

DR. JUAN MANUEL JIMÉNEZ CARDOSO
DR. KURT AMBROSIVS DIENER**

LA MICROSCOPIA ELECTRONICA EN LA ANATOMIA PATOLOGICA

Aspectos subcelulares de las enfermedades
(TERCERA PARTE)

c.—H Í G A D O

EL ESTUDIO al microscopio electrónico de las biopsias hepáticas ha aportado conocimientos nuevos a la patología del hígado, al poder observar los organitos celulares y correlacionarlos con su función, como por ejemplo el retículo endoplásmico, que es el sitio de síntesis y muy importante para el metabolismo del hepatocito.

Actualmente la microscopía electrónica no se ha podido aplicar completamente a la clínica para el diagnóstico diferencial de enfermedades hepáticas pero sí ha contribuido a entender mejor el mecanismo de las alteraciones.

La hepatitis por virus es una enfermedad que puede afectar a pacientes de cualquier sexo y se encuentra difundida por todo el mundo. Cuando

hay lesión de gran número de células puede producir alteraciones generalizadas que a menudo originan en forma progresiva y rápida insuficiencia hepática grave. Numerosos autores han estudiado los cambios histológicos al microscopio de luz en biopsias hepáticas de estos pacientes y las conclusiones a las que han llegado indican que el diagnóstico en ocasiones no es fácil, debido a que los cambios morfológicos no siempre son concluyentes.

Los estudios de las biopsias hepáticas con el microscopio electrónico han demostrado que las alteraciones hepáticas provocadas experimentalmente y por virus producen lesiones parecidas en las células hepáticas sin que existan datos morfológicos aislados que permitan relacionar las lesiones con uno u otro agente etiológico; sin embargo la combinación de ciertas lesiones puede ayudar para aclarar el factor etiológico. Todos los agentes nocivos producen lesiones de la membrana celular, lo que repercute sobre el metabolismo de los hepatocitos.

La esteatosis hepática, vista con el microscopio electrónico se presenta en forma de vacuolas de tamaño variable que ocupan porciones del citoplasma

* Jefe de la Sección de Microscopía Electrónica del Departamento de Patología del Centro Hosp. "20 de Noviembre" ISSSTE.

Profesor titulado de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M.

** Jefe del Departamento de Patología del Centro Hosp. "20 de Noviembre" ISSSTE.

Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la UNAM.

o del núcleo; lo vacío de las vacuolas se debe a que algunas grasas no saturadas son eliminadas con los solventes usados en la técnica de preparación de los tejidos para microscopía electrónica. Esta acumulación de lípidos en las células hepáticas puede representar manifestación de lesión hepática con alteraciones del metabolismo, o representa sólo un depósito por el transporte excesivo de lípidos desde los sitios donde normalmente se almacenan, hacia el hígado.

El principal problema para el entendimiento del mecanismo de la ictericia es la colestasis intrahepática. En este grupo de ictericias están aquellas en las que existe evidencia clínica y funcional de obstrucción biliar y en las que no se puede demostrar anatómicamente ningún obstáculo en los conductos biliares extrahepáticos pero en los que se ha visto un aumento de bilis en el parénquima hepático y en los conductillos biliares.

Tal colestasis intrahepática está frecuentemente combinada con daño hepático celular; sin embargo, puede ocurrir sin lesión de la célula hepática. En años recientes la colestasis intrahepática ha ocurrido más frecuentemente después de la administración de varias drogas que incluyen a la clorpromazina, metiltestosterona, noretandrolona, ácido para aminosalicílico y la clorpropamida. Dado que las células hepáticas y los conductos biliares de mayor calibre no están lesionados, la lesión ha sido localizada por

exclusión en los colangiolos, proponiéndose el término de colangiolistis.

Las observaciones por medio de los microscopios electrónicos y de luz de biopsias hepáticas en los pacientes con colestasis inducida por drogas, ictericia obstructiva extrahepática y con cirrosis biliar primaria han revelado que los canalículos biliares están distorsionados o aun ausentes. Algunos canalículos están muy dilatados y contienen un material amorfo electrodensito que se cree sean coágulos biliares.

A la obstrucción biliar extrahepática se asocia un efecto hidroestático primario con una lesión secundaria de la membrana intrahepática que involucra al canalículo con sus microvellosidades.

En la colestasis intrahepática hay un defecto similar en la membrana, posiblemente primario, que también está asociado con un aumento de la presión hidrostática, muestra de esto es que la célula hepática no está afectada, y si lo está, es de manera secundaria.

En la cirrosis, ultraestructuralmente, se identifican bandas de tejido fibroso, capilarización de los sinusoides en los espacios de Dissé y pérdida de las microvellosidades de los hepatocitos. Hay separación de las membranas intercelulares con formación de microvellosidades, parece que este fenómeno significa regresión del hígado a un patrón de tipo embrionario, lo que facilita el acceso de sustancias a las células.

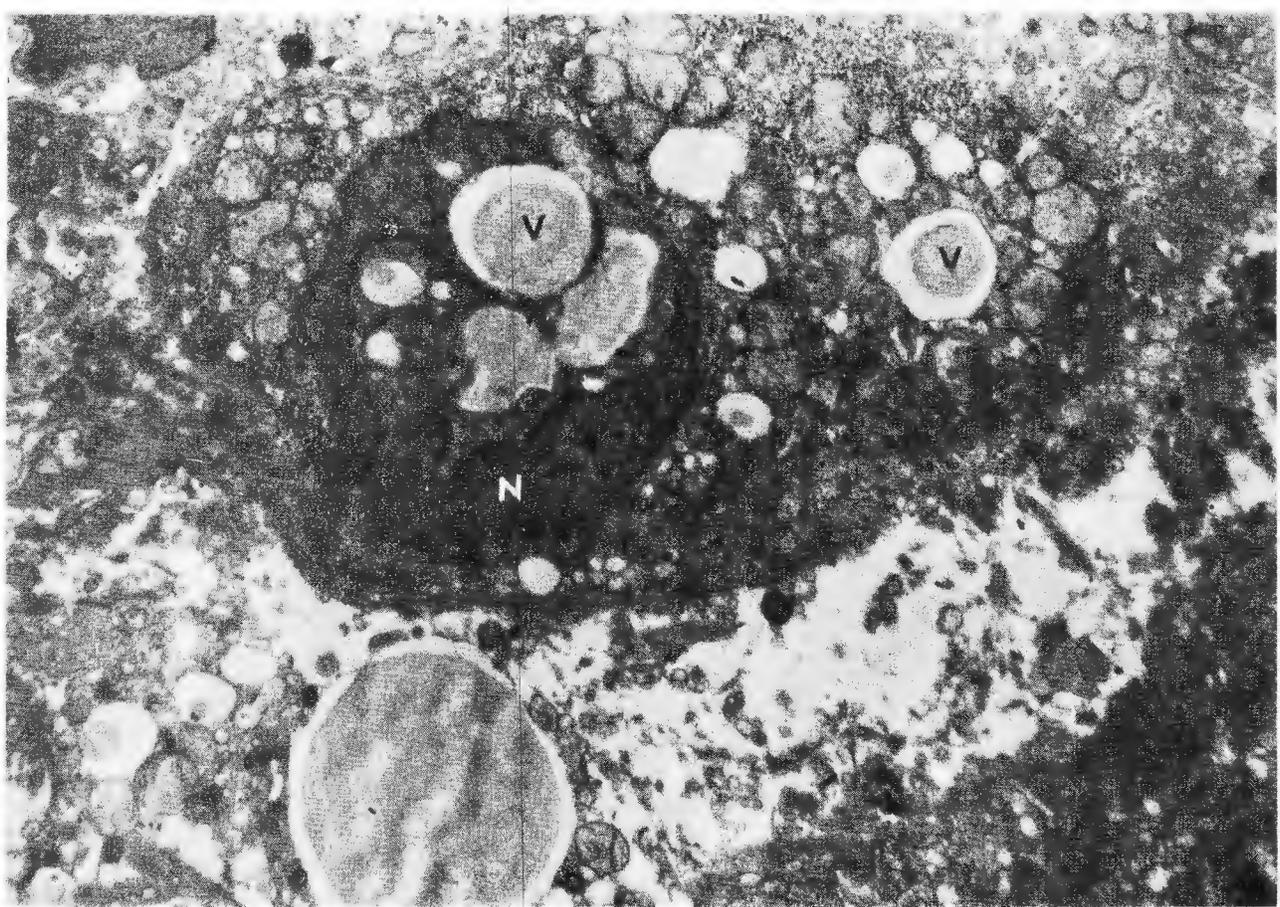
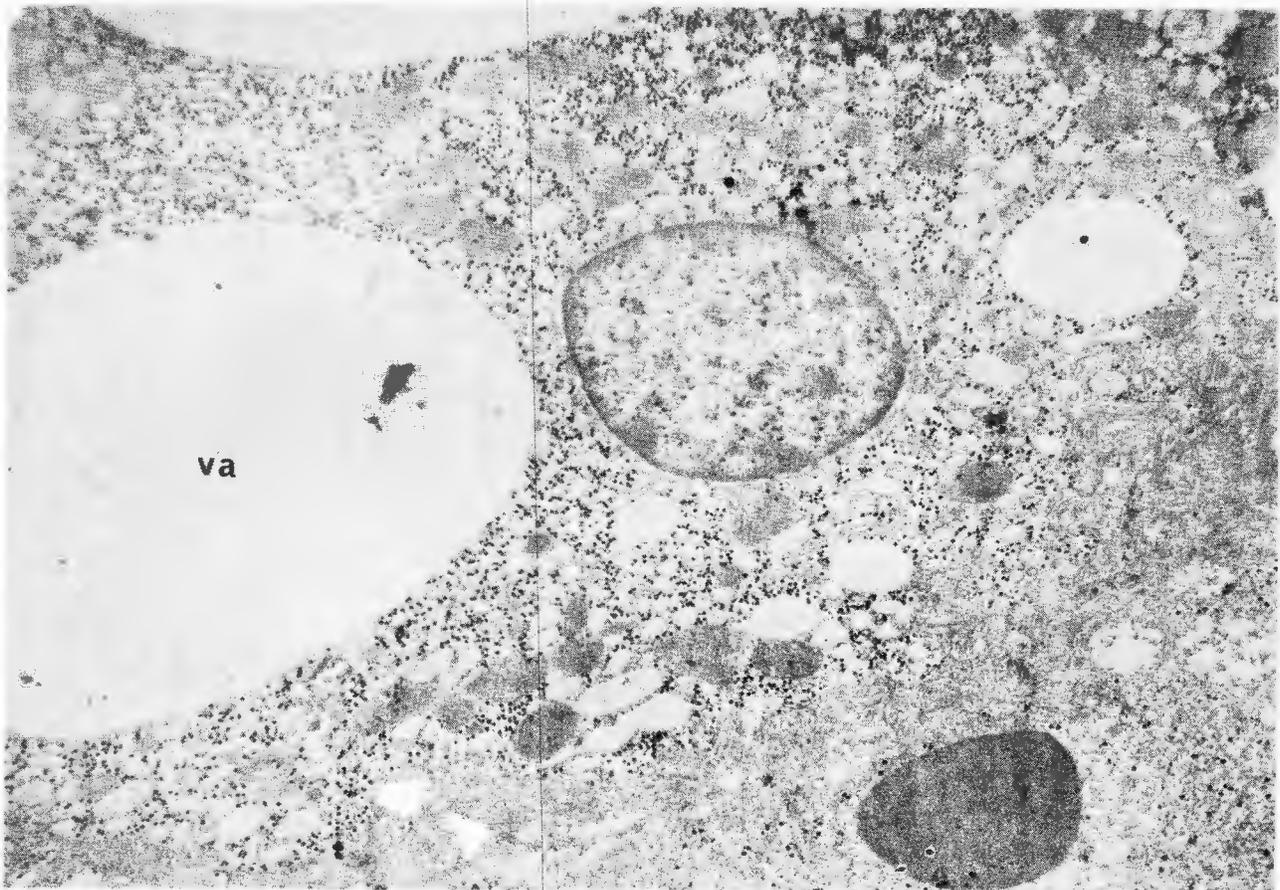


Foto 57. (Cirrosis alcoholonutricional), Hepatocito aislado con vacuolas (V) de grasa en el citoplasma y en núcleo (N). (4,000 x).

Foto 58. Célula hepática con vacuolas (va) de grasa de tamaño variable. (4,000 x).



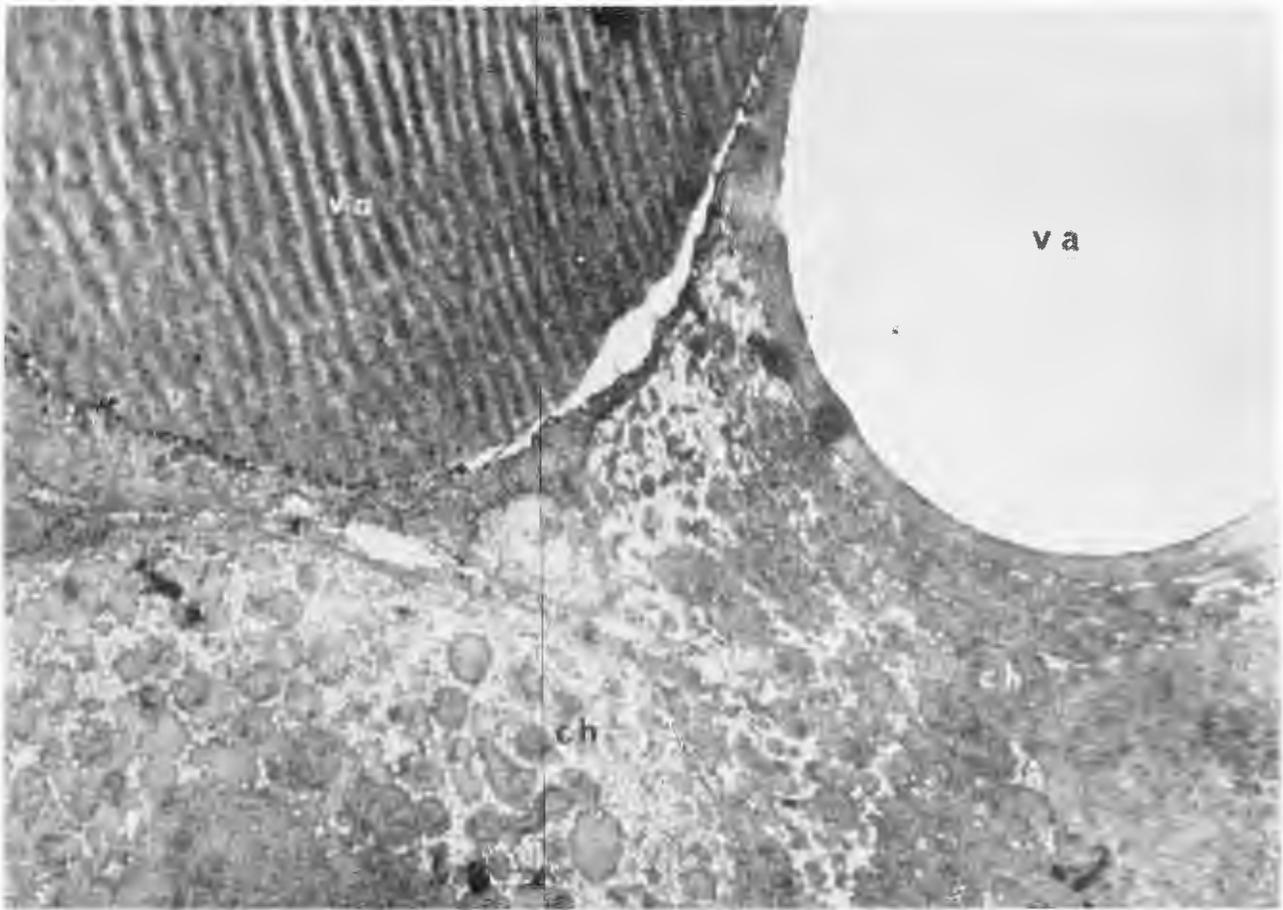
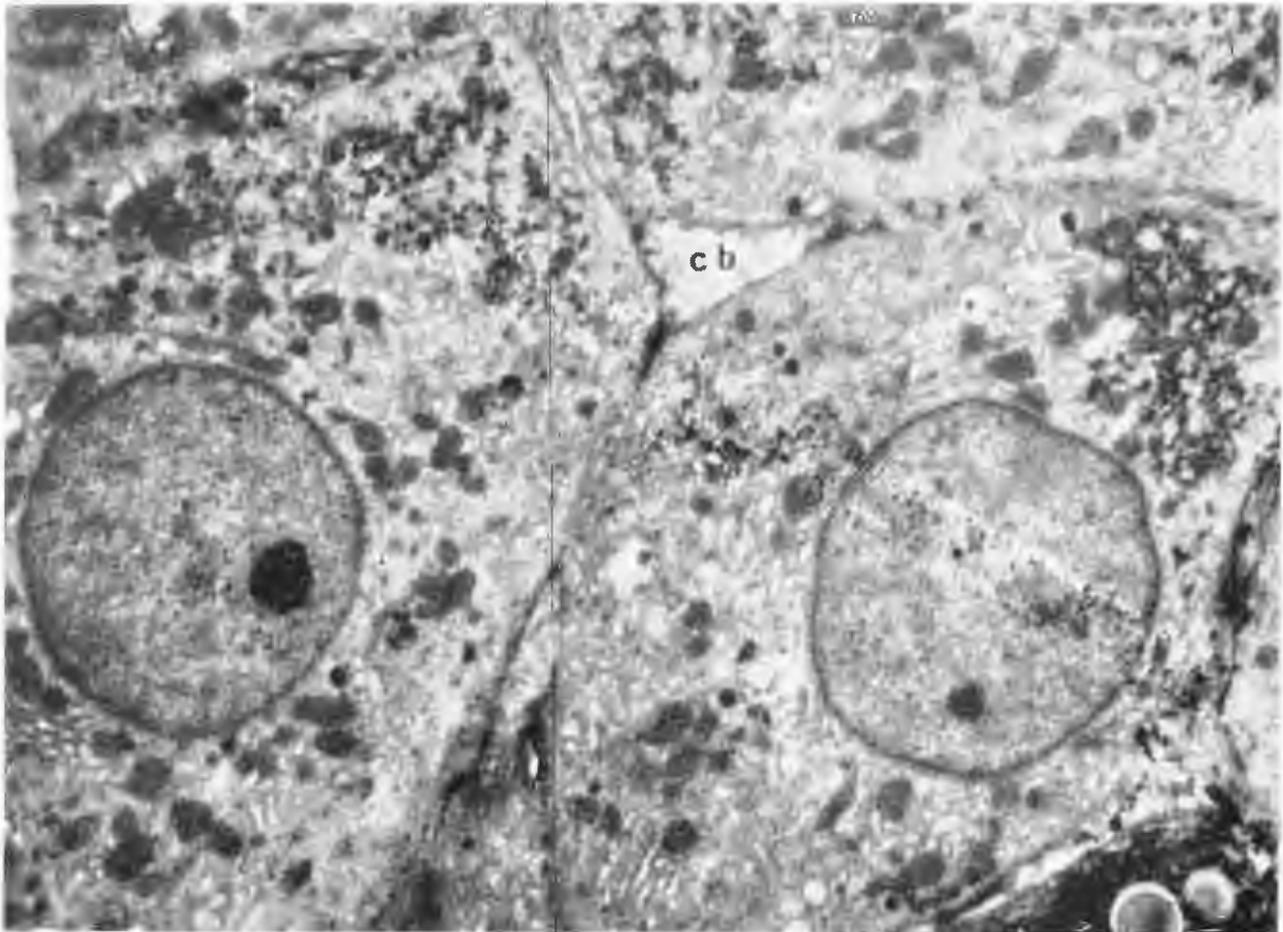


Foto 59. Se observan células hepáticas (ch) con vacuolas grandes (va) de grasa, el citoplasma está comprimido. (4,000 x).

Foto 60. En un caso con retención biliar se observa dilatación de un canalículo biliar (cb) con aplanamiento de las microvellosidades. (4,000 x)



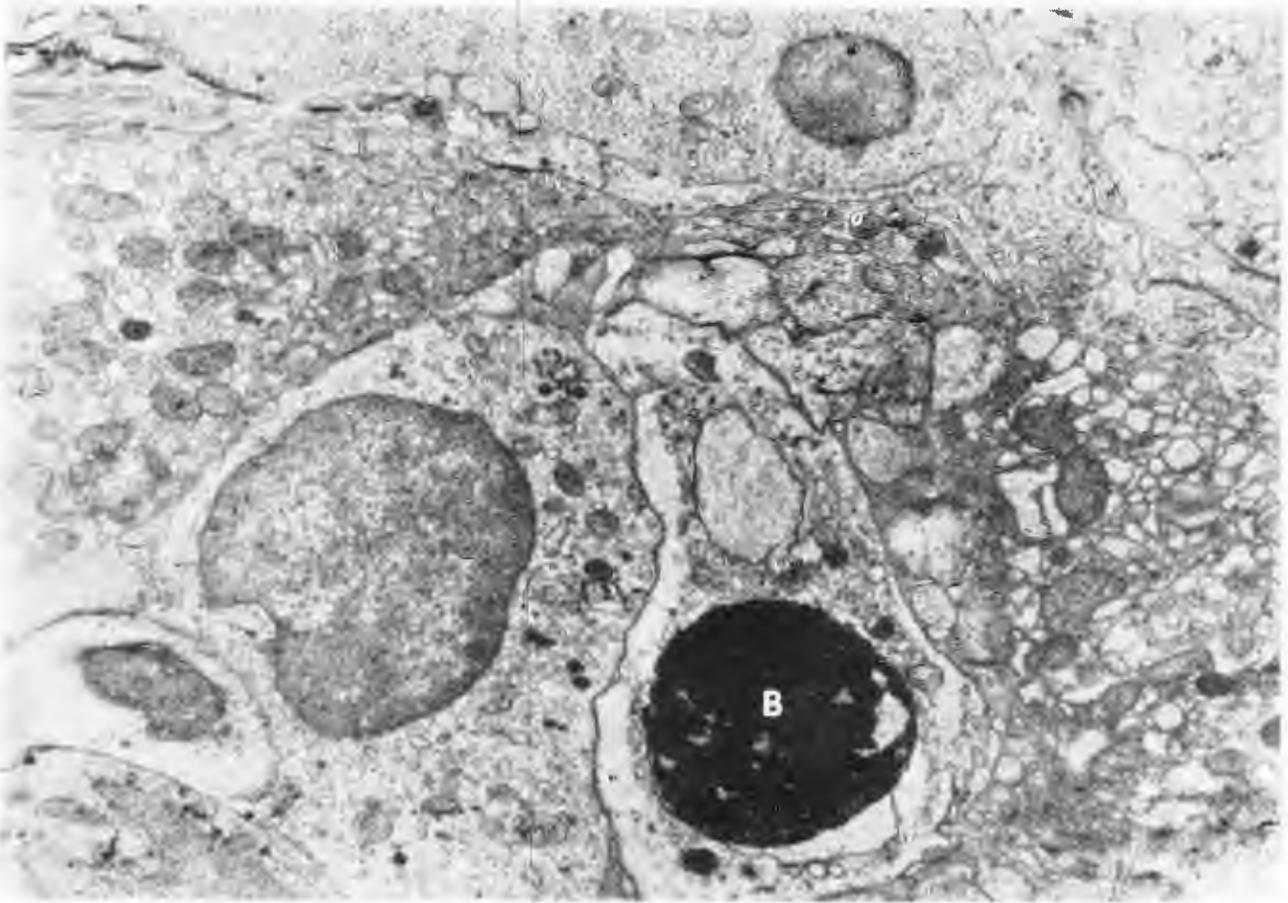
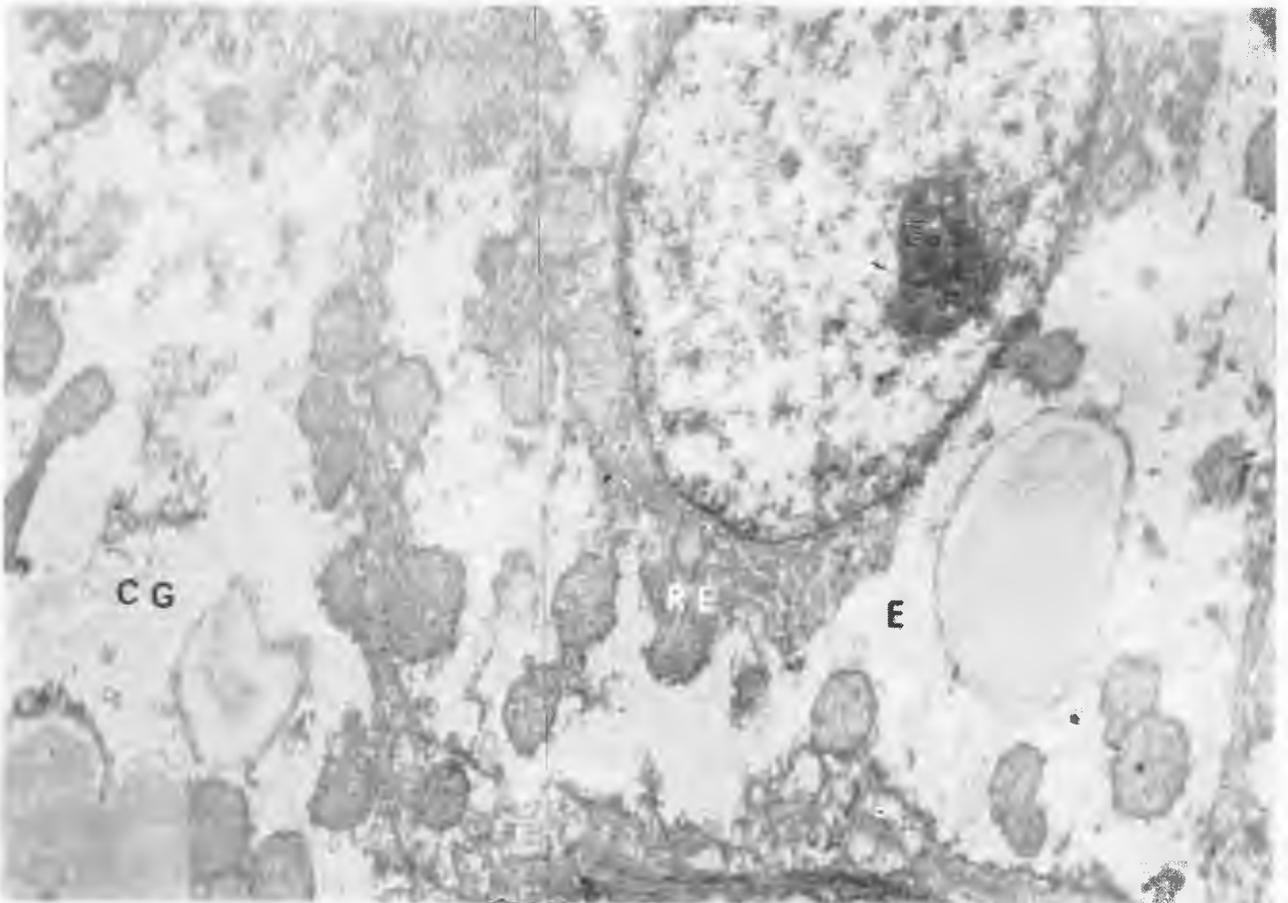


Foto 61. Se observa un canal biliar ocupado por un trombo biliar (B). (4,000 x).

Foto 62. En casos de hepatitis pueden observarse células hepáticas de aspecto globoso, (CG) claras, con edema (E) y degranulación del retículo endoplásmico (RE). (5,000 x).



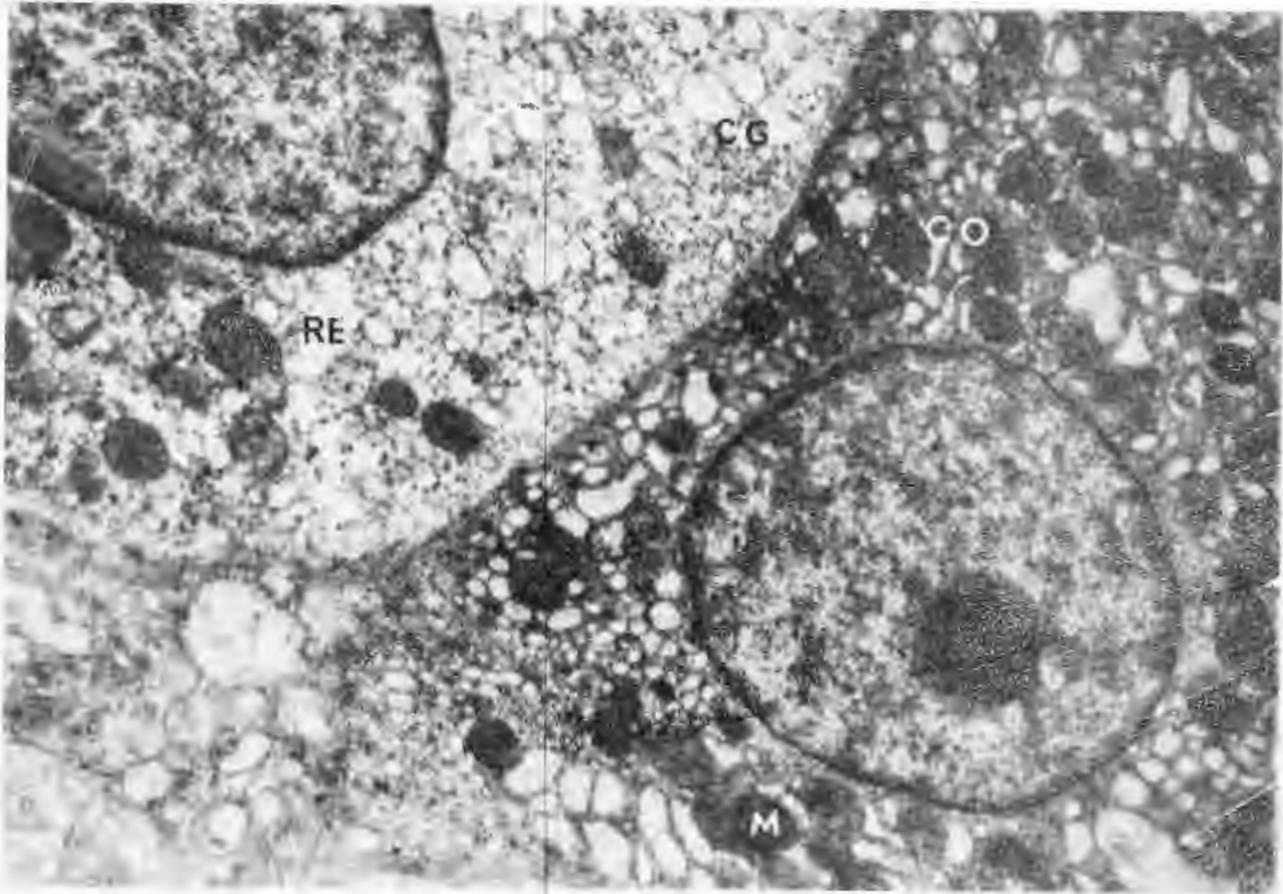
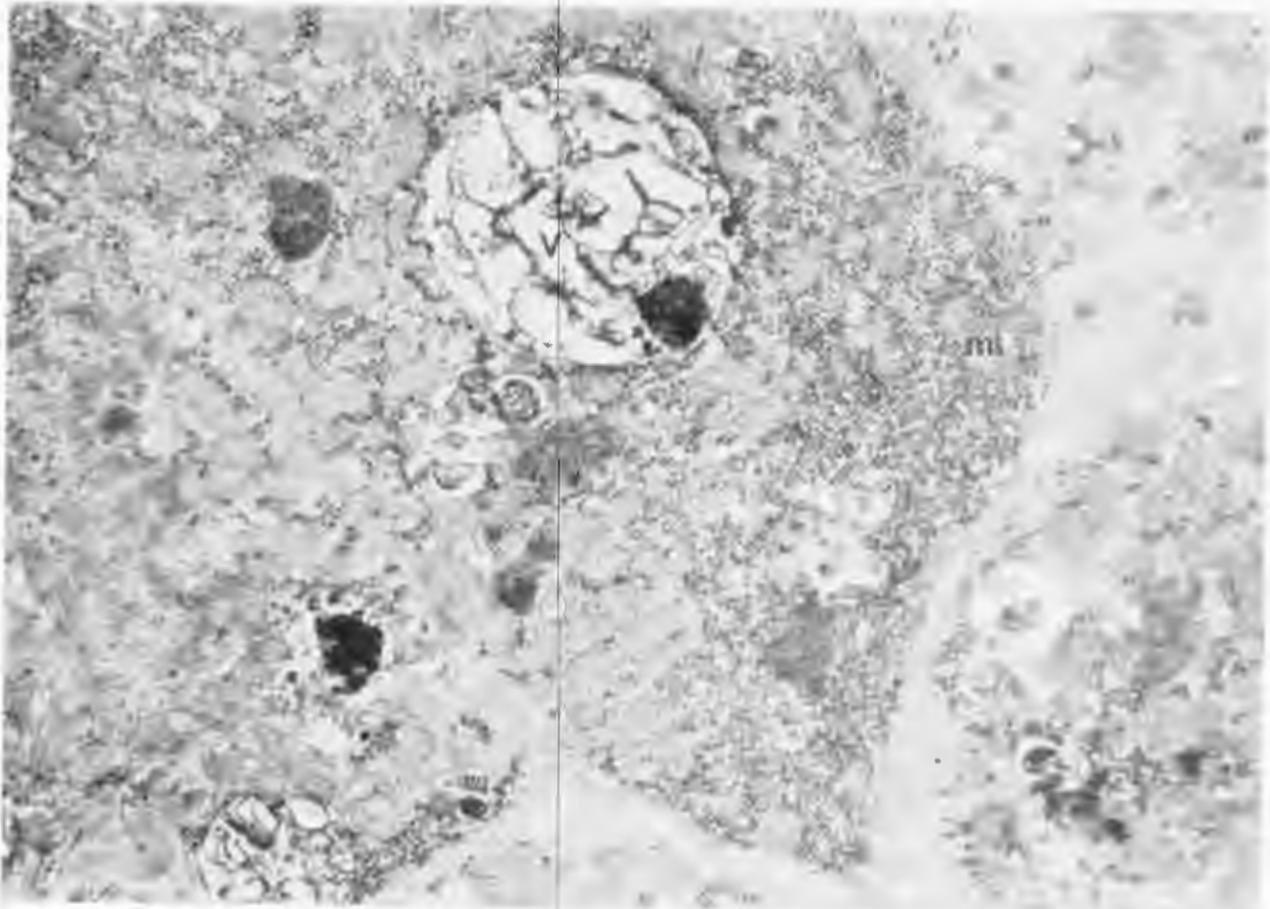


Foto 63. (Hepatitis), Célula hepática globosa, clara (CG) adyacente a otra con el citoplasma obscuro (CO), ambos fenómenos señalan cambios degenerativos de hepatocitos. Se observa desaparición de las crestas mitocondriales (M) y dilatación del retículo endoplásmico (RE). (4,000 x).

Foto 64. En un caso de hepatitis, se observa la célula hepática con opacidad de mitocondrias (mi) y vesículas (V) con material electrodens, de aspecto ondulado, lo que se ha interpretado como cuerpos mielínicos. (4,000 x).



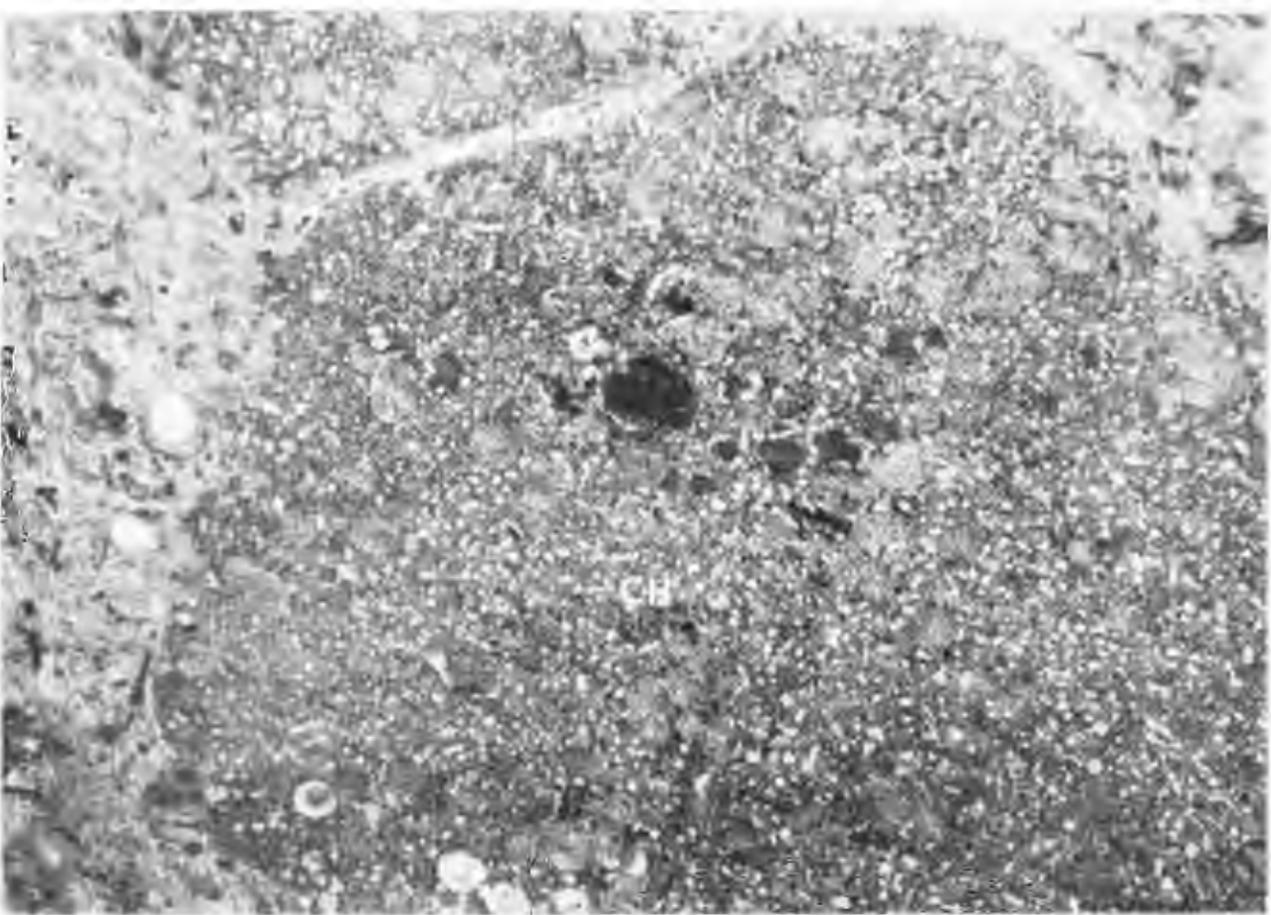
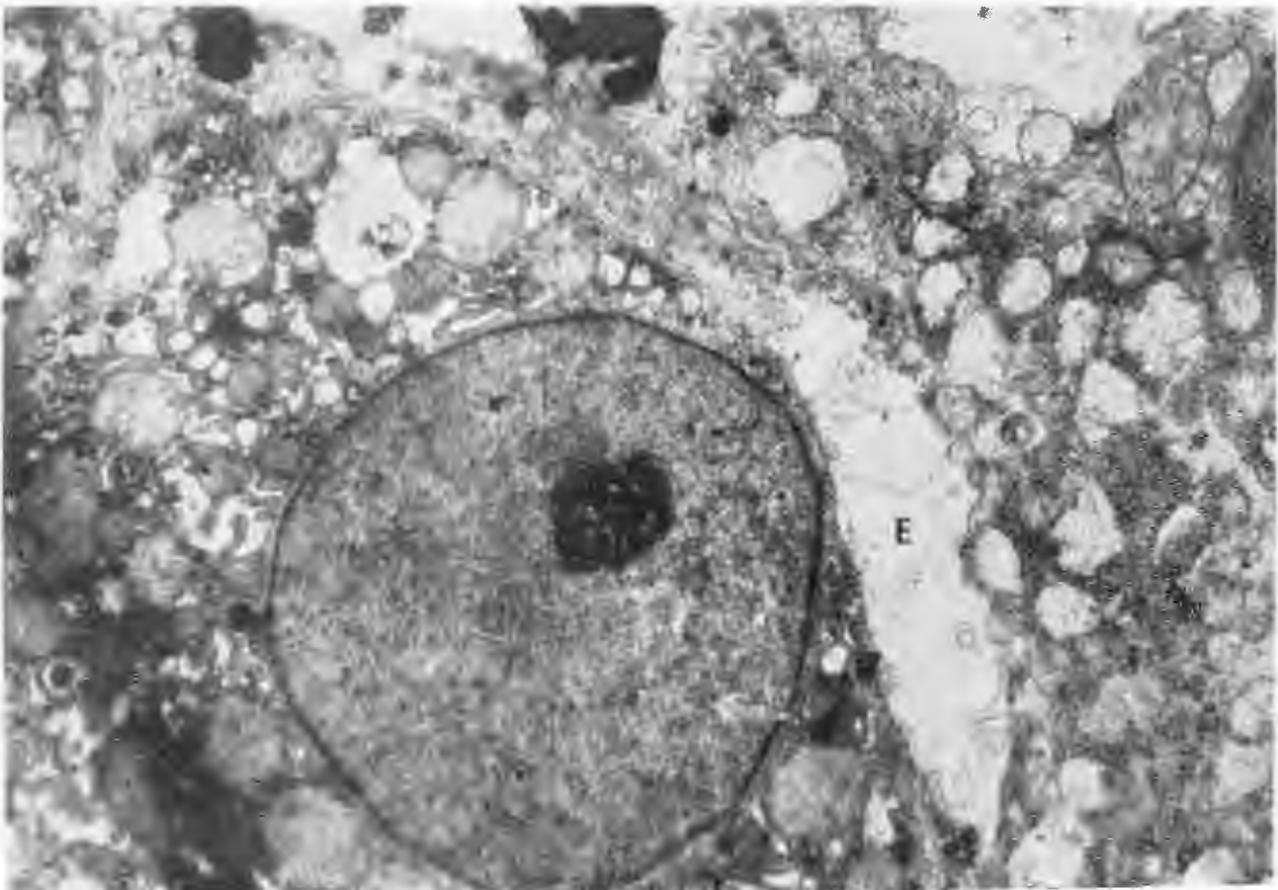


Foto 65. En un caso de hepatitis se observa una célula hepática (CH) en necrosis con degradación de su núcleo y de los organitos; correspondiente al globo hialino. (5,000 x).

Foto 66. Porciones de dos hepatocitos con sus membranas laterales separadas por edema (E), sin neoformación de microvellosidades lo que diferencia esta separación de lo observado en la cirrosis en la cual se reconocen microvellosidades a nivel de las membranas (Véase foto 74). (5,000 x).



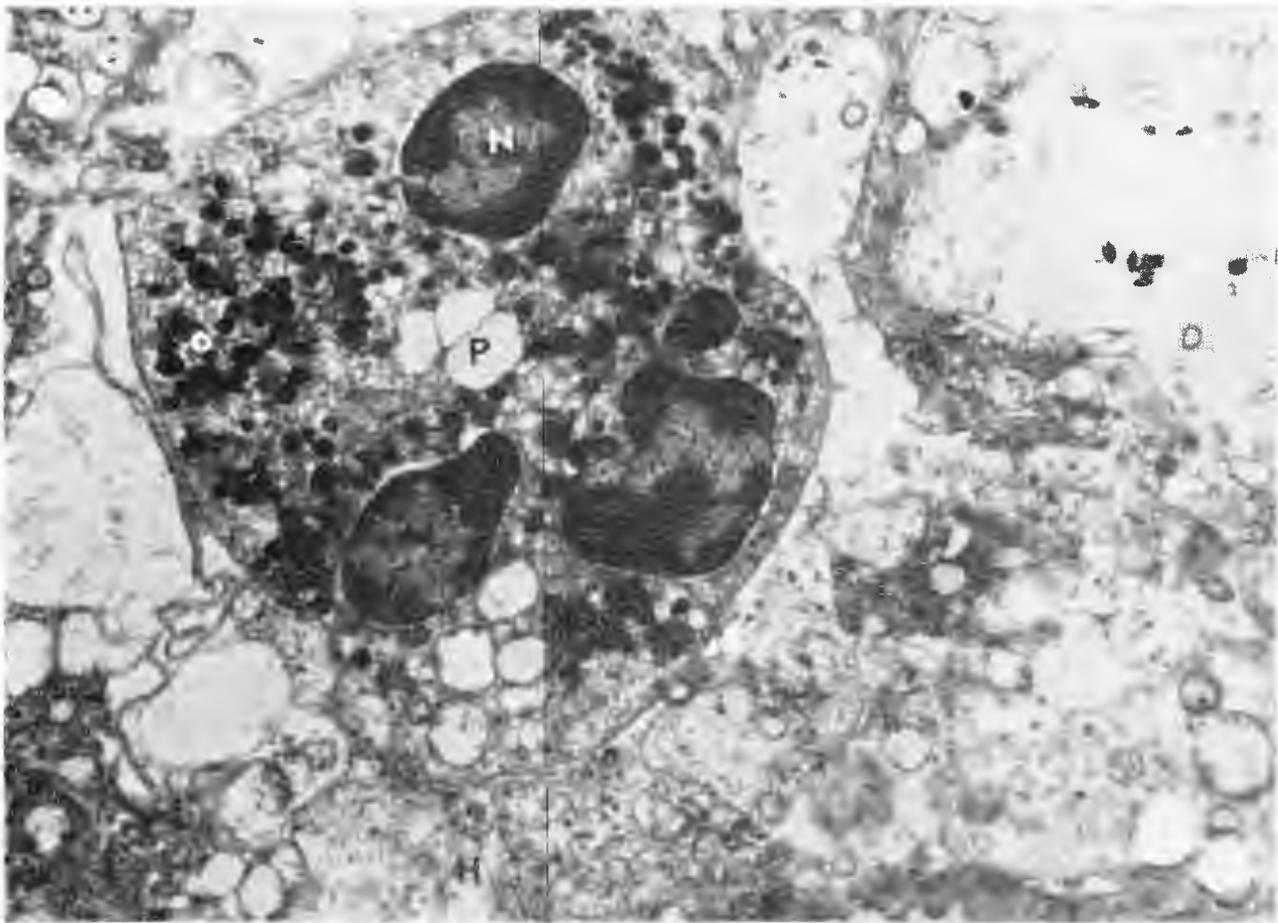
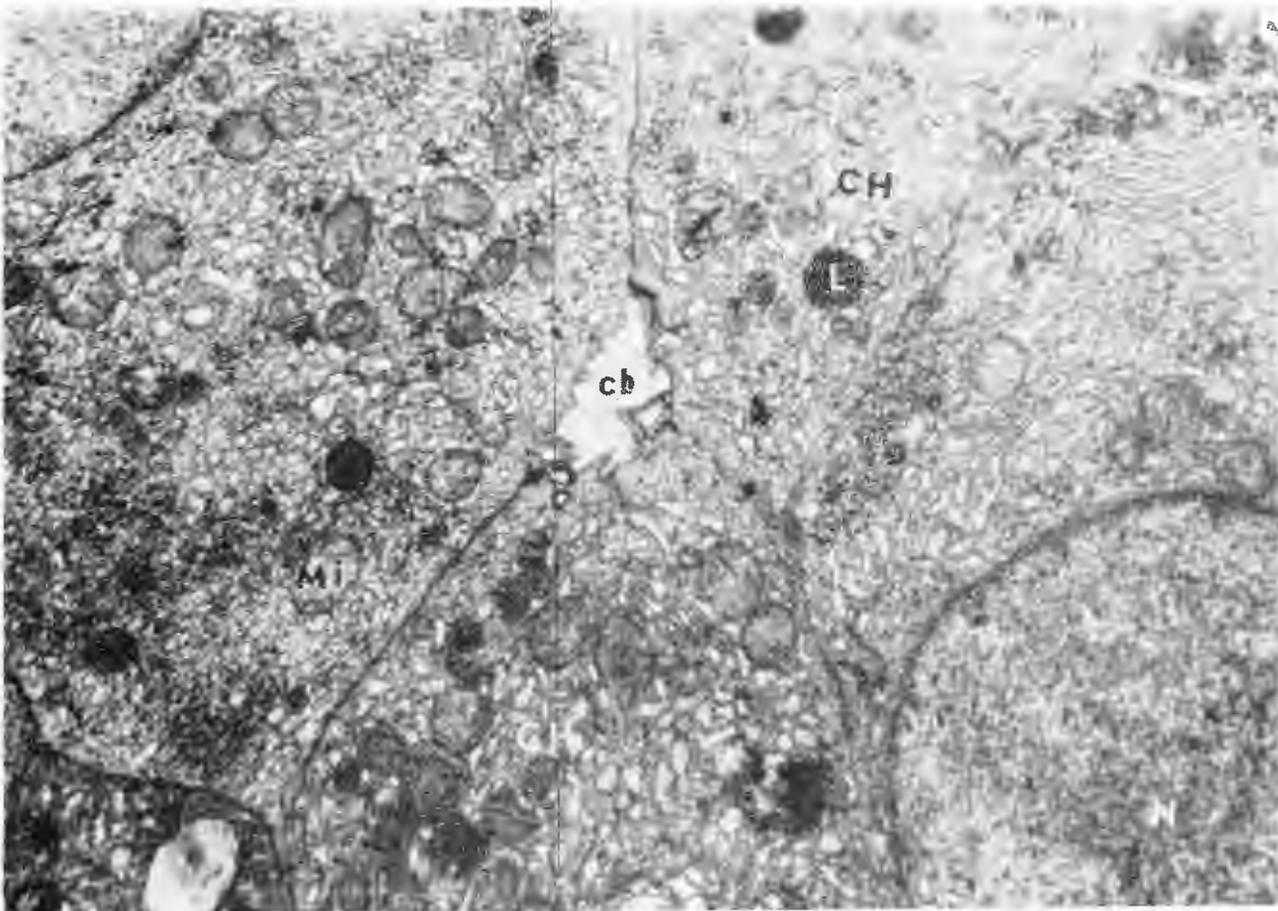


Foto 67. (Hepatitis), porciones de dos hepatocitos (H) con edema y entre ambas un polimorfonuclear (P) caracterizado por tener el núcleo (N) segmentado y el citoplasma con abundantes gránulos oscuros. (6,000 x).

Foto 68. (Hepatitis tóxica). Se observan porciones de tres células hepáticas (CH), en el centro de la fotografía hay un canalículo biliar (cb) con aplanamiento parcial de las microvellosidades. Se observa con toda claridad el núcleo (N) de uno de los hepatocitos. Hay disolución de crestas de algunas mitocondrias (Mi) y lisosomas aumentados de volumen (L). (5,500 x).



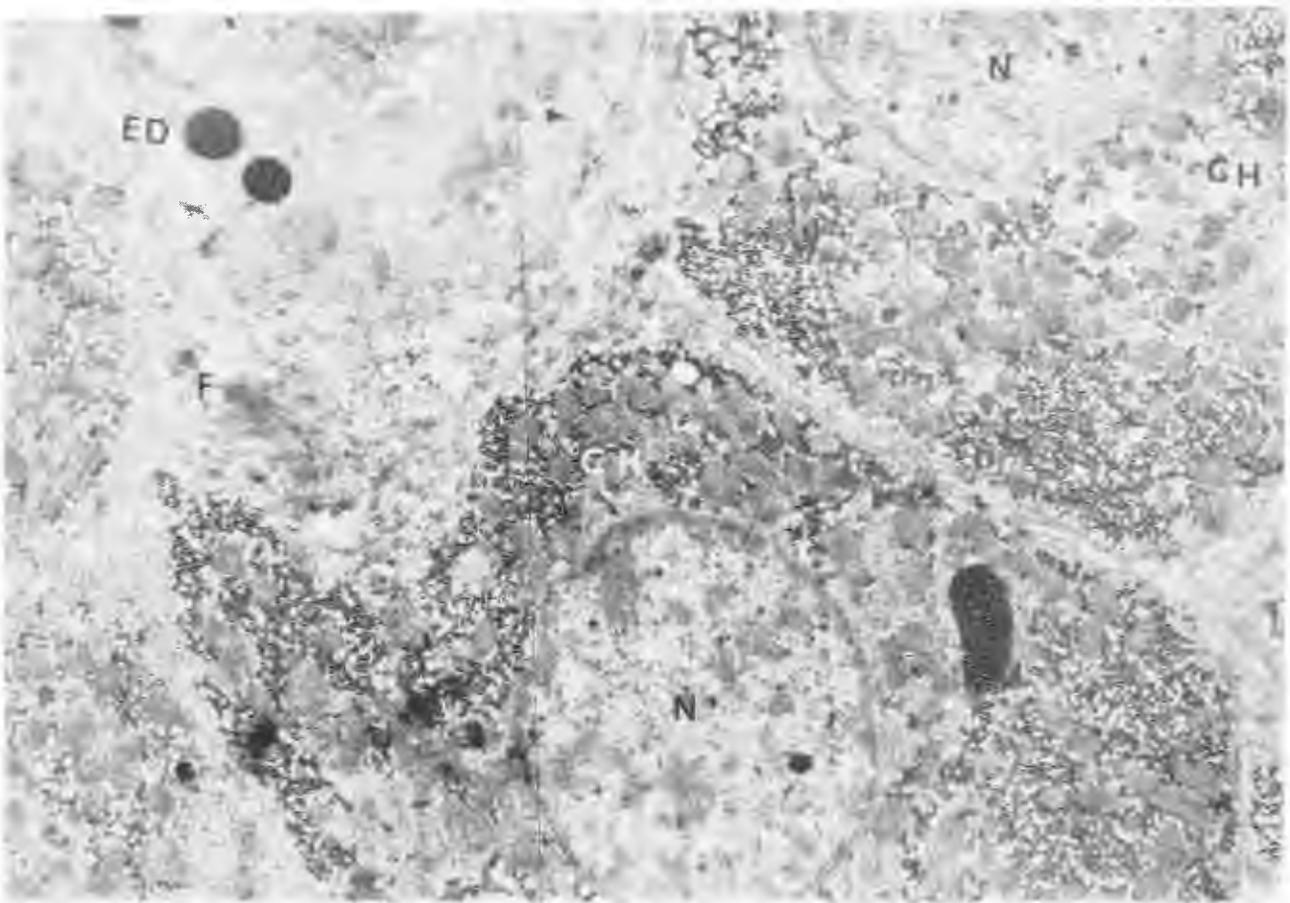
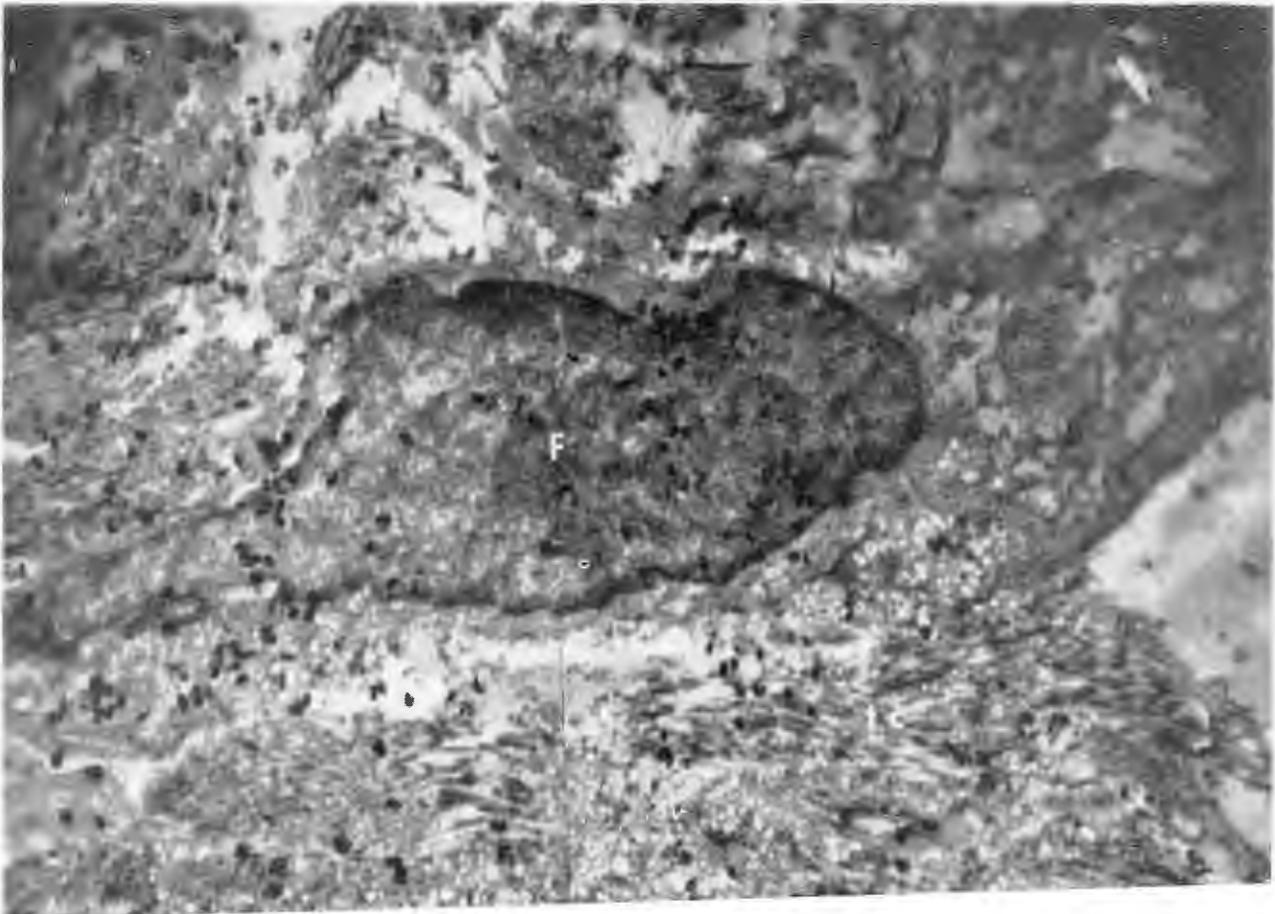


Foto 69. (Cirrosis). Porción de dos células hepáticas (CH), con sus núcleos respectivos (N), en el espacio de Disse (ED) hay numerosas fibras colágenas (F). (4,000 x).

Foto 70. (Cirrosis). Se observa un fibroblasto (F) rodeado de numerosas fibras colágenas (fc). (5,000 x).



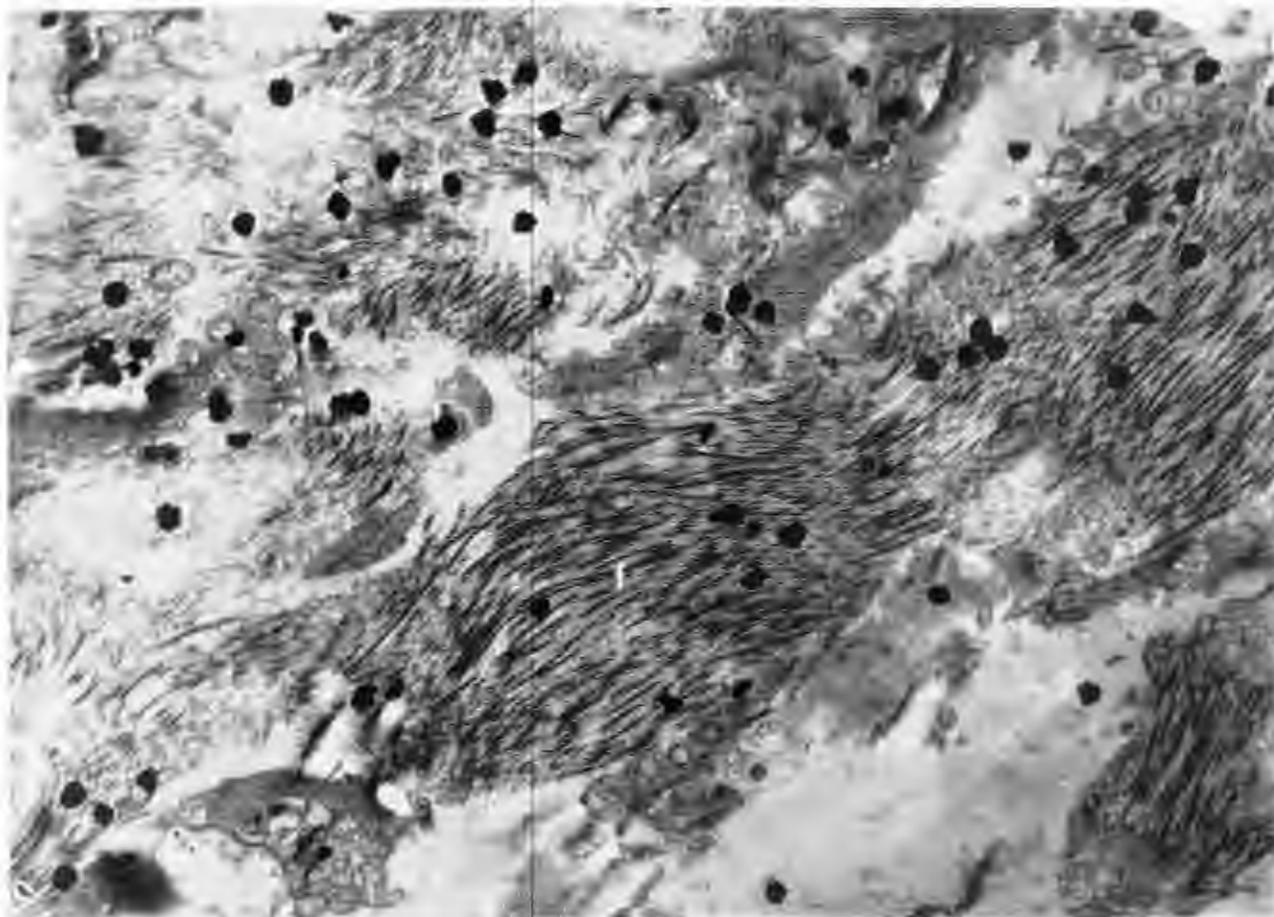
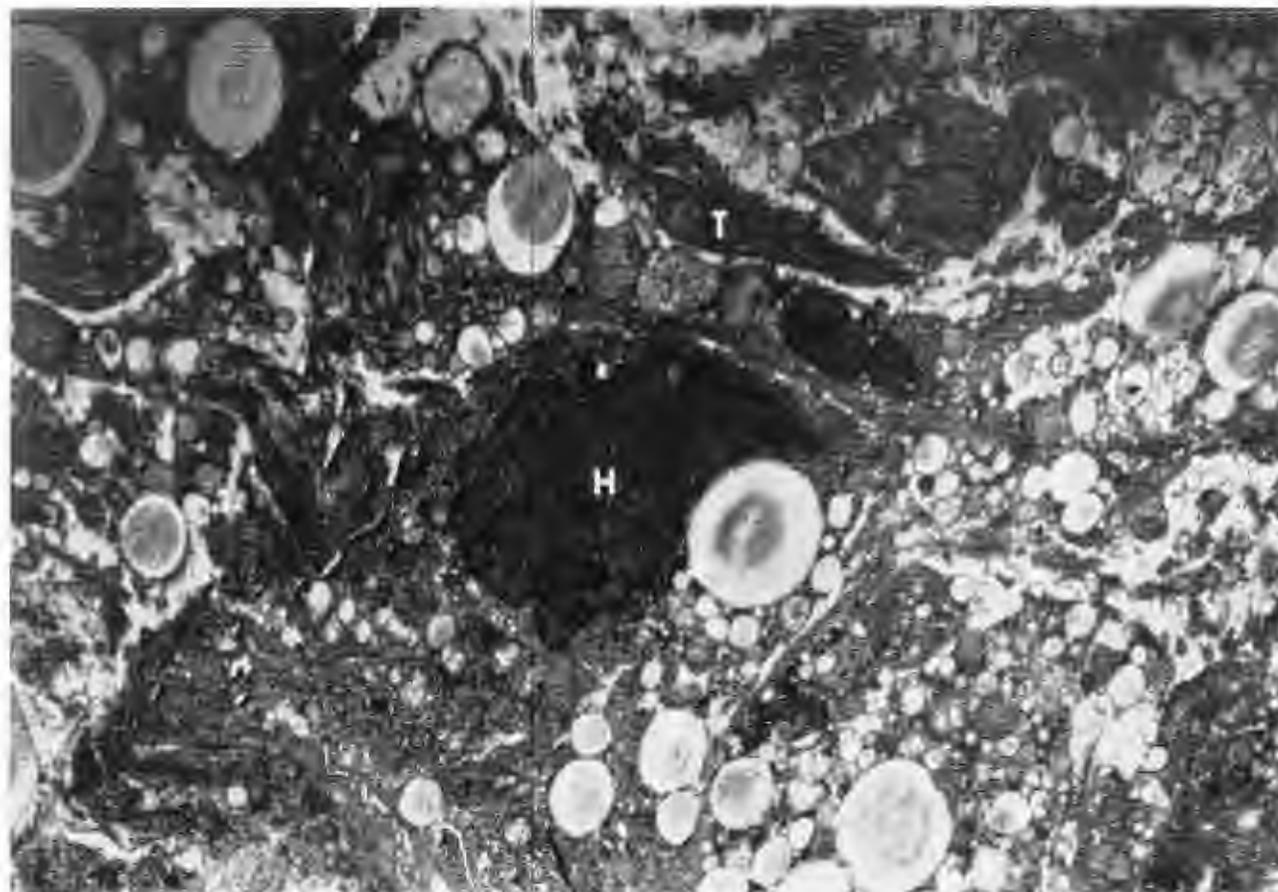


Foto 71. (Cirrosis). Numerosas fibras colágenas formadas por fibrillas (f). (5,000 x).

Foto 72. (Cirrosis). Célula hepática (H) aislada, rodeada por tejido conectivo (T). (3,500 x).



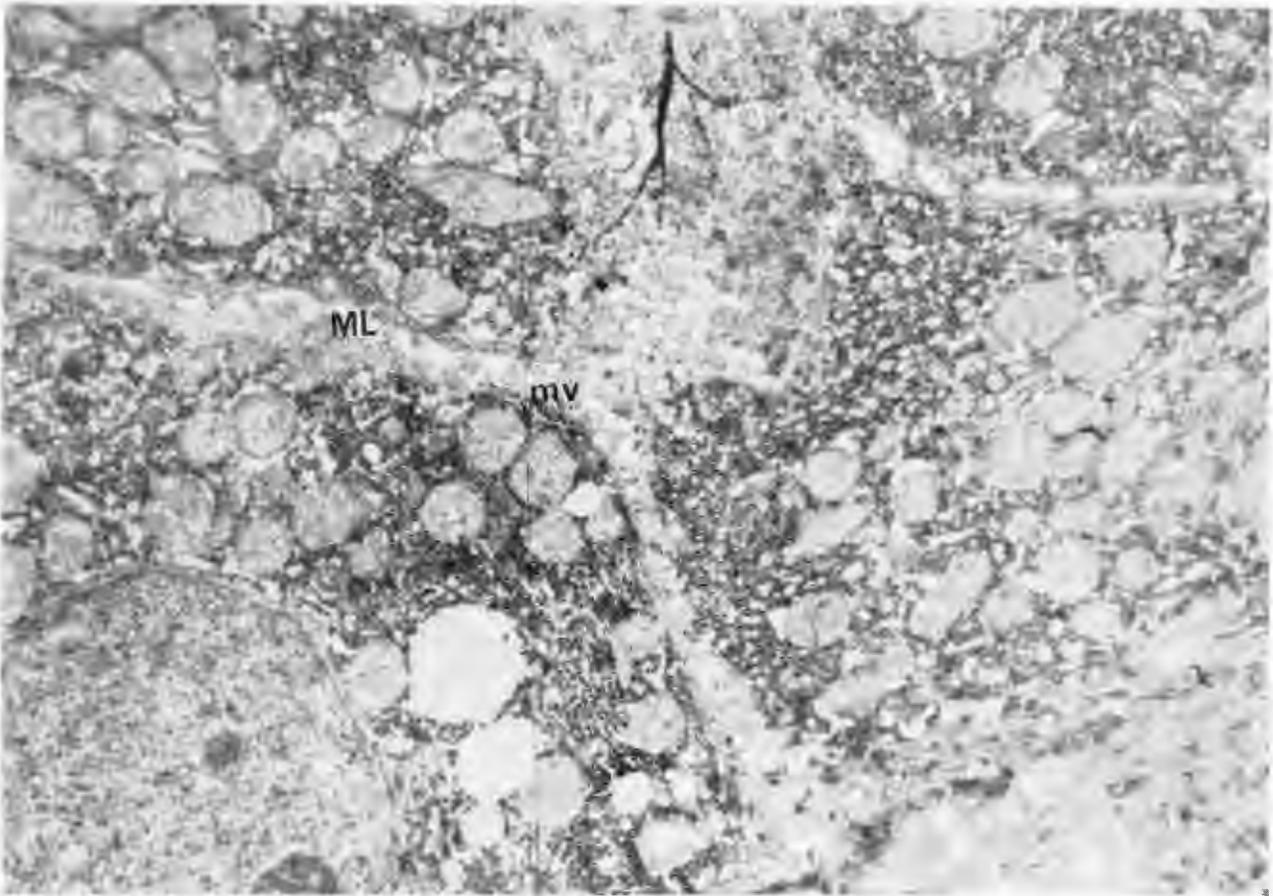
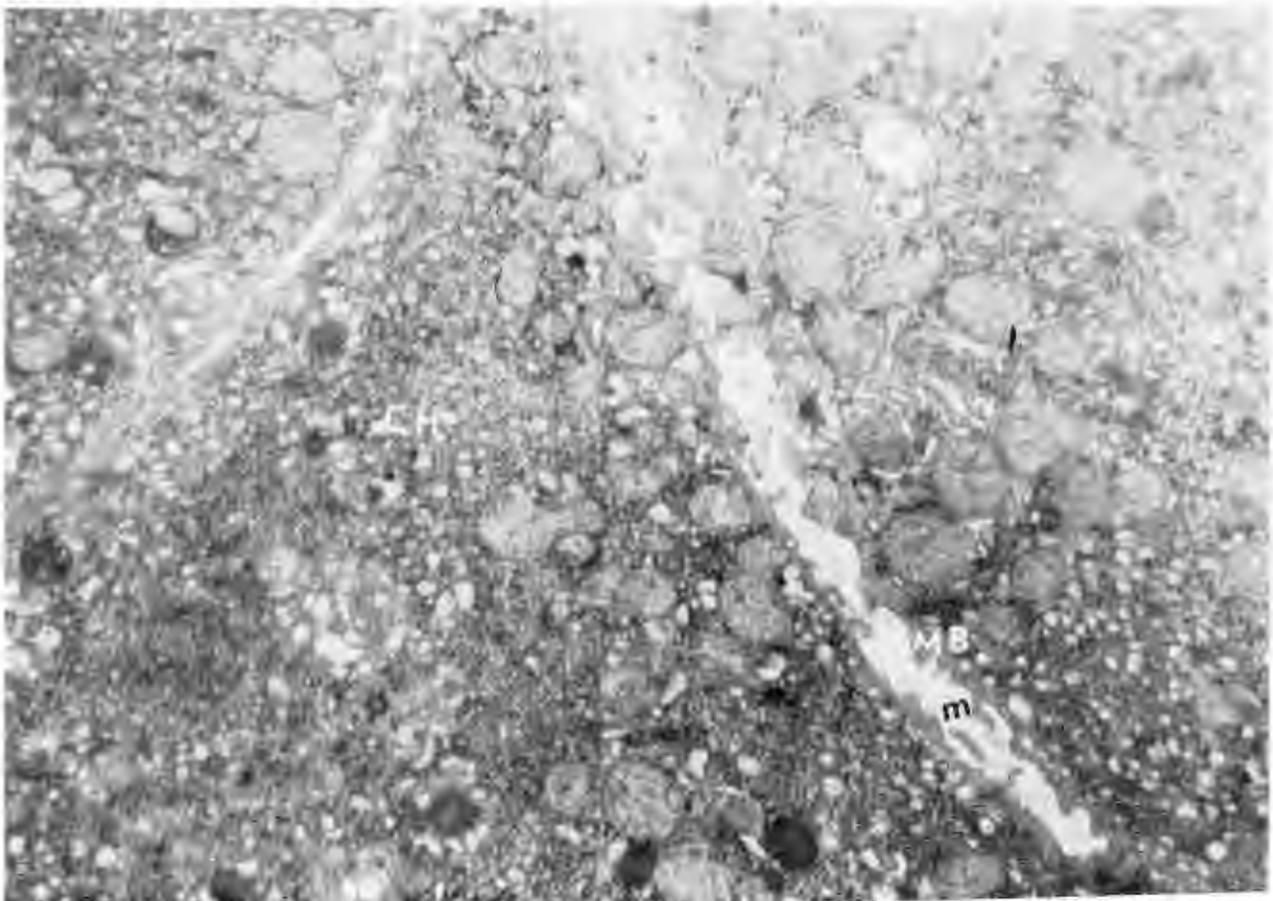


Foto 73. En un caso de cirrosis hepática se encuentran tres células hepáticas con sus membranas laterales (MI) separadas, en los espacios intercelulares hay microvellosidades (mv). (3,500 x).

Foto 74. (Cirrosis). Porciones de dos hepatocitos (CH) con las membranas intercelulares (MB) separadas y con neoforación de microvellosidades (m). (5,000 x).



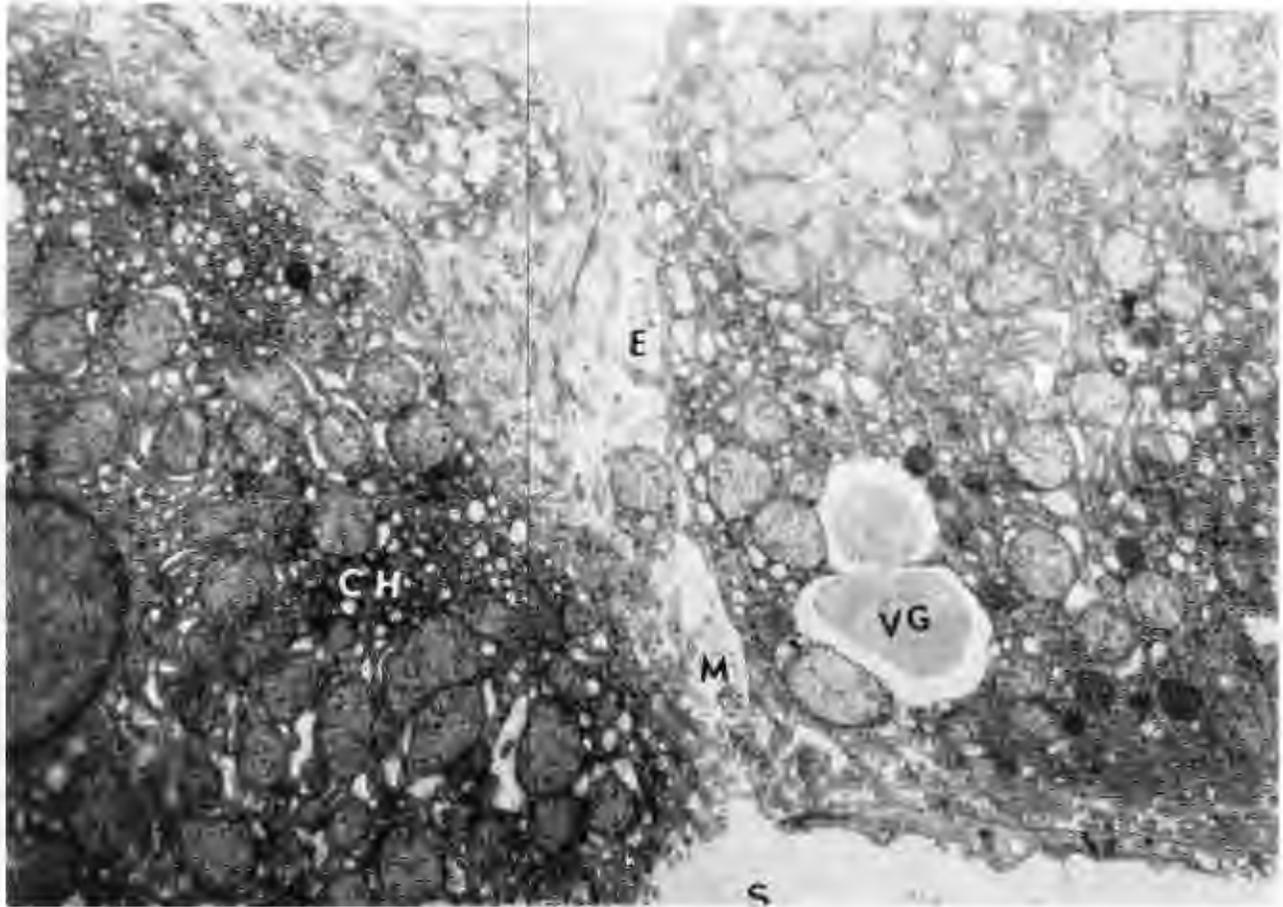
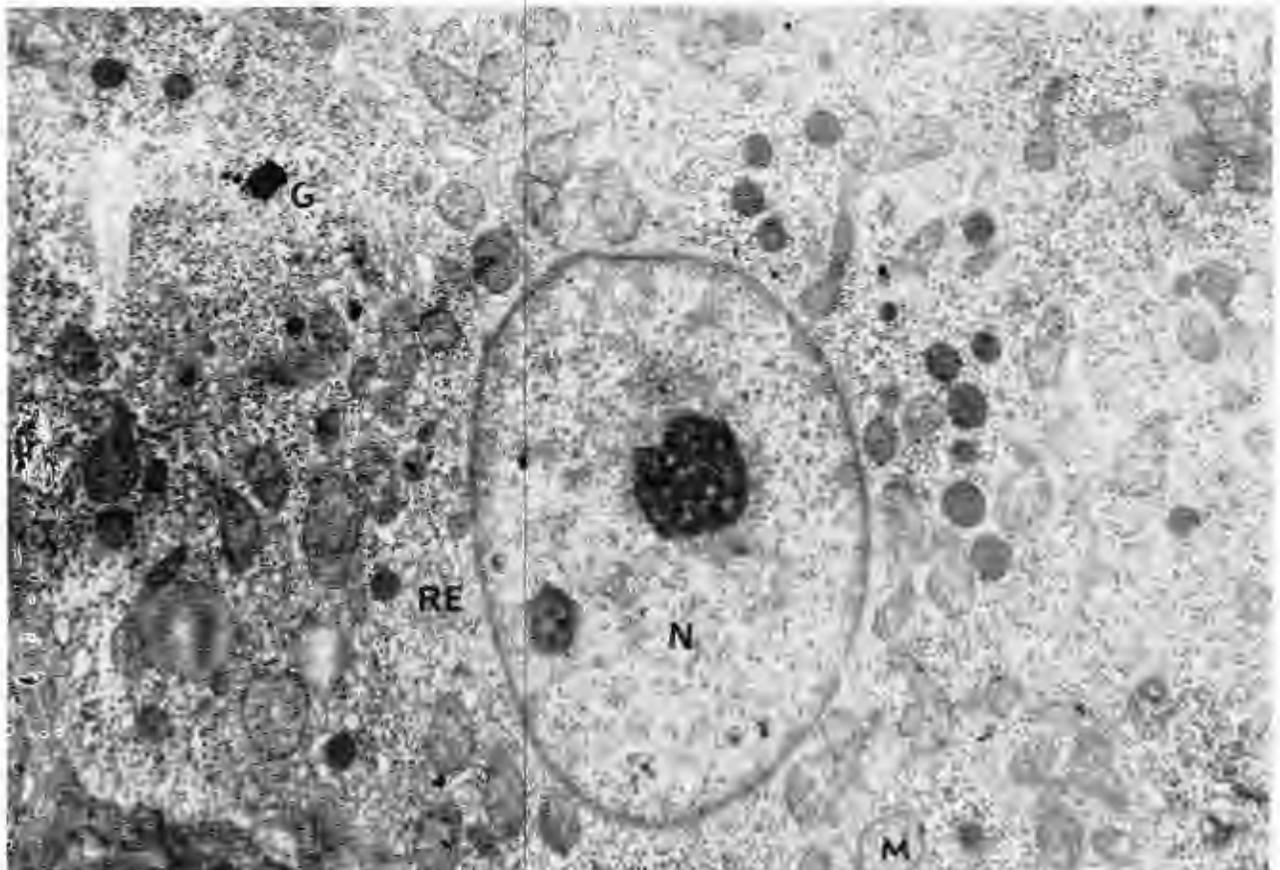


Foto 75. (Cirrosis). Grandes espacios (E) entre células hepáticas (CH) comunicados con el espacio sinusoidal (S). Hay neoformación de microvellosidades (M), se piensa que esta neoformación facilita el metabolismo en un hígado dañado. Se reconocen vacuolas de grasa (VG), manifestación frecuente en la cirrosis. (4,000 x).

Foto 76. (Cirrosis). Hepatocito con su núcleo (N) mitocondrias (M), retículo endoplásmico (RE) y glucógeno (G) distribuido difusamente por todo el citoplasma en cantidad mayor a la habitual. Este dato se ha interpretado como parte de regeneración celular. (4,500 x).



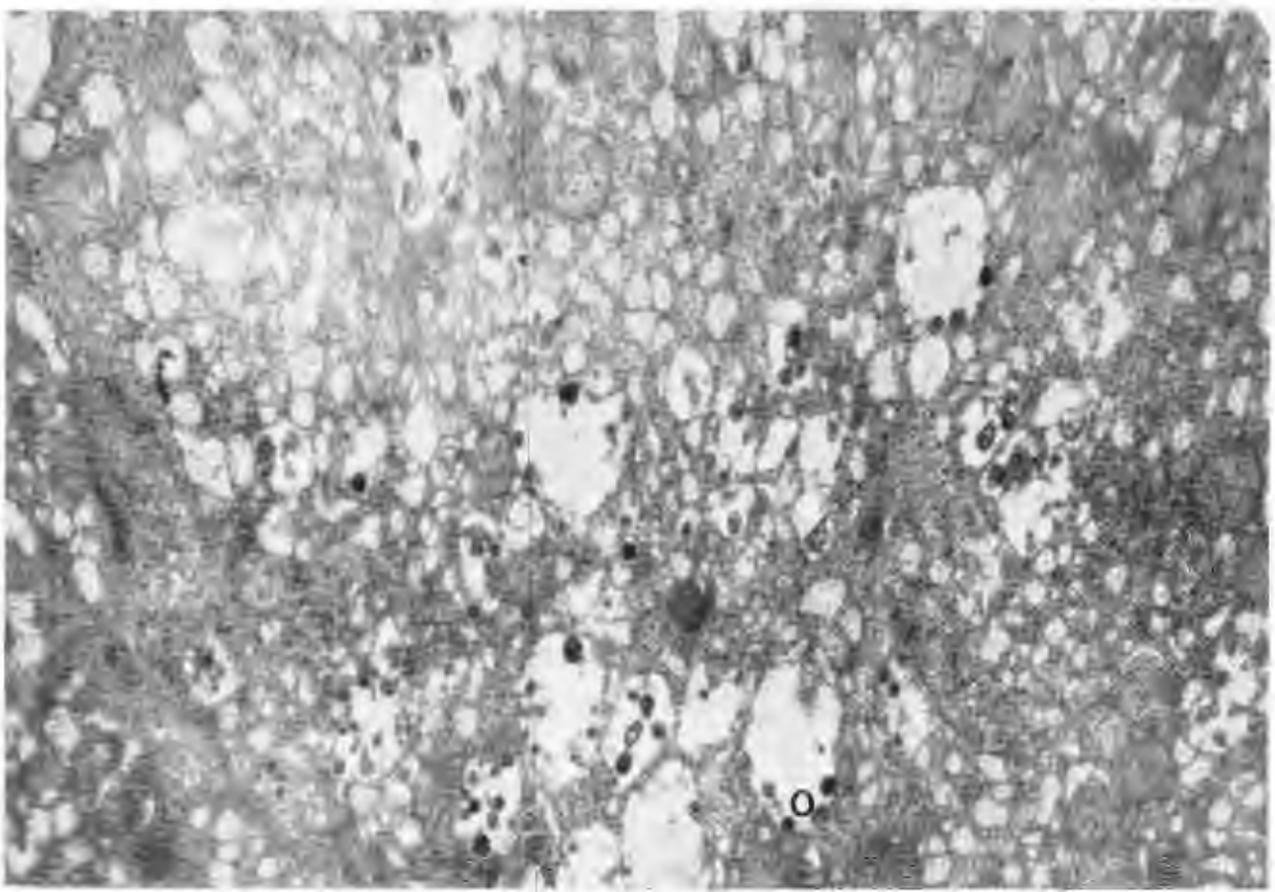
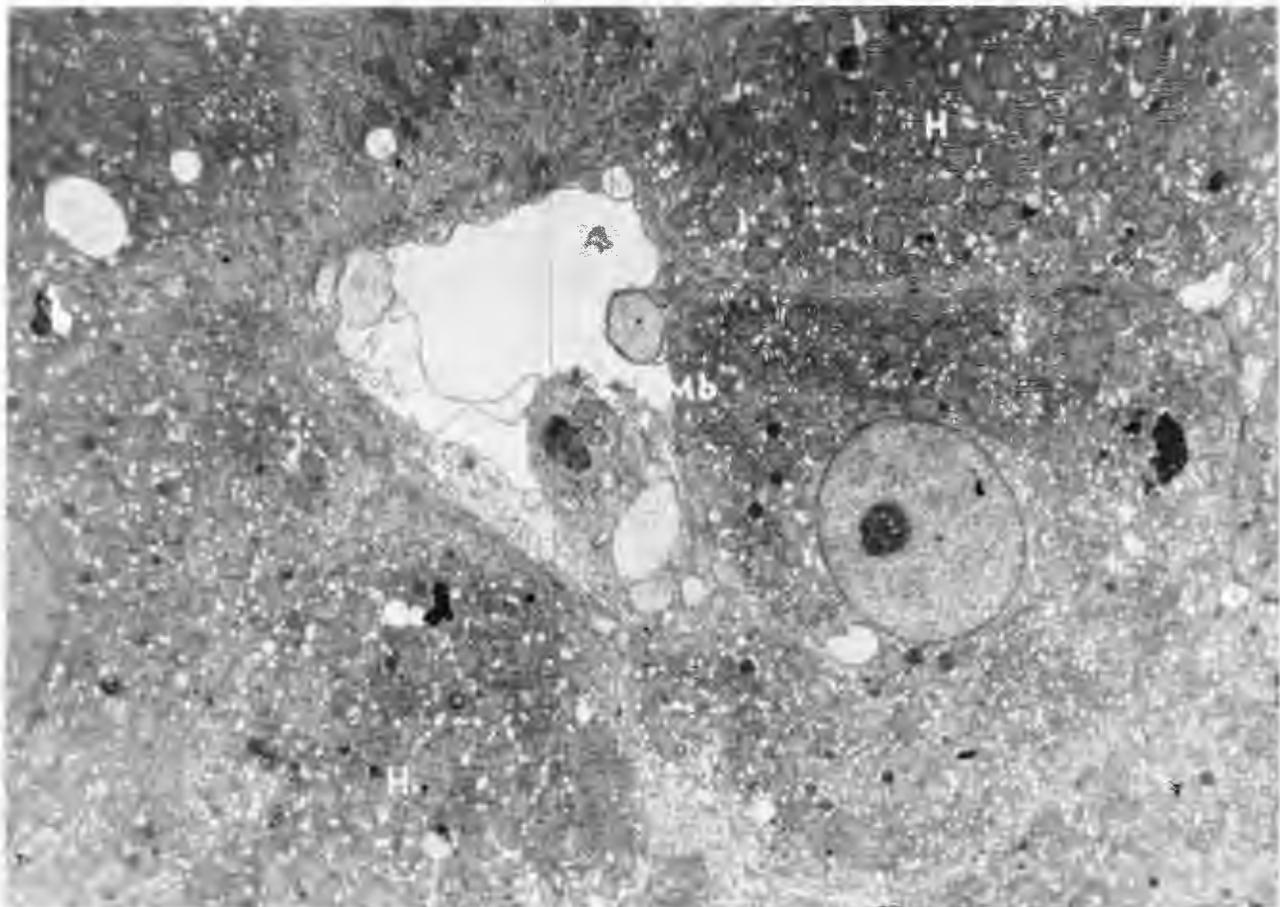


Foto 77. (Cirrosis). Porción del citoplasma de un hepatocito con pequeñas estructuras ovaladas, osmiofílicas, (O), interpretadas como cuerpos mielínicos, signo de degeneración citoplasmática. (4,500 x).

Foto 78. (Cirrosis). Sinusoide con una membrana basal (Mb) bien formada, rodeada de hepatocitos (H). Este aspecto corresponde a la capilarización de los sinusoides, característico de la cirrosis. Este fenómeno interviene en la producción de hipertensión portal intrahepática. (3,000 x).



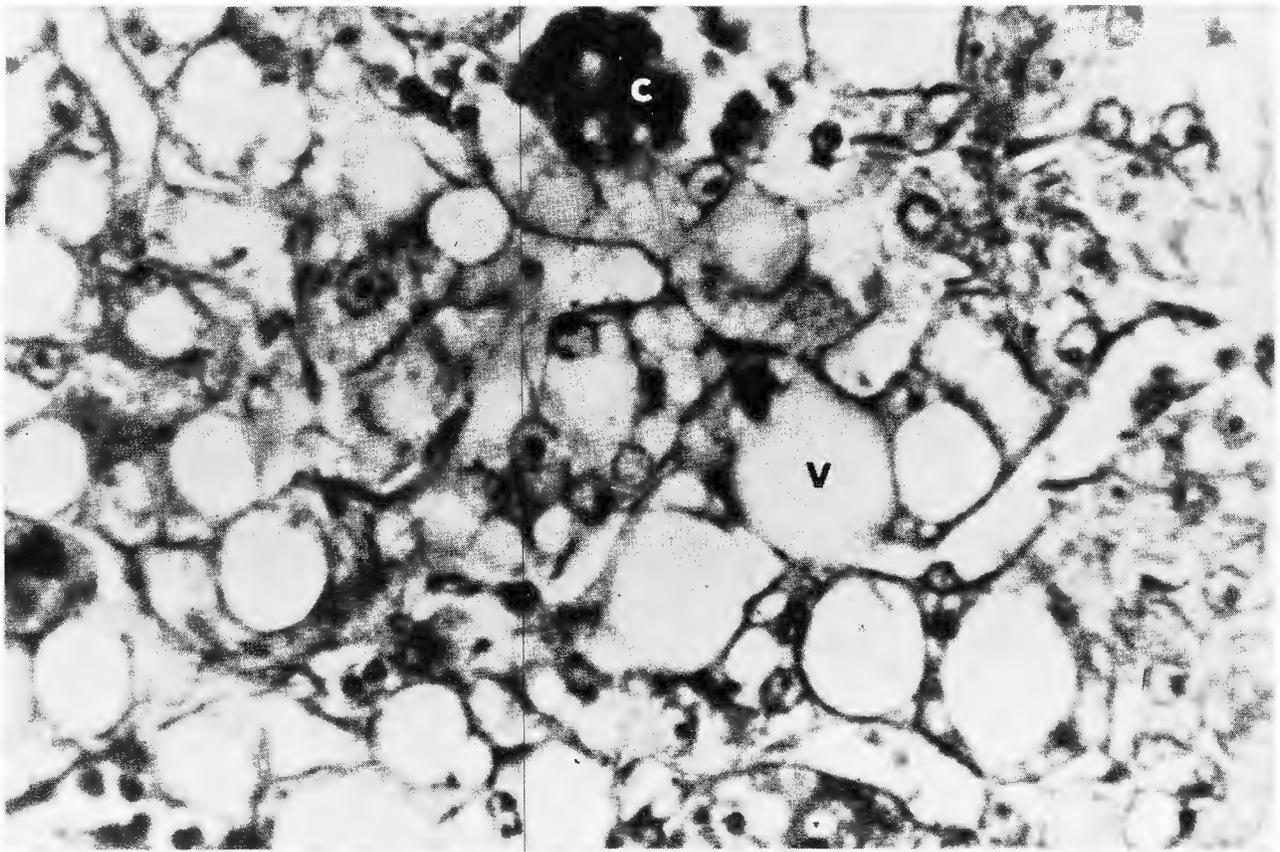
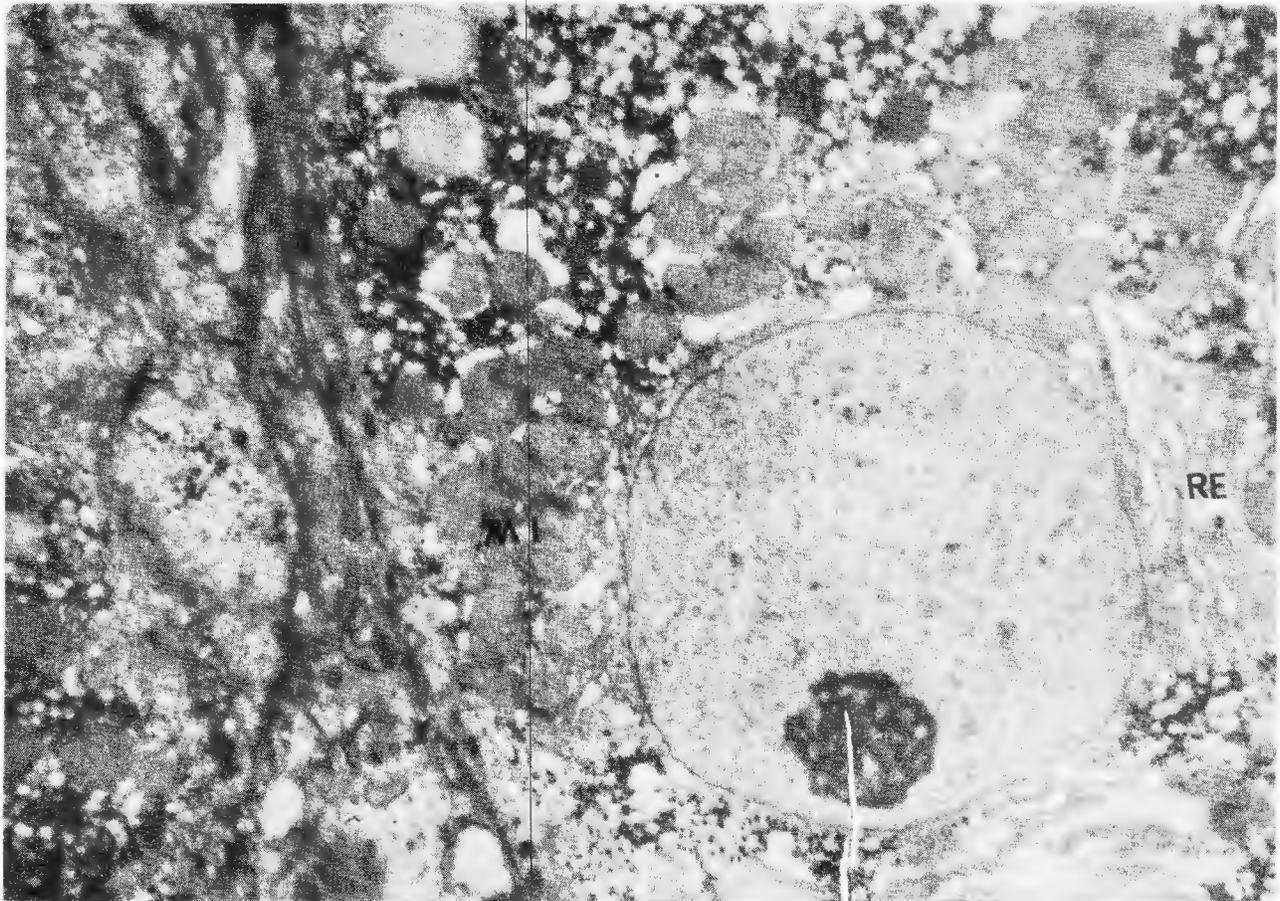


Foto 79. (Cirrosis alcoholonutricional). Hepatocitos con vacuolas (v) de grasa y cuerpos de Mallory (c). (400 x).

Foto 80. (Cirrosis alcoholonutricional). Hepatocitos con mitocondrias (MI) sin crestas y fusionados que probablemente corresponden a hialino alcohólicos, se identifican retículo endoplásmico (RE) y gránulos de glucógeno. (4,000 x).



REFERENCIAS

1. ASHWORTH, C., JOHNSON, C., and WRIGHTSMAN, F.: *Biochemical and morphologic correlations of hepatic protein synthesis in acute ethanol intoxications in rats.* Am. J. of Path. 46: 757, 1965.
2. BABUDIERI, B.: *Presence of virus-like bodies in liver cells of patients with infectious hepatitis.* J. Clin. Path. 19: 577, 1966.
3. BIABA, C., and MURHLOVA, M.: *Electron microscopic observations on "Councilman-like" acidophilic bodies.* Am. J. of Path. 46: 775, 1965.
4. EDMONSON, H., PETER, H., BROWSKY, S., and FRANNEL, H.: *The early stage of liver injury in the alcoholic.* Medicine 46: 119, 1967.
5. HOLMES, A., and CAPPS, R.: *The use of primates for transmission and study of human viral hepatitis.* Medicine 45: 553, 1966.
6. JIMENEZ, J. M., AMBROSIUS, K., y MRAVKO, E.: *Microscopía electrónica de la hepatitis viral.* Reunión reglamentaria de la Asociación de Investigación pediátrica en San José Vista Hermosa, Morelos, México. 5 y 6 Dic. de 1969.
7. KLION, F., and SCHAFFNER, F.: *The ultrastructure of acidophilic "Councilman-like" bodies in the liver.* Am. J. Path. 48: 755, 1966.
8. MIKATA, A., and LUSE, S.: *Ultrastructural changes in the rat liver produced by N-2 Fluorenyl diacetamide.* Am. J. of Path. 44: 455, 1964.
9. POPPER, H., y SCHAFFNER, F.: *El hígado, su estructura y función.* Noguer, S. A. Barcelona-Madrid-México, 1962.
10. POPPER, H., and SCHAFFNER, F.: *Fine structural changes of the liver.* Ann. of Int. Med. 59: 674, 1963.
11. POPPER, H., RUBIN, E., GARDIOL, D., SCHAFFNER, F., and PARONETTE, F.: *Drug-induced liver disease.* 115: 128, 1965.
12. POPPER, H., and SCHAFFNER, F.: *Hepatitis durch Viren, Alcohol and Medikamente.* Med. Welt-20: 835, 1969.
13. RIVERA, A., ROJAS, E., y SEPULVEDA, B.: *Correlación entre las alteraciones anatómicas y funcionales del hígado.* Rev. Inv. Clin. 4: 137, 1962.
14. ROJAS, E.: *La biopsia del hígado, por punción en el diagnóstico diferencial de las ictericias.* Rev. Inv. Clin. 12: 283, 1960.
15. RUEBNER, B., HIRANO, R., and SLUSSER, R.: *Electron microscopy of the hepatocellular and Kupffer cell lesions of mouse hepatitis with particular reference to the effect of cortisone.* Am. J. Path. 51: 163, 1967.
16. RUEBNER, B., and STUSSER, R.: *Hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in viral hepatitis. (An electron microscopic study).* Arch. of Path. 86: 1, 1968.
17. SCHAFFNER, F.: *Intralobular changes in hepatocytes and the electron microscopic mesenchymal response in acute viral hepatitis.* Medicine 45: 547, 1966.
18. SCHAFFNER, F., and POPPER, H.: *Capillarization of hepatic sinusoids in man.* Gastroenterology 44: 239, 1963.
19. SCHAFFNER, F., and POPPER, H.: *Morphological studies of cholestasis.* Gastroenterology 37: 565, 1959.
20. SVOBODA, D., NIELSON, A., WERDER, A., and HIGGINSON, J.: *An electron microscopic study of viral hepatitis in mice.* Am. J. Path. 41: 205, 1962.
21. SCHAFFNER, F., and KNIFFEN, J.: *Electron microscopy as related to hepatotoxicity.* N. Y. Academy of Sciences 104: 847, 1963.
22. SHERLOCK, S.: *Biliary secretory failure in man. The problem of cholestasis.* Ann. of Int. Med. 65: 297, 1966.
23. STAUFFER, M.: *The spectrum of cholestatic hepatic disease.* JAMA 191: 125, 1965.
24. TOKER, C., and TREVIÑO, N.: *Hepatic ultrastructure in chronic idiopathic jaundice.* Arch. of Path. 80: 453, 1965.
25. ZAKI, G.: *Ultrastructure of hepatic cholestasis.* Medicine 45: 537, 1966.