

## Hepatitis Crónica Agresiva

### I.—Reporte Preliminar

DR. MANUEL F. SIGARÁN\*

#### INTRODUCCION

Bajo el nombre de Hepatitis Crónica Agresiva o Activa han sido agrupados aquellos casos de afección hepática poco característicos que evolucionaron clínica e histopatológicamente de manera inconstante y crónica hacia el ataque al estado general y hacia la cirrosis hepática irreversible (4) como su producto terminal. La etiología se considera múltiples en estos casos, llamándosele asimismo de diversas maneras: hepatitis de células plasmáticas, hepatitis lúpica, hepatitis tóxica, enfermedad del hígado en personas jóvenes o en mujeres jóvenes (2, 4, 12). También ha sido reportado que las mayores variaciones en las pruebas de laboratorio han coincidido con el marcado aumento de las globulinas plasmáticas usualmente sobre 6 gm/100 ml. de sangre (6) y que varían según el grado de activación del proceso al momento de tomar la muestra. De la misma manera el cuadro histopatológico puede ser cambiante con las exacerbaciones, consistiendo durante las crisis de infiltrado de células redondas en el área portal y dentro del lobulillo, fibrosis de grado variable, así como acumulación de esas células a lo largo de los sinusoides. No se han reportado aún alteraciones en el contenido o en la compartimentalización intracelular del glucógeno, o alteraciones cuantitativas enzimáticas.

En los archivos del Hospital México, hasta diciembre de 1972 fueron encontrados 14 casos catalogados como Hepatitis Crónica Activa, o Agresiva escogiéndoles para este estudio por lo insidioso del cuadro. Se ha tratado en lo posible de estudiar su evolución clínica e histopatológica, comparando los hallazgos con los resultados del laboratorio clínico. Es el propósito de este reporte dar a conocer la metodología usada hasta ahora, ofrecer otros parámetros como regeneración cuantitativa de los diversos tipos de células. Una vez con esa base, detectar efectivamente el curso de la enfermedad tanto a nivel de proliferación celular con ayuda de radioisótopos y de radioautografía, o la deposición cuantitativa de colágena intrahepática con micrométodos.

#### MATERIALES Y METODOS:

*Características generales:* El material para el presente estudio consistió de 491 biopsias hepáticas por aguja tomadas en el Hospital México entre 1969 a diciembre de 1972. De ese total, 14 fueron catalogadas como casos de Hepa-

\* Servicio de Anatomía Patológica. Hospital México, C.C.S.S. Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

titis Crónica Activa o Agresiva por los hallazgos histopatológicos y que correspondieron a un 2.9% del total de los 491 biopsias. Dicho material provino de pacientes hospitalizados de ambos sexos con edades extremas entre los 8 a los 72 años.

El tejido fue tratado siguiendo la rutina del Servicio de Patología del Hospital, es decir: fijación en una solución de Formalina al 10%, inspección y reporte macroscópico; inclusión en parafina, secciones a 5-8 micras de espesor, finalmente coloraciones de Hematoxilina-Eosina, de fibras colágenas (AZAN) y de reticulina.

*Evaluación histopatológica:* Fue hecha siguiendo los parámetros morfológicos más comunes, evaluándolos por su intensidad entre 1+ a 4+. De tal manera fueron catalogadas la infiltración grasa, la necrosis, las células inflamatorias, las células de Kupffer, la estasis biliar, la presencia de cuerpos hialinos de Mallory. Los hallazgos anteriores fueron situados en lo posible topográficamente dentro de determinada localización del lobulillo. La fibrosis fue calificada de acuerdo con el espesor del tabique y el grado de desarrollo direccional, es decir entre espacios portales y venas centrales.

En cada biopsia fueron contados separadamente con el objetivo de inmersión, en campos no repetidos las células hepáticas y las mesenquimales, agrupando en estas últimas las que forman los sinusoides, las de los espacios porta y las de los espacios centrolobulillares. Se estableció el valor porcentual de aquellas células que se encontraban en alguna fase de mitosis o aquellas que demostraron algún signo morfológico de regeneración en la forma de núcleos gigantes, células binucleares o de cordones de dos hepatocitos de espesor (14, 15). En cada muestra fueron contadas un total de 4.000 hepatocitos y de 2.500 células mesenquimales.

*Relación con exámenes de laboratorio:* Se estableció arbitrariamente debido a su popularidad como pruebas de funcionamiento hepático y ser además bastante frecuentes en los presentes casos los exámenes de laboratorio que se enumeran: Bromosulfaleína, Bilirrubina total, Colesterol, Fosfatasa Alcalina, Transaminasas Oxalacética (SGOT) y Pirúvica (SGPT). Debe ser dicho que en aquellos casos en que había más de un reporte de la misma prueba se escogió el valor más cercano a la fecha de la obtención de la biopsia.

## RESULTADOS:

El total de biopsias hepáticas tomadas en el Hospital México desde octubre de 1969 a diciembre de 1972 ha sido de 491. De ese total, los casos diagnosticados en el Servicio de Patología como de Hepatitis Crónica Activa ha sido en 14 pacientes, lo que representa el 2.9%. En dos de ellos se han recibido dos biopsias con más de un año de intervalo entre ellas (cuadro 1); por consiguiente el presente reporte está basado en 16 muestras de tejido hepático.

*Edad y sexo:* En el cuadro 1 puede ser visto que estuvieron representadas todas las edades, desde los 8 años al menor hasta los 75 años el mayor. Sin embargo 9 casos provinieron de pacientes con edades entre la tercera a la sexta década de la vida, lo que indica un ligero predominio en la edad media. Además en ninguno de ellos hubo clara indicación de antecedente alcohólico.

La distribución en cuanto a los sexos estuvo casi igualmente representada: 8 masculinos y 6 femeninos.

*Histopatología:* El tipo de biopsia en todos los casos fue el de punción con aguja, obteniendo la mayor parte de veces cilindros de 15 a 25 mm. de longitud



por 1 a 2 mm. de diámetro. La descripción macroscópica de los especímenes no contribuyó significativamente al diagnóstico.

La presencia de células inflamatorias, histiocitos y células plasmáticas fue uno de los hallazgos más prominentes como era de esperar. Ellas estaban concentradas alrededor y adentro de los espacios portales, en aquellos casos en que los podían ser individualizados. Su presencia también fue notoria a lo largo de los tractos fibrosos, dándoles apariencia de gran celularidad. En algunas de las muestras de mayor resolución esas células redondeadas pudieron ser identificadas dentro de los lobulillos (Fig. 1) o en el lumen sinusoidal o aún alrededor de las venas centrales. Se les diferenció morfológicamente de los fibroblastos o de las células de Kupffer por su forma redondeada y por su coloración más débil (Fig. 1).

En cuanto a las células litorales, comprendiendo en ellas las de Kupffer del sistema Reticulo Endotelial y las Endoteliales se encontraron aumentadas en varios pacientes (cuadro 2) en las localizaciones ya dichas anteriormente. Algunas de ellas presentaron además ligera infiltración grasa o pequeñas partículas fagocitadas.

Los hepatocitos la mayor parte de veces estaban orientados adecuadamente, es decir, en dirección radial dentro de los lobulillos (Fig. 2) aunque fue de notar el pleomorfismo de sus núcleos (Fig. 2), tal como la abundancia de células de dos, tres y hasta cuatro núcleos; la presencia de núcleos gigantes, algunos de ellos con cromatina condensada, lo que puede ser sugestivo de poliploidía por endomitosis.

Algunas veces fue bastante difícil diferenciar adecuadamente células hepáticas pequeñas de mononucleares, basándose la identificación en su situación y en las características citoplasmáticas. Células hepáticas necróticas (Fig. 2) fueron halladas de una manera discreta, encontrándoles en la mayoría de los casos en pequeños acúmulos focales dispersas irregularmente dentro del lobulillo. Rara vez presentaron localización periportal o pericentral. Fue de notar que alrededor de estos pequeños focos necróticos había mayor abundancia de células mesenquimales.

La estasis biliar, moderada en tres casos en que estuvo presente (cuadro 1) se localizó en hepatocitos pericentrales o periportales y vista en forma de pequeños acúmulos de pigmento intracitoplasmático, aunque debe hacerse constar que fue más intensa en los pacientes de mayor edad (casos 13 y 14) a quienes se les marcó con una a tres cruces. Este hecho se le considera poco específico y raro en los casos de Hepatitis Crónica.

En cuanto a la infiltración de grasa ya fue dicho antes que se le encontró en forma de pequeñas gotas escasas en el citoplasma de las células de Kupffer; pero además fue hallada en forma discreta en los casos 13 y 14 (cuadro 1) hasta en un 15% de hepatocitos dispersos a lo largo de los lobulillos. Los cuerpos hialinos de Mallory fueron vistos en escaso número en algunos de los pacientes en las diversas partes del lobulillo.

La presencia aumentada de tabiques inter o intralobulillares o rodeando los espacios porta fue uno de los hechos de más significación. Dichos tabiques que fueron delgados en todos los casos, se presentaron frecuentemente infiltrados con células inflamatorias crónicas en un grado moderado (Fig. 2). Con las coloraciones especiales, fue posible determinar su extensión, es decir, que podían ser completas en pocos casos, extendiéndose desde espacios portales hasta venas centrales septando en forma incompleta los lobulillos. Sin embargo, su presencia no fue nunca tan intensa como que sugirieron Cirrosis. En aquellos casos

que la fibrosis fue más manifiesta, se encontraron venas porta, venas centrales y conductillos biliares lo que es sugestivo de que esos especímenes experimentaron colapso en algún momento.

*Conteo de células:* Como ya fue dicho en materiales y métodos los hepatocitos y las células mesenquimales demostraron claramente signos regenerativos de significación en todos los casos. Al analizar el cuadro 2, puede ser visto que las células mesenquimales fueron más activas en reproducirse que los hepatocitos. Ello es un hecho de gran significación teniendo en mente la estabilidad reproductiva de los hepatocitos. En los casos dos y cuatro, a quienes se les practicó biopsia repetida con más de un año de intervalo, fue de notar mayor actividad reproductiva en la segunda muestra. El caso seis, marcado con un asterisco en el cuadro 1, falleció a los 18 meses de haber sido tomada la biopsia. Es de suponer que su condición hepática se agravó, por los datos clínicos encontrados al revisar su cartulina, ya que no se le practicó autopsia por haber fallecido fuera del Hospital.

*Hallazgos de laboratorio:* En el cuadro 3, se han representado los valores encontrados en las pruebas de laboratorio practicadas en fecha cercana a la toma de la biopsia.

La prueba de Bromosulfatolina (BST) reportada en ocho casos se encontró sensiblemente alterada en todos, con la excepción del caso tres. La mayor retención del colorante en el caso cuatro, del 85%; pero en un segundo ingreso una nueva prueba arrojó la cifra de retención del 42%, lo que es obvio que su mejoría en la excreción fue notoria, así como en las otras pruebas de laboratorio.

De los valores de Bilirrubina sólo fueron tomados en cuenta los de la total, siendo sus valores discretos en cuatro casos y altos de 21.2 mgr. en el caso cuatro.

El colesterol estuvo claramente elevado en seis pacientes. Como datos orientadores se puede anotar que en el caso dos, se elevó sensiblemente en la segunda muestra. Los valores en los casos siete, diez y trece fueron discretos. En el caso cuatro, se registró un descenso al nivel normal en la segunda determinación.

La fosfatasa alcalina arrojó cifras altas la mayoría de las veces, con un valor máximo de 22.9 unidades Bodansky en el caso diez. En cuanto a los valores de las transaminasas, la oxalacética registró su máximo valor en el caso nueve, con 950 unidades y en ese mismo paciente la pirúvica registró 770 unidades.

#### DISCUSION:

Los criterios empleados para clasificar los presentes casos como Hepatitis Crónica Activa o Agresiva (5, 14, 15, 23, 24) han sido: duración del fenómeno por más de 10 semanas, fibrosis difusa, células inflamatorias crónicas, frecuente ausencia de infiltración grasa y de estasis biliar. Es aparente la discordancia entre las edades y el sexo del presente reporte con los de la literatura (15, 21) quienes catalogan a los pacientes en la mayoría de los casos como adultos jóvenes del sexo femenino.

En este estudio, los casos agrupados bajo Hepatitis Crónica Activa, llenaron en términos generales los hechos histopatológicos enunciados, siendo la presencia de células inflamatorias uno de los más prominentes. Dichas células fueron identificadas en su gran mayoría como inflamatorias crónicas de origen sanguíneo, además de histiocitos, macrófagos, fibroblastos y células plasmáticas, acumuladas sobre todo en la vecindad de los espacios portales y extendiéndose



en la mayoría de los casos dentro del parénquima del lobulillo. Además viendo preparaciones de gran resolución, con el objetivo de inmersión en aceite, pudieron ser distinguidas algunas células con las características morfológicas de las anteriores y que estaban situadas en el espacio de Disse (Fig. 1) es decir, entre las células sinusoidales o litorales y los hepatocitos. Debido a limitaciones técnicas del presente reporte no fue posible diferenciar si dichas células correspondieron en realidad a las células de Ito (16) de origen y significación funcional aún incierta. Aunque también podrían ser células de origen local o sanguíneo que junto con el colapso serían potencialmente las responsables del incremento temprano de la colágena en estos hígados (7, 19) y que pueden llevar a la cirrosis irreversible. Ya ha sido reportado que estas células extrasinusoidales, junto con algunas litorales han demostrado experimentalmente gran afinidad para el ácido aminado Prolina marca su molécula con un átomo de tritium (H3) conocido precursor bastante específico en células sintetizantes de la proteína fibrosa colágena o reticular (17, 19, 22). En esos mismos experimentos, en estadíos tempranos, ha sido demostrada la presencia de una membrana basal electro densa, inexistente en el hígado normal en el espacio de Disse (20) y que se marcó significativamente con el isótopo Prolina-H3 (22).

Fue de notar también la relativa abundancia de células litorales, aunque con los presentes métodos no fue posible diferenciarlas entre sí, salvo en aquellos casos con manifiesta fagocitosis o con inclusión de pequeñas gotas de lípidos. Fenómeno que puede ser explicable, si se le relaciona con la fibrosis intrahepática temprana. La raíz de este problema radica en varias interrogantes, que permanecen aún sin solución definitiva, tales como: ¿cuál es el origen de dichas células, su función y su destino? Sin embargo, muchos investigadores del problema se inclinan a creer en el origen sanguíneo (17).

Respecto a la esteatosis encontrada únicamente en grado moderado en tres casos, el presente autor le concede un papel secundario, con lo que se está de acuerdo con otras publicaciones (3, 5, 15, 24) respecto a su frecuencia y significación. Experimentalmente se ha demostrado grasa en células hepáticas de mamíferos mantenidos en un ayuno de sólo seis horas (13); considerándose que su presencia se debe a un trastorno en el anabolismo o en el catabolismo de las grasas neutras por los hepatocitos (10) y que aparentemente no guarda relación con la Hepatitis Crónica Activa, ni con la necrosis acompañante frecuente al proceso.

El otro hallazgo que sólo estuvo presente en tres casos, en uno de ellos prominentemente (caso 13) es la estasis biliar, aunque debe hacerse constar que estos casos no presentaron claramente una mayor fibrosis, o algún otro hecho morfológico relacionable a la presencia del pigmento biliar.

Material con características de cuerpos hialinos de Mallory o Megamitocondrias (9) fueron encontrados discretamente, sin corresponder a alguna localización lobulillar determinada.

Es de importancia manifestar la falta de un antecedente alcohólico claro en esos pacientes y en los que un factor nutricional como dieta deficiente en proteínas puede hacerlos manifiestos (9), tal como en cirrosis dietaria experimental. Un parámetro al parecer bastante fiel y que no fue medido en el presente grupo, fue la determinación de antígenos asociados a Hepatitis (2, 6), tales como Anticuerpo Antinúcleo, de Células LE y otros. Su positividad como es bien sabido indica antecedentes de una crisis de hepatitis aguda y ello puede ayudar para establecer el pronóstico que ha sido reportado como fatal en el término de dos a cuatro años (21) o su evolución lenta e irreversible hacia la cirrosis como su producto terminal.

*Pruebas de funcionamiento hepático:* En los casos que se practicaron las diversas pruebas fue encontrada una marcada elevación, aunque algunos casos demostraron cambios acentuados y contradictorios como en los pacientes dos y cuatro, con doble biopsia. En ellos, casi todas las determinaciones arrojaron un descenso sensible que puede ser atribuido a mejoría momentánea al momento de obtener las muestras. En el cuadro 3, pueden ser vistos los valores irregulares del caso dos y el descenso significativo del caso cuatro. Por consiguiente es aparente su falta de correlación con las cifras mayores de células con signos regenerativos encontrados en la segunda muestra de tejido. En general, estos valores corresponden a los hallazgos en otros reportes (5, 15) en cuanto a Bilirrubina, transaminasas y retención de Bromosulfaleína (cuadro 3).

Es de lamentar la ausencia de niveles de Inmunoglobulinas, así como la no uniformidad de las pruebas de laboratorio pedidas en los diferentes casos. También puede ser notado en ese mismo cuadro, que a tres pacientes no se les practicó ninguna prueba sanguínea de las estudiadas en este reporte, y que uno de ellos falleció a los 18 meses de haber sido hecho el diagnóstico histopatológico.

Basado en los presentes resultados es de recomendar seguir de cerca la evolución de las transaminasas, sobre todo la oxalacética por su gran valor para diferenciarla de la hepatitis viral (5) con sus valores mucho más altos. Otra recomendación de gran importancia sería la de repetir las biopsias con cierta periodicidad a intervalos prudenciales junto con las determinaciones de las pruebas hepáticas.

*Regeneración hepática:* La estabilidad en la capacidad reproductiva de los hepatocitos es un hecho claramente establecido, tanto en los mamíferos como en el humano (11). Ya es detectable la regeneración cuando se registra una pérdida de por lo menos nueve por ciento del parénquima (1). En el adulto sano, se encuentra una mitosis por 20.000 hepatocitos; en cambio las células mesenquimales están sufriendo un proceso de renovación continuo (8), que en esos casos normales siempre es menor que en los del presente reporte. Un parámetro sumamente valioso para evaluar de manera certera y cuantitativa la reacción regenerativa es la de medición de síntesis del Acido Desoxiribonucleico, con la administración in-vitro de precursores tritiados, siendo el más popular la Timidina-H3 (12, 19). Sus resultados parecen ser bastante prometedores por experiencias de otros (12).

Al examinar el cuadro 2 es de notar que en todos los casos hubo signos manifiestos de proliferación en los dos tipos de células, más marcado siempre en las de origen mesenquimal. Estos datos valiosos de por sí, claramente indican que los hepatocitos están sufriendo una pérdida, siendo reemplazados por otros nuevos, que a su vez están expuestos a factores nocivos intrínsecos en pacientes hospitalizados que les acortan considerablemente su vida media (9). Ello conduce como ya es bien sabido a la distorsión del lobulillo por la regeneración misma, así como al establecimiento de reacciones autoinmunes (9) que agravarán más el proceso patológico. Además debe ser notado siempre en el cuadro 2, que los pacientes de mayor edad presentaron valores más altos, en términos generales, en el proceso reproductivo de los hepatocitos y que bien podría deberse a una lesión más activa.

Siempre en el cuadro 2, como ya se dijo antes, es de notar la mayor actividad reproductiva de las células mesenquimales. Ello se puede explicar por su renovación constante, ya que un porcentaje apreciable de ellas pertenecen al Sistema Retículo Endotelial, cayendo al lumen del sinusoides para ir hacia otros sitios del organismo. Además, el número aumentado de ellas encontrado en todos los casos con capacidad reproductiva manifiesta, es una indicación clara



de su actividad metabólica protectora, o en la síntesis de colágena, que conducirá irremediablemente a la fibrosis y a la cirrosis (17). El papel de ellas aún no ha sido claramente elucidado, aunque es manifiesta además su relación con la síntesis del complejo antígeno-anticuerpo (18). Puede notarse que ellas presentaron, a la inversa de los hepatocitos, una mayor actividad en el grupo de pacientes más jóvenes, o sea en los casos del uno al seis, con la excepción de los casos 10 y 13. Es de esperar que en el futuro se podrá conocer más claramente su relación funcional con la evolución del proceso patológico, aunque ya ha sido reportado (4) que al encontrarlas en el espacio porta y en el parénquima junto con focos dispersos de necrosis incinden desfavorablemente en el diagnóstico, evolucionando hacia la cirrosis.

#### RESUMEN

Biopsias hepáticas por aguja en 14 pacientes fueron clasificadas como de Hepatitis Crónica Activa o Agresiva en el Servicio de Patología del Hospital México. Las muestras provinieron de pacientes entre 8 y 75 años de edad, con ligero predominio en la edad media, estando representados igualmente ambos sexos.

Como hecho relevante aparecieron los signos morfológicos de regeneración celular y de necrosis, claramente acentuados en los dos casos de biopsia repetida. Sin embargo, hubo en ellos discordancia con los exámenes de laboratorio clínico, aunque la mayor parte de estas pruebas arrojaron cifras por arriba de lo normal en todos los pacientes. La fibrosis hepática también fue manifiesta aunque en un grado discreto, sin recordar por su evolución a la cirrosis. Células redondas inflamatorias estuvieron presentes tanto dentro del lobulillo como en su periferia y no fue raro verlas en el seno de los sinusoides o por fuera de ellos, en íntimo contacto con la superficie correspondientes de los hepatocitos.

La estasis biliar, infiltración grasa y cuerpos de Mallory fueron encontrados la mayoría de veces aunque discretamente.

#### ABSTRACT

Sixteen hepatic biopsies from fourteen patients were studied. They were classified in the Department of Pathology of Hospital México, as Chronic Active, Aggressive Hepatitis. Patients of both sexes were equally represented, their ages being from 8 to 75 years old, however, middle aged patients showed slight predominance.

The histologic characteristic findings of cell regeneration and necrosis had been increased in the two patients with repetitive biopsy. The clinical laboratory tests were in disagreement with the microscopical findings, however their values in most patients had showed higher marks than normal ones. Hepatic fibrosis was clearly accentuated but does not appear to resemble to cirrhosis. Round blood cells were clearly seen in the lumen of sinusoids or into the space of Disse, in close relationship to hepatocytes.

Bile stasis, steatosis, Mallory bodies were commonly found in discrete number.

## BIBLIOGRAFIA :

- 1.—BUCHER, N. L. R.  
Regeneration of Mammalian Liver. *Inter. Rev. Cytol.*, 15:245-300, 1963.
- 2.—BULKLEY, B. H., W. D. HEIZER, S. E. GOLDFINGER, K. J. ISSELBACHER, AND N. R. SHULMAN.  
Distinctions in Chronic Active Hepatitis Based on Circulating Hepatitis-Associated Antigen. *Lancet*, 2:1323-6, 1970.
- 3.—CHRISTOFFERSEN, P., O. DIETRICHSON, V. FABER, AND H. POULSEN,  
The Occurrence and Significance of Abnormal Bile Duct Epithelium in Chronic Aggressive Hepatitis. A Comparative Morphological, Biochemical, Immunological and Prognostic Study. *Acta Path. and Microb. Scand.*, 80:294-302, 1972.
- 4.—DE GROOTE, J., V. J. DESMET, P. GEDIGK, G. KORB, H. POPPER, H. POULSEN, P. J. SCHEUER, M. SCHMID, H., THALER, E. UEHLINGER, AND W. WEPLER.  
A Classification of Chronic Hepatitis. *Lancet*, 2:626-8, 1968.
- 5.—EDMONSON, H. A. AND R. L. PETERS.  
Diagnostic Problems in Liver Biopsies. *Path. Ann.*, 2:213-42, 1967.
- 6.—FEIZI, T.  
Immunoglobulins in Chronic Liver. Disease. *Gut*, 9:193-8, 1968.
- 7.—GILLIMAN, T.  
On some Aspects of Collagen Formation in Localized Repair and in Diffuse Reactions to Injury. *En: "Treatise on Collagen" (B. S. Gould, Ed.)*. Vol. I, pp. 331-407. Acad. Press, New York and London, 1968.
- 8.—GRISHAM, J. W.  
A Morphologic Study of Deoxyribonucleic Acid Synthesis and Cell Proliferation in Regenerating Rat Liver. Autoradiography with Thymidine-H<sup>3</sup>. *Cancer Res.*, 22:842-9, 1962.
- 9.—HARTROFT, W. S.  
Experimental Cirrhosis. *En: "The Liver, Morphology, Biochemistry, Physiology"*. (Ch. Rouiller, Ed.). Vol. II, pp. 477-514, Acad. Press, New York and London, 1965.
- 10.—JUDAH, J. D.  
Biochemical Disturbances in Liver Injury. *Br. Med. Bull.*, 25:274-7, 1969.
- 11.—LEDUC, E. H.  
Regeneration of the Liver. *En: "The Liver, Morphology, Biochemistry, Physiology"*. (Ch. Roiller, Ed.). Vol. II, pp. 63-90. Acad. Press, New York and London, 1965.
- 12.—LEEVY, C. M.  
In Vitro Studies of Hepatic DNA Synthesis in Percutaneous Liver Biopsy Specimens. *J. Lab. Clin. Med.*, 61:761-79, 1963.
- 13.—MEADER, R. D.  
Electron and Light Microscopy of Choline Deficiency in the Mouse; with Special Reference to Six Hours Hepatic Liposis. *Anat. Rec.*, 141:1-10, 1961.
- 14.—MIRANDA G., M. Y J. SALAS C.  
Correlación anatómo funcional en algunas hepatopatías médicas. *Acta Médica Cost.*, 2:7-21, 1959.
- 15.—MISTILIS, S. P., AND C. R. B. BLACKBURN.  
Active Chronic Hepatitis. *Amer. J. Med.*, 48:484-95, 1970.
- 16.—NAKANE, P. K.  
Ito's "fat storing cell" of the mouse liver. *Anat. Rec.*, 145:265, 1967.



- 17.—PATRICK, R. S., AND J. O'MCGEE.  
The Utilization of Proline by the Sinusoidal Cells of Mouse Liver Damaged by Hepatotoxic Agents. *J. Path. Bact.*, 93:309-15, 1967.
- 18.—POPPER, H.  
What is Chronic Hepatitis? *Gastroenterol.*, 50:309-15, 1966.
- 19.—POPPER, H., F. PARONETTO, F. SHAFFNER, AND V. PÉREZ.  
Studies on Hepatic Fibrosis. *Lab. Invest.*, 10:265-90, 1961.
- 20.—POPPER, H., AND S. UDENFRIEND.  
Hepatic Fibrosis. Correlation of Biochemical and Morphologic Investigations. *Amer. J. Med.*, 49:707-21, 1970.
- 21.—SHERLOCK, S.  
Active Chronic Hepatitis. *En: "Diseases of the Liver and Biliary System"*. (S. Sherlock *Ed.*). pp. 425-34, 4th Edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edimburgh, 1971.
- 22.—SIGARAN, M. F.  
Optical Microscope Observations on Labeled Hepatic Mesenchymal Cells of Mice Following Administration of CC14 and 3H-Proline. *Anat. Rec.*, 169:428, 1971.
- 23.—SOLOWAY, R. D., A. H. BAGGENSTOSS, L. J. SHOENFIELD, AND W. H. J. SUMMERSKILL.  
Observer Error and Sampling Variability Tested in Evaluation of Hepatitis and Cirrhosis by Liver Biopsy. *Amer. J. Digest. Dis.*, 16:1082, 1971.
- 24.—SOLOWAY, R. D., AND W. H. J. SUMMERSKILL.  
Chronic Active Liver Disease: Classification and Treatment. *Postgrad. Med.*, 53:88-94, 1973.

C U A D R O 1

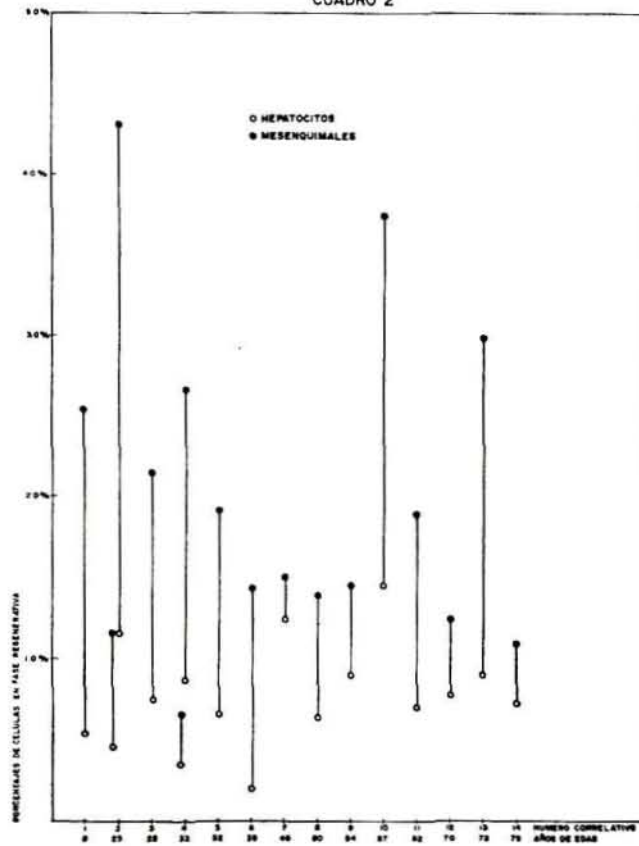
PRINCIPALES HALLAZGOS MICROSCOPICOS EN 14 CASOS DE HEPATITIS CRONICA REACTIVA

CASO N°	AÑOS DE EDAD	SEXO	C E L U L A S		ESTASIS BILIAR	GRASA
			INFLAMATORIAS	KUPFFER		
1	8	M	++	+	0	0
2	25	F	+++	+	0	0
3	25	M	+	+	0	0
4 (⊖)	32	M	+	+	0	0
5	32	M	+	++	0	0
6 (⊖)	39	F	++	++	0	0
7	46	M	++	++	+	0
8	50	M	++	+	0	0
9	54	F	++	+	0	0
10	57	F	+	+	0	0
11	62	F	+	+	0	0
12	70	F	++	+	0	0
13	72	M	++	+	+++	+
14	75	M	+	++	+	+

(⊖) Casos con biopsia repetida

(⊙) Fallecido 18 meses después de diagnosticado

CUADRO 2





C U A D R O 3

EXAMENES DE LABORATORIO EN 14 CASOS DE HEPATITIS CRONICA REACTIVA

CASO N°	B. S. T.	BILLIRRUBINA TOTAL	COLESTEROL	FOSFATASA ALCALINA	S. G. O. T.	S. G. P. T.
1	---	---	---	---	---	---
2 (*)	---	0.5	302	15.1	---	23
	---	0.6	425	4.8	21	---
3	2%	---	---	---	---	---
4 (*)	85%	21.2	358	5.7	126	200
	42%	0.6	176	2.7	10	11
5	---	---	---	---	---	---
6 (**)	---	---	---	---	---	---
7	---	0.6	424	2.8	---	15
8	20%	0.6	215	6.2	47	38
9	37.5%	0.8	230	8.0	950	770
10	27.5%	1.7	260	22.9	84	21
11	18%	---	---	8.9	70	80
12	17%	2.3	229	2.2	90	125
13	---	2.2	345	5.2	180	80
14	32.5%	0.9	254	12.2	---	69

(\*) Casos con biopsia repetida

(\*\*) Fallecido 18 meses después de diagnosticado

Fig. 1.—Pueden ser identificadas tres células hepáticas binucleadas, de núcleos grandes, de cromatina clara a lo largo de láminas hepáticas. En el ángulo superior izquierdo se puede ver parcialmente una mitosis. En la parte media, hacia la izquierda y la derecha se ven unas células de núcleos ovalados situadas intermedias a las células litorales, de núcleo más claro, y a los hepatocitos, representando posiblemente células redondas o las de Ito. Aumento original de 1000X; coloración: Hematoxilina-Eosina.

Fig. 2.—Corriendo transversalmente a lo ancho del tercio inferior se identifica un delgado tabique fibroso muy celular y con abundantes células inflamatorias. En los dos tercios superiores se encuentra parénquima poco afectado aunque es de notar el pleomorfismo de los hepatocitos y la infiltración discreta de células redondas. En la parte inferior se identifica parénquima sumamente infiltrado de células inflamatorias y además muchos hepatocitos necróticos. Es posible reconocer también una vena hepática cerca del ángulo inferior izquierdo de la fotografía. Aumento original de 400X; coloración: Hematoxilina-Eosina.



