

que no hay diferencia esencial entre este tipo de nefritis y las producidas por suero heterólogo.

En el suero de los enfermos nefríticos no se demuestra la existencia de globulinas nefrotóxicas.

Las señoritas C. SUÁREZ y M. CASTRO nos ayudaron eficazmente en las técnicas histológicas.

BIBLIOGRAFIA

1. RODA, E., JIMÉNEZ DÍAZ, C. y LINAZASORO, J. M.—Rev. Clin. Esp., 36, 9, 1950.
2. JIMÉNEZ DÍAZ, C., MORALES, M., LÓPEZ GARCÍA, E. y ALÉS, J. M.—Bull. Inst. Med. Res., 5, 21, 1952.
3. WAUGH, D. y MORE, R. H.—J. Exp. Med., 95, 555, 1952.
4. EHRICH, W. E., FORMAN, C. W. y SEIFTER, J.—Arch. Pathol., 54, 463, 1952.
5. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Algunos problemas de la patología interna, vol. II. Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1953.
6. MCLEAN, C. R., FITZGERALD, J. D. L., YOUNGHUSBAND, O. Z., y HAMILTON, J. D.—Arch. Pathol., 51, 1, 1951.
7. LIPPMAN, R. W., MARTI, H. U. y CAMPBELL, D. H.—Arch. Pathol., 53, 1, 1952.
8. LIPPMAN, R. W., MARTI, H. U. y JACOBS, E. E.—Arch. Pathol., 54, 169, 1952.
9. LIPPMAN, R. W., CAMERON, G. y CAMPBELL, D. H.—Proc. Nat. Ac. Sci., 36, 576, 1950.
10. HEYMANN, W. y LUND, H. Z.—Pediatrics, 7, 691, 1951.
11. PRESSMAN, D., HILL, R. F. y FOOTE, F. W.—Science, 109, 65, 1949.
12. KRAKOWER, C. A. y GREENSPON, S. A.—Arch. Pathol., 51, 629, 1951.
13. GREENSPON, S. A. y KRAKOWER, C. A.—Arch. Pathol., 49, 291, 1950.

SUMMARY

A study is carried out of the nephropathy induced by the intravenous injection into the rat of nephrotoxic albumin isolated from serum of rabbits treated with rat kidney. Tolerance doses give rise to haemoclastic shock and marked peripheral dilatation which, in turn, induce congestion and increase in the weight of the organs and haemorrhages, glomerulolysis, thrombosis and anoxia with tubular degeneration in the kidney. When this stage is over, the elective nephrotoxic effect becomes apparent in the intercapillary and interstitial reaction (irregular thickening of membranes, cellular proliferation, occlusion of loops, lymphocyte infiltration, collagen oedema) and the condition follows the course of an intraglomerular nephritis. It is concluded that there is no essential difference between this type of nephritis and those induced by heterologous serum.

The presence of nephrotoxic globulins in the serum of nephritic patients was not demonstrated.

ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte die Nephropathie, die dadurch entsteht, wenn man Ratten intravenös nephrotoxisches Globulin injiziert, dass man aus einem Kaninchenserum isoliert, welches mit Rattennierenextrakt behandelt worden war. Bei dieser Nephropathie kommt es zuerst zu einem haemolytischen Shock und zu starker peripherer Gefaesserweiterung, zu Blutungen, Glomerulolysis, Thrombose und Anoxie mit Degenerierung der Tubuli. Wenn diese erste Phase vorüber ist, so äussert sich die elective

nephrotoxische Wirkung in einer intercapillaren interstitiellen Reaktion (unregelmässige Verdickung der Membranen, Zellproliferation, Verschluss der Schlingen, Lymphocytaere Infiltrate, Oedem des Kollagens). Der Prozess entwickelt sich weiter wie eine intraglomeruläre Nephritis. Man kam zu der Schlussfolgerung, dass es zwischen dieser Art Nephritis und den durch heterologisches Serum entstandenen Nephritis keinen wesentlichen Unterschied gibt.

Im Serum von Patienten mit Nierenentzündung konnten keine nephrotoxischen Globuline festgestellt werden.

RÉSUMÉ

Etude de la néphropathie qui s'obtient chez le rat par l'injection intraveineuse de la globuline néphrotoxique isolée du sérum de lapins traités avec du rein de rat. Avec cette globuline, à la dose tolérée il se produit d'abord un shock hémolytique et grande vasodilatation périphérique qui cause une congestion et augmentation de poids des organes et du rein, hémorragies, glomérulolysis, thrombose et anoxie avec dégénération tubulaire.

Une fois cette phase passée, l'effet néphrotoxique électif se manifeste dans la réaction intercapillaire et interstitielle (grosissement irrégulier des membranes, prolifération cellulaire, occlusion d'anses, infiltrés lymphocytaires, oedème du collagène) évoluant le processus comme une néphrite intraglomerulaire. On conclut qu'il n'y a pas de différence essentielle entre ce genre de néphrite et les produites par sérum hétérologue.

Dans le sérum des malades néphritiques on ne voit pas l'existence de globulines néphrotoxiques.

APORTACIONES AL ESTUDIO ETIOPATOGENICO Y ANATOMOCLINICO EN EL BOCIO ENDEMICO

(Revisión de 100 tiroides.)

M. RUIZ MARTÍN, E. ORTIZ DE LANDÁZURI,
J. DE LA HIGUERA, R. J. MORA, M. NÚÑEZ
CARRIL y F. MORATA GARCÍA.

Clinica Médica Universitaria, Sección del C. S. I. C. (Fisiopatología de la Nutrición). Departamento de Profilaxis del Bocio de la Inspección Provincial de Sanidad, Granada.
Profesor: ORTIZ DE LANDÁZURI.

La evolución del tiroides desde la normalidad hasta las formas más avanzadas de degeneración bociosa como consecuencia principalmente del déficit de iodo, bien en forma primaria o secundaria ^{1, 2, 3, 4, 5 y 6}, puede establecerse siguiendo los conceptos clásicos de ASCHOFF⁷,

que fueron recogidos en la Conferencia de Berna en agosto de 1927. Según este autor, el primer estadio en esta evolución sería "un específico aumento de los tejidos condicionados por la hinchazón de la glándula tiroidea", como una simple hipertrofia de trabajo. Desde esta primera fase de "tiroides grande", como seña-

la EGGENBERGER⁸ al bocio propiamente dicho, existen una serie de fases intermedias que van condicionando los diversos cuadros anatómicos tanto desde el punto de vista funcional como histopatológico. Todo ello obliga a establecer el diagnóstico diferencial con muy diversos procesos patológicos (cuadro I).

CUADRO I

CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES DEL TIROIDES CON AUMENTO DE SU TAMAÑO

I. Microbianas	<ul style="list-style-type: none"> a) Bacteriana. Tiroiditis aguda (BAUCHET⁹). b) Virales. Tiroiditis subaguda de células gigantes o tiroiditis pseudotuberculosa de DE QUERVAIN¹⁰.
II. Hiperplasia linfoide	<ul style="list-style-type: none"> a) Tiroiditis linfoide¹¹. b) Bocio linfadenomateoso¹². c) Estruma linfomatosa (HASHIMOTO)¹³ (degeneración células tiroideas)¹⁴. d) Tiroiditis crónica fibrosa (RIEDEL)¹⁵ con peritiroditis¹⁶ (degeneración mesenquimal)¹⁷. <p>(Se discute la posible interrelación de estas cuatro (a, b, c y d) entidades¹⁸ y la evolución hacia un linfosarcoma del tiroides y finalmente a una sarcoleucemia¹⁹).</p>
III. Ciclo del bocio por déficit primario o secundario de I	<ul style="list-style-type: none"> a) Hiperplasia tiroidea (morfológicamente, tanto puede ser expresión de hiperfunción como de hipofunción tiroidea)²⁰. b) Bocio difuso. Con diversa actividad funcional. c) Bocio nodular, compensado, tóxico mixedematoso²¹, degenerado²², atrofiado²³ o con malignización tumoral²⁴.
IV. Endocrinos	<p>Principalmente tireotropos con posible interrelación gonadal²⁵.</p> <p>Triada de Merseburger, en algunos casos = Basedow²⁶.</p> <p>Se discute la posible interrelación de este grupo con las hiperplasias linfoides (grupo II)¹⁴ y en íntima conexión con el ciclo del bocio (grupo III).</p>
V. Neoplasias y otras circunstancias específicas (por ejemplo, enfermedad de Chagas).	

Esta transformación puede, en esquema, reducirse a tres etapas:

1.º Tiroides hiperplásico - funcional en hiperactividad compensada: es un simple crecimiento de parénquima, incluso con mayor capacidad para fijar y unir el yodo a las proteínas²⁸ y²⁹.

2.º Estruma difuso nodular, en donde se produce un excesivo y patológico crecimiento celular.

3.º Bocio difuso o nodular con la formación más o menos uniforme o parcelar de alteraciones celulares, coloidales o intersticiales, que pueden abocar a lesiones muy profundas. De este modo se llega a la formación de estructuras de muy diversas características: funcionales e histopatológicas.

Debemos mencionar dos momentos esenciales en esta somera evolución que acabamos de mencionar: uno, primero, en el que se inicia la hiperplasia, lo más verosímil, en íntima conexión con la actividad de la hormona tireotropa⁶, y otro, segundo, en el que se origina la

transformación de esta hiperplasia en el bocio propiamente dicho.

Las diferencias evolutivas entre los habitantes de una zona de endemia, motivando tan variados cuadros anatomopatológicos, no es problema racial, sino más bien ambiental³⁰, aunque existirían también circunstancias personales³¹, pero no estrictamente hereditarias³². Se establecería un círculo realizador del bocio³³ y en donde las noxas tiroideas, actuando sobre el tiroides, sistema endocrino, organismo y herencia, se entremezclarían ante sí para ocasionar los diversos síndromes clínicos.

Podemos aceptar³⁴ tres formas de reacción del bocio endémico: la hiperplasia con hiperactividad endocrina, en sentido estricto o en potencia; la de involución coloide con acúmulo de reserva y, finalmente, la degenerativa. Las dos primeras pueden conceptuarse como mecanismos compensadores, en el primer caso incluso con una exageración de su propio fisiologismo, ya que la hiperplasia puede permitir que una concentración de yodo inorgánico en suero

de incluso una centésima de gamma (normalmente cien veces más) sea suficiente para que aquel organismo esté compensado. Así se comprende la gran avidez para el I^{131} de estos tiroides hiperplásicos³⁵ y ³⁶. En el segundo caso se supone la estabilización funcional con un aumento de reservas ("Heilungstadium") del bocio coloide³⁷. En el tercer caso se establece un proceso degenerativo que va conduciendo a la involución con incluso brotes de hiperactividad. Se calcula en 119, 480 y 65 gammas el recambio de hormona tiroidea diario que pasa respectivamente por el tiroides en el eutiroides, hipertiroideo y en el mixedematoso^{37 bis}.

Para EGGENBERGER la simple hiperplasia representa una alteración bociosa, ya que su presencia justifica la necesidad de una profilaxis iódica. Esta consideración merece especial atención.

Mientras para muchos autores el peso del tiroides normal puede llegar hasta 35 gr. (HENSEL, 30 a 50 gr.; ORTH, 30 a 60 gr.; WEIBGEN, 34 gr.; VIERORDT, 34 gr.; MARCHAND, 22 a 24 gramos; EWALD, 36 a 50 gr.; GIART, 25 gr.; OSTWALD, 60 a 95 gr.; MARINE y KIMBAL, 25 gr.; HUECK, 20 a 25 gr. y WEGELIN, 20 a 25 gr.—citado⁸, pág. 686—) para EGGENBERGER⁹ la normalidad—en zonas libres de epidemia—sólo puede considerarse por debajo de 20 gr. (14 a 20 gramos; la media, 17 gr.), ya que los valores superiores lo son por pertenecer a regiones con bocio endémico.

Recientemente los autores americanos se inclinan a este criterio de EGGENBERGER; así, HAZARD y KAUFMAN³⁸, haciendo un estudio estadístico entre 429 autopsias en el área bociosa de Cleveland, entre habitantes que habían residido en dicha zona más de cinco años, encuentran un peso medio de 25,9 gr. Del mismo modo HELLWIG³⁹ en la zona endémica de Kansas, JAFFE⁴⁰ en la de Chicago y RICE⁴¹ en la de Minnesota, encontraron, respectivamente, un peso medio del tiroides, entre sus habitantes, de 33,2, 27,4 y 27,9 gr.

Se puede establecer una clasificación ponderal de las alteraciones del tiroides, como lo hacen HAZARD y KAUFMAN³⁸ en los siguientes términos: simple hiperplasia nodular o difusa de 20 a 35 gr. Bocio propiamente dicho, difusos o nodulares, cuando fueran mayores de 35 gr. (39-42) (y de los cuales los primeros se presentan generalmente con anterioridad a los cincuenta años y con posterioridad los segundos).

Desde un punto de vista clínico y sanitario debe aceptarse⁸ que una zona está libre de epidemia bociosa cuando entre sus habitantes no se palpa el tiroides, sobre todo en edades infantiles.

Nosotros⁴² en Güejar Sierra—zona de epidemia—recientemente hemos hecho una revisión sobre las características exploratorias del tiroides de sus habitantes, encontrando un 23 por 100 de normales, 23 por 100 que se palpa

dudoso, 36 por 100 que se palpa con toda seguridad, aunque no se observa, y 17 por 100 en que tanto la palpación como la inspección eran positivas. A nuestro juicio, y siguiendo el criterio de EGGENBERGER, aceptaríamos como intensidad de la epidemia la suma de estos dos últimos porcentajes (53 por 100).

Para mejor interpretar las alteraciones bociosas, debemos con BLUM⁴⁴ comparar lo que sucede en el tiroides, glándula ricamente vascularizada, "glándula de sangre", como la llamaban los antiguos, con lo que acontece en una sierra de molino (sierra de aspas que se mueve por la propia fuerza que le imprime la corriente del río).

En el tiroides el flujo sanguíneo lleva en el plasma las grandes moléculas proteínicas plasmáticas (precoloidales) cual en el río los grandes troncos y árboles flotan en el agua. Y del mismo modo que en la sierra estos troncos son fragmentados por los dientes de la misma, así en el tiroides su epitelio fragmenta las grandes moléculas proteínicas. A la par, el iodo inorgánico penetra y se ioniza en las células epiteliales del tiroides, atravesándolas y fijándose a las pequeñas moléculas proteínicas (coloide) formándose la proteína iodada, específicamente tiroidea (sustancia coloide iodada), que se va depositando en las vesículas. Después estos complejos I-proteína (entre ellos la hormona tiroidea) irán liberándose de las vesículas para volver al torrente circulatorio adosadas a las alfa₂-globulinas^{44 bis} y marchar así hacia los tejidos. De este modo, mientras el iodo inorgánico pasa normalmente en horas desde donde proceda—digestión o de la utilización de la hormona tiroidea—al tiroides, las I-proteínas tardan días en pasar de la sangre a los tejidos⁴⁵, al parecer en forma de 3-5-3-triiodotironina⁴⁶.

Siguiendo con el símil, del mismo modo que en el ejemplo de la sierra de molino, su fracaso puede ser por dos circunstancias fundamentales: a) Porque la corriente del río pierda energía para hacer girar la sierra, o b) Por cualquier fracaso intrínseco de ésta. En el tiroides el fallo que motivara el bocio lo será por a) Incapacidad del ingreso del iodo por las células epiteliales, o b) Por debilidad hasta la extinción total de la iodasa⁴⁷, el enzima que realiza con la célula epitelial tiroidea la síntesis de los complejos I-proteína y entre ellos de la hormona tiroidea. En estas condiciones de fracaso tiroideo, las masas precoloidales se estasian y las células se hinchan con proliferación celular, desapareciendo las masas coloidales en el interior de las vesículas⁴⁴.

De las conocidas "sustancias bociógenas"⁴⁸,⁴⁹ y ⁵⁰, experimentalmente nosotros podemos provocar el bocio de dos maneras: o por la alimentación con ciertas coles (bocio de coles)⁵⁰ y ⁵¹, o por la administración de cuerpos azufrados (bocio de azufre), descubierto en dos laboratorios de Baltimore en 1941, tanto por la

feniltiurea⁵² como por la sulfoguanidina⁵³. En uno y en otro caso no se forma sustancia coloidal y las células proliferan, se hinchan y ahogan las vesículas que se ven pobres de contenido (imágenes de estruma de pre-basedow, "momento prebocioso"). En los conejos con alimentación apropiada—dieta de coles—se logra aumento del tirodes de doscientas veces, originándose estrumas difusos parenquimatosos que recuerdan a la hipertiroidosis, aunque no exista una hiperactividad funcional. En resumen, para BLUM⁴⁴ el comienzo del bocio no lo sería por un déficit de iodo, sino por el fracaso de la capacidad atrayente del epitelio para el iodo o de su utilización intracelularmente. En el bocio de coles el fracaso es de la primera parte (fijación del iodo en las células epiteliales) y en el del azufre de la segunda parte (actividad de la iodasa intracelularmente). Así se ha observado⁵⁴ administrando I^{131} y haciendo autorradiografías de tiroides a ratas tratadas con propiltiuracilo.

El valor del iodo como protector de esta proliferación celular se hizo bien patente con la siguiente experiencia⁵⁵: a conejos alimentados con dieta bociógena durante dos meses se les provoca un bocio de coles que se evita si cinco días antes del exitus se les administra diariamente 100 gammas de iodo durante cinco días (total, 0,5 mg.). En efecto, en estas circunstancias, en lugar de la imagen histológica anteriormente descrita, las células dejan de estar hinchadas, disminuye la proliferación de las mismas y se inicia el relleno de las vesículas. En cambio no sucede lo mismo en los animales bociosos a través de los preparados azufrados, los cuales con la misma dieta anteriormente señalada durante dos meses, aunque se les dé la misma dosis de iodo, no se consigue modifiquen las alteraciones histológicas de hinchazón e hiperplasia de la célula tiroidea. Ello confirma lo anteriormente expuesto. En el bocio de coles fracasa la función captadora de iodo y de proteínas precoidales, pero la glándula en sentido estricto persiste normal y por ello bastan pequeñísimas cantidades de iodo para su perfecta normalización (aunque se desconoce la razón íntima de esta buena evolución). En cambio en el bocio de azufre, aun dando iodo, incluso en mayor cuantía, no se logra, o solo en parte, la recuperación.

En este diferente comportamiento con el tratamiento iódico es donde radica la diferencia esencial entre ambas formas de bocio, que en esquema podríamos señalar así:

Bocio de coles = imagen histológica proliferativa (pre-basedow) → + iodo, formación abundante por su estado epitelial proliferativo del iodo proteína → brusco aumento de tiroxina circulante con falta de sustancia antitiroidea (catequina) por su innecesidad previa → desarrollo clínico de excitabilidad, hiperglucemia, vaciamiento del glucógeno de hígado,

adelgazamiento, puede llegar al Basedow completo, imagen histológica que camina a la normalidad aunque no se restaure por completo⁵⁶ y sí en cambio con la tiroxina⁵³.

Bocio de azufre = imagen histológica proliferativa (pre-basedow) → + iodo, apenas se forma iodo proteína y apenas se modifica la imagen histológica y puede persistir el estado mixedematoso, lo que no puede suceder en el bocio de col.

¿Por qué la pequeña cuantía de iodo administrado en el caso del bocio de coles tiene un efecto tan beneficioso y sin embargo el iodo de la dieta habitual en estos regímenes, que es lo suficientemente rica en iodo, nada puede hacer y por el contrario la reducida proporción de iodo de modo suplementario (0,5 mg. en cinco días) actúa tan eficazmente previniendo la evolución estrumosa? En efecto, alimentando conejos con dos dietas diferentes, una pobre en iodo y otra rica, pero de características distintas: la primera de 300 gr. de endivias (12 gammas de iodo) y 10 gr. de avena (3 gammas de iodo), y la segunda de 900 gr. de repollo (brassica familia) (54 gammas de iodo), sin embargo, en los animales con dieta pobre de iodo no se produce estruma y sí en cambio en la rica en contenido iódico. Para BLUM⁴⁴, la noxa bociógena actuaría impidiendo la ionización del iodo que va unido al propio alimento, pero no al iodo que de modo independiente se administra aunque fuera en escasa cuantía. Incluso piensa que la noxa bociógena impide que el hígado pueda separar el iodo de los alimentos como lo haría normalmente y en conexión con la flora intestinal.

Para ASTWOOD⁵⁹, el efecto beneficioso del iodo aun en pequeñas cuantías en la evolución de la hiperplasia tiroidea en el curso de las dietas bociógenas de coles se debería a que al aumentar la concentración de iodo libre ante la célula tiroidea, se forzaría el bloqueo, hasta entonces existente, penetrando por simple difusión, lo que por otro lado explicaría el hecho conocido de que aquellas dietas bociógenas son realmente tales con ingestión escasa de iodo. Este mismo autor⁷⁰ llega a la conclusión de que la realización de la hiperplasia tiroidea, primer eslabón en la evolución morfológica del bocio, se debe: a) Presencia de sustancia bociógena en los alimentos, y b) Baja concentración de iodo inorgánico en sangre.

Nosotros⁶⁰ y⁶¹, sin embargo, creemos que este último factor, o mejor aún, cuando el agua ingerida tiene poco iodo, puede condicionar el comienzo de la hiperplasia.

Indudablemente, la concentración de iodo inorgánico en sangre tiene un gran valor para la actividad del epitelio tiroideo. Cuando disminuye aquélla, las posibilidades de actividad de la célula tiroidea disminuyen, máxime si además se administran sustancias bociógenas. Por otra parte, al aumentar la cuantía de iodo inorgáni-

co puede suceder que pasado un cierto nivel se vuelva a frenar la actividad de la célula epitelial. Se calcula que para que este hecho se verifique la elevación tiene que alcanzar niveles próximos a 5 gammas por 100 c. c. de suero⁶² y⁶³. Parece ser que el exceso de iodo en sangre no sólo mide la penetración de iodo en las células epiteliales del tiroides, sino igualmente la salida de la hormona tiroidea de esta glándula⁶⁴ y⁶⁵. Se calcula en 150 gammas en el hombre la dosis óptima diaria para el buen funcionamiento del tiroides⁶⁶. En cierto modo la célula tiroidea actuaría entre dos umbrales de actividad: uno, mínimo, sin el cual no actúa, y otro, máximo, pasado el cual dejaría nuevamente de funcionar.

El problema de la acción del iodo mejorando la evolución del enfermo de Basedow sigue siendo complejo. Se piensa⁶⁷ si el iodo actuaría, más inhibiendo, mejorando la cuantía de tiroxina, con lo que se equilibraría un estado de disarmonía (distireosis en la enfermedad de Basedow). En condiciones normales existirá, como señala RICHARD⁶⁸, un equilibrio entre los enzimas propiamente formadores de la síntesis del iodo-proteína (iodasa de Blum) y ciertos fermentos antihormonales (thermothyryn a y b)⁶⁹. El desequilibrio de estos elementos fermentativos produciría la distireosis. Por otro lado, todavía no tenemos seguridad absoluta del mecanismo de acción de las hormonas tiroideas⁷⁰ sobre los tejidos periféricos. Recientes estudios⁷¹ sugieren que la tiroxina y sustancias similares inhiben los procesos anaeróbicos y fuerzan la actividad de las cadenas aeróbicas del músculo y de ahí el aumento en las necesidades de oxígeno.

Nosotros pretendemos exponer nuestros estudios sobre las alteraciones anatomopatológicas de los enfermos bociosos en íntima conexión con estas previas consideraciones etiopatogénicas que nos parecía obligado, dada la discordancia tantas veces observada entre el cuadro funcional y anatomopatológico del tiroides en estos enfermos.

METÓDICA.

Hemos recogido de nuestra experiencia clínica una serie de casos de bocio que después fueron intervenidos quirúrgicamente, y que junto a los tiroides autopsiados procedentes de zona indemne y endémica, sumando un centenar, fueron sometidos a estudio anatomopatológico.

El diagnóstico clínico resumido se expone siguiendo la clasificación ya seguida anteriormente en otras comunicaciones⁷². Se señala: con las letras A o B, los bocios nodulares o difusos; con I, II y III, el volumen de menor a mayor, y con a, b, c, d, e, f, los hipo, normo, dis, hiperfuncionales, tóxicos y las formas especiales (Basedow, mixedema y cretinismo).

En los casos de autopsia la metódica seguida fué la siguiente: extracción de tiroides, liberación de los tejidos que lo rodean, pesado y fijación con formol al 1 por 100. En los casos de biopsia: pesada de la parte extirpada, siempre suficiente para un determinado estudio histológico en varias zonas. En unos y otros casos, cortes por congelación y coloración por hematoxilina-

eosina, carbonato de planta de Río Hortega y la primera variante de Río Hortega al método de Achucarro.

En el estudio histológico se atendía principalmente: al: 1) Estudio del tamaño folicular medio. 2) Promedio de altura del epitelio folicular. 3) Características de la sustancia coloide: apetencias tintoriales (intensidad, eosinofilia y basofilia), densidad, fluidez, existencia de vacuolas y descamación de células foliculares. 4) Fibrosis intersticial, extensión de las formaciones conjuntivas, existencia de infiltrados (linfocitarios, etc.).

Se hizo un estudio cariométrico representando gráficamente las dimensiones nucleares del tiroides: se contaban 100 núcleos siguiendo el contorno vesicular y se llevaban las cifras a un sistema de coordenadas, en el que la abscisa representaba el tamaño nuclear en micras y la ordenada el reparto numérico de los núcleos. Habría desplazamiento a la derecha al aumentar el tamaño nuclear e inversamente a la izquierda cuando el tamaño nuclear disminuía.

Haciendo hincapié en este aspecto de la célula tiroidea, hacemos una distribución en cuatro grupos según las características de sus núcleos.

Tipo I, caracterizado por un núcleo redondo, situado en el centro del protoplasma, delimitado por una fina membrana, y en el que puede observarse, mediante los procedimientos de tinción habituales, la existencia de un fino retículo de cromatina y algunos nucleolos (2-3), que suelen aparecer intensamente teñidos.

Tipo II, caracterizado por su abundante protoplasma y núcleo pequeño rigurosamente redondo e intensamente cromático, es decir, un núcleo picnótico.

Tipo III, caracterizado por un núcleo también pequeño y redondo, pero no tan intensamente cromático como en el tipo anterior. Aquí la cromatina aparece condensada en gránulos gruesos situados en la porción más periférica, o sea inmediatamente debajo de la membrana nuclear. El centro del núcleo aparece claro. Se trata de un estadio primario de la picnosis.

Tipo IV, caracterizado por un núcleo de gran tamaño de forma redondeada o más frecuentemente ovalado, ocupando casi todo el protoplasma y dejando tan sólo una fina banda de éste alrededor del núcleo, el cual aparece uniformemente claro sin que se puedan percibir retículo cromático o nucleolos. A grandes aumentos se observa como si toda su estructura se hubiera reducido a un polvo finísimo.

RESULTADOS.

Los dividimos en:

A) Tiroides procedentes de zona libre de endemia.

B) Tiroides procedentes de zona endémica fallecidos por causa no tiroidea.

C) Tiroides bociosos procedentes de extirpación quirúrgica.

A) *Tiroides procedentes de zona libre de endemia.*—Corresponden a enfermos nacidos y que vivieron en zona libre de endemia y murieron de enfermedades no tiroideas.

Caracteres macroscópicos.—El peso de estos tiroides oscila entre 15 y 20 gr., a diferencia de los que procedían de zona endémica, fallecidos igualmente por causa no tiroidea, y cuyo peso oscilaba entre 25 a 55 gr. (fig. 1).

Caracteres microscópicos (cuadro II).—El tamaño de las vesículas es variable: por término medio oscilaba entre 200 y 450 micras. La altura del epitelio folicular, de 8 a 10 micras. La sustancia coloide presenta un aspecto flúido regularmente vacuolado, presentando desde el punto de vista de sus apetencias tintoriales una

CUADRO II
TIROIDES PROCEDENTES DE ZONA LIBRE DE ENDEMIA

Núm.	Procedencia	Edad.	Enfermedad	Peso tiroides Grs.	Diámetro vesicular medio	Altura epitelio folicular	Coloide	Desca- mación folicular	Fibrosis intersti- cial	Causa de la muerte	NÚCLEOS			
											I %	II %	III %	IV %
37	Izbor	—	Peritonitis aguda	13	100- 360	8-10	Denso eosin.	Escasa.	Media.	Per. aguda.	95	4	1	0
39	Motril	—	Apendicitis aguda	20	150- 500	10	Fl. eos. vac.	Media.	No.	Apendicitis.	80	4	16	0
46	Valencia	—	Sepsis	14	120- 250	8-10	Denso eosin.	Media.	Media.	Sepsis.	0	60	40	0
50	Almuñécar	—	Encefalitis	18	60- 80	10	Fl. eos. vac.	Intensa.	Escasa.	Encefalitis.	15	15	70	0
52	Motril	—	Gangrena extrema	—	120- 130	12-14	Vac. eosinóf.	Media.	No.	Gangrena.	70	10	20	0
53	Vélez Rubio	—	—	—	200- 400	8-12	Vac. eosinóf.	Abund.	No.	—	90	5	5	0
54	Granada	—	—	—	150- 600	10-12	Muy fl. vac.	Media.	No.	—	90	10	0	0
115	Benamejí	—	Diabetes	20	500-1.000	8-10	Denso eosin.	Escasa.	No.	Diabetes.	90	4	0	6
159	Campillo	8	Cirrosis hepática	4	150- 300	6-8	Escaso.	No.	No.	Cirrosis.	5	29	66	0
191	Iznalloz	26	—	23	200- 600	8-10	Eosinófilo.	Intensa.	No.	—	65	9	27	0
167	El Fargue	66	—	18	120- 300	8-10	Flúido vac.	No.	No.	—	90	0	4	6
204	Granada	—	—	17	200- 400	8	Flúido vac.	Escasa.	No.	—	—	—	—	—
206	Granada	—	—	15	80- 100	6-8	Escaso basóf.	No.	Intensa.	—	—	—	—	—
217	Granada	—	Neumonía	26	350- 450	8-10	Escaso.	No.	No.	Neumonía.	61	0	30	9
219	Valdepeñas	—	Heladuras	21	360- 500	8-10	Eosin. vac.	Media.	No.	Heladuras.	80	0	16	4
221	El Salar	—	Peritonitis tuberculosa..	14	280- 500	10	Muy fl. vac.	Escasa.	No.	Perit. tub.	99	1	0	0
234	Granada	—	Ataxia Fridreich	14	160- 260	8-12	Flúido vac.	Escasa.	No.	Ataxia.	94	0	3	3
237	Granada	—	Cor pulmonale	17	350- 500	8-10	Eosinófilo.	Escasa.	No.	Cor pulm.	94	5	1	0
239	Almería	—	—	15	200- 350	10-12	Eosin. vac.	Escasa.	Mediana.	—	94	0	4	2
241	Iznalloz	—	Nefrosis	22	200- 300	12-14	Eosin. denso.	No.	Mediana.	Nefrosis.	96	4	0	0
278	Cabra Santo Cristo..	—	—	14	200- 650	8-10	Eos. fl. vac.	Escasa.	No.	No.	98	2	0	0
298	Estepa	—	—	19	200- 620	12-14	Eos. fl. vac.	No.	Escasa.	—	80	5	15	0
306	Granada	50	Cirrosis hepática	12	Alteraciones de		putrefacción.	—	—	—	—	—	—	—
313	Granada	—	Tuberculosis pulmonar..	14	90- 600	10-12	Esc. basóf.	No.	Mediana.	Tub. pulm.	33	41	26	0
324	La Rábida	47	—	23	160- 600	8	Ab. eosinóf.	No.	No.	—	14	6	80	0
327	Alhendin	50	—	20	120- 300	14-16	Esc. basóf.	Mediana.	Escasa.	—	—	—	—	—
331	Granada	69	Cor pulmonale	57	600-1.100	12-14	Denso eosin.	No.	Intensa.	Cor pulm.	—	—	—	—
372	C. del Ferro	—	Cirrosis hepática	20	200- 600	6-8	Ab. eos. vac.	No.	—	Cirr. hepát.	—	—	—	—
262	Otura	—	—	17	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
38	Iznalloz	—	—	—	—	—	—	—	—	—	94	2	4	0
47	Fregente	—	Insuficiencia cardíaca..	—	—	—	—	—	—	—	84	12	4	0
110	Compotejar	—	Cirrosis hepática	—	—	—	—	—	—	—	72	18	10	0
274	Granada	—	—	—	—	—	—	—	—	—	96	4	0	0

Se señala con (—) los datos que se desconocen. Igual representación en los cuadros III y IV.

tendencia francamente eosinófila. Apenas existe descamación del epitelio folicular; la fibrosis intersticial es muy discreta: no se han encontrado nódulos linfoides intersticiales; la fórmula nuclear pertenece en su mayoría al tipo I.

Dentro de este mismo grupo debemos hacer

vasos perivascuales se muestran ingurgitados como señal del estasis. No hay alteraciones nucleares, predominando los del tipo I. Por ello la curva cariométrica (fig. 2) se encuentra desplazada a la derecha indicando la existencia de núcleos de mayor tamaño. Como consecuencia de estasis vascular, y posiblemente por el

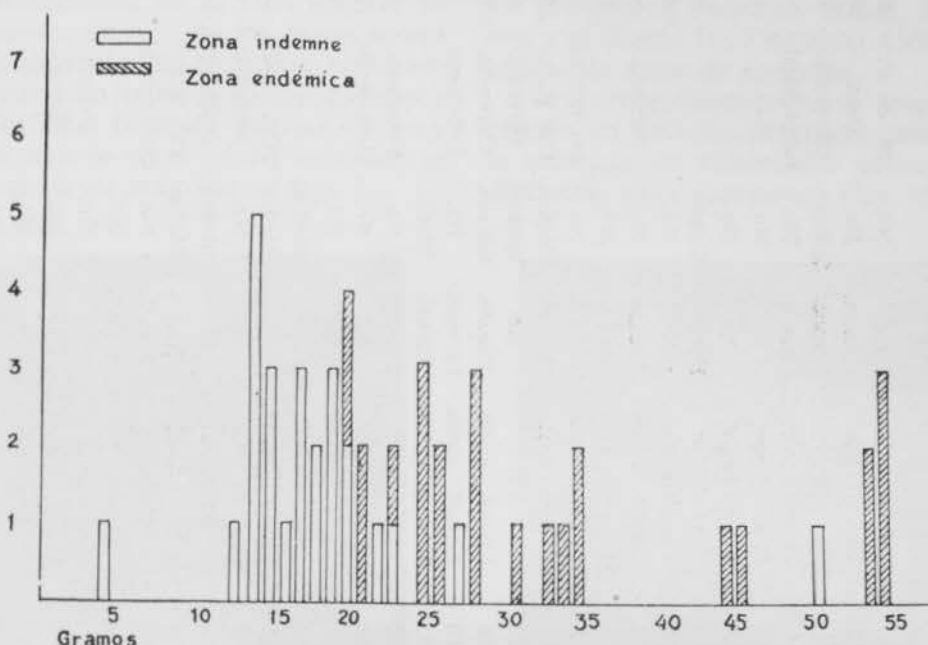


Fig. 1.—Distribución ponderal del tiroides de los casos procedentes de zona indemne y endémica. Se aprecia claramente la gran desviación a la derecha de los tiroides procedentes de la zona endemiada.

algunas consideraciones especiales en lo referente a los tiroides correspondientes a los enfermos tuberculosos pulmonares, cirróticos y cardíacos.

En los tuberculosos, a pequeño aumento, las preparaciones muestran una gran densidad celular. El órgano parece macizado con vesículas pequeñas que contienen coloide muy denso y basófilo con proliferación del tejido conjuntivo. La fórmula nuclear junto a núcleos de tipo I los hay de tipo II y III. Gráficamente (fig. 2) puede verse la mayor proporción (65 por 100) de núcleos de los tipos II y III y la mayor proporción—28 por 100—de núcleos de tipo I, de unas 5 micras de tamaño. (Estamos en relación con el doctor SAGAZ (Sanatorio del Neveral, Jaén) para concretar sobre estas observaciones.)

En los cirróticos la imagen histológica recuerda la observada en los tuberculosos pulmonares, aunque hay en aquéllos un predominio evidente del estasis vascular. Vesículas mayores y con coloide menos basófilo. La fórmula nuclear (fig. 2) tiene mayor predominio de tipo I que en los tuberculosos, en los que como dijimos predominan los picnóticos de mayor tamaño (tipos II y III).

En los cardíacos, su aspecto es diferente de los tuberculosos y cirróticos. Las vesículas son más grandes y están repletas de un coloide vacuolado y flúido con tendencia eosinófila. Los

acúmulo del coloidal del tiroides, en estos casos era de mayor tamaño y peso que en los casos anteriores.

B) Tiroides procedentes de zona endémica

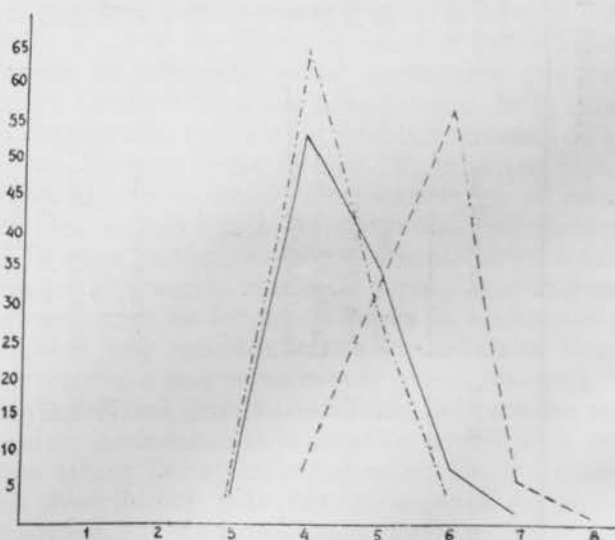


Fig. 2.—Cariograma de tiroides procedentes de sujetos muertos de enfermedad cardíaca, cirrosis hepática o tuberculosis pulmonar.

fallecidos por causa no tiroidea.—Corresponden a enfermos que, procedentes de zona endémica, murieron de causa no tiroidea.

Caracteres macroscópicos.—Peso, oscila de 25 a 55 gr. (fig. 1).

CUADRO III
TIROIDES PROCEDENTES DE ZONA ENDEMICA

Núm.	Procedencia	Edad.	Enfermedad	Peso tiroides Grs.	Diámetro vesicular medio	Altura epitelio folicular	Coloide	Desca- mación folicular	Fibrosis inters- ticial	Causa de la muerte	NÚCLEOS			
											I %	II %	III %	IV %
31	Fonelas	—	Mal de Pott	25	100- 500	6-8	Denso eosin.	No.	No.	M. de P.	92	5	3	0
32	La Calahorra	—	Oma gástrico	33	100- 450	10-12	Eos. fl. vac.	Escasa.	No.	Oma.	95	3	2	0
40	Cajar	—	Carencial	55	80- 280	12-14	Den. retr. eos.	Escasa.	Mediana.	Carencia.	92	0	8	0
47	Fregenite	—	Insuficiencia cardíaca..	—	160- 400	10-14	Denso eosin.	Escasa.	No.	Insuf. card.	—	—	—	—
55	Freila	—	—	—	200- 450	8-12	Eosinóf. vac.	No.	No.	—	—	—	—	—
56	Diezma	—	—	—	200- 500	10-12	Denso basóf.	No.	No.	—	0	10	90	0
57	Purullena	—	—	—	300- 500	12	Basóf. vac.	Escasa.	Escasa.	—	90	0	10	0
59	Chauchina	—	—	—	200- 300	10-12	Denso eosin.	No.	No.	—	40	20	40	0
110	Campotejar	—	Cirrosis hepática	31	200- 400	10-12	Abund. eosin.	Escasa.	No.	Cirrosis.	—	—	—	—
123	Montejicar	58	—	25	300- 400	8-10	Muy eos. vac.	Media.	No.	—	90	3	7	0
132	Algarinejo	—	Estenosis mitral	20	100- 300	8-12	Abund. eosin.	Media.	No.	Est. mitral.	—	—	—	—
157	Alhama	51	Cor pulmonale	35	200- 500	20	Abund. eosin.	Escasa.	Escasa.	Cor pulm.	97	2	1	0
162	Jerez del M.	—	Cirrosis hepática	19	100- 300	10-12	Escaso.	No.	Escasa.	Cirrosis.	81	17	2	0
165	F. Vagüeros	—	Carencial	22	160- 500	8-10	Abund. eosin.	Escasa.	Escasa.	Carencia.	69	0	31	0
173	Iznajar	—	Estenosis mitral	54	660-1.200	8-10	Abund. eosin.	Intensa.	No.	Estenosis.	90	3	6	1
177	Lucena	53	—	94	300- 900	10	Vac. p. eosin.	Escasa.	Media.	—	—	—	—	—
180	Baza	—	Estenosis mitral	34	200-1.400	8-10	Vac. eosin.	Intensa.	No.	Estenosis.	52	35	13	0
182	Orgiva	—	Hemiplejía	26	120- 200	8-12	Escaso.	No.	No.	Hemiplejía.	34	6	60	0
189	Tozar	—	—	46	300-2.200	6	Abund. eosin.	No.	No.	—	95	2	0	3
224	Torvizcón	—	—	21	350- 400	8-10	Vac. abund.	No.	Media.	—	84	0	16	0
226	Churriana	—	Carencial	28	200- 400	8-10	Vac. fl. eosin.	Escasa.	Media.	Carencia.	95	1	4	0
228	Monachil	—	Nefritis	35	300- 700	10-12	Vac. fl. eosin.	No.	No.	Nefritis.	96	1	2	1
232	Sorbas	—	Diabetes	—	100- 280	10-12	Escaso.	No.	Intensa.	Diabetes.	—	—	—	—
243	Castril	—	Tumor cerebral	28	120- 400	12-14	Ab. vac. eos.	Media.	Media.	Tub. cereb.	59	27	14	0
246	Murtas	—	Estenosis mitral	25	200- 800	10-12	Denso.	Media.	No.	Est. mitral.	93	1	3	3
249	Jayena	—	—	45	200- 500	10-12	Abund. vac.	Media.	No.	—	16	74	10	0
251	Iznájar	—	Poliserositis	28	350- 400	9-10	Ab. vac. eos.	No.	No.	Polisr.	92	5	3	0
276	Dehesas Viejas	—	Lesión mitral	22	200- 500	12	Basóf. escaso.	No.	No.	Mitral.	91	3	6	0
336	Algarinejo	—	—	20	250- 500	6-8	Escaso.	No.	No.	—	—	—	—	—
311	Lanjarón	—	Úlcus gástrico	26	200- 300	10-12	Eosin. vac.	Media.	No.	Úlcus.	73	10	17	0
319	Chauchina	—	—	13	150- 300	10	Escaso.	No.	No.	—	90	4	6	0
344	Pulianas	76	—	21	100- 500	10	Ab. vac. eos.	No.	No.	—	—	—	—	—
357	Cullar Baza	27	—	22	300-1.200	6-8	Ab. vac. eos.	No.	No.	—	—	—	—	—

Caracteres microscópicos (cuadro III).—El tamaño de las vesículas es más variable que en el grupo anterior. Su tamaño oscilaba entre 200 y 600 micras. La altura del epitelio folicular era similar al grupo anterior (8 a 10 micras). La sustancia coloidea más abundante, de aspecto fluido, vacuolado y claramente eosinófilo. Muy escasa o nula descamación del epitelio folicular; no hay alteraciones en el tipo normal de fibrosis intersticial; en uno de los casos se encontró gran abundancia de folículos linfoides. Se trataba de un caso muerto en asistolia por una lesión mitral. La fórmula nuclear es muy similar a lo que sucede en el grupo anterior, es decir, pertenecen en su mayoría al tipo I.

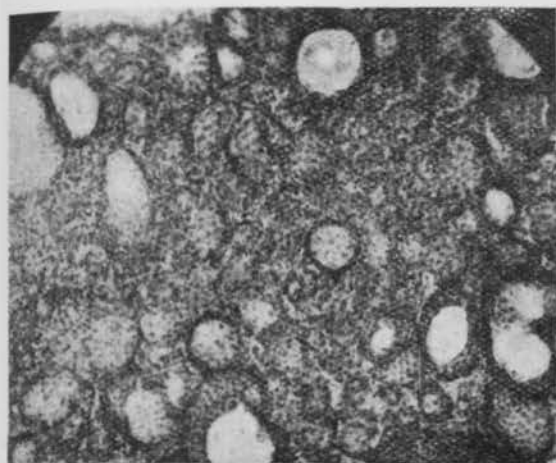


Fig. 3.—Protocolo 130. Cretina. Zona en que domina la gran densidad celular. 150 Aum.

Haciendo una comparación entre estas observaciones y las realizadas por nosotros en ratas⁷⁴ y perros⁷⁵, podemos deducir: desde el punto de vista macroscópico, sucede en el tiroides humano lo que en los animales, es decir, aumento de peso en relación con los que vivieron en zona libre de endemia. Desde el punto de vista microscópico, hay también cierta correlación entre lo observado en el hombre, ratas y perros: las vesículas son algo más aumentadas en las zonas de endemia. Esta correlación no fué, sin embargo, tan ostensible en las experiencias con las ratas y sí por el contrario con la de los perros. El coloide del tiroides humano y de perros procedentes de la zona endémica es más abundante, fluido, vacuolado y eosinófilo que en el de los tiroides de zona libre de endemia. En las ratas, después de tres meses de convivencia en zona bociosa, el comportamiento es distinto; así, observamos las vesículas coloidales casi ausentes de sustancia coloidea; el estudio de los núcleos demostró ciertas diferencias entre los tiroides humanos y los de los animales. Mientras en el de los humanos los núcleos son normales, en las ratas hay una tendencia al núcleo pequeño⁶⁰.

Tan sólo en ciertos casos especiales ya señalados (cirrosis hepática y tuberculosis pulmo-

nar) de habitantes de zonas libres de endemia aparecen núcleos picnóticos hipercromáticos como en los de las ratas que han vivido en zona de endemia.

C) *Tiroides bociosos procedentes de extirpación quirúrgica*.—Tiroides pertenecientes a enfermos tratados quirúrgicamente y estudiados clínicamente por nosotros, intervenidos por los profesores SÁNCHEZ CÓZAR, HERNÁNDEZ LÓPEZ y el doctor DE FEDERICO ANTRÁS, y que procedían de zona de endemia.

Caracteres microscópicos (cuadro IV).—Haciendo un estudio detenido, pudimos observar la carencia de diferencias estructurales en los distintos tipos bociosos. Con ello coincidimos

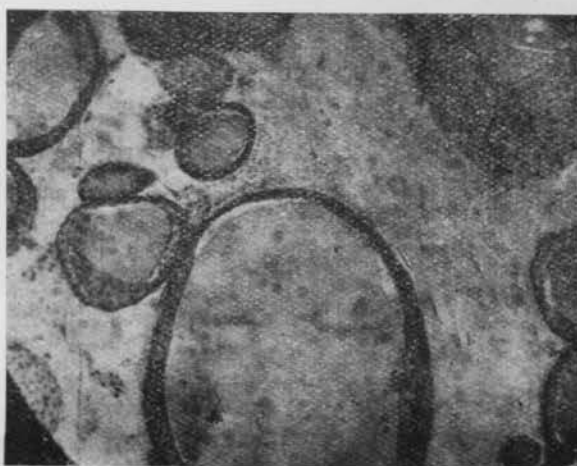


Fig. 4.—Protocolo 130. Cretina. Zona en que dominan las vesículas grandes nadando en un tejido abundante en tejido interfollicular. 150 Aum.

con la mayor parte de los autores que se han planteado idéntico problema. En efecto, no siempre han podido encontrar⁷⁶ caracteres distintivos entre los diversos estados funcionales. Parece, no obstante, poder destacarse que hay en los tiroides bociosos alteraciones de la altura del epitelio folicular y desplazamientos de la forma nuclear hacia el tipo IV, tanto en hiper como hipofuncionales. Destacamos en el estudio de los dos casos de cretinos—procedentes de la zona endémica—el cuadro histológico tan dispar, alternando zonas de hiperplasia marcada con otras de tendencia hacia la esclerosis y núcleos muy grandes, como ya señalaba HUBBLE (cuatro o seis veces mayor que el normal)²¹. Hay asimismo gran variabilidad del tamaño vesicular, abundante descamación epitelial y escasa altura del epitelio folicular. En los casos que describimos más detalladamente de bocio hipofuncional, en unos casos dominan las grandes vesículas rotas—formando quistes—mientras que en otros es microfolicular y con escaso coloide.

En los hiperfuncionales parece lo más característico la gran proliferación del epitelio hacia el interior del folículo con tendencia a la formación de espolones y yemas de crecimiento. En cuanto a la forma nuclear no es típica,

CUADRO IV
TIROIDES PROCEDENTES DE EXTIRPACION QUIRURGICA EN ENFERMOS BOCIOSOS

Núm.	Procedencia	Edad	Peso tiroides Grs.	Diagnóstico clínico	Diámetro vesicular medio	Altura epitelio folicular	Coloide	Desca- mación folicular	Fibrosis intersti- cial	Tejido linfoide intersticial	NÚCLEOS			
											I %	II %	III %	IV %
(1) 130	Laroles (h.)	36	150	Cretina.	200- 800	10-12	Eos. fl. vac.	Mediana.	Escaso.	No.	20	0	0	80
156	Algarinejo (h.)	26	40	A II b.	200- 800	8-10	Eos. denso.	Escasa.	Mediana.	No.	70	0	0	30
188	F. Vaqueros (h.)	52	143	A II d.	120-1.000	8-10	Ab. eos. fl.	No.	No.	No.	71	0	0	29
199	Priego (h.)	29	66	A II d.	100- 400	12-14	Poco eosinóf.							
							Muy vac.	No.	No.	No.	16	0	4	80
250	Huéscar (v.)	16	120	A II b.	150-1.600	12-14	Abund. vac.	Escasa.	No.	No.	30	0	3	7
261	Santa Fe (h.)	40	15	A II d.	—	—								
265	Cog.-Guadix (v.)	39	142	A III b.	250-1.500	12-14	Flúido vac.	Escasa.	Escasa.	No.	51	1	0	48
266	Cog.-Guadix (h.)	35	42	A II d.	500-2.200	12-14	Muy ab. vac.							
							flúido.	Escasa.	Escasa.	No.	74	0	0	26
267	Santa Fe (h.)	52	190	A II d.	500-1.500	6-8	Flúido vac.	Escasa.	Mediana.	No.	90	0	0	10
281	Cogoll.-Vega (h.)	39	15	A II b.	200- 700	10-12	Flúido vac.	Escasa.	Intensa.	No.	40	1	0	59
283	Güejar-Sierra (h.)	24	140	—	300-1.200	6-8	Vacuulado.	Escasa.	No.	No.	80	0	0	20
284	Charches (h.)	45	70	A III b.	400-1.000	8-10	Flúido vac.	Escasa.	Escasa.	No.	90	1	0	9
(1) 285	Maracena (h.)	47	13	A II b.	400-2.400	6-10	Ab. muy fl.							
							vacuolado.	Escasa.	No.	Si.	30	0	0	70
(1) 286	Baza (h.)	22	40	B I b.	200- 500	10-12	Muy escaso.	No.	Muy int.	No.	30	20	0	50
287	Gabia Grande (h.)	43	210	A II c.	200-2.300	8-10	Eos. fl. vac.	Intensa.	No.	No.	54	4	4	38
290	Gabia Grande (v.)	50	75	A II c.	—	—								
292	Güejar-Sierra (h.)	14	49	B II b.	300- 100	8-12	Muy vac.	Escasa.	No.	No.	54	1	3	42
(1) 300	Granada (h.)	50	115	A II c.	1.000-3.500	8-10	Flúido vac.	Escasa.	No.	No.	98	2	0	0
302	Montefrío (h.)	20	97	B I b.	900-1.900	6-10	Flúido vac.	Escasa.	No.	No.	60	0	7	33
(1) 303	Granada (h.)	20	25	A II b.	300-1.000	18-32	Eos. vac.	Mediana.	No.	No.	12	0	3	85
304	Pinos Puente (h.)	50	22	Estrumitis.	200- 450	0-10	Escaso vac.	Escasa.	Abund.	Inf. inf. ^o				
310	Berja (h.)	9	175	A III a.	200-1.500	8-10	Flúido vac.	Escasa.	No.	No.	70	0	0	30
322	Alcalá la Real (v.)	23	67	A III b.	—	—								
(1) 335	Castilléjar (h.)	22	17	Cretina.	150- 300	6-8	No.	Abund.	Intensa.	No.	6	0	14	80
339	Granada (h.)	64	200	A II b.	500-1.100	6-10	Poco eosin.	Escasa.	No.	No.	12	0	0	88
340	Priego (h.)	40	300	E II b.	150- 550	10	Escaso.	Escasa.	No.	No.	80	0	15	5
341	Granada (h.)	27	25	B I b.	200- 500	6-8	Abund. eosin.	Mediana.	Muy int.	No.	98	0	0	2
342	Loja (h.)	34	9	B I b.	500- 900	6-8	Denso eosin.	No.	Escasa.	No.	50	0	10	40
(1) 346	Illora (h.)	19	65	B II c.	200- 900	6-10	Escaso.	No.	No.	No.	73	0	27	0
363	Motril (v.)	22	70	A II b.	—	—					5	0	3	92
364	Baza (h.)	32	47	—	300- 400	10-12	Ab. eos. vac.	No.	No.	No.	80	0	14	6
370	Guadix (h.)	13	29	A III d.	—	—	Muy esc. vac.							
							eosinófilo.	No.	No.	Abundante.	5	6	2	87
381	Granada (h.)	29	10	B I c.	200- 600	6-8	Basóf. vac.	No.	Intensa.	No.	65	0	10	25
389	Güejar-Sierra (h.)	38	60	A II b.	400-1.000	5-10	Basóf. vac.	Intensa.	Intensa.	No.	70	0	15	15
414	Granada (h.)	31	24	Hipertiroidismo.	300	14	Den. muy eos.	Mediana.	Media.	No.	20	45	3	2
415	Antequera (v.)	52	26	Quiste tiroideo.	400	10	Vac. eos. poco							
							flúido.	Mediana.	Intensa.	Abundante.	45	24	10	21
416	Alhama (h.)	26	8	Hipertiroidismo.	100	12	Vac. esinof.	Abund.	Intensa.	No.	85	12	1	2
417	F. Vaqueros (v.)	36	33	Bocio normofunc.	900	8	Vac. fl. eos.	No.	Escasa.	No.	85	4	3	8
418	Granada (v.)	33	67	Hipertiroidismo.	800	6	Den. muy eos.	Escasa.	Media.	No.	35	55	4	6
419	Arjonilla (h.)	58	440	Bocio normofunc.	1.000	6	Vac. muy eos.	Mediana.	Media.	No.	80	11	4	5

(1) Significa los enfermos cuya historia se comenta en los protocolos

existe una gran variabilidad del aspecto de los núcleos, existiendo en todos ellos tanto de tipo I como del tipo IV.

Seguidamente reproducimos con alguna detención las historias y algunos tipos representativos de bocios estudiados totalitariamente desde el punto de vista clínico, metabólico y anatomopatológico (véase cuadro IV).

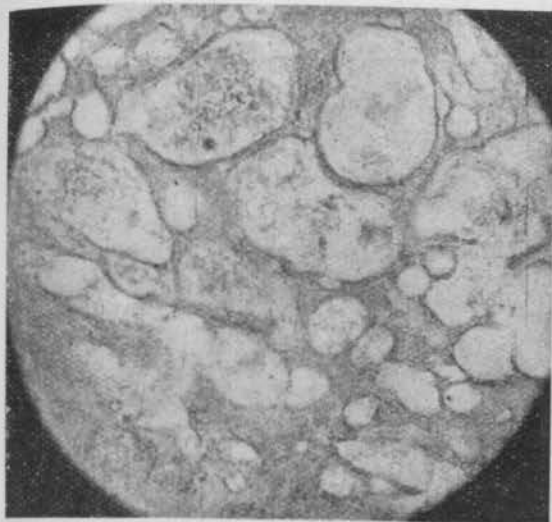


Fig. 5.—Protocolo 335. Cretina. Vesículas de muy diferente tamaño, similar a lo descrito en la micro. 2. 150 Aum.

Protocolo núm. 139. Historia clínica 5.304.—Sin antecedentes. No recuerda enfermedades anteriores. Desde la edad de doce años notó aumento del tamaño del cuello de modo paulatino hasta la edad actual. Cuando tenía sus períodos notaba aumento de volumen. Ha sido tratada con iodo sin notar variación alguna. Menarquía, a los diecisiete años. F. M., 28/3-4. Talla, 1,31 m. Peso,

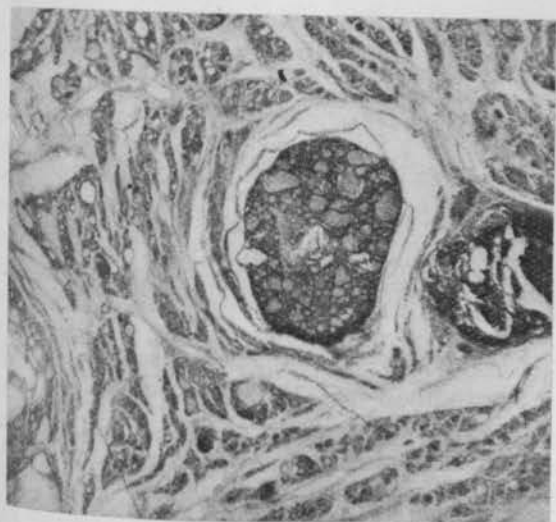


Fig. 7.—Protocolo 285. Bocio nodular hipofuncional compensado. Vista panorámica de micronódulos. 22 Aum.

40 kg. M. B., — 19 por 100. Cejas bien pobladas. Tumorción lob. derecha tiroides, duro, del tamaño de la cabeza de un feto. Cien pulsaciones rítmicas. Estado mental insuficiente (no sabe el día del mes ni el día de la semana). Oligofrenia. Intervención. Estudio microscópico: Gran variabilidad en el aspecto de los diversos campos celulares. Junto a campos de gran densidad celular con vesículas muy escasas y de aspecto adenomatoso, hay

campos con vesículas grandes nadando en abundante sustancia interfolicular (figs. 3 y 4). Dominan los núcleos tipos IV (80 por 100). Se trata de una cretina procedente de una zona muy afectada por la epidemia.

Protocolo núm. 335. Historia clínica 7.551.—Otra hermana también cretina, pero también sin bocio. A los ocho años, aparición de un bulto en cuello. Dió los primeros pasos a los doce años. No habla, salvo algunas palabras. Estreñida. Amenorreica. T., 1,04 m. P., 19,5

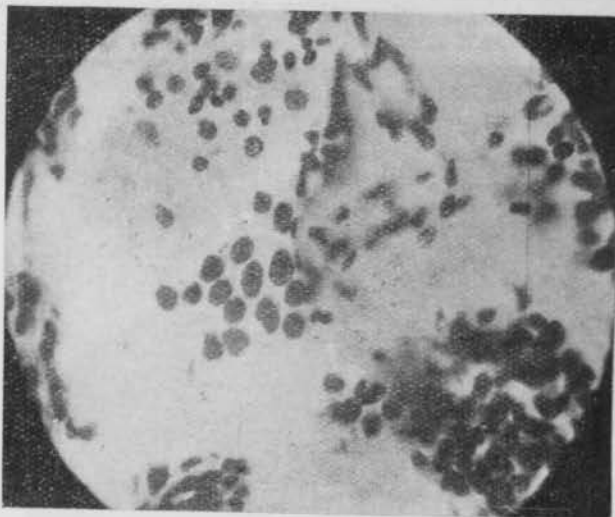


Fig. 6.—Protocolo 335. Cretina. Núcleos ovalados y de tamaño monstruoso (tipo IV) (80 por 100). Inmersión.

kilos. Risa continua: basta mirarla para provocarla; dientes rudimentarios. Bocio del tamaño de una naranja, duro y deslizable; 82 p. r. E. C. G., bajo voltaje. Caracteres sexuales secundarios, rudimentarios. No hay posibilidad de hacerle M. B. Colesterinemia, 171 mg. por 100. Silla turca de mediano tamaño, cerrada. Intervención. Estudio microscópico: Grandes diferencias de ta-

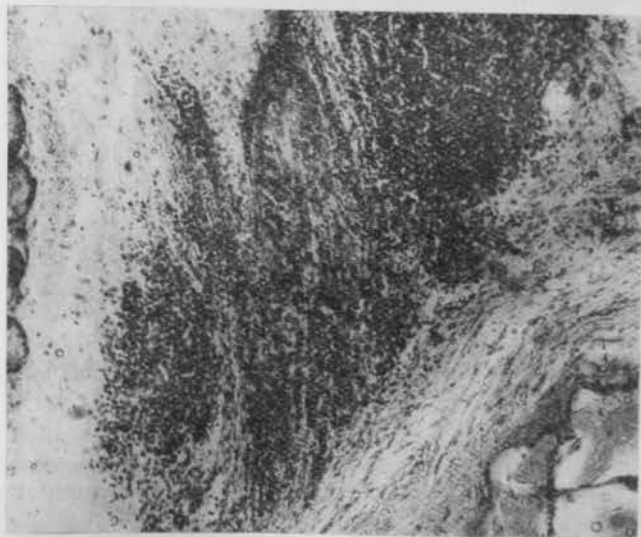


Fig. 8.—Protocolo 285. Bocio nodular hipofuncional compensado. Nódulo linfóide situado entre los micronódulos (véase micro. 5). 150 Aum.

maño vesicular, coloide escaso, muy abundante descamación de epitelio folicular (fig. 5). Dominan los núcleos tipo IV (80 por 100) (fig. 6). Se trata de una cretina de una zona de epidemia.

Protocolo núm. 285. Historia clínica 6.787.—Comienzo del bocio a los veinte años. A los cuarenta y tres, menopausia con cefaleas, opresión, bochornos, vértigos

y aumento del tamaño del bocio. Hirsutismo. Nódulo tiroideo del tamaño de una nuez, duro, adherido a planos profundos. M. B., — 5 por 100. Colesterinemia, 230 miligramos por 100. Silla turca grande. Intervención. Estudio microscópico: Se observa estructura (fig. 7) de micronódulos de diversas características: unos, con folículos pequeños, y entre ellos otros de folículos grandes con epitelio plano y algún nódulo linfoide. A mayor aumento (fig. 8) se aprecian las estructuras de los folículos linfoides.

Dominan los núcleos de tipo IV (70 por 100). *Se trata de un bocio nodular coloide hipofuncional compen-*

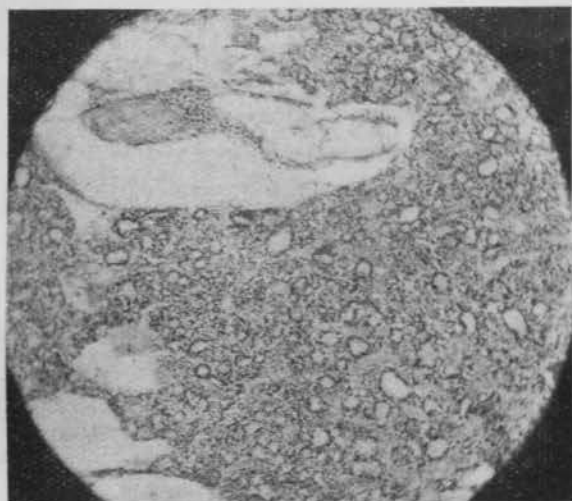


Fig. 9.—Protocolo 286. Bocio microfollicular con acusada reacción intersticial que lo divide en pequeños nódulos. 150 Aum.

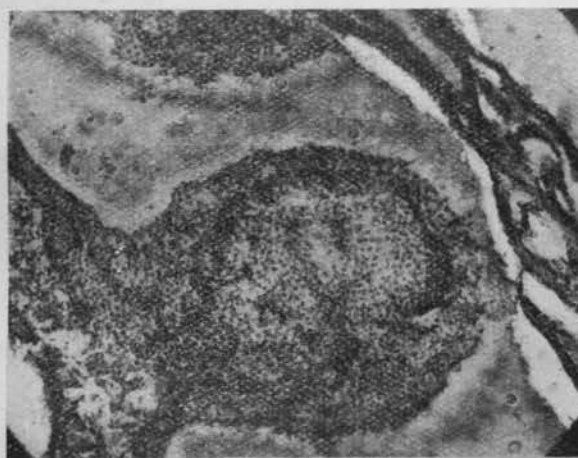


Fig. 10.—Protocolo 300. Bocio hiperfuncional. Formación de una yema intravascular. 150 Aum.

sado. Etiológicamente se sugiere una influencia hipofisaria, realizada en la fase menopáusica. La presencia de nódulos linfoides tendría en este sentido también valor.

Protocolo 286. Historia clínica 7.373.—Sin antecedentes. A los veinte años, bulto en cuello. Menarquia a los dieciséis años. F. M., 26-29/3-5. M. B., + 5 por 100. Colesterinemia, 81 mg. por 100. Silla turca normal. Intervención. Estudio microscópico: Bocio microfollicular (figura 9) con acusada reacción intersticial que lo divide en pequeños nódulos. Núcleos de tipo IV el 50 por 100. *Se trata de una enferma con un bocio microfollicular, normofuncional, con intensa reacción intersticial, procedente de una zona de endemia.*

Protocolo 300. Historia clínica 8.078.—Sin antecedentes. Comienza bocio a los treinta y dos años, cre-

ciendo hasta el momento actual, que tiene el tamaño de una naranja, duro y con nódulos. Menarquia, a los doce años. F. M., 28/2-3. Claros signos hiperfuncionales. Silla turca normal. No exoftalmos. M. B., + 50 por 100. Intervención. Estudio microscópico: Epitelio poli-estratificado y formación de yemas (fig. 10). Núcleos: dominan el tipo I (98 por 100). *Se trata de una enferma con un bocio hiperfuncional.*

Protocolo 303. Historia clínica 7.268.—A los diez años se inicia el bocio. Menarquia a los trece años. F. M., 28/3-4. Hace tres meses, dolores de cabeza de loca-

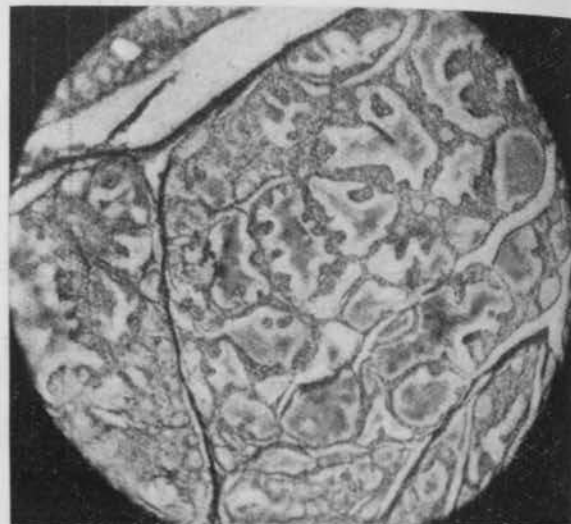


Fig. 11.—Protocolo 303.—Bocio hiperfuncional. Epitelio poli-estratificado con formación de espolones. 150 Aum.

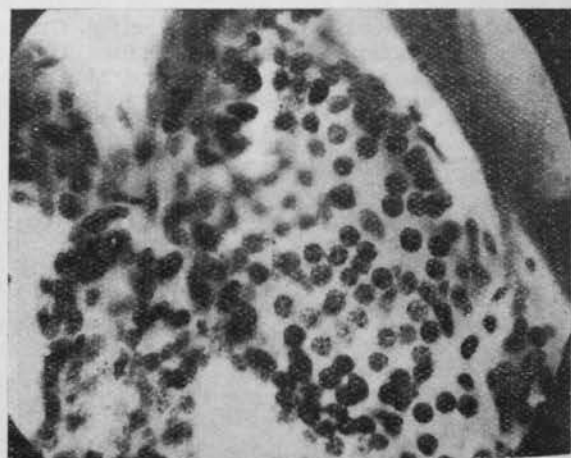


Fig. 12.—Protocolo 303. Bocio hiperfuncional. Inmersión. Células tipo IV.

lización frontal con signos intensos de hipertiroidismo y exoftalmos. Signos oculares positivos. Con Anatin, mejora. M. B., + 21 por 100. Colesterinemia, 141 miligramos por 100; 116 p. r. Bocio del tamaño de una naranja y duro. Intervención. Estudio microscópico: Epitelio poli-estratificado con formación de espolones (figura 11). Núcleos: dominan tipo IV (85 por 100) (fig. 12). *Se trata de un bocio hiperfuncional, posiblemente con un componente hipofisario (signo de hipertensión intraselar) 77 y 78. Silla turca grande 79.*

Protocolo 376. Historia clínica 7.860.—Hace unos meses se inicia bocio, al mismo tiempo temblor, cefaleas y adelgazamiento. Menarquia a los 15 años. F. M., 28/3-4. M. B., + 50 por 100. Colesterinemia, 129 miligramos por 100. Signos oculares positivos; 160 p. r. T., 1,59 m. P., 46 kg. Intervención. Estudio microscópi-

co: Intensa proliferación intrafolicular (figs. 13 y 14). Núcleos tipo IV (27 por 100). Se trata de un bocio hiperfuncional difuso de tamaño mediano, aparición juvenil al propio tiempo de la menarquia. Se trata de un bocio hiperfuncional.

DISCUSIÓN.

1. *Consideraciones comparativas sobre el aspecto de los tiroides de zona endémica y no endémica fallecidos por causa no tiroidea.*—Es patente el aumento ponderal del tiroides en los habitantes de las zonas de endemia. Mientras en los tiroides de las zonas libres de endemia el peso no sobrepasa prácticamente de los 20 gramos, en los de endemia oscila entre los 25

les ni del aspecto del núcleo. Sólo con algunas zonas de reacción linfoide⁸⁰, que quizá expresara la vigilante situación de compensación a expensas posiblemente de una actividad del lóbulo anterior de la hipófisis⁸¹, aunque WEGELIN⁸¹ no ha podido ver aumento de nódulos linfoides por la administración de hormona tiroidea.

Por esto mismo no se pueden comparar las observaciones de estos tiroides con las imágenes histológicas que solemos ver en los tiroides de las ratas jóvenes colocadas en zona de endemia⁷⁴, que más necesitadas de actividad tiroidea suelen presentar además de aumento ponderal una hiperplasia glandular con escaso co-

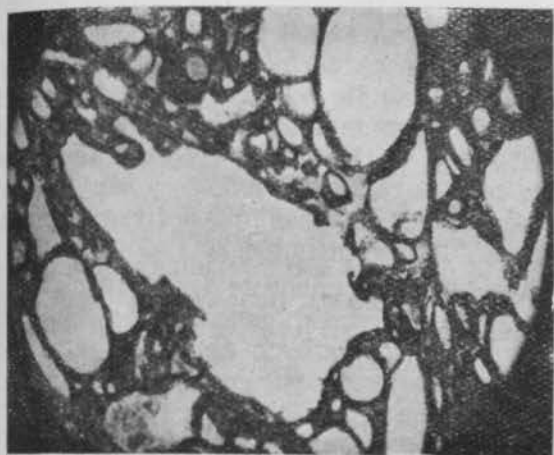


Fig. 13.—Protocolo 376. Bocio hiperfuncional. Folículos con formación de espolones, 150 Aum.

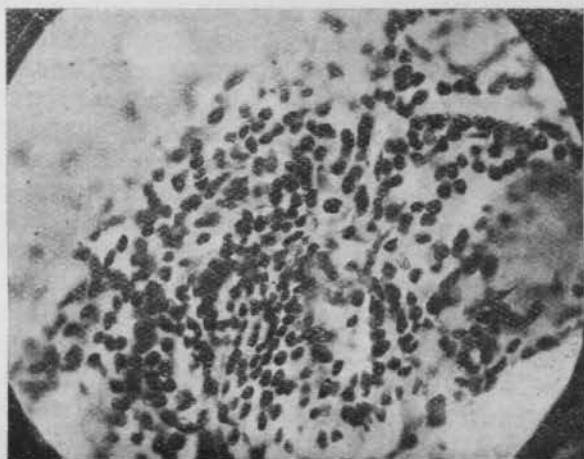


Fig. 14.—Protocolo 376. Bocio hiperfuncional. Intensa proliferación intrafolicular con núcleos tipo IV en un 27 por 100. Inmersión.

y los 55 gr., recogiendo entre ellos los exclusivamente procedentes de fallecimientos surgidos por causas independientes a los procesos tiroideos.

En estos casos las características de los tiroides son: vesículas grandes (200 a 600 micras de diámetro) en proporción a los que proceden de zona no endémica (200 a 400 micras de diámetro), aunque la altura del epitelio es similar en ambos casos (8 a 10 micras). La sustancia coloide es más abundante y eosinófila. Escasa reacción fibrosa intersticial y mayor tendencia a la formación de folículos linfoides. Los núcleos son en ambos casos de tipo I con ligera desviación al tipo II y III. Si comparamos estos resultados con las consideraciones etiopatogénicas y experimentales de que antes hacíamos referencia, podríamos decir que los tiroides de habitantes procedentes de zona de endemia fallecidos por causa no tiroidea tienen los rasgos que corresponderían a una fase inicial de estruma coloide. No es una simple hiperplasia tiroidea, ya que no existe propiamente proliferación celular y sí sólo aumento ponderal con ligero aumento del diámetro de las vesículas y del coloide. Sería una fase de estabilización funcional "Heilungstadium"³⁷ sin perturbación en el tamaño de las células epitelia-

loide y núcleo celular más bien pequeño (tipo II) con aumento de la vascularización y respuesta linfoidea⁶⁰. Por el contrario, se puede comparar con el tiroides de perros que habitualmente viven en zona de endemia⁶¹ (aumento ponderal, aumento de vesículas y núcleos no siempre del tipo I). En resumen: en los perros acostumbrados a permanecer en las zonas de endemia su tiroides, como sucede en el de las personas habitadas a vivir en dichas zonas, hay una iniciación de estruma coloide, en fase de compensación, con aumento en el peso y en el diámetro de las vesículas con el núcleo de las células epiteliales del folículo generalmente normal (tipo I). Por el contrario, en las ratas jóvenes recién colocadas en zona de endemia hay una hiperplasia tiroidea con aumento en el peso, coloide escaso y proliferación celular con núcleo pequeño, tendencia picnótica (tipo II). Existiría evolutivamente una fase inicial de hiperplasia tiroidea y una fase posterior de compensación estabilizadora con iniciación de un estruma coloide.

Hasta qué punto se pueden comparar estas modificaciones tiroideas con los procesos alterativos del tiroides conseguidos experimentalmente por los alimentos (bocio de col) o por derivados del azufre, no se puede concretar. Aho-

ra bien, si se tiene en cuenta el efecto beneficioso del yodo, en la profilaxis del bocio endémico habría que pensar que se trata más del primer grupo, es decir, del bocio de col. En el hombre ya habituado a vivir en zona de endemia no está en la fase hiperplásica, sino en la fase de estruma coloidal con regresión prácticamente a la normalización al dar yodo.

En una palabra, el tiroides del habitante de zona de endemia que no tiene clínicamente bocio y se comporta aparentemente como un normal, no tiene fracaso de la actividad yodasa y sí sólo una inadaptación de sus células epiteliales a las insuficientes aportaciones de yodo (si se acepta una hipótesis exclusivamente de déficit en yodo) o a la combinación con otros factores que dificultan la fijación del yodo por las células (si se acepta una teoría mixta de déficit en yodo y de existencia de sustancias bociógenas). Nosotros nos inclinamos a lo primero, aunque no dejamos de reconocer que por lo menos en nuestras observaciones⁶⁰ y⁶¹ la administración de yodo a las ratas jóvenes en zona endémica o que bebían agua procedente de dichas zonas no se logró una recuperación absoluta de la imagen tiroidea.

Creemos merece un breve comentario lo observado en los tiroides de enfermos que no procediendo de zona de endemia habían fallecido por procesos tuberculosos pulmonares, cirróticos y cardíacos: existen, en el primer caso, núcleos picnóticos (tipo II y III, el 65 por 100); en el segundo, con núcleos picnóticos (tipo II y III, el 55 por 100), y en el tercero, sin casi núcleos picnóticos y si predominio de los de tipo I (el 65 por 100) (véase fig. 2). Es posible que en aquellos casos existiera una mayor exigencia tiroidea, sobre todo en los tuberculosos donde se han descrito como muy frecuentes tioiditis subagudas y crónicas⁸² y⁸³, que hace adopte el tiroides un aspecto nuclear similar al que veíamos en las ratas jóvenes que son llevadas a zona de endemia.

2.º *Consideraciones sobre el aspecto del tiroides de enfermos bociosos obtenidos por exéresis quirúrgica.*—En nuestro protocolo de 40 casos se deducen hechos muy significativos:

Por un lado, imágenes de bocio típicamente hiperfuncionales con vesículas de tamaño variable, pero con proliferación del epitelio y formación de espolones y yema, escasa reacción intersticial y núcleos esencialmente grandes y ovalados (tipo IV). La presencia de núcleos de este tipo es muy frecuente en estas formas de bocios tóxicos con componente principalmente hiperpituitario (véase protocolos 303 y 346, con 85 por 100 y 27 por 100, respectivamente, de núcleos IV). En cambio, el mismo epitelio poliestratificado con formación de yemas, pero con núcleos de tamaño y caracteres normales (tipo I) en los bocios hiperfuncionales sin componente hiperpituitario (véase protocolo 300, con 98 por 100 de núcleos tipo I).

Sin embargo, aunque esta diferencia del aspecto del núcleo en relación con la participación de la actividad hipofisaria es una mera hipótesis, no parece que sea exclusiva de los hiperfuncionales, ya que, por ejemplo, en los protocolos 285 y 286, que corresponden a bocios clínicamente normofuncionales e hipofuncionales, sin embargo tienen un 70 y un 50 por 100 de núcleos tipo IV e igualmente en los cretinos (véanse protocolos 130 y 325), en los que no obstante se ha hablado de estado de hipertirose⁸⁴.

Esto nos sugiere que el núcleo de las células epiteliales del tiroides se modifica y va pasando del tipo I al II, III y IV en relación con la participación de la hormona tireotropa y por ello la fórmula nuclear es tan distinta en los tiroides de los normales y de los bociosos en éstos, en gran parte con desviación hacia el tipo IV. Es sabido, por un lado, la íntima relación de la hormona tireotropa (T. S. H.) sobre la actividad de la célula del epitelio tiroideo, sobre todo para captar yodo⁸⁵, y por otro lado, que las células tiroideas más activas tienen para algunos autores un núcleo mayor⁸⁶.

Ahora bien, no siempre los cuadros histológicos del bocio son tan concordantes con su cuadro funcional. Existe un abismo⁷⁶ entre la clínica y la anatomía patológica de los procesos tiroideos y de modo concreto en los hipertirodismos. En una revisión presentada por BERNARD⁷⁶ de 1.000 bocios, 9,1 por 100 tenían manifestaciones de hipertirose y de ellos sólo un 20 por 100 mostraban los signos histológicos de aumento de la actividad funcional (estruma de Basedow). En los jóvenes el paralelismo es más marcado que en los viejos. Así, por ejemplo, en la estadística que acabamos de comunicar, mientras la concordancia era del 50 por 100 en los sujetos hipertiroideos comprendidos entre quince y treinta años, en los de mayor edad el porcentaje iba progresivamente disminuyendo. Se ha pensado si esta discordancia podría deberse a que existieran microadenomas que por su tamaño podrían pasar inadvertidos en una somera exploración anatomopatológica del tiroides y sin embargo en esas estructuras aparentemente inadvertidas radicaría la capacidad hiperfuncionante de aquel bocio. De todas maneras, esta posible explicación no puede resolver satisfactoriamente en muchos casos la razón íntima de la disparidad histopatológica y funcional.

Son muy frecuentes las imágenes micronodulares en los bocios nodulares. Es decir, que de la misma manera que en ellos se observan y palpan estas formaciones nodulares, igualmente sigue esta distribución en el campo microscópico. Se van formando brotes de micronódulos de tejido glandular⁸⁷ que crece incluso con estructuras muy diversas: en unos micronódulos, los folículos son más o menos grandes con epitelio plano y coloide abundante, y en otros,

de epitelio incluso poliestratificado con gran riqueza nuclear y escaso coloide. Entre ellos, zonas de tejido parenquimatoso e intersticial o incluso fibroso con variable reacción. Es por todo ello difícil precisar por el aspecto histológico las características funcionales.

Se comprende perfectamente el tránsito de tiroides hiperplásico al estruma coloide y al bocio hiperfuncional difuso. Ahora bien, por el contrario, es difícil en estos otros bocios tan complejos, constituidos a base de brotes nodulares de estructura a veces tan polimorfa y por ende de valoración interpretativa tan discutible. Se separan totalmente de las imágenes experimentales. Es posible que del hacer y deshacer de necesidades del organismo y posibilidades compensadoras surjan estas imágenes tan abigarradas como incluso hemos visto en los cretinos, en que alternan zonas de parénquima totalmente degenerado con otras de incluso aspecto de proliferación celular (véanse protocolos 130 y 286).

CONCLUSIONES.

Tras una breve consideración sobre las características evolutivas del tiroides de los habitantes de zona endémica bociosa y del criterio ponderal sobre los límites de la normalidad, se recuerda la importancia de las llamadas "sustancias bociógenas", estableciéndose la diferencia, como lo hace BLUM⁴⁴, entre el bocio experimental por coles y por azufre. En este sentido se hace hincapié sobre la diferencia evolutiva de la imagen histológica de la hiperplasia tiroidea en ambos bocios experimentales en relación con la administración de iodo, lo que sirve de base para enjuiciar la influencia del iodo en la profilaxis del bocio endémico humano. Y en el tratamiento de los enfermos con Basedow.

Sobre estas previas consideraciones etiopatogénicas se pretende establecer, sobre la base del estudio de 100 tiroides de las más distintas procedencias, la relación entre la imagen histopatológica y las características clínicas y funcionales de los enfermos. Con este fin se recogen tiroides procedentes, en unos casos, por necropsia de fallecidos pertenecientes a zona libre de endemia y cuyo exitus no tuvo relación con enfermedades tiroideas; en otros, en las mismas condiciones, pero que procedían de zona endémica; y, finalmente, por biopsias de tiroides extirpados quirúrgicamente por pertenecer a enfermos con enfermedades del tiroides, estudiándose en todos las características ponderales, macroscópicas y microscópicas. Entre éstas se estudia tamaño vesicular, altura del epitelio, etc., y de una manera especial el carácter del núcleo (tipo I, normal; II, picnótico; III, intermedio en la picnosis, y IV, grande, con forma generalmente ovalada).

En el primer grupo, procedentes de zona libre de endemia, el tiroides pesaba entre 15 y 20 gr., estando de acuerdo con el criterio sostenido por EGGENBERGER. Microscópicamente la

imagen puede considerarse como normal, estableciéndose ciertas diferencias entre el tiroides de los tuberculosos, cardíacos y cirróticos. En los primeros predominan (65 por 100) los núcleos picnóticos de los tipos II y III con marcada densidad celular.

En el segundo grupo, tiroides procedentes de zona endémica sin enfermedad del tiroides, su peso era entre 25 y 55 gr. Microscópicamente las vesículas son algo mayores (en el primer grupo, oscilan entre 200 y 400 micras de diámetro, y en éstos, entre 200 y 600). La altura del epitelio folicular es como en el grupo anterior, de 8 a 10 micras. Aparecen algunos folículos linfoides. La fórmula nuclear pertenece al tipo I, como en el caso anterior. Coincide el aumento del tamaño del tiroides con lo que experimentalmente se conoce. Microscópicamente hay diferencias, ya que en las ratas jóvenes colocadas en zonas de endemia el tiroides está formado por células con núcleos pequeños y picnóticos.

En el tercer grupo, tiroides procedentes de extirpación quirúrgica en enfermos tiroideos, se confirma la disparidad ya establecida por otros autores⁷⁶ entre las características funcionales y anatomopatológicas. Para poder puntualizar sobre estos extremos se analiza de modo especial los cuadros más representativos: en cretinos, hipofuncionales, normofuncionales e hiperfuncionales.

Se llama la atención de modo muy preferente al comportamiento del núcleo. Mientras en los tiroides obtenidos por necropsia y fallecidos por causa no tiroidea, bien sean procedentes de zona endémica o libre de ella, dominan los núcleos del tipo I, salvo algunas excepciones, en los tiroides obtenidos quirúrgicamente en enfermos bociosos dominan, o por lo menos hay una franca desviación, hacia el tipo IV, y ello sobre todo en aquellos casos en los que clínicamente se sugiere una intervención del factor hipofisario. Factor que no es exclusivo en los enfermos con bocio hipofuncional, sino también en formas hipofuncionales e incluso en cretinos. En éstos es frecuente la observación de núcleos grandes.

RESUMEN.

Estudiando comparativamente el tiroides de enfermos fallecidos por causa no tiroidea y los obtenidos quirúrgicamente en enfermos bociosos, se obtiene:

1.º El peso del tiroides de los habitantes de zona de endemia es mayor que los que vivieron en zona libre.

2.º El tamaño de las vesículas es algo mayor en los de zona de endemia.

3.º La fórmula nuclear (tipo I, normal; tipo II, picnótico; III, menos picnótico, y IV, grande) es igual en los procedentes de ambos grupos, existiendo un gran predominio del tipo I y prácticamente nulo del tipo IV. Sólo en los tuberculosos y cirróticos parece apreciarse una tendencia a los tipos II y III.

4.º En los tiroides obtenidos quirúrgicamente en enfermos bociosos se acepta la dificultad en muchas ocasiones para establecer un paralelismo entre el cuadro clínico y el anatomopatológico. Sin embargo, en los hiperfuncionales con mucha frecuencia se obtienen las imágenes típicas del llamado bocio-basedow. Se acepta una cierta diferenciación histológica en la estructura de los micronódulos.

5.º La fórmula nuclear en estos tiroides obtenidos quirúrgicamente tiene una tendencia a la presentación de núcleos del tipo IV independiente de las características funcionales. En algunos cretinos se obtienen imágenes de núcleos francamente monstruosos. Se sugiere una cierta interrelación entre esta desviación de la fórmula nuclear y la actividad tireotropa.

BIBLIOGRAFIA

1. H. C. SHERMAN y C. SHERMAN LANGFORD.—Essentials of Nutrition. New York, 1943.
2. H. SELYE.—Textbook of Endocrinology. Montreal, 1948.
3. G. N. CURTIS y M. B. FERTMAN.—Journ. Am. Med. Ass., 139, 28, 1949.
4. TH. H. MCGAVACK.—The Thyroid. H. Kinton. London, 1951.
5. L. DE COURCY y C. B. DE COURCY.—Transact Amer. Goltter Assoc., 1951. Charles C. Thomas Publisher. Springfield, 1952.
6. H. J. WESPI.—Schwz. Med. Wschr., 83, 452, 1953.
7. L. ASCHOFF.—(Cit. 7, pág. 844.)
8. EGGENBERGER.—Handbuch der inn. Sekretion. pág. 684. Leipzig, von Curt Kabitzsch.
9. BAUCHET.—Gaaz. Habd. Med., 4, 19, 52, 75, 92, 1857.
10. F. DE QUERVAIN.—Mitt. Grenzgeb. Med. Chir., 2, 1, 1934.
11. R. P. LASSERT.—Journ. Am. Med. Ass., 52, 1.133, 1953.
12. G. CRILE (jr.).—Ann. Int. Med., 37, 519, 1952.
13. C. A. HELLWIG.—Arch. Path., 25, 838, 1938.
14. H. HASHIMOTO.—Arch. f. Clin. Chir., 97, 219, 1912.
15. STALAND, M. M. WASSERMANN y A. L. WICKERY.—Arch. Int. Med., 88, 659, 1951.
16. B. RIEDEL.—Verhandl. d. Deutsch. Gessellsch. f. Chir., 25, 101, 1896; 26, 127, 1897, y Munch. Med. Wschr., 57, 1.946, 1910.
17. J. L. DE COURCY.—Journ. Am. Med. Ass., 123, 397, 1943.
18. S. M. RABSON y J. E. ARATA.—Am. J. Clin. Path., 19, 750, 1949.
19. C. JIMÉNEZ DÍAZ y G. PANIAGUA.—Rev. Clin. Esp., 43, 345, 1951.
20. E. B. ASTWOOD.—Ann. Int. Med., 30, 1.087, 1949.
21. A. W. SPENCE.—Brit. Med. J., 4, 824, 1.384, 1953.
22. D. HUBBLE.—Lancet, 6.771, 1.112, 1953.
23. V. K. SUMMER.—Brit. Med. J., 4, 832, 366, 1953.
24. M. E. DAILEY y cols.—Arch. Int. Med., 83, 383, 1949.
25. C. WILLIAMS (jr.): Journ. Am. Med. Ass., 152, 92, 1953. Editorial Lancet, 6.698, 85, 1952.
26. H. O. PURVES, V. E. GRIESBACH y T. H. KENNEDY.—Brit. J. Cancer, 5, 301, 1951.
27. E. ORTIZ DE LANDÁZURI y J. DE LA HIGUERA.—Rev. Clin. Esp., 32, 243, 1949.
28. R. SIEBECK.—Deutsch. Med. Wschr., 78, 508, 1953.
29. K. SICHER.—Brit. Med. J., 4, 829, 186, 1953.
30. J. B. STANBURG, G. L. BROWNELL y D. S. RIGGS.—J. Clin. Endocrinol., 12, 191, 1952.
31. M. STAUFFNEGER.—Praxis, 23, 41, 1953 (cit. 6).
32. D. MARINE.—The pathological physiology of the Thyroid in Goite (cit. 8).
33. C. WEGELIN.—Kropfproblem (pág. 954 de H. EGGENBERGER, cit. 8); Helv. Med. Act., 15, 3, 1948.
34. J. EVGSTER (cit. 6).—III Internat. Gointer Conf., 1938.
35. F. DE QUERVAIN.—Beitrage zur Pathologie der schilddrüse mit besonderer Berücksichtigung des endemischen Kretinismus, G. Fischer, Jena, 1926.
36. BASTENIE.—Cong. Franc. Med. Geneve, 1949. Masson. Paris, 1949.
37. M. M. STANLEY y E. B. ASTWOOD.—Endocrinology, 42, 107, 1948.
38. E. J. WANDERLAAN y W. P. WANDERLAAN.—Endocrinology, 40, 403, 1947.
39. D. MARINE.—(Cit. EGGENBERGER, pág. 844.)
40. J. B. HAZARD y N. KAUFMAN.—Am. J. Clin. Path., 22, 860, 1942.
41. C. A. HELLWIG.—Am. J. Clin. Path., 5, 103, 1935.
42. R. H. HAJJE.—Arch. Path., 10, 887, 1930.
43. C. O. RICE.—Arch. Surg., 24, 505, 1932.
44. C. ARNDT.—(Cit. 31.)
45. G. MORREALE DE CASTRO, E. ORTIZ DE LANDÁZURI, R. J. MORA, F. ESCOBAR y A. ARANZANA.—Rev. Clin. Esp., 52, 1954.
46. F. BLUM.—Schwz. Med. Wschr., 83, 513, 1953.
47. W. HORST y G. A. HARNACK.—Deutsch. Med. Wschr., 78, 1.259, 1953.
48. PITTS y RIVERS.—Symposium of the Thyroid. Lancet, 6.767, 934, 1953.
49. F. BLUM.—XXIII Kongress Inn. Med. Münch., 1903.
50. J. SAINT LAGER.—(Cit. 19.)
51. R. MCCARRIERE.—Internationallen Kropf Konferenz. Berna (cit. 8).
52. D. MARINE, E. J. BAUMANN y A. CIFRA.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 26, 822, 1929.
53. D. MARINE, E. J. BAUMANN, A. W. SPENCE y A. CIFRA.—Proc. Soc. Biol. a. Med., 29, 772, 1932.
54. C. P. RICHTER y K. H. CLISBY.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 48, 684, 1941.
55. J. B. MCKENZIE, C. G. MCKENZIE y E. V. MCCOLLUM.
56. I. GROSS y C. P. LEBLOND.—Endocrinology, 48, 714, 1951.
57. F. BLUM.—Alte und neue endocrine Probleme. Helf. 40. Instit. zu Frankfurt a. M. (Gustav Fischer, Jena, 1951).
58. T. H. KENNEDY y H. D. PURVES.—Brit. J. Exp. Path., 22, 241, 1941.
59. W. E. GRIESBACH, T. H. KENNEDY y H. D. PURVES.—Brit. J. Exp. Path., 22, 245, 1941.
60. H. D. PURVES.—Brit. J. Exp. Path., 26, 171, 1943.
61. E. B. ASTWOOD.—J. Pharm. and Exp. Therap., 78, 79, 1943.
62. J. M. PALENZUELA, E. ORTIZ DE LANDÁZURI y R. J. MORA LARA.—Rev. Clin. Esp., 37, 156, 1950 y 39, 27, 1950.
63. E. ORTIZ DE LANDÁZURI, M. RUIZ MARTÍN y J. NÚÑEZ CARRIL.—Rev. Clin. Esp., 40, 372, 1951.
64. M. M. STANLEY.—J. Clin. Endocrinology, 9, 941, 1943.
65. S. CHILDS (jr.), F. R. KEATING (jr.), J. E. RALE, M. M. WILLIAMS y M. H. POWER.—J. Clin. Inv., 24, 869, 1945.
66. R. W. RAWSON, F. D. MOORE, W. PEACOCK, J. H. MEENS, O. COPE y C. RIEDEL.—J. Clin. Inv., 24, 869, 1945.
67. G. ANSELL y H. MILLER.—Lancet, 6.723, 5, 1952.
68. W. HORST y G. A. HARNACK.—Deutsch. Med. Wschr., 78, 1.259, 1953.
69. KROGH y LINDBERG.—(Cit. RICHARD.)
70. M. RICHARD.—Schwz. Med. Wschr., 78, 241, 1948.
71. MANSFELD.—Die hormone der Schilddrüse, 1943. (Cit. RICHARD.)
72. E. C. ANDRUS.—Circulation, 7, 437, 1953.
73. MARTINS y D. HESS.—Arch. Biochem. a. Biophysies, 33, 498, 1951.
74. B. A. ASKONA.—Nature, 167, 933, 1951.
75. E. ORTIZ DE LANDÁZURI, K. LUCENA, A. ORTEGA y J. M. PALENZUELA.—Rev. Clin. Esp., 28, 304, 1948.
76. E. ORTIZ DE LANDÁZURI y J. M. PALENZUELA.—Rev. Clin. Esp., 32, 311, 1949.
77. M. RUIZ MARTÍN, A. GALDO SECO, E. ORTIZ DE LANDÁZURI, R. J. MORA LARA, J. M. PALENZUELA y J. NÚÑEZ CARRIL.—Rev. Clin. Esp., 39, 107, 1950.
78. G. BERNARDT.—Schwz. Med. Wschr., 80, 1.225, 1953.
79. E. ORTIZ DE LANDÁZURI, J. HIGUERA ROJAS, J. M. PALENZUELA y R. LUCENA.—Rev. Luso-Espanhola de Endocrinología e Nutrição, 2, 5, 1949.
80. J. DE LA HIGUERA ROJAS.—Rev. Clin. Esp., 50, 84, 1953.
81. F. RODRÍGUEZ MORENO, J. DE LA HIGUERA ROJAS y E. ORTIZ DE LANDÁZURI.—Rev. Clin. Esp., 46, 291, 1952.
82. C. WEGELIN.—Hencke-Lubbers, Handbuch d. Path., 8, 1916.
83. C. WEGELIN.—Deuxième Conference Internationale de Goitre. Berne, 10, 12 agosto 1944. Ed. H. Huber. Berne.
84. H. WELTI y GAUTHIER-VILLARS.—Mem. Acad. Chir., 69, 283, 1944.
85. J. MIALARET.—Mem. Acad. Chir., 69, 283, 1944. (Cit. Encyclopedie Medico-Chirurgicale, pág. 10.008.)
86. A. COSTA.—L'ipertireosio nel cretino. Ressegna clinico-scientifica, 29, 3, 1953. Ed. Amadeo Nicola. Veresi-Milano. Lancet, 6.792, 940, 1953. Medicina, 3, 455, 1953.
87. L. GENNES y G. DELTOUR.—Presse Méd., 61, 996, 1953.
88. P. WILFLIGSIEDER.—Schwz. Med. Wschr., 77, 97, 1947.
89. C. WEGELIN.—Aerz. Tl. Mh., 1, 3, 1949.

SUMMARY

A comparative examination of thyroids of patients whose death was not due to thyroid causes and others surgically obtained from patients with goitre revealed that:

1. The thyroids of people living in endemic districts weigh more than those of people in free zones.

2. The size of the vesicles is slightly greater in endemic zones.

3. The nuclear formula (type I, normal; type II, pyknotic; type III, less pyknotic; type IV, large) was the same in the thyroids obtained from both groups. Type I prevailed remarkably and type IV was practically exceptional.

Tuberculous and cirrhotic patients appeared to exhibit a certain tendency towards types II and III.

4. In the thyroids surgically obtained from patients with goitre it was difficult in many cases to establish a relationship between clinical picture and anatomicopathological condition. However, the typical images of the so-called basedowified goitre were found in hyperfunctional cases. A certain histologic differentiation is accepted in the structure of the micronodules.

5. The nuclear formula in the thyroids surgically obtained showed a tendency towards the presence of the type IV nuclei, regardless of the functional features. In some cretins images of frankly freakish nuclei were found. A certain interrelation is suggested to exist between such a deviation of the nuclear formula and the thyrotropic activity.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde ein vergleichendes Studium angestellt zwischen den Schilddrüsen, die von Patienten stammten, die nicht auf Schilddrüsenbasis gestorben waren und zwischen den Schilddrüsen, die von Patienten stammten, bei denen der Kropf chirurgisch entfernt worden war. Dabei sah man:

1. Das Gewicht der Schilddrüse der Bewohner aus endemischen Zonen ist grösser als das von denen, die in einer freien Zone wohnen.

2. Die Grösse der Bläschen ist etwas grösser bei den Schilddrüsen der endemischen Zone.

3. Die Kernformel (Typ I = normal; Typ II = pycnotisch; Typ III = weniger pycnotisch; Typ IV = gross) ist bei den Gruppen der beiden Zonen gleich. Es besteht eine grosse Vorherrschaft von Typ I, wogegen Typ IV fast Null war. Nur bei Patienten mit Tuberkulose und Cyrrhose scheint man die Tendenz zu Typ II und III beobachten zu können.

4. Bei den chirurgisch erhaltenen Schilddrüsen war es oft schwierig, eine Parallele zwischen dem klinischen und pathologisch-anatomischen Bild festzustellen. Dagegen beobachtete man häufig bei den Schilddrüsen mit Überfunktion typische Bilder des sogenannten Basedow-Kropfes. Man beobachtet eine gewisse histologische Differenzierung in der Struktur der Mikrolobuli.

5. Die Kernformel hat bei den chirurgisch erhaltenen Schilddrüsen eine gewisse Neigung zum Auftreten von Kernen des Typus IV, ganz unabhängig von den funktionellen Eigenarten. Bei einigen Kretinen sieht man Bilder mit ganz deutlichen monstruösen Kernen. Man möchte an eine bestimmte Beziehung zwischen dieser Abweichung der Kernformel und der Schilddrüsenfunktionsstörung erkennen.

RÉSUMÉ

En étudiant comparativement le thyroïde de malades décédés par causes non thyroïdiennes et les obtenus chirurgicalement chez des malades goitreux, on obtient:

1.° Le poids du thyroïde des habitants de zone d'endémie est plus grand que chez ceux qui vécurent en zone libre.

2.° La dimension des vésicules est un peu plus grande dans ceux de la zone d'endémie.

3.° La formule nucléaire (type I, normal; type II, pycnotique; type III, moins pycnotique et type IV grand) est la même dans ceux qui procèdent des deux groupes, existant une grande prédominance du type I et pratiquement nul du IV. Seulement chez les tuberculeux et les cirrhotiques on semble apprécier une tendance aux types II et III.

4.° Dans les thyroïdes de malades goitreux obtenus chirurgicalement on accepte bien souvent la difficulté qui existe pour établir un parallélisme entre le tableau clinique et l'anatomopathologique. Cependant dans les hyperfonctionnels on obtient fréquemment les images typiques du dit "goitre basedow". On accepte une certaine différentiation histologique dans la structure des micronodules.

5.° La formule nucléaire dans ces thyroïdes obtenus chirurgicalement a une tendance à la présentation de noyaux du type IV indépendamment des caractéristiques fonctionnelles. Dans certains crétins on obtient des images de noyaux franchement monstrueux. On suggère une certaine inter-relation entre cette déviation de la formule nucléaire et l'activité thyroïdienne.

RESULTADO DEL TRATAMIENTO CON BUTAZOLIDINA DE DISTINTAS AFECCIONES REUMATICAS

J. PUIG LEAL.

Clinica Médica Universitaria. Profesor: Doctor C. JIMÉNEZ DÍAZ. Servicio de Reumatismo.

WILHELM, PULVER, GSELL y MUELLER introdujeron en la clínica un producto medicamentoso llamado Irgapirina, compuesto de Aminopirina y Fenilbutazona a partes iguales, medicamento que está indicado en diversos procesos reumáticos.

Pronto se comprobó que la acción de la Irgapirina era superior a la que se obtenía con la Aminopirina sola, y por tanto este efecto podía ser debido a la Fenilbutazona, que se utilizaba como disolvente de la primera. Estudios posteriores confirman estos hechos, y se observa que tanto las acciones farmacológicas como los re-