

NOTAS CLINICAS

ESTEATOSIS HEPATICA ANICTERICA (*)

J. CARRERAS PICÓ.

Jefe del Servicio.

Clinica Médica del Hospital Civil de Vitoria.

El diagnóstico de los cuadros que pudieran ser interpretados de "espruiformes", ampliado extraordinariamente según se van conociendo los mecanismos de su producción, se presta a muy variadas consideraciones patogénicas, en ejemplo de lo cual estimamos reviste algún interés el siguiente caso, estudiado recientemente, y del que hacemos una reseña detallada de las interpretaciones que, sucesivamente, nos fué sugiriendo la evolución del caso.

Se trataba de una mujer, Felisa García, de veintiséis años de edad, que ingresó en el Hospital por sentir cansancio, cierta disnea de esfuerzo y una pequeña hinchazón en la pierna izquierda al andar. Alguna opresión precordial también y cierta tendencia a la diarrea, de carácter muy episódico y breve, desde hacia un mes. Carecía de antecedentes patológicos familiares de interés; era de familia sana, tenía marido sano y había tenido dos hijos sanos, sin más embarazos, pero desde su último parto la menstruación se había hecho irregular y escasa, con faltas en bastantes meses.

La enferma aquejaba, pues, fundamentalmente, disnea, cansancio y edema ligero en pierna izquierda, con esa cierta tendencia a la deposición blanda desde hacia un mes.

Me sorprendió mucho su morfología y su psiquismo y su voz incluso, bastante infantiles—representaba diecisiete a dieciocho años—; una piel fina y delgada, pero seca al propio tiempo, mas de coloración normal; escaso vello pubiano y axilar y cejas despobladas. En la exploración hallamos una evidente lesión aórtica, con un soplo diastólico muy claro en II intercostal derecho, propagado hacia punta; una P. A. de 13 de máxima y 6 de mínima; una pulsación muy apreciable en la base del cuello y fossa supraesternal, y, confirmativamente, a rayos X, una aorta toda ella discretamente ensanchada, con visibilidad de la descendente y marcada convexidad del arco de la ascendente. Pulmones y pleuras, normales. Realmente, en el resto de la exploración, no se acusaba nada que llamase la atención. Un sistema nervioso absolutamente normal. Un abdomen normal y, a rayos X, aparte de una cierta hipotonía gástrica e intestinal, no muy llamativas tampoco, nada más se advertía. No se apreció bazo ni adenopatía alguna. Se le hizo serología sanguínea y las reacciones fueron totalmente negativas. Además tenía una V. S. de 3 mm. En la orina no tenía absolutamente nada anormal, con cantidad y densidad normales, según se vió reiteradamente.

Se nos ocurrió de momento pensar que esta enferma, que tenía una afectación aórtica no específica—no era luética, diabética, tuberculosa, reumática, etc.—, con esa rara constitución

podría ser quizá uno de esos casos en los que se combinan los rasgos infantiles con elementos de una vejez anticipada simultánea, como ocurre en determinados hipofisarios, por ejemplo. La presencia de una rosácea peculiar en sus pómulos, constituida por unas telangiectasias bilaterales y simétricas muy claras, visibles también en la parte alta de muslos, parecía apoyar este supuesto. La lesión aórtica traduciría una esclerosis precoz, juvenil, de esta misma base. Esta fué la impresión clínica inicial, pues entonces no exhibía edemas realmente llamativos, y quizás no acertamos a valorar esos leves episodios diarreicos que tenía. La ligera hipoglobulina roja que luego se inició se atribuyó a sus condiciones deficitarias de vida o de alimentación, cosa que, justificablemente, se ve en la práctica diaria.

Prosigió con escasas variaciones. Alternaban, efectivamente, períodos en que deponía normalmente e incluso estreñida, y otros en los que, sin llegar a ser un síntoma excesivo, hacia unas deposiciones blandas y pastosas. Podemos afirmar que durante su permanencia en la Clínica predominaban las fases no diarreicas. Mas nos iba llamando la atención un síntoma particularmente, el edema, que se acentuaba visiblemente, lo que, unido a la palidez cutánea—también en aumento—, prestaba cierto aspecto "nefrítico" a la enferma, un aspecto infiltrado de la cara y tejidos. Como no era una enferma nefrítica, ni tampoco exhibía déficit circulatorio alguno (faltaban la disnea, la cianosis, la ingurgitación yugular, el éstasis hepático o de bases pulmonares), había que buscar otros orígenes de este edema. La proteinemia total era de 7 por 100, normal por tanto. El metabolismo basal de 1 por 100 no permitía pensar en edemas de génesis hipotiroides. Analizamos morfológicamente la sangre, hallando 3.750.000 hematies y 70 por 100 de Hb., con un V. G. de 1, apreciándose cierta asisocitosis, sin macrócitos ni megalocitos, nor-moblastos o elementos inmaduros.

El segundo síntoma llamativo, pues, el edema, no era atribuible a los orígenes más comunes (cardíaco, nefrítico, tiroideo, etc.). En sujetos anémicos perniciosos hemos observado en ocasiones edemas intensos, cuya recuperación corre parejas con la remisión del cuadro hemático bajo la acción del hígado. Pero la situación anémica era entonces poco llamativa. Podría tratarse de un edema por desnutrición proteica, pero era notable que entonces la proteinemia se mantenía normal. Claro es que cuando los edemas son muy intensos, el que las proteínas sanguíneas se vean aumentadas o normales acaso pueda atribuirse a hemoconcentración. Pero es que si precisamente es con proteinemia baja (punto crítico de proteínas totales de 5 por 100) cuando aparece el edema, lo lógico es hallar entonces cifras bajas y no altas. Además, en esa ocasión, los edemas eran escasos. Y además, en fases posteriores, los grandes edemas

(*) Comunicación expuesta en la Sesión Clínica del Profesor JIMÉNEZ DÍAZ, del día 20 de mayo de 1950.

que exhibía la enferma coexistían con los valores más bajos de proteínas. Era difícil, por tanto, atribuir simplemente el edema a la desnutrición proteica.

Es entonces cuando la exploración de abdomen nos permitió advertir que el área hepática era pequeña, progresivamente pequeña, y que además la enferma evolucionaba en sus edemas hacia un depósito peritoneal predominante. Es decir, que paulatinamente los edemas generales iban más bien reduciéndose y, en cambio, la ascitis aumentando. La ascitis llegó a ser extraordinaria y obligó a realizar repetidas punciones, extrayendo un líquido poco albuminoso y de caracteres de trasudado. Después de estas paracentesis apenas se lograba tocar el parénquima hepático, que por cierto parecía de consistencia normal. No se apreció jamás bazo.

La enferma había evolucionado hacia un cuadro "cirrótico". Incluso se advertían algunos trayectos venosos dibujando una zona paraumbilical, pese a lo cual jamás presentó la más leve subictericia, ni tuvo nunca

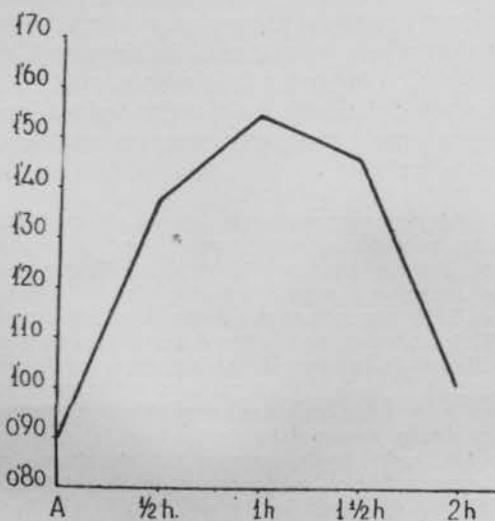


Fig. 1.—Curva de glucemia.

orinas pigmentadas, ni el suero sanguíneo mostró traza hipercolémica alguna. Una curva glucémica, hecha con 50 gramos de glucosa, dió resultado normal, como se ve en la adjunta gráfica. Las pruebas de crioaglutininas dieron una positividad al 1/4 solamente, y el Weltmann floculó sólo hasta el tubo número 6.

La existencia de edema en los enfermos hepáticos ha sido reiteradamente señalada, incluso en las formas graves, anictéricas, de las hepatonecrosis¹, en las que el edema reiterado y tenaz debe hacer pensar en esta clase de procesos. Y el hecho de que, clínicamente, era demostrable un empequeñecimiento del parénquima, como describimos, nos inclinó hacia esta patogenia. Nos hallábamos ante una enferma en la que a sus estigmas constitucionales descritos había que añadir el haber desarrollado un cuadro "cirrótico" de hígado. Los edemas podrían ser atribuibles a esta afectación del hígado y ser calificados de verdaderos edemas hepáticos.

Se la trató oportunamente con dosis fuertes de hígado, B, levadura, aminoácidos, supresión de grasas, etcétera; se le hicieron transfusiones de sangre y plasma, se le dieron lipotrópicos y, realmente, no se obtuvo

resultado alguno práctico, pues no pudimos advertir la más mínima mejoría. La enferma se caquetizaba rápidamente, adelgazando, fundiéndose y achicándose su cuerpo notablemente, en contraste con su abdomen, abultadísimo por la ascitis.

Nuevos análisis de sangre dieron: 2.300.000 hemáticas, con 70 de Hb. y V. G. de 1,35, con gran anisocitosis, abundantes macrocitos, algunos megalocitos y normoblastos, cuadro evidentemente de tipo más biermeriano. Leucocitos, 5.900, con fórmula normal. Entonces examinamos las heces, hallando como dato notable la presencia de numerosísimas agujas de ácidos grasos y de algunas gotas de grasa neutra. En contenido gástrico, ausencia de ClH libre tras la inyección de histamina.

Era evidente que su cuadro digestivo correspondía al de un cuadro de los que calificamos de "espruiformes", por su anaclorhidria, su diarrea, de tipo más bien disabsortivo y no pancreático, e incluso por la iniciación de una situación anémica macrocitaria. Esto constituyó un dato más que añadir en pro de la vinculación hipofisaria de su afección.

El cuadro, a pesar del tratamiento sostenido, fué progresando inexorablemente, sin apreciar en la sangre la menor respuesta regenerativa. La proteinemia total descendió a 4,16 por 100, con un valor hematocítico de 22 por 100, y ulteriormente, ya en el período terminal, a 2,5 por 100 (!). En orina, cuyo volumen se mantuvo, se constató fuerte urobilinuria, sin ningún elemento más anormal ni nada en sedimento.

La enferma falleció en un coma rápido, con una oliguria de instalación muy rápida, pero sin fétor hepático, fétor que no advertimos en ningún momento de su período terminal.

En la sección hallamos un hígado que nos sorprendió por su tamaño sensiblemente normal, que no confirmaba lo que nos había hecho suponer los datos exploratorios, de superficie amarillenta y lisa, de borde cortante normalmente conservado y de consistencia aumentada, pero no duro, sin zonas hemorrágicas visibles, amarillento granuloso al corte, con cápsula normal, apreciándose algunas bandas conjuntivas blancas. Vías biliares libres. Bazo de aspecto congestivo, con pulpa muy roja, pero de tamaño próximamente normal. Resto de abdomen no ofreció nada anormal.

La pieza fué remitida al Dr. MORALES PLEGUEZUELO, anatómopatólogo de este Instituto, para su estudio, y en cuyo informe se señalaba: "Hígado congestivo. Hepatosis muy manifiesta, con escasa tendencia regenerativa. Afectación difusa de todo el parénquima. Adiposis difusa y siderosis muy notables." Nos ha parecido advertir un incremento de la fasciculación conjuntiva en los espacios porta, así como una cierta desorganización, en algunas zonas, de las trabéculas de hepatocitos, con cierta tendencia a la insulación. Pero lo más destacable y evidente—confirmado por exámenes reiterados de las preparaciones—era la dilatación y ectasia de las áreas centrolobulillares (vena centrolobulillar y senos próximos a ella), con dislocación y separación de los cordones de hepatocitos y la relativa indemnidad de las áreas periportales; la intensa hepatosis, de carácter difuso; la notable siderosis, de asiento predominante centrolobulillar también. "Bazo muy congestivo, con dilatación de senos, trabéculas estrechas y escaso componente linfoides; intensa siderosis."

Esta enferma nos condujo, pues, a tres interpretaciones o juicios clínicos; uno inicial, de estirpe hipofisaria, por su morfología infantil y su angiopatía involutiva, y otro terminal, en el que se sorprende el desarrollo de un cuadro que calificaríamos de espruiforme, que parece confirmar aquel supuesto hipofisario. Y entre

ambos, un período "cirrótico" en la estimación del cuadro.

Cabría centrar todo este proceso alrededor de su "cirrosis"; es decir, pensar en una patogenia inicialmente cirrótica. La hepatopatía sería responsable de los edemas, y el mismo síndrome hemático pernicioide podría ser una consecuencia de la misma por falta del factor antianémico, almacenado normalmente en el hígado². La misma morfología peculiar de algunos cirróticos, ya descrita como hábito de Chvostek³, con sus estigmas somáticos (ginecomastia, feminización, ausencia de vello, piel delicada y suave), sería otro dato que apoyaría ese supuesto. Pero es que el tipo histológico de la hepatopatía hallada es el de una "cirrosis grasa", y esta cirrosis (H. SABOURIN) es bien una forma de evolución terminal de una cirrosis anterior, no demostrada en esta enferma, en cuyo caso se trata de un hígado en *fanerosis* grasa, degenerado, empequeñecido y blando, con gran destrucción celular, o bien se trata de un hígado simplemente *infiltrado*, es decir, un hígado en *esteatosis*, hígado grande o normal y de consistencia normal también, y en el que la ordenación celular se mantiene bastante normalmente⁴. Nuestro caso pertenece indudablemente a la segunda variedad, puesto que el tamaño del hígado en la sección se mostró absolutamente normal y no confirmó esa impresión clínica de achicamiento o de atrofia que habíamos tenido (llegamos a calificarlo de una "forma anictérica de la hepatonecrosis"); su carácter histológico corresponde también al de la simple esteatosis, pese a esas zonas de dislocación trabecular apuntadas, que corresponden a una impresión personal y son muy limitadas.

Con toda verosimilitud, pues, podríamos situar en primer plano los otros elementos anatomo-clínicos que parecían confirmar terminalmente la impresión inicial del cuadro; la constitución y el síndrome hemático y digestivo, y que sitúa posiblemente el cuadro dentro de ese conjunto de síndromes calificados de espruiformes. Entre las diferentes vías que pueden conducir a un esprúe ("nostras", anagás-trico, del resecado, tropical, meeánico, colitis reiteradas) hay un tipo ligado a una situación constitucional que constituye, según es sabido, el nódulo del síndrome de Gee-Herter-Heubner, en el que los caracteres clínicos propios de la afección (diarreas, esteatorrea, anemia biermerriana, desnutrición proteica, edemas) aparecen ligados a unos estigmas somáticos y psíquicos reveladores de un déficit hipofisario, como sucedía en nuestro caso.

Recientemente, en un trabajo del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ, aparecido para nosotros muy oportunamente⁵, se señala la inconstancia de todos los elementos que integran el síndrome del esprúe, al que se llega por diferentes caminos, y que el hecho de que en la clínica cursen sin esteatorrea o sin diarreas ostensibles (como en nuestro caso) no excluye el diagnóstico. Y que el esprúe puede desarrollarse en mujeres, por

ejemplo, que a pesar de su infantilismo han tenido hijos normalmente (como en nuestra enferma), es también evidente. Lo cual presta mayor amplitud y resta esquematismo al cuadro que comentamos, ofreciendo con ello mayores posibilidades de su identificación en la práctica.

Mas no podemos dejar de valorar en esta revisión patogenética un dato histológico elocuente: el carácter "circulatorio" que ofrecía el lobulillo hepático, que aproximaba su estructura a la del hígado de éstasis. Este dato, indicador de hipertensión o sobrecarga en el territorio suprahepático, podría representar la traducción histológica del verdadero proceso inicial sufrido por el parénquima; el éstasis reiterado, coincidente, con muchas probabilidades, con esos episodios subclínicos leves que la enferma manifestaba, y que en períodos anteriores a su ingreso acaso no fueron lo suficientemente llamativos, pasando por ello clínicamente inadvertidos. En este sentido resultó asimismo sorprendente semejante hallazgo histológico, después de que una observación clínica reiterada y atenta, en nuestra clínica, no permitió apreciar signo alguno indicador de que la afectación aórtica que exhibía la enferma evolucionaba hacia la hipostolia u originaba sobrecarga en ninguno de los dos círculos (*).

Si bien, pues, es evidente—con la elocuencia de la prueba histológica—la existencia de un éstasis circulatorio inicial en el territorio suprahepático, inaparente clínicamente, parece obligado inquirir asimismo los cofactores determinantes de la intensa esteatosis que condujo a una hepatargia final. En este sentido estimamos valorable el conjunto de datos expuestos, indicadores de un factor de tipo metabólico que recuerda el complejo cuadro espruiforme, verdadero "factor de realización" extracirculatorio, asentado en un sujeto portador de una estigmatización constitucional de tipo hipofisario.

Esta concepción patogénica del disturbio metabólico que ocasionó el hundimiento de la enferma justifica: el trastorno disabortivo intestinal; la anemia; la desnutrición proteica, indicadora de algún fallo en la función reguladora de la síntesis proteínica; los edemas consiguientes, si bien el edema acaso significa algo más que el fenómeno subsiguiente al descenso de la presión oncótica del plasma; la misma siderosis hepatoesplénica, que si bien puede ser fenómeno atribuible al éstasis circulatorio también podría tener su interpretación metabólica como fenómeno paralelo a su situación anémica, tan resistente a toda terapéutica (precisamente WIATT y GOLDENBERG, en la "anemia refractaria", la refieren a incapacidad para utilizar el Fe por la médula ósea, acumulándose consi-

(*) El Prof. JIMÉNEZ DÍAZ, que examinó ocasionalmente las preparaciones, antes de conocer los caracteres clínicos del caso, insistió en el significado que encerraba esa estructura de "éstasis" del lobulillo, dato muy valorable que no debía ser relegado ante la intensidad mayúscula de la adiposis existente.

guintemente en el retículoendotelio de hígado y bazo); la misma esteatosis hepática podría indicar transporte de grasas desde los tejidos al hígado, lo que favorecería, en parte, la formación de edemas, y justificaría además ese achicamiento de talla corporal que tanto llamó nuestra atención. Podría esgrimirse como argumento contrario el hecho que la curva de glucemia haya sido normal y no plana, como suele ocurrir en el esprue genuino. Pero desde que se duda que el carácter plano de dicha curva se deba a mala absorción intestinal y se piense que constituya fenómeno posiblemente ligado al déficit en glucógeno del hígado (SHELDON), este dato negativo deja de ser elocuente. Que la vía del desarrollo del cuadro haya sido exclusivamente hormonal, o se hiciere por intermedio de una alteración en el equilibrio de la flora intestinal, una disbacteriosis que interfiera la síntesis de núcleos esenciales, como muy sugerentemente se apunta en el trabajo aludido, es por hoy una incógnita a resolver, pero por ello no desvirtúa la concepción patogénica expuesta.

En todo caso, y como alusión a un tema colateral, nos permitimos terminar con una observación: siempre nos ha parecido sorprendente que un hígado así infiltrado muestre una integridad funcional tan conservada, como aún más sorprendentemente sucede en esas formas anictéricas de las más graves hepatopatías. Estas "paradojas de las ictericias" han sido comentadas también por JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores⁶. Recientemente hemos tenido en nuestra Clínica dos enfermas de hígado: una cirrosis genuina, ascitógena y totalmente anictérica hasta su muerte, con un hígado inverosímilmente pequeño y duro, que sólo mostró una levisima positividad del Hanger y una flocculación del Weltmann hasta el tubo 6., y una curva de glucemia y nivel proteinémico normales; y una hepatitis, en cambio, de curso breve y regresivo, con Hanger fuerte y Weltmann muy ampliado, que cursó con ictericia intensa durante todo el tiempo. Pero en este último caso el parénquima era doloroso todo él, lo que hace pensar que se hallaba a tensión dentro de su cápsula. Ello apoya la opinión expuesta en el trabajo últimamente aludido: que en los casos con ictericia debe haber edema y compresión de vías en las inmediaciones de los espacios porta, que justificarían la ictericia, y que los casos sin este componente—como es el objeto de nuestra comunicación—o sin ahogamiento de las vías por nódulos regenerativos—como en la cirrótica citada—pueden muy bien cursar sin ella.

Todo ello viene a confirmar, según se señala en la publicación citada, cuanto hay de problemático en el mecanismo de las ictericias, así como en el capítulo de las llamadas "funciones del hígado", que cada vez con más evidencia aparecen ligadas a una constelación orgánica mucho más amplia, en la que deben intervenir muy decisivamente, además del hígado, otros sectores de la economía.

RESUMEN.

Se expone un caso de "esteatosis hepática anictérica", en el que se desarrolló un complejo cuadro metabólico que abocó a una hepatargia final, con estigmas somáticos y psíquicos de tipo hipofisario, y que en algún momento de su evolución tomó los caracteres de una cirrosis de hígado.

La sección demostró, además de una difusa esteatosis y siderosis hepática, los caracteres de un éstasis circulatorio suprahepático crónico, que no tuvo traducción clínica, pero que actuó verosimilmente como "factor de disposición", que hizo posible el desarrollo del cuadro metabólico ulterior.

Se hacen algunas consideraciones sobre la diferenciación diagnóstica y patogénica y sobre el aún complejo problema de las ictericias y de las funciones hepáticas.

BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de Patología Médica, t. VI, 1949, pág. 409.
2. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de Patología Médica, t. VI, 1949, pág. 826.
3. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de Patología Médica, t. VI, 1949, pág. 655.
4. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de Patología Médica, t. VI, 1949, págs. 347 y 632.
5. JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores. — Rev. Clin. Esp., 37, 1, 1949.
6. JIMÉNEZ DÍAZ y colaboradores. — Rev. Clin. Esp., 37, 6, 1948.
7. JIMÉNEZ DÍAZ.—Algunos problemas de Patología Interna. Ed. Cient. Méd. Madrid, 1944.

DOSIFICACION DE LA CLOROMICETINA EN LA FIEBRE TIFOIDEA

J. QUINTANILLA ULLA.

La cloromicetina es el agente terapéutico específico de las salmonellosis. Su indudable eficacia está plenamente demostrada por numerosas publicaciones nacionales y extranjeras. Su aparición, con el casual descubrimiento de que era eficaz en la fiebre tifoidea, produjo una incertidumbre por lo que se refería a dosis total y forma de fraccionarla en un caso de fiebre tifoidea. Sin embargo, los trabajos fundamentales de SMADELL, y en España los del Professor PEDRO-PONS, dieron una pauta fundamental que sirve como orientación, siempre modificable, en un caso de fiebre tifoidea.

Las pautas de estos autores no podían aplicarse siempre, dos motivos lo impedían, carestía del producto y escasez del mismo, lo que hacía que en muchos casos el médico dispusiese de 9 ó 12 gramos de producto como máximo. Ante esta contingencia, y apremiando la familia para su empleo, se le planteaba al médico una terrible disyuntiva, empleo "masivo" del