

## EDITORIALES

## OBSERVACIONES SOBRE LA PANCREATITIS EXPERIMENTAL

Todas las formas de pancreatitis experimental tienen ciertas semejanzas en su patología macro y microscópica con ciertas formas de la enfermedad humana, indicando que la reacción del páncreas a la injuria es estereotipada y que las diferencias en el cuadro anatomo-patológico se deben más al ritmo e intensidad de la injuria que a la naturaleza del agente nocivo. Es por esto por lo que hay que ser muy cautos al aplicar a la pancreatitis humana los datos observados en la pancreatitis experimental, y así, GROSSMAN supervisa los datos recientemente observados.

En cuanto al factor biliar, se sigue a OPIE en la opinión de la existencia de un reflujo biliopancreático, lo que se confirma por la demostración anatómica de la frecuente comunicación del colédoco con el gran conducto pancreático y los hallazgos de la colangiografía operatoria; sin embargo, las presiones que se utilizan en esta última son artificialmente altas y la colangiografía intravenosa no ha podido demostrar en sujetos sanos o con pancreatitis la existencia de dicho reflujo, ni siquiera utilizando la administración de opiáceos. Pero en caso positivo de reflujo, habría que llegar a la conclusión de que la pancreatitis sólo podría producirse en el caso de que la inyección de bilis se produjera a una presión suficiente para provocar la ruptura mecánica de los acinis, lo cual es inverosímil que ocurra en condiciones fisiológicas. Sin embargo, ELLIOT y cols. han demostrado que cuando la bilis vesicular fluye al conducto pancreático a baja presión (40 cm. H<sub>2</sub>O) entra muy poca en la glándula y no se producen lesiones; pero que si se incubaba doce horas antes con jugo pancreático de alto contenido en enzimas o con tripsina, al penetrar grandes cantidades (18-30 c. c. en media hora) se provoca una necrosis hemorrágica letal; presumiblemente los enzimas del jugo pancreático degradan una sustancia de la bilis (quizá una mucoproteína), lo que modifica la capacidad de la bilis para penetrar y lesionar el páncreas. De todas formas, es problemático si puede ocurrir esta interacción de la bilis y el jugo pancreático en el organismo intacto.

MENGUY y cols. han ideado recientemente un método de tomar presiones seriadas en los conductos biliar y pancreático, fisiológicamente intactos, de perros no anestesiados durante el periodo de varios meses, y han visto que, incluso durante el ayuno, existen presiones notablemente altas (14 cm. H<sub>2</sub>O para el pancreático y 7 para el biliar), y la estimación de ambos flujos origina, aunque no siempre, un modesto aumento de la presión. Como pueden producirse grandes aumentos del flujo con poco o ningún aumento de la presión, hay que deducir que la resistencia al flujo está sometida a un reajuste fisiológico; por el contrario, se ha demostrado que cuando aumenta la resistencia no disminuye el flujo, hasta un punto en que se produce la suspensión completa de éste; queda por estudiar si el aumento de la presión intraductal como consecuencia de una obstrucción parcial al flujo puede mantenerse durante largos periodos, y si esto es así, se llegaría a la lesión de la glándula. Dichos autores han visto que la introducción de alcohol en el duodeno aumenta la presión en el conducto pancreático, lo que tiene importancia en vista de la asociación de pancreatitis con alcoholismo agudo o crónico.

Respecto a la importancia del factor vascular, THAL y cols. han visto que se produce una necrosis hemorrágica fulminante al provocarse una trombosis de los capilares y vénulas del páncreas por medio de un fenómeno

no local de Shwartzman o Arthus o por la introducción en el conducto de toxina estafilocócica; MENGUY y colaboradores, por su parte, observan que la ligadura de las grandes arterias o venas del páncreas produce sólo placas de necrosis, pero que se aumenta la intensidad de la injuria al combinarla con la obstrucción ductal; también se produce necrosis hemorrágica al crear una obstrucción de la porción duodenal donde penetra el conducto pancreático (PFEFFER y cols.). Se deduce de todo esto, en primer lugar, que a causa de la riqueza de la circulación colateral sólo puede conseguirse una isquemia necrotizante cuando se suprime el flujo en los vasos más pequeños y que el efecto de pequeños grados de isquemia puede reforzarse por otros factores, como la obstrucción del conducto.

Se sabe que los enzimas proteolíticos pancreáticos desempeñan un papel importante en la producción de las lesiones de pancreatitis y que la tripsina y quimotripsina producen lesiones tisulares intensas en el sitio de la inyección local, cuyo carácter más importante es la necrosis de las paredes vasculares y la hemorragia. Al inyectar dichos fermentos por vía intravenosa se produce la muerte con shock, quizá por la liberación de sustancias vasoactivas, como la histamina. Puede ocurrir que el shock se deba a la liberación en la sangre de proteasas activas, aunque esto no ha podido demostrarse, ya que el plasma tiene una actividad anti-tripsina y anti-quimotripsina potente y la cantidad de enzimas en la sangre debe ser lo suficientemente grande para sobrepasar dicha inhibición. Varios autores han demostrado la existencia de una proteasa circulante en la pancreatitis experimental, pero no se ha confirmado que sea de origen pancreático; puede suceder, como al parecer se ha demostrado (BRIDGWATER y NECHELES), que en la pancreatitis experimental se active el plasminógeno inactivo a plasmina, que como se sabe es un enzima proteolítico. Pero, además de su acción hidrolítica sobre los péptidos, las proteasas pancreáticas la tienen también sobre diversos ésteres de los aminoácidos y amidas, y hoy se aplican técnicas de comparación de la acción esterasa y proteasa; NARDI y LEES han visto, en enfermos de pancreatitis, que en la sangre existe un enzima que hidroliza la benzoil arginina amida.

Los enzimas proteolíticos del páncreas, tripsina y quimotripsina se segregan bajo la forma de precursores inactivos, tripsinógeno y quimotripsinógeno; la enteroquinasa segregada por la mucosa intestinal transforma el tripsinógeno en tripsina, y una vez iniciado el proceso se realiza rápidamente, por ser de naturaleza autocatalítica; esto es, la tripsina cataliza la conversión y la transformación de quimotripsinógeno en quimotripsina se realiza por la tripsina, reacción que no es autocatalítica.

Se insiste en la literatura que la conversión en enzimas activos puede realizarse no sólo por la enteroquinasa, sino también por la bilis, jugos tisulares y exudados inflamatorios, por lo que se deduce que cuando dichos precursores penetran en los espacios intercelulares rápidamente pueden activarse. Este problema se ha estudiado detalladamente y se ha visto que el jugo pancreático contiene indicios de proteasa activa, en proporción inferior al 1 por 100, de la actividad proteolítica potencial que podría liberarse por la activación con enteroquinasa; esta proteasa activa no es tripsina, puesto que cuando se añaden al jugo cantidades mínimas de tripsina cristalina, equivalentes en actividad proteolítica a la proteasa espontánea, se produce una activación total en pocos minutos, tan grande como con la enteroquinasa. Se han añadido numerosas sustancias al jugo pancreático para probar su capacidad de activar

la proteasa y ninguna de ellas ha mostrado actividad, a excepción de la trombina y cuya débil acción puede explicarse por su contenido en calcio y, efectivamente, las sales de calcio, a la concentración de 0,05 M, provocan una activación completa de la proteasa pancreática; esta activación se caracteriza por una larga fase tardía, durante la que sólo se produce una ligera activación, seguida de una total y muy rápida, presumiblemente autocatalítica. Se ha inyectado jugo pancreático inactivado en la cavidad torácica o abdominal de ratas, extrayendo periódicamente muestras del mismo para probar su actividad proteolítica, y el aumento en la concentración de proteasa activa en el plazo de seis horas ha sido mucho más lento que el de una solución similar incubada "in vitro" a 37° C.

Estos resultados no apoyan el punto de vista de que los jugos tisulares, la bilis o los exudados inflamatorios son capaces de activar la proteasa pancreática, quedando por dar una respuesta definitiva al importante problema de si las proteasas pancreáticas llegan a activarse durante el curso de la pancreatitis clínica o experimental, y en caso afirmativo, el modo de producirse.

## BIBLIOGRAFIA

GROSSMAN, M. I.—J. A. M. A., 169, 1567; 1959.

## LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO DEL TRACTO DIGESTIVO

Hace más de sesenta años que OSLER refirió once casos de eritema exudativo multiforme, los cuales exhibían crisis gastrointestinales, con el cuadro de cólicos abdominales, generalmente con vómitos y diarreas. No pudo obtenerse material para su estudio histológico, y aunque en estos últimos cincuenta años se ha observado frecuentemente la afectación del tracto digestivo en el lupus eritematoso diseminado, se conoce muy poco la base anatomopatológica de los síntomas digestivos. De los ciento cinco casos analizados cuidadosamente por HARVEY y cols. en 1954, en tres se observó la ulceración del intestino delgado como consecuencia de arteritis y trombosis aguda de los pequeños vasos; en uno de ellos todo el tracto intestinal estaba edematoso, viéndose arteritis en algunos de los pequeños vasos, la mucosa infiltrada con células plasmáticas y áreas de ulceración. En cinco de los ochenta y siete casos de BROWN y colaboradores se presentó un íleo del intestino delgado, subrayando estos autores la necesidad de estudios detallados de necropsia con el fin de aclarar su mecanismo.

BRUCE y SIRCUS han estudiado la evolución de un caso durante dos años, correspondiente a una mujer de veintisiete años, la cual presentó un total de once crisis de íleo, y han tenido la oportunidad de hacer el estudio histológico de una biopsia de yeyuno durante un episodio agudo y después en la necropsia. En la autopsia se veía un edema infiltrante a todo el espesor del esófago y el estómago estaba dilatado; el intestino delgado mostraba también una gran dilatación en toda su extensión, con paredes gruesas y edematosas, mucosa ligeramente hiperémica y algunas úlceras pequeñas diseminadas; el intestino grueso estaba también edematoso, con engrosamiento de la pared, más acentuado en el ciego y parte inferior del sigma; existían ganglios en el cuello, axilas, ingle, mediastino y a lo largo de la aorta abdominal; el resto de las vísceras y tejidos era macroscópicamente normal.

El estudio histológico demostró lesiones vasculares agudas y crónicas de lupus eritematoso diseminado en toda la longitud del tracto digestivo; se vieron lesiones arteriales de tipo agudo en el esófago, estómago y colon, y de tipo crónico en el delgado, que consistían en manguitos periadventiciales de gruesas células oscuras

(presumiblemente, histiocitos o fibroblastos), ordenadas más o menos radialmente en las lesiones jóvenes y con una distribución progresivamente más circular en las más antiguas, hasta llegar a la típica imagen en piel de cebolla; en las lesiones agudas se veían ocasionalmente alteraciones degenerativas en la capa muscular de la media y a veces incluso necrosis, pero con mayor rareza trombosis; por fuera de la adventicia, el tejido conectivo perivascular estaba edematoso e infiltrado irregularmente por células mononucleares y algunos eosinófilos; el epitelio de la mucosa estaba en su mayor parte intacto, pero en el yeyuno se veían úlceras superficiales antiguas, densamente infiltradas con células plasmáticas; en el colon existía necrosis del músculo liso, con infiltración neutrófila y lesiones arteriales de edad intermedia. La causa inmediata de la muerte fue una peritonitis infecciosa aguda, cultivándose un coli en cultivo puro del líquido peritoneal. Después de estos hallazgos examinaron nuevamente un ganglio y la biopsia yeyunal, que habían tomado durante uno de los episodios de íleo, y pudieron encontrar lesiones similares a las de la necropsia y que no habían reconocido previamente; en efecto, en los vasos del ganglio vieron la fibrosis adventicial, del tipo en piel de cebolla, y en el yeyuno, la lesión vascular aguda, asociada con edema submucoso masivo; admiten que la celularidad periadventicial era lo suficientemente marcada en la capa muscular circular agudamente inflamada como para haber sugerido el diagnóstico correcto.

El lupus eritematoso diseminado, con síntomas fundamentales de dolores abdominales, vómitos y diarrea, fue señalado por DUBOIS en 1953, quien llamó la atención sobre las hemorragias o el infarto de la pared intestinal. En los casos de HARVEY y cols., un enfermo tenía diarrea sanguinolenta y dolores abdominales, y en la sección se encontró una extensa arteritis con trombosis de los vasos y ulceraciones superficiales de la mucosa del delgado; otros cuatro enfermos tenían dolores abdominales y diarreas, pero la arteritis y las úlceras estaban localizadas en el grueso. En cinco de los siete casos con síntomas gastrointestinales del grupo referido por BROWN y cols. el peristaltismo intestinal era muy defectuoso, con reducción del tono y síntomas y signos de obstrucción intestinal, aunque no se apreciaron lesiones estructurales; en uno de ellos, la dilatación de la segunda y tercera porción del duodeno simulaba el síndrome mesentérico superior, y en otros dos enfermos se presentó un íleo segmentario similar en el estómago e íleon, respectivamente. En sólo dos casos se encontraron datos necróticos anormales en el tracto digestivo; uno mostraba edema y hemorragias en la submucosa del delgado, y el otro, depósitos de colágeno en la submucosa del estómago; uno de sus casos se parecía notablemente al de BRUCE y SIRCUS, con episodios de obstrucción aguda del intestino delgado, y en la laparotomía se apreció un yeyuno distendido, edematoso y congestivo en un trayecto de 30 cm.

Sugieren BRUCE y SIRCUS que el lupus eritematoso del intestino puede diagnosticarse tanto clínicamente como en la intervención en casos de obstrucción intestinal. La presentación de ataques repetidos de obstrucción intestinal aguda e intermitentes con íleo segmentario en el examen radiológico y en sujetos jóvenes, especialmente mujeres, juntamente con diarreas y que se acompañan de fiebre y leucopenia, deben sugerir el diagnóstico, incluso aunque falten los restantes fenómenos de la enfermedad generalizada. En la laparotomía, los tramos de intestino delgado edematosos, húmedos y fuertemente inyectados son característicos. La única dificultad diagnóstica consiste en la diferenciación con la enfermedad de Crohn recidivante y la yeyunitis aguda, lo que puede resolverse al observar la naturaleza transitoria de los ataques, con resolución, bien espontánea, o bien la rápida mejoría tras el tratamiento con esteroides o antihistamínicos en el plazo de setenta y dos horas. A su juicio, el íleo refleja una reacción inflamatoria aguda de la pared intestinal, con efec-



to directo sobre el músculo, y el plexo mesentérico y la obstrucción se debe a la obliteración de la luz por el edema masivo de la pared intestinal.

## BIBLIOGRAFIA

BRUCE, J., y SIRCUS, W.—Lancet, 1, 795: 1959.

### IMPORTANCIA DE LA NUCLEOHISTONA EN LA REACCION ANTINUCLEAR DEL LUPUS ERITEMATOSO

El suero de los enfermos con lupus eritematoso generalizado y otros procesos relacionados contiene globulinas con afinidad para los núcleos celulares y algunos de sus componentes. El factor responsable de la precipitación con DNA, que se comporta en algunos aspectos como un anticuerpo, no es el responsable del fenómeno L. E. ni de la afinidad nuclear, según se demuestra utilizando un suero antiglobulina fluorescente (COONS y KAPLAN), puesto que ambas condiciones se conservan después de la adición de un exceso de DNA, según demostraron DEICHER y cols., pero desaparecen utilizando núcleos completos o complejos proteína-DNA, de lo que se deduce que el fenómeno L. E. o la afinidad nuclear se deben a un factor o factores dirigidos no contra el DNA, sino contra su complejo proteico con la histona en los núcleos somáticos. FRIOU y cols. han podido demostrar la necesidad de la presencia de histona y de DNA, al menos para la prueba de la afinidad nuclear, utilizando complejos proteína-DNA artificiales.

HOLBOROW y WEIR, utilizando cortes congelados frescos de testículo y epidídimo de cobaya, han visto que al tratarlos con suero humano normal, seguido de un conjugado antiglobulina fluorescente, no se produce tinción nuclear; pero, en cambio, con once sueros humanos que contenían el factor antinuclear, los núcleos de las células somáticas y las células germinales inmaduras (espermatogonias y espermatoцитos) en los tes-

tículos se hacían fluorescentes, lo que no ocurría con las cabezas de los espermios maduros; en el epidídimo se hacían fluorescentes sólo las células epiteliales de alineamiento, pero no las cabezas de los espermios. VENDRELY y cols. habían demostrado que al final del proceso de maduración en la espermatogénesis se transforma la nucleohistona en una sustancia protaminoide. Diversos autores han sugerido que la histona nuclear interviene en las reacciones entre las "globulinas L. E." y el material nuclear; pero el trabajo de HOLBOROW y WEIR demuestra directamente que en el espermatozoide maduro falta un componente esencial para la reacción antinuclear. Esta observación, unida a los datos de VENDRELY y cols., lleva a la conclusión de que dicho componente es la histona.

Por otra parte, BAUM, utilizando el mismo método de anticuerpos-fluorescencia, demuestra que existe un antígeno específico en las cabezas de los espermios de los cobayas, puesto que el suero de estos animales, inmunizados con testículo de cobayas con el medio de Freund, reacciona "in vitro" con las cabezas de los espermios de la misma especie, pero no con otro material nuclear, aunque queda por demostrar si este "autoanticuerpo", en los cobayas, actúa contra las nucleoproteínas de los espermios, cosa que parece muy probable.

Estos dos últimos trabajos sugieren, por lo tanto que la especificidad inmunológica de una proteína DNA está determinada no por el DNA, que posiblemente es el mismo en las células somáticas y en las cabezas de los espermios de un individuo, sino por la proteína básica con la cual se halla combinado, y además, que en el lupus eritematoso diseminado el factor responsable de la afinidad nuclear actúa contra la nucleohistona y no contra la nucleoproteína. Por último, como la histona por sí sola es incapaz de reaccionar específicamente con dicho factor, hay que llegar a la conclusión de que la especificidad reside en la configuración del complejo DNA-histona, distinta, seguramente, de la de cada uno de dichos componentes por separado.

## BIBLIOGRAFIA

BAUM, J.—Lancet, 1, 810: 1959.

HOLBOROW, E. J. y WEIR, D. M.—Lancet, 1, 809: 1959.

## SESIONES DE LA CLINICA DEL PROF. C. JIMENEZ DIAZ

Cátedra de Patología Médica. Clínica del Hospital Provincial. Madrid. Prof. C. JIMENEZ DIAZ

### SESIONES DE LOS SABADOS. — ANATOMO-CLINICAS

Sábado 16 de mayo de 1959.

#### NEUMOTORAX ESPONTANEO. FIBROSIS POLI-VISCERAL

Dr. ROMEO.—El día 11 de febrero del presente año ingresó en la sala 31 el enfermo P. F. C., de treinta y cuatro años, casado, natural de Cabeza de Buey (Badajoz), de profesión albañil, que nos refiere la siguiente historia: A los cuatro meses de edad padeció una fuerte bronquitis que le duró hasta los dos años; desde entonces viene padeciendo frecuentes catarros, con tos y expectoración blanquecina, escalofríos sin fiebre que le duran cuatro-cinco días, sin obligarle a guardar cama. Estos accidentes respiratorios son más frecuentes en primavera e invierno. En esta situación hace unos ocho años tuvo un cuadro de intensa anorexia, cefalea frontoparietal, fiebre alta, guardando cama unos diez días. Astenia. Las orinas eran de color de agua de lavar car-

ne y, otras veces, de color tan subido que parecían rojas, no tuvo edemas palpebrales. Siguió sus catarros habituales hasta que hace cuatro años, nuevamente acatarrado, tuvo un cuadro de astenia, escalofríos, tiritera, seguida de fiebre que le obligó a guardar cama unos días, apareciéndole un fuerte dolor en tercio inferior de hemitórax izquierdo, que aumentaba con la respiración y la tos; la expectoración era oscura con estrías rojas, continuando con este cuadro sin guardar cama hasta que, a los diez días, tuvo que hacerlo durante un mes, y sulfamidas, quedó bien.

Ultimamente, con ocasión de uno de estos episodios catarrales, una noche, de una forma brusca, tuvo un dolor muy fuerte, "como una puñalada", a nivel del ángulo inferior del omoplato izquierdo, con irradiación a hombro y base izquierda, con intensa disnea y fiebre alta. Diagnosticado por su médico de neumotórax, es ingresado en esta situación.