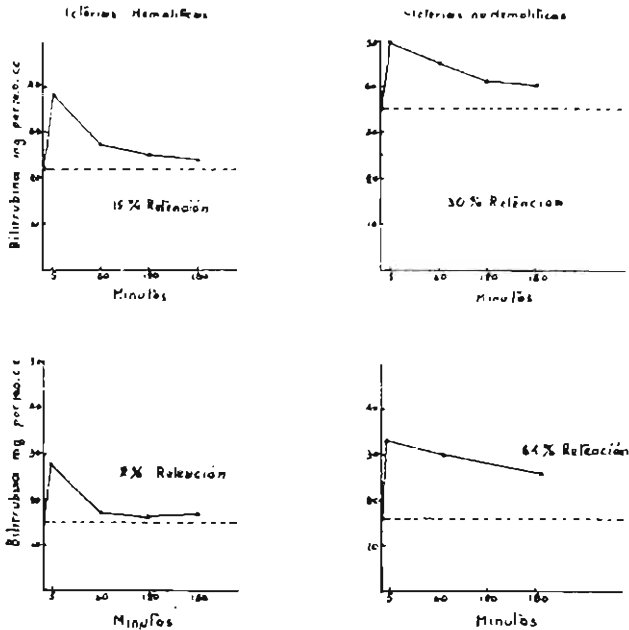
Dameshek y Singer (8) insisten más sobre el particular al estudiar dos familias con icterias congénitas, no hemolíticas. Creyeron explicar su patogenia por la existencia de un

umbral, aumentado para la excreción de la bilirrubina. Pensaron que si ésto era así, la curva de excreción de bilirrubina no debía acusar retardo; pero al realizarla, encontraron un retardo que fluctuaba, en los casos estudiados, entre 33% y 66%, por lo que desistieron de su hipótesis antes descrita.

Además, establecieron diferencias entre las icterias hemolíticas moderadas y los casos comparables de icterias no hemolíticas familiares, señalando que la curva de excreción de la bilirrubina, en los casos de icteria hemolítica, aun con hiperbilirrubinemia inicial, no acusaban retención de la sustancia, o esa retención estaba entre valores normales; mientras que en los casos de icteria no hemolítica, siempre se presentaba retención fuerte de la bilirrubina inyectada (Gráfica N° 3, tomada del trabajo de Demeshek y Singer) (3).

Las curvas encontradas por estos investigadores en los casos de icteria hemolítica, pueden superponerse por su semejanza a los casos que hemos presentado. No es que indentifiquemos entidades que pueden considerarse diametralmente

GRAFICA N° 3



GRAFICA Nº 4

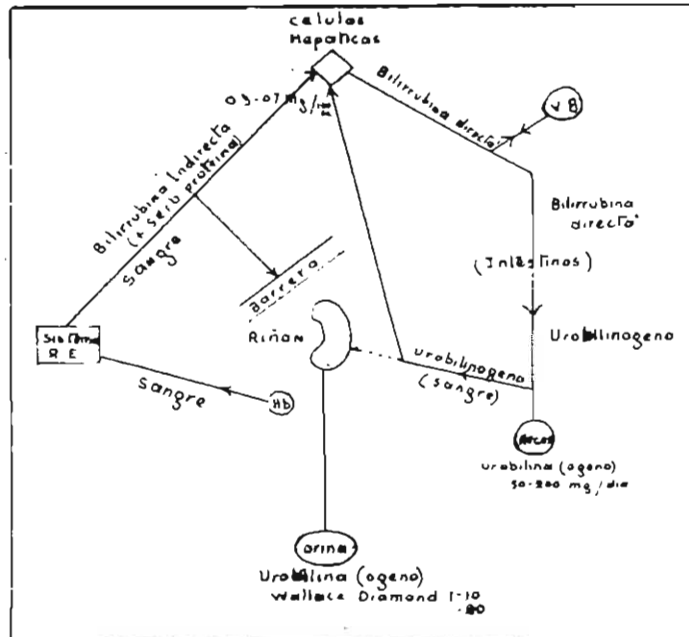


Diagrama representando el metabolismo normal de la Bilirrubina

opuestas; lo interesante es que se complementan en el sentido de que, en ambos casos, el hígado es suficiente para la excreción de grandes cantidades de bilirrubina en el tiempo correspondiente; y sin embargo, existe una hiperbilirrubinemia constante, que no podemos explicarla con el concepto clásico de una sobreproducción de bilirrubina en cantidades mayores al poder de excreción de la célula hepática, por cuanto la prueba de la excreción no acusa retardo alguno. Tampoco se puede pensar en lesión de la célula hepática. En los casos de Dameshek, fueron normales; y sobre todo, la prueba de la bilirrubina, que es la más sensible en demostrar tempranas y débiles insuficiencias, señaló una buena función hepática.

¿Cómo explicar esa bilirrubinemia aumentada? El único camino sería nuestra sugerencia anterior, en el sentido de que la excreción de la bilirrubina se realizaría bajo un umbral que el organismo puede elevar en algunos casos, como en la ictericia hemolítica; así como en los casos que presentamos, de policitemia crónica de la altura.

Si existiera dicho umbral ¿por qué se elevaría?

Quizá sería posible intentar una explicación; pero antes recordemos el ciclo del metabolismo de la bilirrubina.

Según los conceptos clásicos y los trabajos del Profesor Guzmán Barrón (9), la bilirrubina proveniente de la desintegración de la hemoglobina a nivel del S.R.E., ingresa al torrente circulatorio, donde es captada por una proteína, dando la reacción de van den Bergh indirecta. En esta forma llega a la célula hepática, y allí es liberada de la proteína, dando la reacción de van den Bergh directa. De esta separación, la proteína regresa al torrente circulatorio; mientras que la bilirrubina es excretada al canalículo biliar, y por su intermedio llega al intestino, donde es reducida al estado de urobilinógeno, que en su mayor parte es eliminado con las heces, y el resto es reabsorbido por la mucosa intestinal, regresando, por el sistema porta, al hígado; de ahí pasa, en cantidades y por causas no bien precisadas, al torrente circulatorio, para ser excretada por el riñón al estado de urobilina. (Gráfica N° 4 tomada del trabajo de Dameshek y Singer (3)).

¿Qué rol juega en el organismo este círculo entero-hepático de la bilirrubina, descrito por tantos investigadores? ¿Se trataría tal vez de un círculo vicioso entre el intestino y el hígado, sin ningún beneficio para aquél? No se puede aceptar tal opinión sin pruebas perfectamente claras; es muy posible que dicho circuito tenga una importancia hasta ahora no bien esclarecida.

Es un hecho perfectamente demostrado que la génesis de la hemoglobina se realiza a expensas de varios elementos. En primer lugar, el hierro; en segundo, de una proteína : la globina; y en tercer lugar, de núcleos pirrólicos. También está demostrado que esos núcleos pirrólicos que utiliza el organismo, tienen diferente origen; una parte de ellos procedería de la destrucción de la hemoglobina; otra, parece que procede de la miohemoglobina, así como de sustancias vegetales, como la clorófila. Y cabe la posibilidad de que esos núcleos pirrólicos puedan ser aprovechados a partir de la molécula de la bilirrubina. No es posible aceptar, como lo dice Whipple, que la bilirrubina sea un simple detrito hemoglobínico, sin ninguna importancia. Si esto fuera así, ¿por qué la bilirrubina es reducida a urobilinógeno a nivel del intestino y reabsor-

vida en dirección al hígado? Con mucha probabilidad éste sería un mecanismo necesario para utilizar los núcleos pirrólicos en la génesis de la nueva hemoglobina.

Una observación clínica y experimental corriente, es la anemia que se produce en los casos de fistulas biliares, en las cuales toda o la mayor parte de la bilis sale al exterior. Algunos investigadores, entre ellos Whipple, explican esa anemia como de origen infeccioso a nivel del foco operatorio; siendo esto rebatido por la mayoría. Rous, Mac Master y otros, han logrado repetir dicha experiencia en perros operados con toda asepsia, obteniendo la producción del cuadro anémico correspondiente.

El estudio de esa anemia ha revelado que cede en parte a la administración de fierro, produciéndose la crisis reticulocitaria específica; pero su restablecimiento es más rápido si se utiliza junto con el fierro, los pigmentos biliares. Aún más, se ha demostrado también en esa anemia que después de que la médula hizo su crisis reticulocitaria, ante la administración de fierro, ya no responde a nuevas ingestiones de este producto; mientras que la administración de pigmentos biliares produce un nuevo incremento reticulocitario, que lleva la numeración globular hacia la normal.

Todos estos hechos nos induce a suponer la posibilidad de que el circuito entero-hepático de los pigmentos biliares, al cual no se le da en la Fisiología ninguna utilidad, puede en realidad tenerla en el sentido de suministrar los elementos pirrólicos necesarios para la resíntesis de la hemoglobina.

Si los hechos suceden en esta forma, sería muy fácil de explicar la hiperbilirrubinemia de la icteria hemolítica, que no sería debida al concepto clásico de sobreproducción de bilirrubina en cantidades que sobrepasan al poder excretor hepático (Prueba normal de la sobrecarga bilirrubínica); tampoco tiene origen en lesión de las células hepáticas, las que por todas las pruebas de laboratorio y exámenes anatómo-patológicas, acusan normalidad. Una explicación posible sería la elevación del umbral de la excreción de la bilirrubina por las células hepáticas, incremento que se produciría como un mecanismo compensador a las grandes pérdidas de pigmentos biliares que se eliminan rápidamente por las heces (urobilinó-

geno aumentado), sin permitir una reabsorción hacia el territorio hepático en cantidad suficiente para suministrar los núcleos pirrólicos utilizados en la resíntesis hemoglobínica, que se encuentra acelerada para compensar el grado de destrucción globular.

La médula ósea en la ictericia hemolítica, está en hiperactividad, y su respuesta reticulocitaria es proporcional al grado de destrucción; esto nos indica que dicho órgano no es carente en ninguno de sus elementos específicos.

La hiperbilirrubinemia que se presenta en esta enfermedad, sería un proceso defensivo, compensador, originado por el hígado que elevaría el umbral para la excreción de la bilirrubina, evitando de esa manera que se instale un cuadro carencial de núcleos pirrólicos.

En los casos de policitemia crónica de la altura, como antes señalamos, hemos encontrado, en unos, hiperbilirrubinemia con pruebas de excreción normales (10), indicándonos que el hígado se halla suficiente y que no puede ser responsable desde el punto de vista fisiopatológico de la ictericia.

En nuestro concepto, esta ictericia puede tener explicación semejante a la que hemos discutido en la anemia hemolítica.

Está perfectamente aclarado que el déficit de oxígeno ambiental en las grandes alturas, ocasiona como fenómeno compensatorio, un cuadro de hipervolemia policitémica (10) (11), con reticulocitosis (12) (13), lo cual nos indica la existencia de una sobreactividad hematopoyética, que para llevarse a cabo con eficiencia necesita un aporte, a nivel de la médula ósea, de las sustancias específicas para la génesis globular; y entre ellas, de los núcleos pirrólicos. La hiperplasia hematopoyética ha sido comprobada por el examen directo de la médula ósea (14).

Reviste especial interés para la interpretación de la ictericia de la policitemia de la altura, el estudio de la destrucción globular, aparte de las determinaciones de la bilirrubina en la sangre, los dosajes de fierro en el suero, orina, heces, y, lo que es más importante, la determinación del urobilinógeno en las heces y en la orina. Sobre el particular, hemos comenzado los estudios correspondientes.

Si existiese un incremento en la eliminación del urobilínogeno, indicaría un exceso de destrucción globular, que es compensado por la médula ósea. Encontraríamos en esta forma, fenómenos comunes en la anemia hemolítica y la Enfermedad de Monge. En consecuencia, la hiperbilirrubinemia podría interpretarse también como un mecanismo compensatorio a la pérdida de los pigmentos biliares; se trataría de una ictericia por incremento del umbral para la excreción de la bilirrubina. No sería una alteración fisiopatológica, sino fisiológica; y como otras de esta naturaleza, que existen en los habitantes de las grandes alturas, tiende a normalizarse con su permanencia a nivel del mar, tal como se aprecia en la gráfica N° 1.

Por este mecanismo llegaríamos a la tesis de que la ictericia en la anemia hemolítica, es una ictericia de génesis hepática, no en el sentido de obstrucción canalicular, ni mucho menos por lesión de la célula hepática : sería una ictericia por incremento del umbral para la excreción de la bilirrubina. Regresaríamos al antiguo concepto de Minkowski y Naunyn, de "No hay ictericia sin hígado"; pero no en el sentido de que la célula poligonal produce la bilirrubina, sino desde el punto de vista de que dicha célula es la única excretora de la bilirrubina.

Conclusiones.

- 1) Se ha discutido la posibilidad de un tipo de ictericia por incremento del umbral para la excreción de la bilirrubina.
- 2) Con especial referencia a la Ictericia Hemolítica, se ha tratado de explicar este incremento como un mecanismo compensatorio para evitar las grandes pérdidas de los pigmentos biliares, por vía intestinal, que existen en esta enfermedad.
- 3) En la policitemia crónica de la altura o Enfermedad de Monge, también se plantea esta posibilidad.

BIBLIOGRAFIA

- (1).—Hurtado A., Pons J. y Merino C.—Fac. de Cien. Med. Lima 1928.
- (2).—Weiss P. y Pons J.—Actualidad Med. Peruana Nº 5. Oct. 1938.
- (3).—Pons J., y Urteaga O.—Actas de la Acad. de Cin. Exactas, Fisica y Naturales de Lima. Vol. 2. Fas. 1. Pag. 95. 1939.
- (4).—Urteaga O., Actas de la Academia de Cien. Exactas. Fisica y Naturales de Lima, Vol. 3. Fas. 3. Pag. 133. 1940.
- (5).—Knutti R. E. y Hawkins W. B.—Jour. of Exper. Med. 61. 115. 1935.
- (6).—Harrop, G. A. y Guzmán Barrón, E.—J. Clin. Invst. 67, 259. 1931.
- (7).—Rich.—Bull Johns Hopkins Hosp., 47: 338. 1930.
- (8).—Dameshek, W. y Singer K.—Arch. Inst. Med., 67, 259. 1941.
- (9).—Guzmán Barrón, E.—Reprinted from Medicine, Vol. X. Nº 1. Febrero 1931.
- (10).—Urteaga O. y Boisset, G.—Trabajo presentado a la Academia de Cienc. Exactas, Fisic. y Naturales de Lima. en 1941.
- (11).—Hurtado A.—Trabajo presentado a la Academia de Ciencias de Lima. 1937.
- (12).—Barcroft, J., Binger, C. A., Bock, A. V., Doggart, J. H. Forbes, H. S., Harrop, P. Meakins J. C. y Redfield A. C.—Phils. Tr. Roy. Soc. Ser. B., 221. 351. 1923.
- (13).—Hurtado, A. y Guzmán Barrón, A.—Rev. Med. Peruana, 1. 1930.
- (14).—Dallwing, Kolls y Loewwenhart, Am. J. of Physiol, 39. 77. 1915.

SUMMARY

The author discusses the pathogenic causes of certain types of Icterus, making special references to Hemolytic Icterus and Monge's Disease. In human, as well as in experimental bartonellosis, a great erythrocyte destruction is noticeable, without any increase of blood bilirubin.

He has produced massive hemolysis in dogs, and in no case the bilirubin was increased, demonstrating that the normal liver is capable of excreting entirely the bilirubin formed.

In Monge's Disease, the injected bilirubin showed a normal elimination, even though the initial bilirubinemia was above the admitted standard level, just as if the excretion through the liver cells would occur at a higher threshold. These results are similar to those of Dameshek and Singer in Hemolytic Icterus.

The explanation of these phenomena, may be found in a compensatory mechanism which avoid too great a loss of biliary pig-

ments (increased urobilinogen), and keeps in the body the pirrolic nuclei used in hemoglobin resynthesis.

The same hypothesis is applicable both to hemolytic Icterus and Monge's disease.

The icterus would be due neither to an hepatic cell damage, nor to a relative insufficiency, but to a regulation of the basic threshold of bilirubin excretion by the hepatic cell.

RÉSUMÉ

L'auteur discute les causes pathogéniques de certains types d'ictère, avec références spéciales à l'ictère hémolytique et à la Maladie de Monge. Dans la "bartonellosis" humaine et expérimentale, on remarque une grande destruction d'érythrocytes, sans augmentation de la bilirubine du sang.

Il a produit une hémolyse massive dans les chiens, sans que la bilirubine fut augmentée, démontrant que le foie normal est capable de produire une excretion complète de la bilirubine formée.

Dans la Maladie de Monge, la bilirubine injectée montrait une élimination normale, malgré que la bilirubinémie était au-dessus du seuil, comme si l'excretion par les cellules du foie avaient lieu à travers d'un seuil plus élevé. Ces résultats sont pareils à ceux de Dameshek et Singer dans l'ictère hémolytique.

On en trouve la cause dans un mechanism compensateur que tient à éviter la perte des grandes quantités de pigments biliaires (urobilinogène augmenté), et permet conserver et utiliser dans l'organism les noyaux pirroliques nécessaires pour la resynthèse de l'hémoglobine.

La même hypothèse est applicable à l'ictère hémolytique et à la Maladie de Monge.

Donc, l'ictère ne serait due à une lésion ni à une insuffisance relative des cellules du foie, mais à une régulation adaptative du seuil plus élevé d'excretion de la bilirubine par la cellule hépatique.