

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Depósito Legal M. 56 - 1958.

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29

TOMO LXXV

15 DE NOVIEMBRE DE 1959

NUMERO 3

REVISIONES DE CONJUNTO

REVISION ETIOPATOGENICA Y CLINICA DE LAS CIRROSIS HEPATICAS

C. JIMÉNEZ DÍAZ, E. LÓPEZ GARCÍA, M. MORALES,
A. DEL VALLE, J. RAMÍREZ GUEDES y H. OLIVA.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Madrid.

En estos dos últimos años decidimos ocuparnos de revisar nuestro material de cirrosis hepáticas, atendiendo para esta revisión a todos los casos en los que además de los datos clínicos teníamos examen anatopatológico, inicialmente casi todo de autopsias; pero en los últimos años también de abundantes biopsias. Esta revisión sistemática se ha hecho estudiando primero la anatomía patológica y cotejando los hallazgos con los datos de la historia clínica. Los casos sin examen patológico nos han sido paralelamente útiles de releer para corroborar aspectos de condiciones etiológicas, y formas de evolución, vistas en los casos similares, en los que el examen histopatológico pudo hacerse. Nuestros puntos de vista derivan así del análisis de 262 casos de cirrosis vistos desde 1945 a 1959, de los cuales, 51 con examen anatopatológico. La frecuencia de las cirrosis ha experimentado un evidente aumento después de nuestra guerra civil. Seguramente influyen en ello varias circunstancias; en primer término, la endemia de hepatitis, con brotes epidémicos intermitentes, pero que han seguido persistiendo; algunos de ellos de características graves, aunque la mayor parte no ofrecieron esa violencia. En segundo lugar es verosímil una influencia del uso de algunos medicamentos, que hoy sabemos que pueden lesionar la célula hepática o producir la reacción pericolárgica, de los que luego hablaremos. Y es también posible que las condiciones difíciles de alimentación que tuvimos en los años 1937-1941 produjeran una repercusión que haya facilitado ulteriormente el desarrollo de cirrosis por la acción de otras causas. De todos modos el aumento de la frecuencia de las cirrosis no es un fenómeno local que nos afecte solamen-

te a nosotros, sino que ha sido igualmente señalado en otros países.

Las cirrosis constituyen un proceso sui generis cuya condición esencial es el carácter de difuso que le separa de las fibrosis focales cicatriciales, en las que el hígado, aunque deforme, mantiene su función y no arroja los cuadros clínicos propios de la cirrosis. Está el hígado integrado por 3 elementos principales. El *parénquima*, o sea el conjunto de hepatocitos formando los cordones de Remak, estructurados en forma radiante alrededor de la vena central, para formar los lobulillos en los cuales podría aceptarse (RAFFAPORT) que los cordones forman como cuñas triangulares, de cuya aposición resulta el lóbulo. El *mesénquima*, tejido conjuntivo con fibras colágenas y una cierta proporción de reticulina, y algunas células, raros fibroblastos, alguna célula reticular y otras poco conspicuas en estado normal, que podríamos considerar como hepatoblastos o prohepatocitos; las cuales, en circunstancias patológicas, toman una gran actividad regeneratoria de células hepáticas destruidas, y probablemente pueden diferenciarse en ductuli o colangiolas. A este sistema pertenecen las células endoteliales de Kupffer, que revisten los sinusoides vasculares como única interposición entre célula hepática y luz vascular, de típico aspecto, a veces estrelladas y con núcleo prominente. Y un tercer elemento, *ductal*, en el que incluiríamos los vasos y conductos biliares que, juntos, vienen a constituir las triadas portales (vena, arteria y conducto biliar), resolviéndose desde los gruesos troncos en conductos vasculares o biliares cada vez más finos hasta el espacio porta, y penetrando en el lobulillo y a la intimidad de las células hepáticas. Los vasos ofrecen anastomosis y shunts, más o menos abiertos, en el seno del mesénquima y abocan a los sinusoides, no capilares en realidad, sino vénulas. Los capilares biliares de cada célula se reúnen en el fino conductillo intralobulillar, que aboca al canal de Hering en el espacio porta, del cual emergen los colangiolas o ductuli, que van a reunirse en conductos septales ya mayores, y progresivamente en conductos intrahepáticos, cada vez de mayor calibre. En las cirrosis se produce la deformación y endurecimiento

del órgano, con alteración variable de cada uno de esos tres elementos; pero siempre con una dislocación, alteración de las relaciones mutuas y de sus proporciones cuantitativas. Resulta así desorganizado el parénquima, más o menos deforme con su patrón ductal alterado, y aumentado y transformado el tejido intersticial.

En el *parénquima* puede haber destrucción (degeneración hasta necrosis de las células), que promueve una reacción regenerativa, por lo que puede hablarse de un juego degeneración-regeneración, de equilibrio móvil en una u otra dirección en las diversas fases evolutivas, uno de cuyos resultados es el desplazamiento del normal dispositivo lobulillar (deformación, estructura alterada, formación de seudolobulillos o mejor neolobulillos). Esta "regeneración

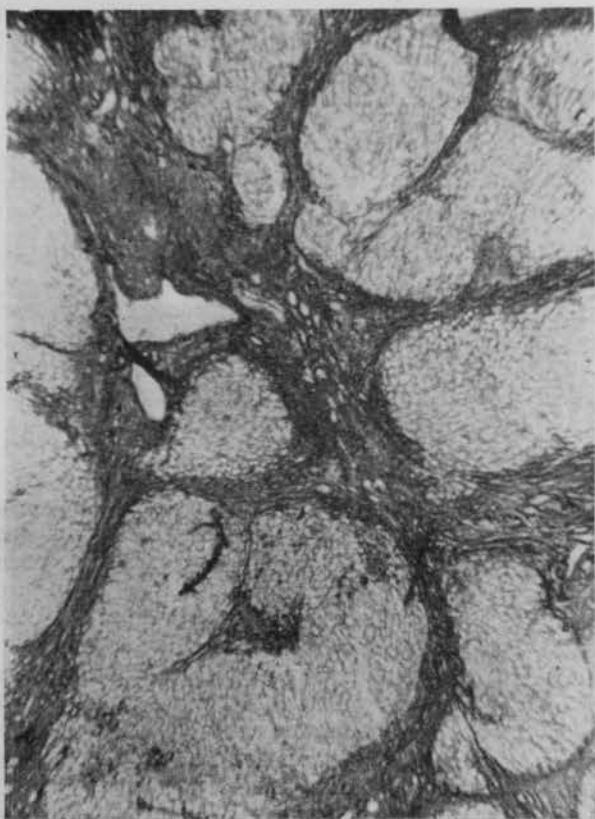


Fig. 1.—Cirrosis nodular.

"nodular" es uno de los elementos fundamentales de las cirrosis; los nódulos tienen valor funcional, y en su crecimiento distienden el patrón vascular, promoviendo destrucción de capilares. Del total del peso del hígado cirrótico constituyen la parte principal, pues el colágeno no supone más allá del 20 por 100 (BAGENSTOSS). En el *mesénquima* lo más ostensible es el aumento de tejido conjuntivo, el espesamiento de los haces colágenos, es decir, la esclerosis; pero no es solamente eso, sino que en los espacios porta y también en las zonas inter o perilobulillares el conjuntivo está ensanchado, con frecuencia edematoso y contiene, además de las fibras, un aumento de células de diversos tipos, en cuyo análisis histológico pueden distinguirse fibroblastos, células hepáticas, seudoductuli, células reticulares, histiocitos, células plasmáticas y principalmente linfocitos. Asimismo se distingue un aumento de vascularización, según el tipo, dominante por dilataciones venosas, ectasia retrógrada de los sinusoides y neoformación

capilar (angiogénesis, MOSCHOWITZ), que se ven como hendeduras alargadas en el sentido de las fibras y en las coloraciones con el Mallory Heidenhain, conteniendo muchos hematies. No es solamente proliferación conjuntiva, sino transformación de los componentes mesenquimatosos del órgano. Con lo cual se altera el curso de la circulación y la correlación de las células hepáticas a los colangiolos. Como una parte de la sangre de la arteria hepática se inyecta en ramitas porta aumentando notablemente la presión, la sangre tiende a desviarse de su normal trayectoria, y con ello sufre el aporte de oxígeno a la célula hepática, y se producen dilataciones de sinusoides a vénulas, y de éstas a otras mayores, y así una parte de la circulación porta busca camino más fácil a través de anastomosis con otros sistemas venosos: es la "colateralización de la circulación portal". La ruptura de la conexión citocolangiolo, especialmente intensa en ciertos tipos de cirrosis, a la que llamamos citocolangioclasia o simplemente colangioclasia, impide la normal canalización de la bilis y es un factor determinante de ictericia.

Según la intensidad respectiva de estas alteraciones fundamentales predominará unas veces la hipertensión portal; otras, la retención biliar, y otras, el déficit funcional. En ocasiones, en las fases iniciales (precirrosis o cirrosis larvada) todo se puede reducir al cambio de tamaño y la irregularidad de la superficie, y aumento de la consistencia sin ningún otro síntoma. Después de haberse descrito distintas formas de cirrosis como enfermedades diferentes, surgió la duda de si lo eran o no auténticamente, y varios autores sugirieron que "no hay más que una cirrosis", conclusión de desaliento que no puede compartirse. Para adoptar esa postura no había más que dos razones: el conocimiento de las cirrosis era principalmente por autopsia al final de un largo o largísimo período de evolución hacia un cuadro común, del mismo modo que ocurre con las esclerosis renales, en las que es indudable la multiplicidad de etiologías. La otra razón es que tipos inicialmente diversos de cirrosis pueden, al ir progresando, hacerse semejantes, y si una cirrosis comenzó con un cuadro de hipertensión portal puede hacerse ulteriormente icterica y acabar en coma hepático, del mismo modo que una cirrosis con ictericia bien tolerada, más adelante puede mostrar ascitis e insuficiencia hepática. El parecido anatopatológico y clínico final no quiere decir que el proceso fuera inicialmente equivalente; todos los viejos acaban por tener algunos rasgos genéricos. Los estudios de biopsias, a veces realizados en el mismo sujeto en fases ulteriores de evolución, han contribuido notablemente a aclarar muchos aspectos de la histogénesis del proceso cirrótico. La observación clínica también nos autoriza a reconocer diferentes eslabones patológicos.

Una primera cuestión que en este sentido se plantea, es ésta: *¿Por dónde empieza la cirrosis?* Caben estas tres posibilidades: Enfermedad primaria del parénquima con reacción secundaria intersticial; enfermedad mesenquimal primaria con afectación secundaria del parénquima, o enfermedad simultánea de ambos componentes por la acción de las causas cirróticas. El aspecto más importante a dilucidar es éste, en el que podemos profundizar por estos 3 caminos: observación clínica y biopsia hepática en diversas fases; estudio histológico de las piezas de autopsia tratando de intuir, como los arqueólogos, lo que pudo pasar en virtud de lo que vemos, y el estudio de las cirrosis experimentales.

I. TIPOS SEGÚN LA DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES.

En una visión semimacroscópica las cirrosis manifiestan 3 tipos principales de distribución de las lesiones: nodular, uniforme y estrellada.

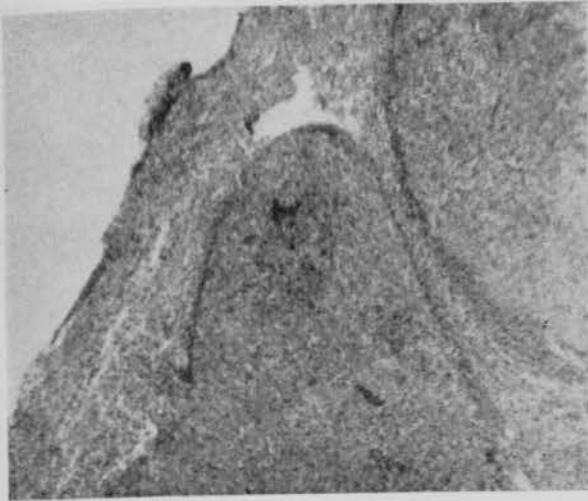


Fig. 2.—Cirrosis macronodular.

En aquellas cirrosis, con mucho las más frecuentes, en las que las lesiones tienen un aspecto *nodular* (figura 1), podemos aún hacer la división en macro o micro nodulares, que viene a equivaler a poli o monolocular, respectivamente. La superficie es irregular, con abollonamientos y surcos. Unas veces los nódulos son muy grandes, separados por gruesas fajas conjuntivas, que es la forma típica de la llamada cirrosis macronodular o postnecrótica, del tipo de Marmand-Mallory (fig. 2). Otras veces los nódulos, aunque de desigual tamaño, son pequeños (fig. 3). BERGSTRAND describió este tipo en cirrosis postnecróticas. Los nódulos están constituidos por parénquima hepático, en el que la pauta estructural puede estar conservada en su interior, aunque haya cierta distorsión motivada por las zonas desaparecidas en la periferia, y por eso se ve que las venas centrales no están en el centro, sino desplazadas, acercándose con frecuencia las de lobulillos vecinos (fig. 4). En

las cirrosis micronodulares hay a veces esta misma conservación de la pauta (BERGSTRAND), pero otras, que corresponden a las cirrosis llamadas de Laennec, ésta aparece completamente alterada. En el sentido histogénico la diferencia inicial es que en tanto que en aquéllas la destrucción alcanzó a varios lobulillos en cada zona, dejando el esqueleto conjuntivovascular sobre el cual se tiende la estructura regenerada; en la cirrosis de Laennec la destrucción es mononodular (SMETANA), y en cada lobulillo hay una amplia distorsión de toda la estructura, y la regeneración se hace en forma más anárquica. De un grupo de células restantes de un lobulillo puede surgir por proliferación regenerativa un grupo irregular de nuevas células, formándose a la par nuevas triadas (arteria, vena y conductillo) portales (microtriadas) que subvienen al lobulillo. Neolobulillos, irregulares seudolo-

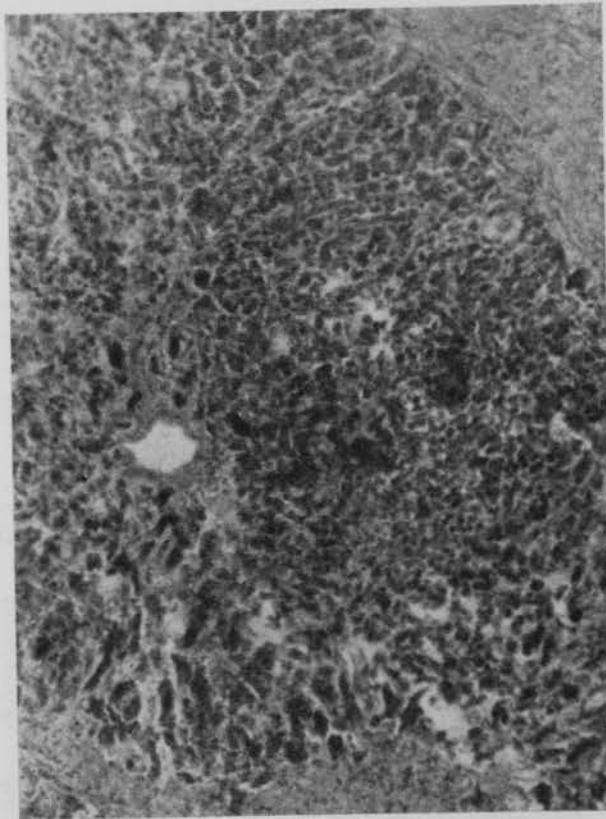


Fig. 4.—Nodulillo con vena central excéntrica.

bulillos, islotes anárquicos de células hepáticas de diferentes formas y tamaños (fig. 5) vienen a substituir la estructura regular del lobulillo normal. La anoxia puede producir destrucciones de partida centrolobulillar o necrosis parciales de las piezas triangulares de Rappaport (DUBIN).

En cuanto a la necrosis misma puede observarse en diferentes formas, según la fase en que se sorprenden. A veces se ve la necrosis reciente con destrucción de las células, de las que no quedan sino detritus sembrados entre el armazón edematoso con infiltración de células redondas, principalmente linfocitos, que tienden a acumularse en la periferia de la zona afectada (fig. 6). Este acúmulo de linfocitos es habitual en las zonas donde hubo necrosis y sirve ulteriormente para conocer que la hubo. Con frecuencia se ven las bandas conjuntivas orladas por una infiltración linfocitaria longitudinal en sus bordes. Los neo o seudolóbulos de regeneración, de variable tamaño, parecen surgidos en el seno del con-

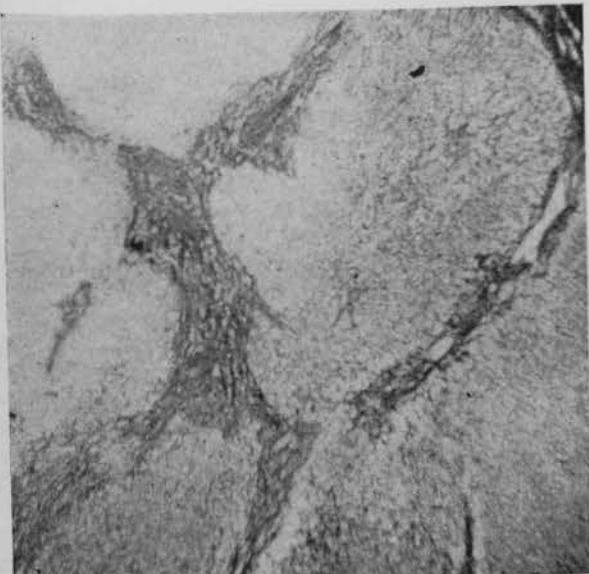


Fig. 3.—Cirrosis nodular.

juntivo, en el que se abren paso, abriendo en él como ojales, con sus células muy apretadas, sin la clara radiación del lobulillo normal (fig. 7). Las células que los integran son de diferente tamaño y aspecto; algunas son más grandes, y sobre todo en la perife-

ria las hay de dos núcleos (fig. 8), incluso a veces se sorprenden figuras de división. Se ven células con formación en el protoplasma de vesículas grandes, que no contienen grasa ni glucógeno (degeneración hidrópica), y en el protoplasma puede aparecer al-

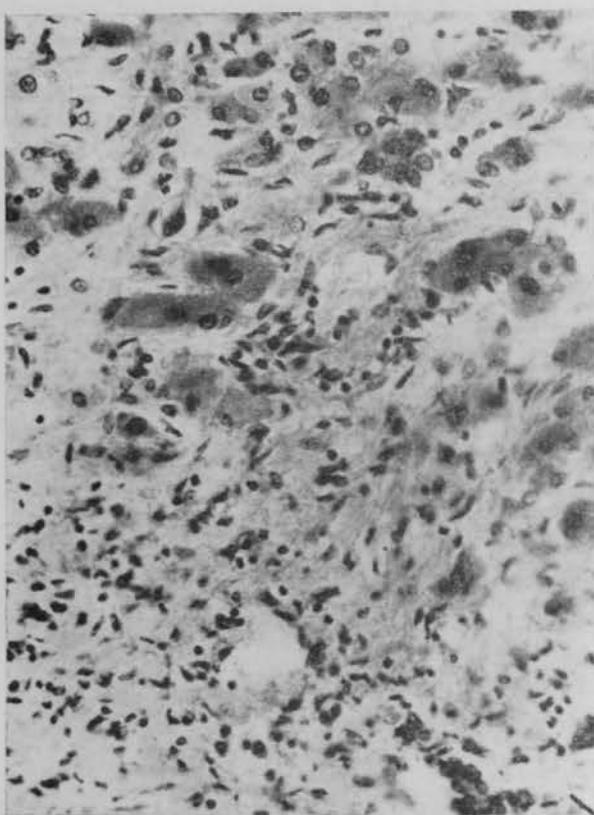


Fig. 5.—Neolobulillos y células hepáticas de diferente tamaño y aspecto.

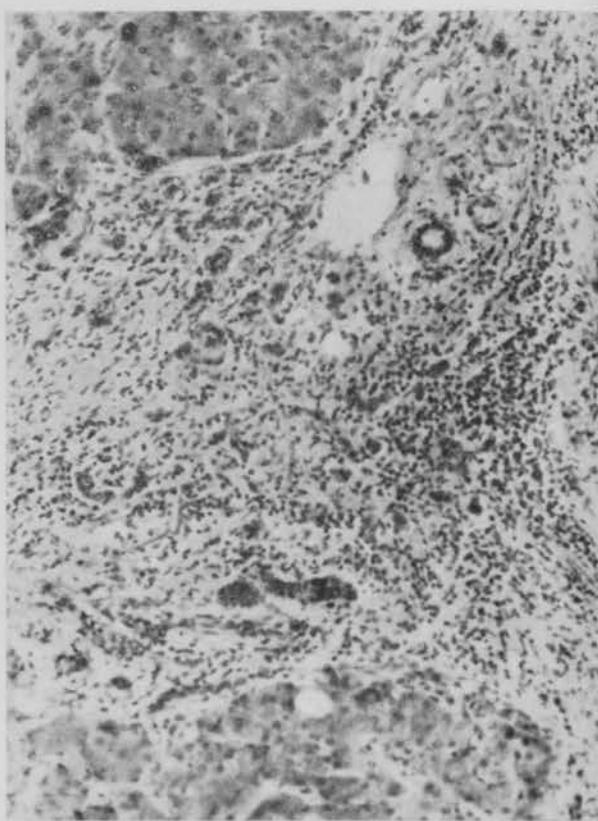


Fig. 7.—Neoductulitis del espacio porta.

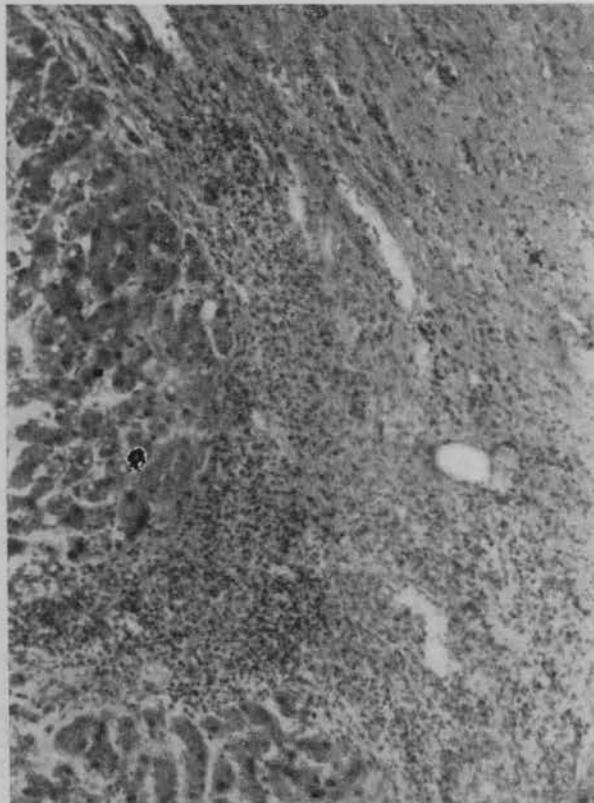


Fig. 6.—Linfocitos en la periferia del lobulillo.

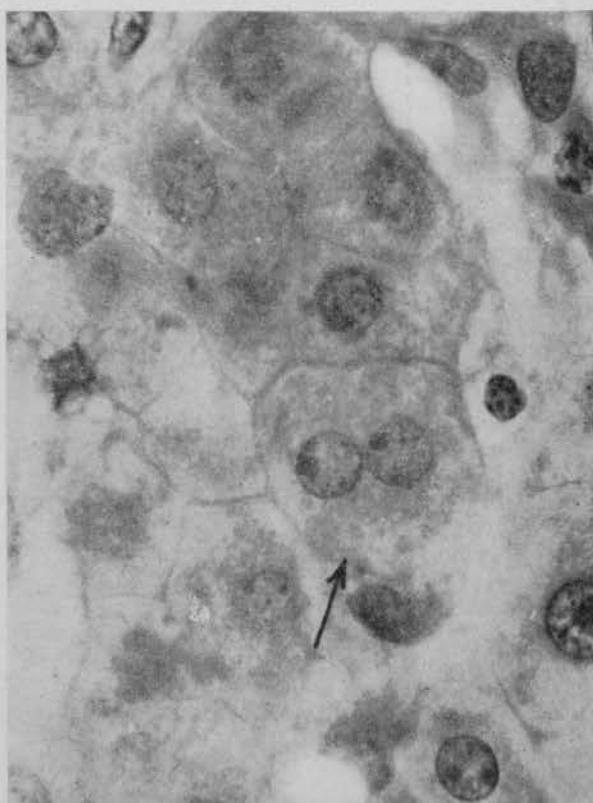


Fig. 8.—Hepatocito binucleado.

gún acúmulo de sustancia necrótica eosinófila, que en ocasiones ofrece una disposición reticulada alrededor del núcleo (cuerpos de Mallory; v. también WALDSTEIN y colaboradores). Hay células con mayor y otras con menor aptitud por los colorantes. En ocasiones predomina la infiltración grasa que puede aparecer en forma de finas gotas (fig. 9) o gruesas, verdaderos quistes grasos (HARTROFT), que pueden romperse; esto se ve con especial nitidez en la necrosis experimental por la dieta de levadura, donde la desaparición de la grasa puede seguirse de he-

retracción se aproximan. En el seno de este conjunto se aprecian los grupos de células hepáticas que parecen disociadas del resto, a veces constituidas por muy pocas células agrupadas que a veces se disponen en círculo o corona, en cuyo centro se ve aparecer en ocasiones una luz, diseñándose así la iniciación de un colangiolo o ductulus, y otras veces constituyen un islote compacto que sin duda crece, pues los hay de diferentes tamaños hasta constituir lobulillos irregulares (fig. 10). Es muy difícil distinguir en estos grupos los colangiolas iniciados de los seu-

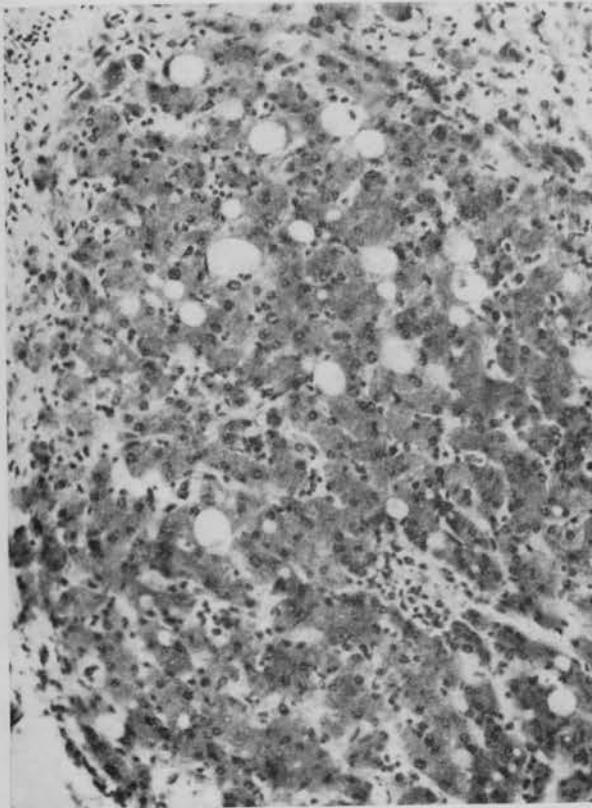


Fig. 9.—Quistes grases.

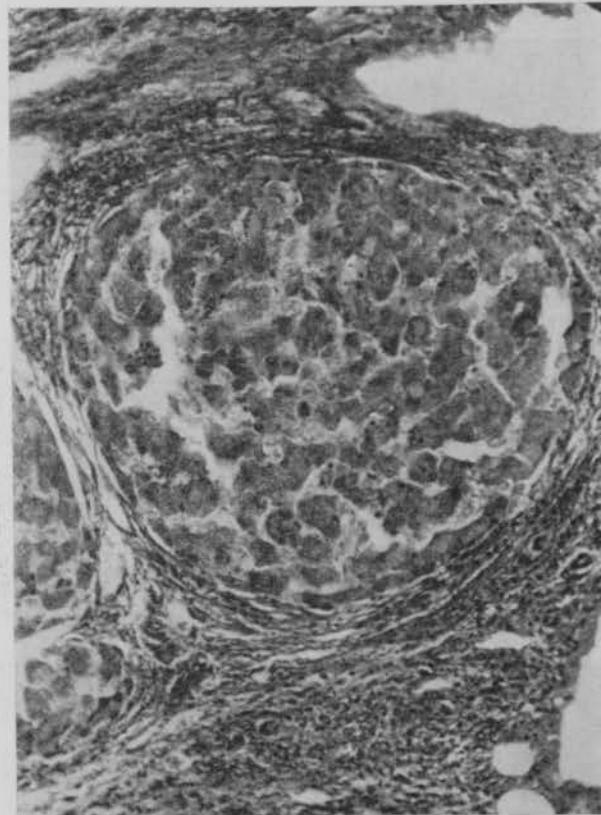


Fig. 10.—Neolobulillo sin vena central de espacio porta.

morrhagia en los espacios interlobulillares, seguramente ex vacuo, como nosotros hemos observado. Algunos autores (MOSCHOWITZ) han sugerido que la esteatosis es el paso anterior a la cirrosis, pero este punto de vista no puede compartirse; esteatosis y cirrosis son dos cosas distintas, y puede no haber fase grasa antes de la fibrosis y puede —clínica y experimentalmente— verse una esteatosis de larga permanencia que afecta poco la función hepática y persiste como tal. A veces en una cirrosis puede sorprenderse algún quiste graso (fig. 3) que sería (HARTROFT) el indicio de una esteatosis previa, y no es raro, en las fases terminales de una cirrosis, ver aparecer una degeneración grasa en ciertos grupos celulares, que es un fenómeno secundario.

Las alteraciones mesenquimales en estas cirrosis se inician precozmente; en las ratas intoxicadas con tetracloruro, sacrificadas en fase precoz, hemos visto el ensanchamiento de los espacios porta, con edema, congestión y aumento de células ("activación porta"). Cuando la destrucción parenquimatosa tiene una cierta proporción se produce el "colapso necrótico", viéndose un aumento del conectivo, haces colágenos no de nueva formación, sino que es el conjunto preformado que se aprieta ocupando las zonas necróticas deformando las zonas vecinas que por

dotubuli y las agrupaciones hepatocelulares, incluso empleando las tinciones con el Alzian que colorean los ductulocitos (fig. 11) se ven células también teñidas en los lobulillos de regeneración. Parece evidente que células hepáticas puedan originar colangiolas (ELIAS y colaboradores), pero se duda más que los neoductulii puedan originar células hepáticas y, por consiguiente, que signifiquen zonas de regeneración. Nuestro punto de vista es que existe un tipo de célula hepática más primitiva, verdadero hepatoblasto, capaz de proliferar en el doble sentido de hepatocito o ductulocito, pero que aún en sus primeras fases de diferenciación conservan la posibilidad prospectiva de diferenciarse. La forma normal de regenerarse el parénquima hepático es por división de estas células, situadas en la misma periferia del lobulillo, de protoplasma más denso. En las experiencias de extirpación de trozos del hígado estudiando la regeneración no se ven seudotubos ni acúmulos de células en el intersticio, sino que el crecimiento regenerativo no se expresa en cambios morfológicos. Seguramente en el período de constitución de la cirrosis, la regeneración debe hacerse por este mismo tipo de células, principalmente; pero nos parece posible que algunas de ellas desprendidas del conjunto, en el conjunto portal, contribuyan a la regeneración, adoptando en

su comienzo este aspecto seudotubular. Es posible que los seudotubos sean también proliferaciones que parten de las yemas amputadas de los colangiolos.

En cuanto a la proliferación del conjuntivo creemos que aparte del espesamiento del preformado hay un aumento bien visible de fibroцитos y fibroblastos, cuya actividad ha sido recientemente demostrada por técnicas de isótopos con timidina tritium (McDONALD y MALLORY). El crecimiento del colágeno ha sido sometido al análisis tridimensional por ELÍAS y POPPER, que han señalado las imágenes en punto y en coma visibles en los cortes, que corresponden a

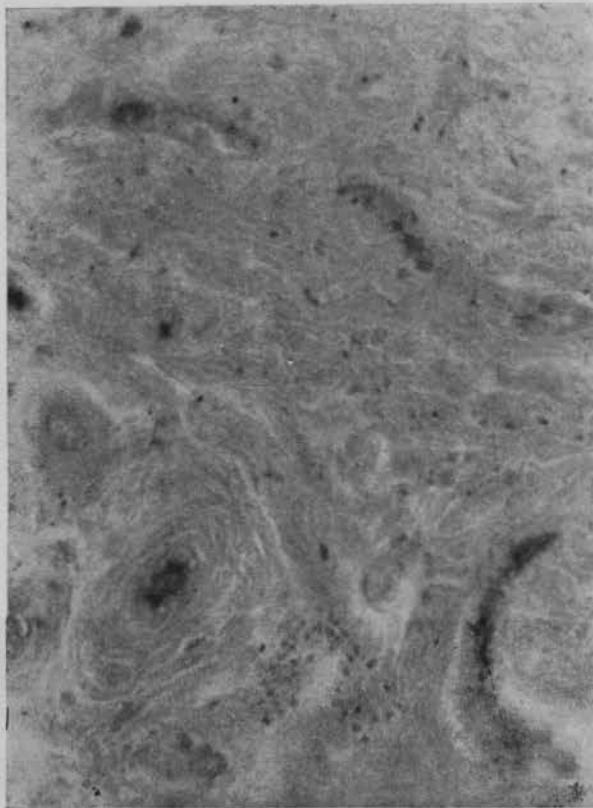


Fig. 11.—Neoductuli con PAS.

fibras, y las imágenes lineares, que corresponden a membranas, formación que llaman "membranosis". Estas membranas colágenas se hacen, según estos autores, en las zonas fisuradas por necrosis y retracción en los espacios porta e interlobulillares o también en las hendiduras que en el centro de lobulillos quedan, partiéndose así caprichosamente los lobulillos por la organización de estas membranas en tabiques; ulteriormente, las porciones persistentes crecerán por regeneración, adoptando formas irregulares y en apariencia en el seno del conjuntivo. Resulta dudoso si estos "septae" se forman por concreción de una sustancia segregada por los fibroblastos o es la concreción de una proteína en la sustancia fundamental por algo (*¿ribonucleótidos?*) segregado por las células plasmáticas, cuyo aumento puede verse en los infiltrados intersticiales. En cuanto a la reticulina, las impregnaciones argénticas demuestran su aumento evidente en los espacios que se prolongan en los tabiques y alrededor de los sinusoides. ROESSLE calificó de "endotelitis" a la activación de células de Kupffer que originarían la sobreformación de reticulina; ello se observa principalmente en otros tipos de cirrosis de que hablaremos después.

La proliferación de neolobulillos desvía y comprime los vasos del sistema suprahepático, y sin duda esto contribuye a la producción de la hipertensión porta. No obstante, hay al lado de ello una activa neoformación capilar bien visible, sobre todo en las coloraciones con el Mallory-Heidenhain, donde resalta el contenido en glóbulos rojos. Es el proceso llamado por MOSCHOWITZ de "angiogénesis", que este autor considera debido a la transformación de las células inflamatorias en angioblastos. Estos neovasos constituyen nuevas vías venenosas, abriendo-se también shunts arteriovenosos que trastocan la

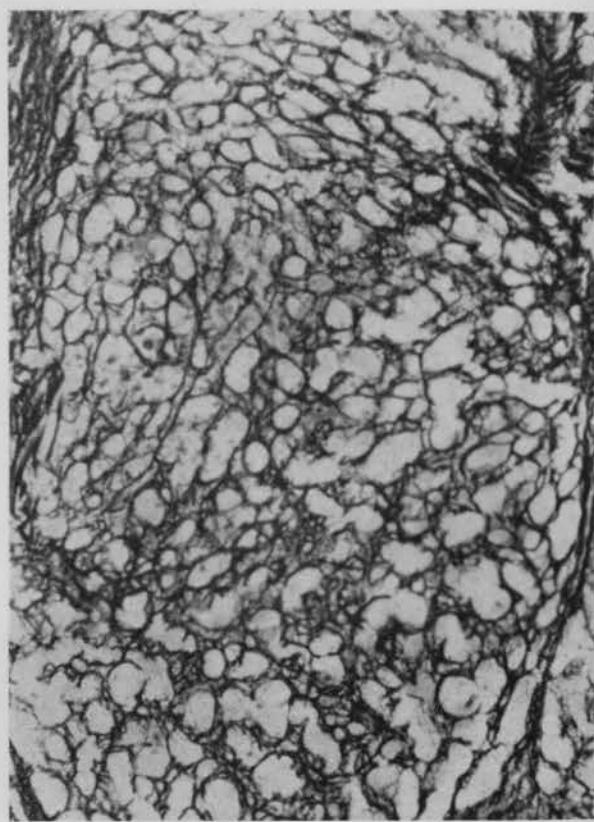


Fig. 12.—Aumento de reticulina intercelular.

circulación del hígado (v. BERMAN y HULL; BRADLEY y colaboradores; etc.), constituyendo en su conjunto la "colateralización de la sangre porta". Todo ello contribuye a dificultar la nutrición, el aporte de oxígeno al parénquima, motivando un círculo vicioso. También en los animales intoxicados por el tetracloruro de carbono se producen esas alteraciones de los vasos (v. DANIEL y colaboradores).

Este primer tipo de cirrosis que hemos descrito en las líneas anteriores corresponde a cirrosis con lesión primaria del parénquima, la cual puede ser consecuencia de variadas etiologías. Puede resultar de la infección viral o bacteriana (hepatitis), acción de tóxicos, errores metabólicos, desequilibrio exógeno de la dieta y acaso choques antígeno-anticuerpo. Lo común es la "hepatolisis" en el sentido patogénico, aunque las causas sean diversas, y según la violencia, reiteración, etc., del factor etiológico se crearán formas nodulares, macro o micro, los tipos descritos por MARCHAND-MALLORY y BERGSTRAND, o la cirrosis de Laennec que, aunque se concreta finalmente en una lesión histológica, como hemos visto distinta, es para nosotros de patogénesis igualmente hepatólica por una serie prolongada intermitente de choques.

En el segundo grupo a que aludimos, la distribución no es tan claramente nodular, sino más *uniforme e íntima*, penetrando hasta el interior de los lobulillos. Aunque en este tipo de cirrosis se ven también bandas conjuntivas surcando la superficie de los cortes, esto se hace en distribución más regular. El aumento de reticulina revelado por la plata demuestrase aquí de intensidad impresionante y penetrando en el interior de los lobulillos, y hasta las células hepáticas (fig. 12). Estas están por lo general bien conservadas, si bien se aprecia disociación entre los cordones celulares, y las células de Kupffer se destacan

portal y pruebas funcionales negativas o de escasa positividad; ese grupo que ha recibido varios nombres: cirrosis colangiolítica (ROESSLE), pericolangítica (WATTSON y HOFFBAUER), xantomatoso primaria (AHRENS y colaboradores, SHAY y HARRIS, etcétera), colestasis primaria intrahepática (JOHNSON y DOENGES, etc.). El poco relieve de la afección parenquimatoso en este tipo de cirrosis ha sido también subrayado por otros (WATTSON y HOFFBAUER, AHRENS y colaboradores, POPPER y SCHAFFNER, etcétera). GALL y BRAUNSTEIN subrayan el parecido de las lesiones con el de ciertos tipos de hepatitis; pue-

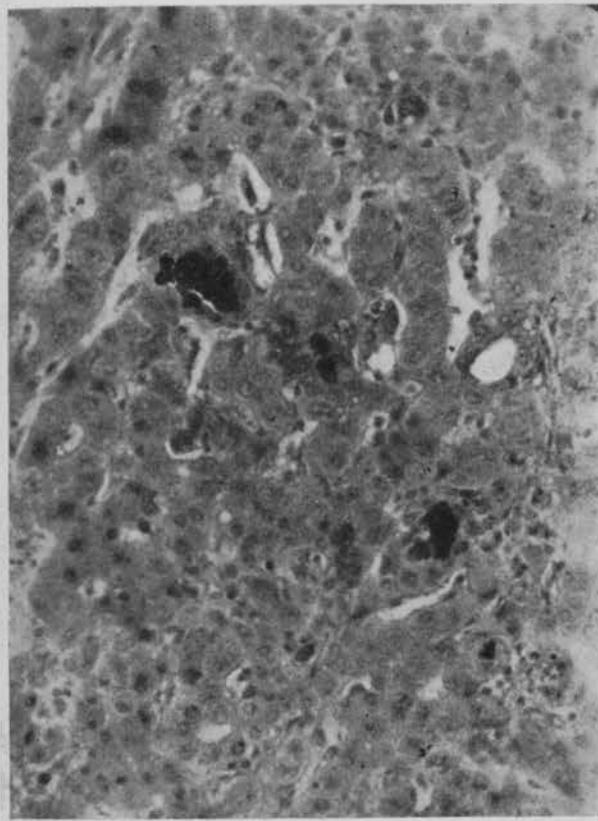


Fig. 13.—Trombos biliares.

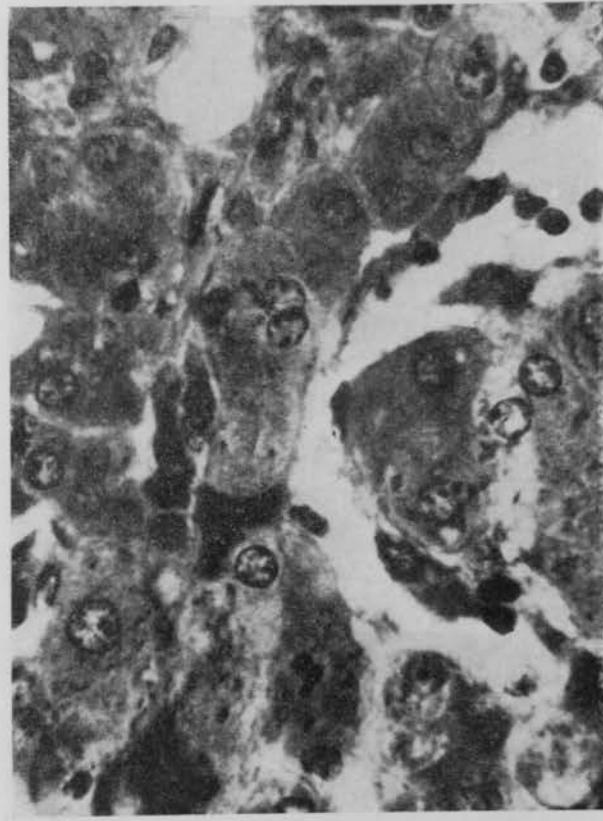


Fig. 14.—Cirrosis colestática; trombos biliares.

con un núcleo prominente. Como estos casos cursan con ictericia, de variable intensidad, es frecuente ver las células conteniendo pigmento biliar, sobre todo en la periferia de los lobulillos y asimismo los llamados trombos biliares (bilis espesada en colangiolos y conductillos intralobulillares (fig. 13). También las alteraciones del intersticio ofrecen ciertas peculiaridades. En primer término, hay un fenómeno que nos llamó hace tiempo la atención y que hemos visto descrito por varios autores (MOWIT, CAROLI, RICKETTS y WISSLER; POPPER y SCHAFFNER, etc.), que es la desaparición de los colangiolos, que casi no se ven o raramente en los espacios porta, por oposición a lo que ocurre en otros tipos de cirrosis, como acabamos de describir, donde hay un neto aumento y neoformación, o en las obstrucciones de las vías biliares, donde aparecen muy subrayados y ectásicos.

La asociación de este fenómeno con la aparición de trombos biliares en la periferia de los lobulillos (no en la zona central) nos parece bastante característica del grupo de cirróticos que exhibieron en vida ictericia, frecuentemente del tipo seudoobstructivo (acolia pigmentaria) o de obstrucción intrahepática, que suelen además cursar con hepatomegalia y aumento notable del bazo, ausencia de hipertensión

den verse células balonadas, hidrópicas, algunas con material coagulado eosinófilo intrapoplasmático, etc. Forman contraste las lesiones con las que pueden observarse en las cirrosis por obstrucción biliar (colestasis extrahepática, colestático-colangíticas), en las que no solamente se ven con resalte los ductuli biliares dilatados, sino también verdaderos lagos de bilis intralobulillares e incluso trombos biliares en el centro de los lobulillos (fig. 14); todo ello acompañado de una proliferación conjuntiva de disposición concéntrica pericolangiolar. En cambio, en la colestasis primaria o intrahepática hay una inflamación proliferativa extralobulillar sin manifiesta afectación celular y reticulosis; es decir, hipertrofia de las células de Kupffer, sobreformación de reticulina, invasora hasta las mismas células hepáticas (reticulitis + endotelitis + fibrosis) (v. figs. 16 y 17). La consecuencia es la citocolangioclasis, rotura de las relaciones de conductillos biliares con las células hepáticas, por la cual la bilis rezuma a los espacios, revierte por los capilares biliares permeabilizados a la sangre. En la cirrosis colestático-colangítica, obstrucción infectada que, del mismo modo que la pielonefritis acarrea esclorosis renal, provoca una esclerosis difusa del hígado con colestasis e inflamación

pericolangítica, la afección puede quedar durante tiempo limitada a los espacios porta, adoptando entonces el tipo "estrellado" de cirrosis, que describimos después, o extenderse por los conductillos como verdaderos manguitos conjuntivos que penetran en los lobulillos.

El análisis citológico del tejido intersticial también demuestra diferencias totales entre ambos tipos. Las células dominantes en las cirrosis biliares o ictericas primarias son células reticulares y linfocitos, que pueden formar acúmulos y en ocasiones verdaderos folículos (v. fig. 15), incluso con centros claros,

CAZAL) o bien son reticulosis, correspondiendo a la por nosotros descrita "cirrosis retotelial".

Un tercer tipo de distribución corresponde a la que llamamos *cirrosis estrellada* o *en islotes* (esta última expresión empleada por CAROLI). Se trata de una esclerosis difundida por todo el órgano, pero afectando a los espacios porta y cuya anchura decreciente se corre en los espacios interlobulillares anastomosándose con los rayos de estrellas vecinas y fraguando de esta forma una red anastomótica, en cuyo seno se aloja el parénquima (fig. 16). El parénquima en este tipo de cirrosis es bastante normal, a veces de-

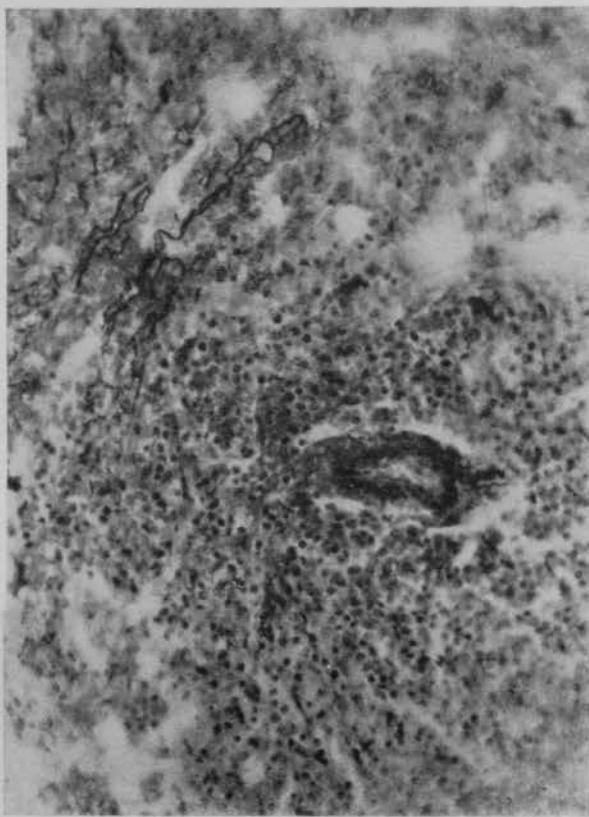


Fig. 15.—Folículo linfático (cirrosis colangiolítica).

viéndose también células eosinófilas y plasmáticas (pironinofilia aumentada). Subrayamos esta proliferación de células reticulares y plasmáticas que, como hemos descrito (JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores en anteriores publicaciones), no se limita al hígado, sino que aparece también en los ganglios linfáticos y en el bazo (v. KENT y colaboradores, GLAGOV y colaboradores), y que acaso sean el origen del aumento de gamma globulina que aparece en el plasma en muchos de estos casos.

La significación de este tipo de cirrosis evidentemente es peculiar, si bien también su etiología puede ser múltiple; corresponde a veces a la transformación en crónica de una hepatitis aguda que revistió originalmente el cuadro pericolangítico descrito por EPPINGER; a veces aparece con un comienzo inexpresivo de trastornos digestivos vagos, anorexia, depresión, surgiendo ulteriormente la ictericia y poco a poco la hepatoesplenomegalia, y demás síntomas. Estas cirrosis creemos que son, por oposición a las anteriores, primariamente mesenquimatosas, y su descripción aparte es el origen de una ulterior comunicación: unas veces son cirrosis posthepatitis, cirrosis de Hanot (fibrorreticulitis, según la expresión de

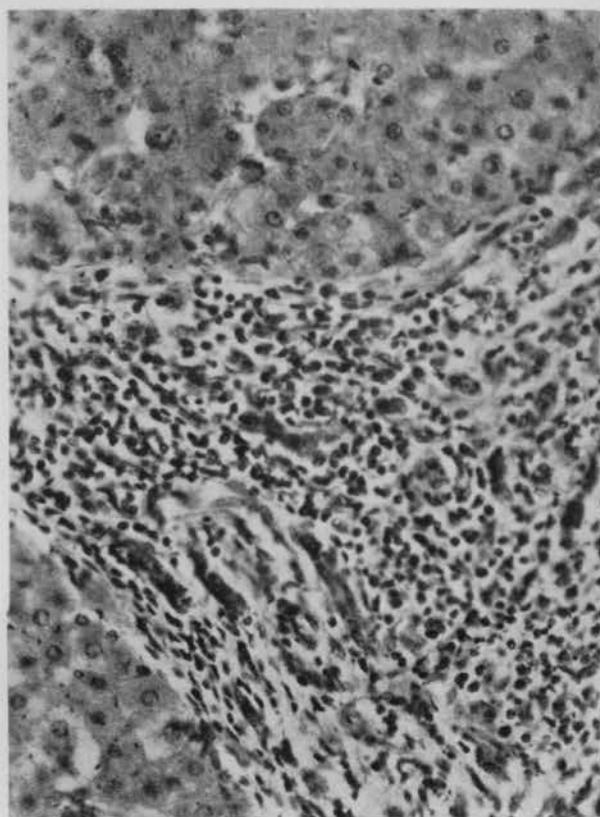


Fig. 16.—Cirrosis estrellada.

formado por una amputación local inmediata al espacio y otras por la dislocación porta; en ocasiones parecen estar disociadas las piezas del lobulillo, porque el proceso se irradia por edema y esclerosis intercordonal (cirrosis "envainante" de Caroli) (fig. 17).

Esta forma de distribución de la cirrosis la hemos visto en dos etiologías distintas: en la cirrosis por colestanias, de origen biliar, infectada (colestático-colangítica) y en casos con esplenomegalia y síndrome de Banti. En el primer caso predomina la infiltración por células redondas con polinucleares y reacción pericolangítica, células con pigmento biliar y trombos biliares centrales. En enfermos con hipertensión porta y hemorragias digestivas con esplenomegalia (síndrome de Banti) se encuentra casi siempre este tipo de distribución en las lesiones hepáticas, ofreciendo estos 3 caracteres distintivos: dilataciones venosas, verdaderas varices en el conjuntivo, que pueden también aparecer como hendiduras que contienen sangre o lagos alargados recubiertos de un claro endotelio; los bordes de las franjas conectivas van llenos de una infiltración linfocitaria (v. fig. 18); por último, no suelen, salvo en esos rebordes, verse infiltraciones celulares, aunque se vean fibroblastos, al-

gunas células histiocitoides o linfocitos. También se observan seudotubuli y colangiolos mayores rodeados de conjuntivo; no creemos que aquí se trate de una esclerosis primariamente por inflamación del colangiólio, sino de que éstos crecen abriéndose paso en un conjuntivo ya formado: se confirma esta interpretación, aparte de por la falta de infiltrados celulares, por la existencia de numerosísimos microcolangiolos, algunos de los cuales se ven iniciarse, aún muy pequeños, entre las fibras del colágeno e incluso en una pared venosa (v. fig. 20).

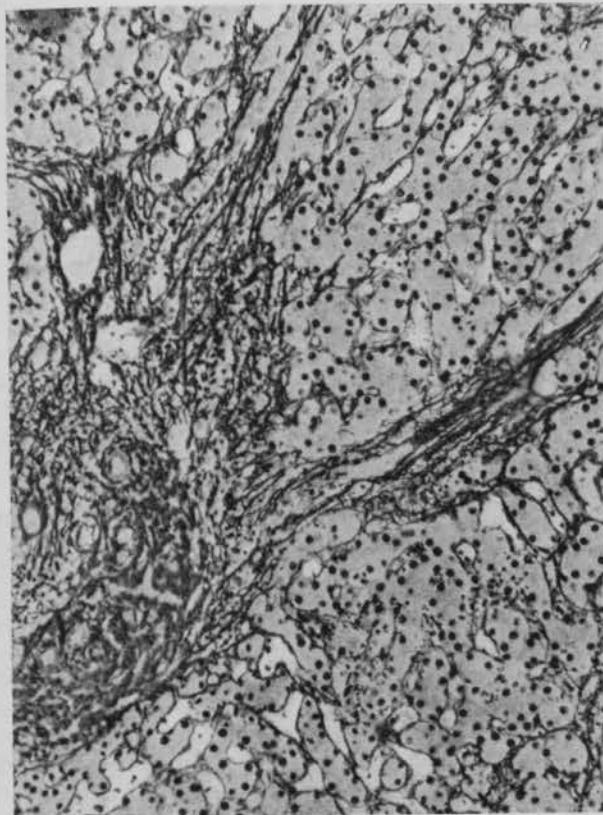


Fig. 17.—Cirrosis con fibrosis estrellada penetrante.

El papel que juegue la hepatitis en otros tipos de cirrosis resulta más dudoso. La cirrosis icterica, colangioclásica, parece resultar de la evolución ininterrumpida de una hepatitis del tipo colangítico (EP-PINGER, WATSON, nosotros). En las epidemias hemos visto al lado de la forma habitual de hepatitis estas formas que se acompañan de acolia, con valores altos de fosfatasa alcalina y resultado normal o poco positivo de las pruebas funcionales, que a veces curan en cuatro-seis semanas, pero en ocasiones persisten sin más síntoma que una ictericia acentuada que pro-

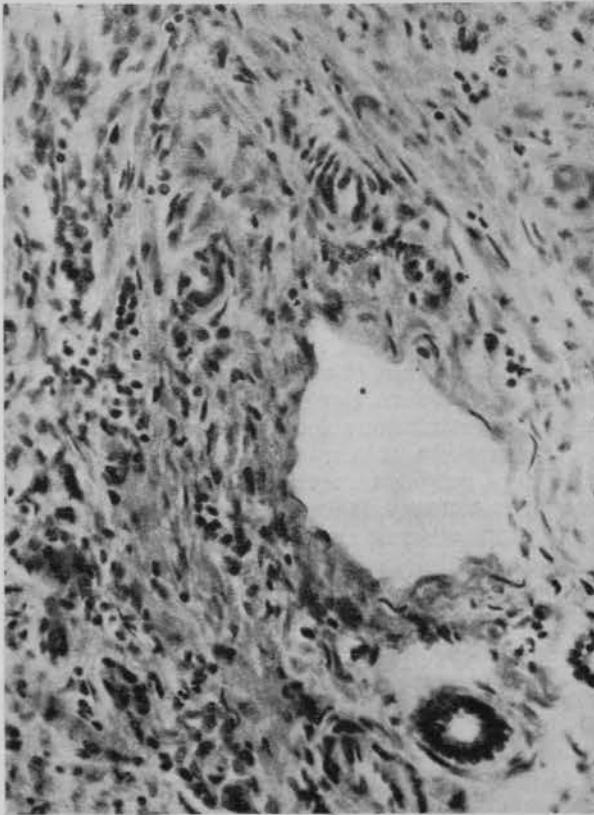


Fig. 18.—Cirrosis colangítica.

FACTORES ETIOLÓGICOS Y SU RELACIÓN CON LOS ASPECTOS MORFOLÓGICOS ADOPTADOS.

En la anterior descripción de unos tipos elementales hemos insistido en la histogénesis, llegando a la conclusión de existir mecanismos patogenéticos distintos. La etiología de las cirrosis es múltiple, y es ante todo interesante fijar hasta qué punto cada mecanismo patogénico y forma clínica realizada resulta de una *etiología definida*, o si cada etiología puede engendrar diferentes formas anatomo-clínicas.

Conocemos algunos factores etiológicos cirróticos, que analizamos a continuación:

1. *La hepatitis* puede seguramente tener valor etiológico en diferentes tipos clínicos de cirrosis. Se conviene generalmente en la importancia decisiva de la hepatitis en la producción de las cirrosis macro-nodulares del tipo Marchand-Mallory, que también ha sido por antonomasia llamada "cirrosis posthepatitis". Esta etiología parece segura, pero no única para este tipo histológico de cirrosis, que también puede obtenerse experimentalmente por el tetracloruro y por ciertas dietas, y clínicamente aparecer sin evidente hepatitis antecedente (McDONALD y MALLORY). A veces puede ser la consecuencia de una hepatitis asintomática, anictérica (KLATSKIN).

duce dudas diagnósticas respecto a una obstrucción biliar, que puede tomar carácter melánico, y que a la larga se añade de hepatoesplenomegalia. En estos casos el papel de la hepatitis parece evidente, si bien tipos similares de otros orígenes pueden presentarse, y a no ser por el dato epidémico siempre será muy difícil decir si fue inicialmente una hepatitis o la cirrosis ya constituida iniciada en esa forma.

Todavía es más difícil pronunciarse acerca del papel de la hepatitis en la génesis de la cirrosis de Laennec; nosotros hemos tenido ocasión de observar algunos casos de típica cirrosis de Laennec en sujetos que años antes habían tenido una hepatitis de curso normal; seguramente se trata de formas muy tórpidas de hepatitis que, aparentemente curadas, quedan larvadas con pequeños brotes de exigua resonancia clínica hasta constituirse la cirrosis. En nuestro concepto, la cirrosis de Laennec puede resultar de injurias repetidas con intervalos durante tiempos prolongados. NEEFE y colaboradores han demostrado el tiempo que dura la anormalidad de las pruebas de función hepática durante años después de una hepatitis aguda. En el análisis de la "historia natural" de este tipo de cirrosis, como ha sido hecho por RATNOFF y PATEK, como en la revisión de nuestros casos, se puede deducir la variedad de factores

etiológicos posibles y casos concretos que parecen sin duda arrancar de una hepatitis.

2. *Infecciones diversas* originan sin duda hepatitis o colangitis que pueden abocar a la cirrosis. Se incriminó en tiempos a la tuberculosis y a la sífilis como causas frecuentes. No hay duda que en las autopsias de cirróticos se encuentran a veces lesiones tuberculosas, sobre todo peritoneales, y en su curso clínico pueden aparecer pleuritis serofibrinosas que parecen de esa etiología. Pero cabe la suposición de que se trate de una implantación o desarrollo de una tuberculosis, más fácil en la adversa situación nutritiva del cirrótico. No obstante, algunos han descrito cuadros cirróticos hepatolienales de esta etiología; nosotros no los hemos visto en forma que pudiéramos convencernos de que no era una coincidencia fácil de las dos enfermedades. Lo mismo diríamos respecto a la sífilis: la sífilis hepática es actualmente muy rara; antes, que era mucho más frecuente, podían verse casos con cuadro similar a la cirrosis de Laennec, pero la estructura histológica no es la misma. Una infección muy frecuente en España que origina cuadros hepatoesplénicos prolongados es la brucelosis. PONS y colaboradores, SPINK y colaboradores, MCCULLOCH y BISELE, etcétera, han demostrado la evolución del granuloma bruceloso a verdadera cirrosis. También se han señalado casos postmononucleosis infecciosa. Esto plantea otra cuestión, a la que por el momento creemos que no hay respuesta segura; el papel, en general, de los virus a través de una infección lenta persistente en la producción de cirrosis. Ello ofrece un especial interés en la etiología de las formas inicialmente mesenquimales. La que llamamos enfermedad de Hanot tiene un curso largo con brotes febriles, y en el estudio histológico hay caracteres compatibles con una inflamación crónica. ¿Podría ser de origen viral? es decir, auténticamente fibrorreticulitis específica?

La infección de las vías biliares es evidente que engendra cirrosis de un tipo sui generis, de distribución lo más a menudo estrellada, con pericolangitis, infiltrados inflamatorios, dilatación colangiolar, trombos biliares centrales y periféricos, etc., como ya hemos descrito. Contribuye con la infección, el estasis; la bacteriología es muy diversa y mixta: estreptococos, estafilococos, colibacilos, etc. La llamada colangitis lenta, de origen estreptocócico, estudiada por LAMANA y otros, parece posible al revisar las historias de cirróticos que en períodos iniciales y durante meses o años tienen como único síntoma brotes febriles altos intermitentes.

Por último, nos parece evidente el papel que puede jugar la infección autógena, enterógena, en la producción, si no como causa inicial, sí como factor de realización en la cirrosis. El resultado del tratamiento con antibióticos, que otros y nosotros hemos comunicado en la cirrosis, así como los datos experimentales, favorecen esta creencia. Como es sabido, GYORGY y colaboradores demostraron una inhibición por la aureomicina de la cirrosis experimental por la dieta de levadura; hecho que nosotros mismos (VIVANCO, JIMÉNEZ DÍAZ, etc.) hemos confirmado. La esteatosis no se inhibe, pero sí su tránsito ulterior a cirrosis.

Como se ve, la infección viral o bacteriana puede en forma diversa jugar un papel en la producción de cirrosis, pero éstas son de diversos tipos, y el mismo tipo anatomo-clínico puede derivar igualmente de la infección o de otros factores; por todo lo cual no puede hablarse de cirrosis infecciosa como un tipo clínico, sino tratar de establecer en cada caso el pa-

pel que pudo jugar la infección y de qué tipo en su producción.

3. Entre factores tóxicos hay naturalmente que mencionar ante todo el alcohol, que consideramos seguro en la cirrosis de Laennec, aunque su desarrollo naturalmente pueda depender de una constelación de factores entre los cuales debe recordarse la mala adimentación, disposición constitucional, factores endocrinos, etc. El alcohol puede ser también un factor en otros tipos de cirrosis, aparte de la de Laennec, llamada por antonomasia alcohólica. Por ejemplo, PHILLIPS y DAVIDSON han descrito cirrosis del tipo seudoobstructivo en el etilismo crónico. Al lado del alcohol debe señalarse la para nosotros segura acción cirrótica de solventes orgánicos: bencina, gasolina, etc. Nosotros hemos observado algunos casos de cirrosis tóxica desarrollada en sujetos hasta entonces sanos, hasta que por razón profesional entraron en contacto estrecho y prolongado con vapores de gasolina. Algunas drogas, como el atofán, pueden producir eventualmente cirrosis, generalmente del tipo macronodular por una acción necrotizante del parénquima; pero el modo de acción de los tóxicos no es siempre el mismo. La cloropromazina, norethandolone, PAS, etc., originan cirrosis del tipo colesterolato intrahepático, en las que la lesión principal está en el espacio porta infiltrado por células histiocitoides, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos (colangitis alérgica; WERTHER y KORELITZ, POPPER y SCHAFNER).

En los últimos años se ha descrito con el nombre de "enfermedad venooclusiva de Jamaica" un cuadro sui generis con hepatoesplenomegalia y ascitis, etcétera, que parece consecuencia de una afección de la pared de las venas suprahepáticas con proliferación de la íntima y hepatitis serosa; ambos factores contribuirían a la producción de estas cirrosis (STUART y BRAS, BRAS y HILL, HILL y otros, etcétera). Parece que estas lesiones serían tóxicas por el uso de ciertas tisanas en lugar del té, de senecio o crotalaria, y quizás otras plantas; experimentalmente, PRATTS y CHURCHILL han podido, con estas plantas, reproducir el cuadro. Cuadros similares de cirrosis semejantes a los que puede acarrear la infección, pueden, como vemos, originarse también por tóxicos, demostrando una vez más que un mismo tipo de cirrosis puede derivar de etiologías distintas.

4. A la misma conclusión se llega por el análisis de los cuadros motivados por factores metabólicos. Un desequilibrio de origen exógeno creado por la dieta reviste indudable importancia. Experimentalmente se pudieron producir cirrosis por falta de alimentación con carencia proteica (GYORGY y GOLDBLATT, DAFT y colaboradores, nosotros, etc.). DAFT y colaboradores, e igualmente HIMSWORTH, observaron que el efecto de la dieta necrótica de levadura que origina necrosis extensas con hemorragia, seguida de cirrosis del tipo macronodular, puede inhibirse suministrando S-aminoácidos (methionina, cistina), siendo inútil la colina. Otros tipos de dietas actúan por ser carentes en factores lipotrópicos, originando esteatosis y después cirrosis; aquí la cistina no tiene efecto preventivo y sí, en cambio, la colina. La falta de tocoferol es otro factor favoreciente de cirrosis (ABELL y BEVERIDGE). El factor 3, la vitamina E y los S-aminoácidos protegen contra la cirrosis por dieta necrótica. CHERNICK y colaboradores han demostrado una lesión bioquímica que consideran específica; el consumo de oxígeno por el hígado de estos animales es activo al principio, pero rápidamente decrece. En el hombre la desnutrición por sí

produce esteatosis hepática y algunas derivaciones funcionales, como ginecomastia, anemias macrocíticas, descenso de la colinesterasa, pruebas de labilidad positivas; pero verdaderas cirrosis nunca hemos visto en los numerosos casos de desnutrición proteica que tuvimos ocasión de ver. No obstante, consideramos indudable que puede crearse una situación del hígado que le haga más vulnerable a otros factores (hepatitis, alcohol). En los niños en crecimiento la desnutrición puede ser causa del Kwashiorkor estudiado en los últimos años en el África central (TROWER, etc.) y en las Indias occidentales (WATERLOW); consiste en anemia, ascitis, edemas, hepatomegalia, dermatosis y, frecuentemente, esteatorrea. Hay una esteatosis hepática que remite suministrando extracto de hígado o polvo de estómago de cerdo, pero no por la colina o methionina; en su posterior evolución esta esteatosis puede evolucionar a cirrosis, evolución que ha podido seguirse por biopsias hepáticas (GILLMAN y GILLMAN). Debe tratarse de la falta de algún factor que sea necesario también para el crecimiento, por lo cual la carencia se hace más fácil a esa edad. No obstante, puede presentarse una cirrosis de adulto, aunque el sujeto haya tenido una buena alimentación cuando tuvo una dieta deficiente en la infancia (HIGGINSON y colaboradores); parece que se creó un minoridad funcional persistente, aunque larvada, sobre la que se realiza ulteriormente la cirrosis. Así se ha podido señalar en las mismas zonas de Kwashiorkor cirrosis de adultos (STIMPSON y colaboradores).

5. Pueden considerarse relacionables con esta misma etiología las cirrosis que aparecen en el seno de errores metabólicos congénitos. De ellas, la más conocida es la que forma parte de la enfermedad de Wilson, en la que se descubrió (ULZMAN y DENNY-BROWN) una aminoaciduria, confirmada por otros autores (MATTHEWS y colaboradores, STEIN y colaboradores, etc.) al lado de otros trastornos enzimáticos. Es muy posible que el factor decisivo en la producción de la cirrosis sea la carencia en ciertos aminoácidos. Así han sido descritas ulteriormente cirrosis familiares en niños con aminoaciduria (STILL, PEACE y otros), incluso recientemente LYGREEN ha publicado un caso de cirrosis juvenil en un hermano de otro que tuvo enfermedad de Wilson. En la galactosemia, enfermedad en la que falta la mutasa-P, que transforma la galactosa en glucosa, y en el gargolismo, donde ciertos fosfátidos y mucopolisacáridos se acumulan en los tejidos, se presenta también cirrosis. ANDERSEN ha descrito cirrosis infantil con depósito de un glucógeno de tipo anormal. La hemocromatosis podría también considerarse incluida en este grupo, por más que las relaciones de hemocromatosis y cirrosis de Laennec no estén claras. Cabe la posibilidad de que el Fe, depositándose en los tejidos (hígado, páncreas, testes, etc.), irrogue las lesiones fibrosas. El aumento de hierro podría ser endógeno por hipermelosis, por trastorno en el sistema enzimático de transporte y depósito exógeno; v. gr., por transfusiones repetidas. Algunos autores creen que la hemocromatosis no es sino una siderosis (FINCH y colaboradores, y otros). No obstante, inicialmente está descrito, al lado de la hemosiderina, otro pigmento sin hierro, acidoresistente (hemofuscina); últimamente se ha obtenido, sin embargo, la transformación, por la acción de un ácido, de la siderina en un pigmento—aposiderina—, que tendría las cualidades de la hemosiderina. Pero el efecto cirrótico del hierro no ha podido ser demostrado experimentalmente (v. WYATT y HOWELL). A nuestro juicio se

trata de 2 enfermedades distintas: hemosiderosis, que hemos podido encontrar sin cirrosis en biopsias hepáticas, incluso en enfermos con hepatitis y hemocromatosis; un error metabólico asociado podría producir ambas cosas (v. también KLECKNER y colaboradores). Respecto a otro tipo de cirrosis que se ha considerado por algunos como inicialmente debida a un trastorno metabólico, la cirrosis xantomatosa (THANNHAUSER y MAGENDANTZ), tenemos actualmente la impresión de que es una cirrosis, o bien del tipo colangioclásico o bien reticular, con hipercolesterolemia secundaria de movilización, por la ictericia con retención de sales biliares. De estos tipos de cirrosis nos ocupamos también aisladamente en comunicaciones ulteriores.

6. La realidad de una cirrosis, consecuencia de la colestasis, ha sido muchas veces puesta en duda. Nosotros creemos que una obstrucción por obstáculo en las vías biliares puede durar mucho tiempo sin producir cirrosis, y que todo puede remitir cuando la obstrucción se ha suprimido. Pero otras veces la biopsia hepática demuestra una auténtica cirrosis, generalmente de ese tipo "estrellado" que describimos antes, que puede ser prácticamente reversible, no obstante haber mostrado esplenomegalia y ascitis. Recientemente hemos tenido el caso de un mujer con cuadro de cirrosis y obstrucción, a la que se extirpó una vesícula llena de cálculos, con cálculos en el colédoco, tomando una biopsia en la intervención, y ulteriormente ha remitido todo totalmente. En perros ligados del colédoco hemos visto, según el tiempo, desarrollarse sucesivamente la activación de espacios porta e incluso la fibrosis estrellada, y desaparecer en gran parte el cuadro al permeabilizarse el colédoco. También otros (JAQUE y ADAMS) han descrito cirrosis reversibles por obstrucción biliar experimental. La infección de las vías obstruidas juega un papel fundamental en la producción de la cirrosis. Ciertas cirrosis infantiles derivan de una anomalía en las vías biliares, que produce colestasis. En la hiperviscidosis con bronquiectasias y fibrosis pancreática, la cirrosis es un nómeno frecuentemente acompañante (según WEBSTER y WILLIAMS en el 60 por 100 de los casos).

7. Nos referimos por último a un grupo de mecanismos etiológicos que pueden actuar por *hepatolisis de choque inmunológico*, de las cuales es el ejemplo más claro el de la cirrosis por eritroblastosis, choque anti-Rh, que puede dar lugar al cuadro cirrótico en edades ulteriores, a lo cual ya nos hemos referido en otro trabajo anterior, con frecuencia a casos de cirrosis familiar. Por otra parte, numerosos autores han expresado en los últimos años su creencia de que si no como mecanismo inicial, sí por lo menos como manera de hacer persistente un círculo vicioso de cronicidad y progreso, podría suponerse, como para otras enfermedades, una sensibilización para autoanticuerpos derivados del hígado. Existe en la literatura hallazgos positivos de tales anticuerpos. Nosotros hemos obtenido alguna reacción positiva, pero no tenemos seguridad de que los reactantes hallados sean auténticamente autohepatocuerpos. Algunas veces se obtiene en cirróticos un fenómeno L. E. positivo, lo que motivó el término de "cirrosis lupoide"; pero las lesiones no corresponden a las del lupus eritematoso diseminado. Recientemente, MCKAY y colaboradores piensan que esta positividad del L. E. en ciertas cirrosis podría indicar la naturaleza "autoclástica" de tales procesos.

Las anteriores consideraciones anatopatológicas, histogénicas y etiológicas nos demuestran que similares tipos de cirrosis pueden derivar de causas diferentes, y viceversa. Una clasificación puramente etiológica o patogénica sería por ello difícil y errónea, pero no obstante pueden aplicarse los datos así obtenidos en la separación de formas que son clínicamente diferentes, y tratar de hacer una clasificación de las cirrosis que se base en una síntesis de estos varios aspectos, etiológico, patogénico y clínico (síntomas y formas de evolución). Desde este aspecto, nosotros creemos que pueden separarse los siguientes tipos:

1. CIRROSIS NODULAR O POSTNECRÓTICA.

De ella es la expresión más conocida la cirrosis de Marchand-Mallory que, como ya hemos dicho, puede ser la consecuencia de una hepatitis, de un tóxico. Pero también deben comprenderse, al lado de estas cirrosis macronodulares, otros tipos clínicos, que son indudablemente resultado de la hepatolisis: cirrosis de Kunkel, de las mujeres jóvenes; cirrosis por choque; cirrosis por error metabólico (de WILSON, con aminociduria, etc.).

2. CIRROSIS DE LAENNEC.

Aunque en el fondo el mecanismo es similar al grupo anterior, la cirrosis de Laennec tiene un perfil clínico suficientemente recortado y peculiaridades anatopatológicas y de evolución que le confieren individualidad.

3. CIRROSIS ESPLENOMEGÁLICA (HIPERESPLÉNICA).

Es indudable que muchos de estos casos son asimilables a la cirrosis de Laennec, con el distintivo de una esplenomegalia más acentuada. Pero creemos que tiene una individualidad la cirrosis con gran bazo y hemorragias digestivas, fenómenos mielohematológicos de hiperesplenía, y sin insuficiencia hepática marcada, ni ascitis; corresponden al antigua llamado primero y segundo período del Banti. Las indicaciones quirúrgicas que plantean y el tipo de lesión anatopatológica (estelares, varices intrahepáticas, gran hipertensión portal, etc.) son motivo especial de su consideración aparte.

4. CIRROSIS CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA (COLANGIOLÁSICA).

Comprenden formas llamadas de diversos modos: colestasis primaria, pericolangitica, biliar, xantomatosas, etc. La ictericia, frecuentemente con acolia total, hepatoesplenomegalia, su escasa repercusión durante tiempo prolongado en el aspecto clínico; la histología que hemos descrito, distribución uniforme, ausencia de colangiolos, infiltrados, etc., permiten su individualización.

5. CIRROSIS RETOTELIAL.

Es indudable su carácter sui géneris, aunque histológicamente tenga algunos rasgos comunes con la anterior. Las formaciones reticulares, a veces displásicas, con afectación simultánea del mismo sentido, en el bazo, en los ganglios linfáticos, a veces

en la piel, etc., denotan su individualidad como enfermedad primaria reticuloendotelial con preponderante localización hepática. Puede ser poco o tan intensamente icterica como la anterior, y puede exhibir un cuadro de reticulosis y (o) xantomatosas.

6. CIRROSIS COLESTATICOCOLANGÍTICA.

Desarrollada por el éstasis e infección biliar, cuyos caracteres y realidad han sido ya subrayados en las líneas anteriores, haciendo resaltar la dificultad diagnóstica que puede plantear con respecto a la forma (4).

7. HEMOCROMATOSIS.

La hemocromatosis y otras cirrosis especialmente caracterizadas por la asociación con otros procesos.

Las formas (3) (4) (5) y (7) serán objeto de publicaciones ulteriores, donde hagamos un análisis especial de ellas. Las (1) y (2) no creemos que necesitan más aclaraciones.

BIBLIOGRAFIA

1. ABELL, M. R. y J. M. R. BEVERIDGE.—Arch. Pathol., 52, 433; 1951.
2. AHRENS, E. H., H. G. PAYNE, W. J. KUNKEL, W. J. BISENMAYER, a. S. H. BLOMDHEIM.—Medicine, 29, 299; 1950.
3. ANDERSEN, D. H.—Lab. Invest., 5, 11; 1956.
4. BAGGENSTOSS, A. H.—Am. J. Clin. Path., 25, 936; 1955.
5. BEARN, A. G., H. G. KUNKEL y R. J. SLATER.—Am. J. Med., 21, 3; 1956.
6. BERGSTRAND.
7. BERMAN, J. K. y J. E. HULL.—Ann. Surg., 137, 424; 1953.
8. BRADLEY, S. E., F. J. INGEPINGER, a. G. P. BRADLEY.—Circulation, 5, 410; 1952.
9. BRAS, G., a. K. R. HILL.—Lancet, 271, 161; 1956.
10. BRAS, G., D. M. BERRY y P. GYORGY.—Lancet, 272, 960; 1957.
11. CAROLI, J.—Les icterés par retention. Ed. Masson. París, 1956.
12. CAZAL, P.—Las reticulopatías. Ed. española, 1953.
13. CHERNICK, S. S., J. G. MOE, G. P. RODNAN y K. SCHWARZ. J. biol. Chem., 217, 829; 1955.
14. DAFT, F. S., W. H. SEBRELL y R. D. LILLIE.—Proc. Soc. Exp. Biol. y Med., 50, 1; 1942.
15. DANIEL, P. M., M. Z. PRICHARD y P. C. RAYNELL.—J. Path. y Bact., 64, 53; 1952.
16. DUBIN, I. N.—Am. J. Path., 33, 589 (pr); 1957.
17. ELIAS, H., H. HORTSMAN, H. POPPER y P. B. SZANTO.—Gastroenterology, 31, 683; 1956.
18. EPPINGER, H.—Die Leberkrankheiten. Ed. Springer, 19.
19. FINCH, C. A., D. HESTED, S. FINCH y R. G. FLUHARTY.—Blood, 5, 983; 1950.
20. GALL, E. A. y H. ÉRAUNSTEIN.—Am. J. Clin. Path., 25, 1113; 1955.
21. GLAGOV, S., G. KENT y H. POPPER.—Arch. Path., 67, 9; 1959.
22. GUILLMAN y GUILLMAN.
23. HARTROFT, W. S.—Arch. Path., 55, 63; 1953.
24. HIGGINSON, J. B., G. B. GROBELAR y A. R. P. WALKER.—Am. J. Path., 33, 29; 1957.
25. HILL, K. R., K. RHODES, J. L. STAFFORD y R. AUB.—Brit. Med. J., 1, 117; 1953.
26. HIMSWORTH, H. P.—The Liver y its Diseases. Oxf. Scient. Publ. 1948.
27. JAQUES, W. E. y A. J. ADAMS.—Arch. Path., 63, 149; 1957.
28. JHONSON, H. C. y J. P. DOENGES.—Ann. int. Med., 44, 592; 1956.
29. JIMÉNEZ DÍAZ, C., F. VIVANCO, M. MORALES y R. PICATOSTE. Rev. Clin. Esp., 15, 197; 1944, y 24, 325; 1947.
30. KENT, G., H. POPPER, A. DUBIN y C. BRUCO.—Arch. Path., 64, 398; 1957.
31. KLATSKIN, G.—Am. J. Med., 25, 333; 1958.
32. KLECHNER, M. S., A. H. BAGGENSTOSS y J. F. WEIR.—Am. J. Med., 16, 382; 1954.
33. LYGREEN, T.—Lancet, 1, 275; 1959.
34. MATHEWS, W. B., M. D. MILNE y M. BELL.—Quart. J. Med., 21, 425; 1952.
35. McCULLOUGH, N. B. y C. W. BISELE.—Arch. Int. Med., 88, 793; 1951.
36. McDONALD, R. A. y G. K. MALLORY.—Am. J. Med., 24, 334; 1958.
37. MCKAY, I. R., L. I. TAFT y D. C. COWLING.—Lancet, 1, 65; 1959.
38. MOSCHOWITZ, E.—Arch. Path., 45, 187; 1948 y 49, 247; 1950.

39. MOWITT, E. R.—Ann. Int. Med., 45, 242; 1956.
 40. NEEFE, J. R., J. M. GAMBRESCIA, C. H. KURTZ, G. B. BEBBE, S. JARLON, J. C. REINHOLD y J. C. WILLIAMS.—Ann. Int. Med., 43, 1; 1955.
 41. PRACE, R.—Arch. Path., 61, 107; 1956.
 42. PHILLIPS, G. B. y C. S. DAVIDSON.—Gastroenterology, 33, 236; 1957.
 43. PONS, A. P., R. BACARDI y R. ALVAREZ ZAMORA.—Med. Clín., 5, 15; 1945.
 44. POPPER, H.—Am. J. Path., 31, 594; 1955.
 45. POPPER, H. y F. G. ZAK.—Am. J. Med., 24, 593; 1958.
 46. POPPER, H. y F. SHAFFNER.—J. Am. Med. Ass., 169, 1447; 1959.
 47. RATHER, L. J.—Am. J. Med., 21, 857; 1956.
 48. RATTONOFF, O. D. y A. J. PATEK.—Medicine, 21, 207; 1942.
 49. RICKETTS, W. E. y R. W. WISSLER.—Ann. Int. Med., 36, 1.241; 1956.
 50. ROESSLE, R.—En el Hdb. d. spez. pathol. Anat. u. Histol. Henke-Lubarsch, t. V/1, pág. 243. 1930.
 51. SMETANA, H. F.—Lab. Invest., 5, 17; 1956.
 52. SPINK, W. W., F. W. HOFFBAUER, W. W. WALKER y R. R. GREEN.—J. Lab. y Clin. Med., 34, 40; 1949.
 53. STEIN, W. H., A. G. BEARN y S. MOORE.—J. Clin. Invest., 33, 410; 1954.
 54. STILL, W. J. S.—Arch. Dis. Child., 30, 354; 1955.
 55. STUART, K. L. y G. BRAS.—Quart. J. Med., 26, 291; 1957.
 56. THANHAUSER, S. J. y H. MAGENDANTZ.—Ann. Int. Med., 11, 16.662; 1938.
 57. ULZMAN, L. y D. DENNY-BROWN.—Am. J. Med. Sci., 215, 599; 1948.
 58. WALDSTEIN, S. S., H. POPPER, P. B. SZANTO y F. STEIGMAN.—Arch. Int. Med., 87, 844; 1951.
 59. WATTSON, C. J. y F. W. HOFFBAUER.—An. Int. Med., 25, 195, 1946.
 60. WEBSTER, R. y H. WILLIAMS.—Arch. Dis. Child., 28, 141; 1953.
 61. WERTHER, J. L. y B. KORELITZ.—Am. J. Med., 22, 351; 1957.
 62. WYATT, J. P. y J. HOWELL.—Arch. Pathol., 55, 466; 1955.

ORIGINALS

TOXIGENICIDAD DE LOS ESTREPTOCOCOS GRUPO A AISLADOS DE ENFERMOS CON FIEBRE REUMATICA

F. ORTIZ MASLLORÉNS y J. M. ALÉS REINLEIN.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Departamento de Bacteriología e Inmunología.
Madrid.

Aunque es indudable la relación que existe entre los brotes de fiebre reumática y las infecciones estreptocócicas de las vías respiratorias altas, no está, ni mucho menos, aclarado el mecanismo íntimo de esta asociación. Tiene interés el hecho de que sólo una pequeña proporción (alrededor del 3 por 100) de los sujetos sin antecedentes personales o familiares de fiebre reumática desarrollan un brote agudo de esta enfermedad como consecuencia de una infección faríngea por estreptococos del grupo A. En principio, podría pensarse que el estreptococo infectante tuviese en estos casos unas especiales propiedades, que podríamos llamar reumatogénicas, o que se tratase de sujetos con una manera peculiar de reaccionar frente a estreptococos en nada diferentes de los que en otros sujetos producen una infección estreptocócica no complicada. Actualmente, la mayor parte de los datos disponibles hablan en favor de esta segunda posibilidad.

Pocos trabajos hay en la literatura referentes a las posibles diferencias entre los estreptococos del grupo A aislados de enfermos con un brote agudo de fiebre reumática y los obtenidos de infecciones estreptocócicas sin esta secuela. Parece, sin embargo, importante tratar de hallar tales diferencias, ya que un hallazgo positivo contribuiría en gran medida al entendimiento de la patogénesis de la fiebre reumática y uno negativo sería un dato más en apoyo de la segunda hipótesis.

El presente trabajo se refiere a la producción de algunos fermentos extracelulares (estreptolisina O, estreptoquinasa, proteinasa) por estreptococos hemolíticos del grupo A aislados de sujetos con fiebre reumática y otros procesos.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Estreptococos.—Se probaron 60 razas de estreptococos de las cuales 25 eran de enfermos con un brote agudo (primer ataque o recidiva) de fiebre reumática, 10 de enfermos con una infección estreptocócica aguda sin secuela reumática, y 25 de portadores asintomáticos o de sujetos con diversos procesos en los que el hallazgo de estreptococos fue puramente casual. Todos los estreptococos fueron aislados de la faringe, a excepción de tres del segundo grupo, que fueron aislados de la piel, oído medio y pus de absceso, respectivamente, y otros dos del tercer grupo, que lo fueron del espeso.

La identificación de los estreptococos se hizo por sus caracteres morfológicos y cultivo en agar sangre, haciéndose la determinación del grupo por precipitación de un extracto estreptocócico con un antisero grupo-específico (Burroughs & Wellcome, Ltd.), según una micromodificación de la técnica de LANCEFIELD (1938), y confirmándose mediante la prueba de sensibilidad a la bacitracina, de MAXTED (1953).

Desde su aislamiento hasta su empleo para las pruebas respectivas, los estreptococos fueron conservados a -20°C, en forma de suspensión densa, en caldo de Todd-Hewitt (véase más abajo), preparada a partir de un cultivo de 18 horas en el mismo medio.

Como consecuencia de los resultados de una larga serie de experimentos preliminares, se eligieron las siguientes técnicas para la producción y determinación de cada uno de los fermentos:

Estreptolisina O.—Se determina midiendo la actividad hemolítica sobre hematies humanos de diluciones seriadas del sobrenadante, reducido con tioglicolato sódico, de un cultivo de 15 horas en caldo de Todd-Hewitt. Que la hemólisis es debida a la estreptolisina O se demuestra por la falta de actividad hemolítica de los sobrenadantes sin reducir y por su destrucción por calentamiento a 100°C durante 5 minutos (SLADE y KNOX, 1950).

El caldo de Todd-Hewitt se prepara a partir de la masa muscular de los ventrículos de corazón de vaca, privados lo más completamente posible de grasa, vasos coronarios principales, epicardio, endocardio y cuerdas