DEL INSTITUTO DE ANATOMIA
PATOLOGICA
de la
Unevirsidad de Concepción (Chile)
Director: Prof. Dr. E. Herzog

Contribución histopatológica a la colecistitis

(con 12 figuras)

por

Agustín Andrade V.

(Recibido por la Redacción el 30–VII–47)

Llama la atención, a través de la literatura mundial, la escasez de datos precisos sobre el comienzo de la colecistitis, especialmente desde el punto de vista histopatológico. Numerosos trabajos experimentales realizados, no han dado mayor luz. Ya ASCHOFF y BACMEISTER dejan constancia en su clásica monografía, que no han podido estudiar casos muy frescos de inflamación vesicular, pero creen probable, "que la colecistitis aguda, muy parecida a la apendicitis (ASCHOFF) no tiene el carácter de un catarro puramente superficial, sino más bien de un proceso flemonoso".

Las causas de estas dificultades son bien comprensibles, porque como se sabe desde hace tiempo, la bilis imbibe rápidamente después de la muerte la pared vesicular, conduce a un precoz desprendimiento de la mucosa e imposibilita el buen éxito de los métodos tintoriales.

El material de biopsias, el otro de que disponemos, a pesar de ser por lo general fresco, no es útil para estas investigaciones, ya que, como dicen ASCHOFF y BACMEISTER con mucha razón, no se opera la vesícula biliar al comienzo de la inflamación, sino cuando ya existe empiema o colecistitis crónica en sus distintos períodos.

Por eso en la literatura anátomo-patológica encontramos casi exclusivamente, descripciones de los períodos más avanzados de la colecistitis y datos estadísticos como los que presenta, entre otros, el trabajo nacional de ESPINOZA.

Mientras que los citados motivos, nos explican los obstáculos que han encontrado los patólogos, no comprendemos porqué, en la histología normal de la vesícula biliar, faltan una serie de importantes detalles que podrían haberse estudiado bien, por lo menos en animales. Por otra parte sobre la denominación de las distintas capas de la pared vesicular, los autores no logran ponerse de acuerdo. Nos parece una falta fundamental, que ni en el gran manual de histología humana de VON MOELLENDORFF, en el capítulo respectivo escrito por PFUHL, ni tampoco en el tratado de MAXIMOW, ni en los de otros autores, se menciona el estado fisiológico cuantitativo y cualitativo de los granulocitos en la vesícula biliar y tampoco de los linfocitos. Está demás decir, que a estos corpúsculos de la sangre, ya en condiciones normales sin ninguna duda, debería corresponder un rol fisiológico muy importante.

En los distintos cuadros de inflamación, como sabemos especialmente desde las clásicas observaciones de COHNHEIM, sus actividades se multiplican y por eso justamente, los polinucleares son los mejores indicadores de las primeras fases de la inflamación aguda. Desde que poseemos la reacción microquímica de la oxidasa, podemos seguir en los tejidos el camino que toman los polinucleares en condiciones fisiológicas y en la inflamación.

Esto ha hecho posible la realización de una serie de trabajos de investigación anátomo-patológica, como el de GRAEFF sobre los comienzos y el cuadro fundamental de la glomérulo-nefritis, el de ASCHOFF sobre la apendicitis y otros más. Entre nosotros, con el mismo método, se consiguieron nuevos conocimientos sobre la inflamación de las amígdalas por BIEL, sobre la gastritis por BURDACH y sobre la duodenitis por FERNANDEZ.

Basándonos en estos principios, quisiéramos hacer una tentativa de estudiar el cuadro leucocitario normal y patológico de la vesícula biliar, utilizando fuera del material humano vesículas de animales, como control, y usando ciertas modificaciones técnicas, para impedir la influencia nociva de la bilis después de la muerte.

Debemos dejar constancia, que el fin de nuestro trabajo no ha sido ocuparnos de los distintos aspectos anatómicos y clínicos y tampoco de la etiología de la colecistitis, puntos tratados en muy numerosos trabajos nacionales y extranjeros.

MATERIAL Y TECNICA

Examinamos histológicamente, en total 63 vesículas biliares, de las cuales corresponden 42 a casos de autopsias, 17 a vesículas extirpadas quirúrgicamente y 4 a animales. De las 42 vesículas de autopsias, 9 se obtuvieron de casos Médico-legales.

Como es bastante conocido, que después de la muerte, por la acción de la bilis, rápidamente se altera la mucosa de la vesícula biliar por autolísis, tuvimos que tomar precauciones, por lo menos en cierto número de casos, para evitar esta complicación.

Así hemos tratado de sacar, personalmente, las vesículas dentro del menor tiempo post-mortal. Hemos podido extirpar 2 ya 10 minutos después de la muerte, 4 una hora después, 1 a las 2 horas y 3 a las 6 horas. Fuera de éstas, 8 vesículas más se obtuvieron en autopsias practicadas entre 2 y 3 horas después de la muerte.

Dimos preferencia a casos de muerte más o menos rápida, en primer lugar traumatismos y tratando siempre de que no existieran enfermedades precedentes, casos que hemos conseguido del Servicio de Medicina Legal. En los cuadros de enfermedades con mayor agonía, el resultado de la investigación se previno con anticipación más dudoso, pues seguramente la autolisis de la mucosa de la vesícula biliar comienza ya durante este período que precede a la muerte.

Para extirpar la vesícula, practicamos una amplia laparotomía media supra e infraumbilical, ligando luego el cístico y desprendiendo la vesícula de su lecho. Enseguida se abrió ampliamente y se colocó en el fijador, a veces después de un previo lavado muy superficial en agua, para no provocar un desprendimiento epitelial.

De las 4 vesículas de animales, 2 se obtuvieron de cerdos, en el Matadero Municipal, una de un conejo y una de un perro, ambos sacrificados con fines de experimentación, pero todas de animales por lo demás sanos.

El material quirúrgico, fué recibido personalmente por nosotros inmediatamente de terminada la intervención y fijado en formalina al 10%, después de abrir la vesícula y vaciar su contenido.

Como **fijadores** empleamos para la casi totalidad de los casos, formalina al 10%. En algunos casos, usamos además Müller Formol, Carnoy y Susa, con el fin de averiguar cuál de los fijadores se prestaría más. En varios casos fijamos trozos de una misma vesícula en distintos fijadores.

En general se cortó el material de tres regiones distintas, fondo, cuerpo y cuello de la vesícula biliar en el micrótomo de congelación. Como este método no siempre se prestó para obtener cortes finos y de vez en cuando altera mecánicamente la mucosa, tuvimos que hacer inclusión, para la cual preferimos la gelatina, que a diferencia de la inclusión en parafina, nos permitió hacer la reacción de oxidasa.

Los **cortes** se hicieron de 10 a 15 micrones en el micrótomo de congelación, siempre de las tres regiones de la vesícula.

Como **tinciones** empleamos la hematoxilina Mayer y Eosina para el material no incluído en gelatina y la reacción de oxidasa de Schultze-Graeff con contratinción de carmín. Para el material incluído en gelatina usamos las hematoxilinas Ehrlich y Delafield, pareciéndonos que los mejores resultados los obtuvimos con la primera. Además se practicó también la reacción de oxidasa.

La reacción de oxidasa se hizo en un total de 35 vesículas.

Por lo demás, el éxito de las tinciones es sumamente variable y caprichoso y no se puede calcular con anticipación, aún tratándose de material muy fresco.

INVESTIGACIONES PROPIAS

Antes que nada y como indispensable para la comprensión de lo que describiremos, dejaremos constancia de la clasificación de las distintas capas de la vesícula a que nos hemos atenido y que corresponde a la adoptada por MAXIMOW. Este autor distingue en la vesícula las siguientes capas: la mucosa con su epitelio cilíndrico y su corion (estrato propio); una capa de tejido muscular liso; una capa conectiva perimuscular y la serosa.

Previamente a la exposición de los resultados de nuestra investigación relataremos las observaciones hechas en el empleo de las distintas técnicas usadas por nosotros y descritas en el capítulo anterior.

Ninguna tentativa muestra de neutralizar la acción de la bilis para impedir la autolisis y el desprendimiento del epitelio de la mucosa y facilitar además las tinciones corrientes del tejido, ha dado resultados positivos.

De acuerdo con lo ya conocido, debió esperarse una buena tinción y un satisfactorio estado de conservación de la mucosa, sacando la vesícula cuanto antes después de la muerte. Pero en realidad no fué así, pues como muestra un caso de Medicina Legal, de un individuo joven de 20 años, que falleció por un traumatismo craneano y en el cual pudimos sacar la vesícula a los 10 minutos después de la muerte, fijándola en formalina al 10%, el vértice de los pliegues presenta ya descamación del epitelio (véase fig. N.º 1).

Hicimos también pruebas con otros fijadores como el Carnoy (alcohol absoluto, cloroformo y ácido acético) Müller-Formol (bicromato de potasio, sulfato de sodio y formol) y Susa (sublimado, cloruro de sodio, agua destilada, ácido tricloroacético, ácido acético y formalina) pero con resultados no más alentadores. A veces fijamos trozos de una misma vesícula en distintos fijadores, para poder observar, en un mismo material, los resultados de cada uno. La formalina al 10%, nos pareció siempre el mejor para esta clase de material. Además como en nuestro trabajo la reacción de oxidasa era algo esencial, debíamos proporcionarnos un fijador, que no impidiera el buen funcionamiento de esta fina reacción. El Carnoy, recomendado por STOEHR para la fijación de la vesícula y que nosotros usamos en material de animales, produce una excelente fijación, en la que se obtienen muy buenas tinciones con hematoxilina, pero la reacción de oxidasa no funciona. La misma cosa sucede con el Susa y en cuanto al Müller-Formol no es superior a la formalina y su preparación es más difícil. Por esto, en la gran mayoría de los casos usamos la formalina al 10%.

Tocando el punto del tiempo transcurrido entre el momento de la muerte y el de la fijación, diremos que no siempre, los mejores resultados se obtienen con el material fijado precozmente. Así hemos podido constatar, como en el caso que mencionamos ya, por ejemplo, que material fijado apenas 10 minutos después de la muerte, presentaba comienzos de la descamación del epitelio y que, por el contrario, no fueron raros los casos de vesículas

sacadas varias horas después de la muerte, en las que el epitelio se conservó intacto.

Concluímos entonces, que aparte de los factores mecánicos de las distintas manipulaciones a que se somete el material y que a veces casi podemos descartar, con un tratamiento cuidadoso, influyen en ésto, causas tales como caquexia del enfermo, agonía prolongada, estados infecciosos, etc.

La autolisis y descamación, favorecen la imbibición de la pared vesicular con bilis, lo que impide una correcta tinción y muy a menudo el funcionamiento de la reacción de oxidasa. Tal hecho, es aún más intenso, en los casos francamente inflamatorios de tipo flemonoso, en los que la destrucción epitelial superficial es mucho más marcada. Frecuentemente vimos, en nuestros cortes histológicos, casos en los que se produjo una descamación epitelial en el vértice de los pliegues de la mucosa, con conservación intacta del epitelio en la parte basal. Aquí, las tinciones en los vértices no fueron buenas y la oxidasa no funcionó, en cambio en la base, ambas técnicas dieron resultados. Vale tener presente sí, que la reacción de oxidasa es una técnica caprichosa, que se ve fallar muchas veces en casos inesperados, como son aquellos en los que el material es fresco y bien conservado.

La consecuencia de todos estos inconvenientes fué que el material útil para observaciones resultó bastante menor que el total del que logramos reunir, aún cuando aprovechamos muchos casos en los cuales el estado de conservación no fué ideal.

En el campo mismo de nuestras investigaciones, nos interesó en primer lugar, conocer, para poder juzgar los primeros comienzos de la inflamación, la distribución y el número normal de granulocitos en la pared de la vesícula, especialmente en la mucosa. En este punto apoyamos nuestras investigaciones con material de animales.

Quisimos también controlar, en analogía al tubo digestivo, la localización y cantidad de los eosinófilos y la participación de los linfocitos y folículos linfáticos en el cuadro normal de la mucosa vesicular.

Sobre las alteraciones secundarias de la pared vesicular, por procesos inflamatorios, no nos hemos detenido mayormente, por ser algo ya bien estudiado.

Como no tiene mayor objeto, el citar caso por caso, vamos a resumir el resultado de nuestras investigaciones haciendo ciertos grupos; son los siguientes:

Casos de vesículas biliares normales.—(Sin procesos inflamatorios agudos ni crónicos).

A) **De animales:** una vesícula biliar de un perro que se sacrificó para experimentación y que no presentaba ninguna enfermedad. La vesícula se extirpó de inmediato después de la muerte, se sacó la bilis sin lavar y se fijó un trozo en formalina al 10%, otro en Müller-Formol y un tercero en Carnoy. Pudimos observar que la mejor fijación para la conservación del epitelio y para conseguir tinciones nítidas de todo el tejido fué la hecha

en Carnoy. Para la oxidasa este fijador no sirve como ya dijimos, y el Müller-Formol dió aquí, mejores resultados que la formalina. Para conseguir mejores cortes, incluímos el material en gelatina e hicimos las tinciones correspondientes (véase fig. N.º 2).

En la **reacción de oxidasa,** hicimos el recuento de los granulocitos dando preferencia a los pliegues y encontramos un término medio de 15 por pliegue, situados en el estroma, por debajo del epitelio; naturalmente no tomamos en cuenta el contenido de los vasos. Como unos pliegues son más grandes que otros, elegimos para nuestro recuento, sólo aquellos de más o menos el mismo tamaño. Las demás capas contienen solamente granulocitos aislados en el estroma.

Eosinófilos encontramos tan aislados que no hicimos recuento.

Linfocitos son también muy escasos.

Folículos linfáticos vimos muy numerosos por debajo del epitelio (véase fig. N.º 3).

Conductos de Luschka tampoco encontramos, pero por tratarse de la observación de un solo caso no nos atrevemos a sacar conclusiones.

Dos vesículas biliares de cerdos, obtenidas en el Matadero Municipal y fijadas inmediatamente después de la muerte, colocando un trozo en formalina al 10%, sin lavado previo y otro también en formalina, pero después de haber hecho un lavado cuidadoso en agua. Se hizo así para observar una posible acción autolítica de la bilis pegada al epitelio. El resultado de las tinciones corrientes y conservación del epitelio en ambos casos fué igual, pero por desgracia la reacción de oxidasa no funcionó.

B) **Humanas.**—Hemos elegido entre las vesículas biliares humanas, para hacer las observaciones y sacar conclusiones, aquellas que nos dieron los mejores resultados con las distintas tinciones y que por otra parte nos parecieron completamente normales.

Anotamos en este grupo, en primer lugar, el caso de un niño de 3 años (A. N. 145/47) operado por un tumor abdominal y que murió por colapso durante la intervención. La vesícula se fijó en formalina 10 minutos después de la muerte (véase fig. N.º 4). Otro caso es el de un niño de 8 años (A. N. 89/46. M. Legal) sano, cuya causa de muerte fué un traumatismo. La vesícula se sacó 1 hora después de la muerte y se fijó en formalina al 10%. A pesar de este corto tiempo post-mortal, se observa ya en varias partes, descamación epitelial de las puntas de los pliegues.

Un tercer caso, corresponde a un hombre de 20 años (A. N. 110/46. M. Legal) sano, muerto por un traumatismo cráneo-encefálico. Se extirpó la vesícula biliar, 10 minutos después de la muerte, haciendo la misma fijación; el resultado de las tinciones fué satisfactorio, pero ya, a pesar de tan corto tiempo, en varias partes hay comienzo de la descamación del epitelio superficial de los pliegues, por lo cual nos preguntamos si este comienzo de descamación, no sería la consecuencia de una alteración

mecánica, debido a las manipulaciones, al extraer y abrir la vesícula (véase fig. N.º 1).

Un último caso es el de un hombre de 39 años (A. N. 34/47. M. Legal) también fallecido a consecuencia de un traumatismo cráneo-encefálico, del que hemos obtenido la vesícula a las 24 hrs. después de su muerte. Llama la atención, que a pesar de este tiempo, el epitelio se encontró muy bien conservado y la tinción de oxidasa funcionó perfectamente.

Resumiendo los detalles más importantes, encontramos en el recuento de los **granulocitos**, teñidos con la reacción de oxidasa un **término medio de 15 leucocitos por pliegue** de la mucosa, observando como cifra mínima 5,5 y como máxima 22 (véase fig. N.º 5).

A nuestro parecer, no hay mayores diferencias en el número y distribución de los granulocitos en las distintas regiones de la vesícula, a nivel de la mucosa. En las demás capas son muy escasos, encontrándose, por ejemplo, un término medio de 10 granulocitos en un campo microscópico (recuento hecho con aumento mediano como todos los anteriores) y tomando en cuenta solamente los granulocitos fuera de los vasos sanguíneos. En la capa muscular los granulocitos son más escasos que en las restantes. En aquellos casos, en que la autolisis ya compromete las puntas de los pliegues de la mucosa, no se tiñen los granulocitos con la oxidasa (véase fig. N.º 6) por lo cual no pueden tomarse en cuenta con fines de recuento y en tales ocasiones solamente es posible contarlos en el resto de la pared.

En nuestro estudio hemos observado que los **eosinófilos** se encuentran en cantidad muy escasa a diferencia de otros órganos, como por ejemplo el tubo digestivo.

Los **linfocitos** de la misma manera, los observamos en forma muy aislada.

Folículos linfáticos en la túnica propia, a diferencia de lo que vimos en el material de animales, son sumamente escasos.

En el grupo de los casos normales, no hemos encontrado **granulocitos emigrantes** en el epitelio, lo que no excluye que este fenómeno sea normal en forma muy aislada. Tal emigración de granulocitos, la observamos en un caso de colecistitis crónica como muestra la figura N.º 7.

Vesículas con inflamación aguda.—Buscamos desde un comienzo algún caso de colecistitis aguda pero desgraciadamente no pudimos obtenerla, ya que la colecistitis no se opera tan temprano. Sin embargo, también los casos recidivantes, colecistitis con ataques agudos, pueden ser de mucho interés y de éstos disponemos varios.

Como hallazgo hemos obtenido las **vesículas de 3 casos de peritonitis**, una como complicación de un tumor renal en un niño de 3 años, otra en un hombre de 55 años con peritonitis consecutiva a una gangrena apendicular y el tercero, también en un niño, de 12 años, con peritonitis por séptico piohemia cuyo punto de partida fué una osteomielitis. En estos casos, el proceso inflamatorio se propagó desde el peritoneo a la vesícula biliar en la forma como se ve muy bien en la figura N.º 8, microfotogra-

fía obtenida de la vesícula del niño de 3 años. **La infiltración granulocitaria, alcanzó solamente las capas externas** y en ningún caso llegó hasta la mucosa.

De los **casos de reagudización,** se destaca uno que se refiere a una vesícula de paredes muy delgadas y que obtuvimos en una operación practicada con el diagnóstico clínico de colecistitis crónica, en un hombre de 47 años y en el que la reacción de oxidasa muestra un marcado aumento de los granulocitos especialmente en los pliegues de la mucosa, como lo muestra la figura N.º 9. El recuento practicado dió un término medio de 40 granulocitos por pliegue. En las otras capas los granulocitos se observan también muy numerosos. Si confrontamos esta microfotografía, con la de la figura N.º 5, vemos claramente la gran diferencia entre un proceso de inflamación aguda (reagudizado) y el cuadro fisiológico de los granulocitos en la mucosa y el resto de la pared vesicular.

También hemos estudiado casos de **empiema vesicular,** aunque han sido colecistitis crónicas con reagudización, como es el caso de un hombre de 30 años operado con aquel diagnóstico y donde, como muestra la figura N.º 10, se observa con la reacción de oxidasa, numerosos granulocitos en pleno lumen vesicular. Además se aprecia muy bien la infiltración granulocitaria por debajo del epitelio.

En la vesícula de un anciano de 76 años, muerto por una pielonefritis y en el cual hallamos en la autopsia una colecistitis crónica calculosa, con la reacción de oxidasa hemos podido estudiar muy bien la **emigración de los granulocitos** a través del epitelio para llegar al lumen vesicular (semejante al caso de la figura N.º 7).

Colecistitis crónicas.—Como nuestra intención, no ha sido ocuparnos de los detalles de la colecistitis crónica, por lo demás ya bastante conocidos, elegimos solamente algunos casos en los cuales histológicamente y en especial con la reacción de oxidasa, puede comprobarse muy bien que se trata de cuadros inflamatorios todavía en actividad, en los que a los granulocitos cabe un rol muy importante. Muchos de estos casos, corresponden a los que clínicamente se manifiestan como cólicos hepáticos y que en la intervención quirúrgica presentan vesículas con adherencias (pericolecistitis adhesiva crónica) y paredes muy engrosadas y que al abrirlas se encuentran cálculos, mucosa atrófica y de vez en cuando algunas ulceraciones y cicatrices. La figura N.º 11, muestra el engrosamiento de la pared por proliferación del tejido, causado por el proceso inflamatorio, atrofia de la mucosa y numerosos infiltrados focales de granulocitos en todas las capas, hasta llegar a la formación de pequeños abscesos. Con las tinciones corrientes, encontramos además en estos casos, como es natural, muchos linfocitos y plasmacélulas.

En un caso de una mujer de 47 años, con una colecistitis crónica, observamos dos **conductos de Luschka** pasando hasta la muscular. Pudiera pensarse que por este camino, la inflamación también puede propagarse fácilmente (véase fig. N.º 12).

CONCLUSIONES Y CRITICA

Nuestras intenciones en esta modesta contribución científica han sido, en primer lugar, buscar en un buen número de vesículas biliares humanas, no elegidas, de autopsias de individuos de distintas edades y sexos y de distintas enfermedades, los estados iniciales de la colecistitis.

Para esto nos ha sido indispensable estudiar el cuadro histológico normal de la vesícula biliar, para así poder delimitar bien el terreno de los cuadros patológicos. Tal estudio tropezó con el conocido hecho de que muy pronto después de la muerte se imbibe toda la pared de la vesícula con bilis, imposibilitando, de esta manera, la correcta tinción de los tejidos; por otra parte, después de la muerte, se produce rápidamente una mayor o menor descamación del epitelio de la mucosa. Sin embargo, observando nuestros cortes histológicos, obtenidos de 42 autopsias practicadas desde pocos minutos hasta más o menos 24 hrs. después de la muerte, pudimos ver que en algunos casos, no obstante ser el tiempo post-mortal de varias horas, el epitelio se conservó regularmente y se obtuvieron buenas tinciones. En general la regla es que el epitelio se descama en las puntas de los pliegues de la mucosa y entonces reacciones finas como la de oxidasa no resultan, por lo menos en forma constante. En la parte basal donde el epitelio se conserva más a menudo, la reacción de oxidasa funciona correctamente.

Por estos resultados tan desalentadores, tuvimos que recurrir al material de animales y además pensamos en la posibilidad de conseguir material humano en mejores condiciones. Así sacamos algunas vesículas biliares de individuos recién fallecidos, en algunos casos pocos minutos después de la muerte y las abrimos ampliamente colocándolas luego en los distintos fijadores, de los que preferimos en general la formalina al 10%.

Nuestras intenciones de neutralizar la bilis y de impedir su penetración en las capas profundas, haciendo para esto último un lavado cuidadoso de la mucosa con agua después de haber sacado la bilis, fracasaron por completo.

De los distintos fijadores que usamos, nos han dado los mejores resultados la formalina al 10%, el Müller-Formol y el líquido de Carnoy, pero este último no permite practicar la reacción de oxidasa, por lo cual hemos estado obligados a usar formalina al 10% y Müller-Formol.

Las alteraciones producidas en el epitelio de la mucosa pueden deberse por lo demás, a un factor mecánico dependiente de los procedimientos con el micrótomo o el acto de sacar y abrir la vesícula, Para evitar mayores destrucciones del epitelio de la mucosa, es que hemos incluído gran parte de nuestro material en gelatina.

Desgraciadamente el procedimiento de sacar las vesículas precozmente después de la muerte, sólo pudimos aplicarlo en casos restringidos por las numerosas dificultades y molestias que ésto significa. Más sencillo y seguro nos resultó conseguir material fresco de animales (cerdo, perro y conejo). El resultado obtenido de este último material ha sido bastante satisfactorio.

De los detalles que en estas observaciones nos llamaron la atención, los siguientes nos parecen de importancia: en primer lugar, encontramos por debajo del epitelio en la túnica propia de los pliegues, con mucha frecuencia, grandes **folículos linfáticos** que ensanchaban notablemente los pliegues respectivos.

Los **linfocitos** nunca los vimos en mayor cantidad como se observa por ejemplo en el tubo digestivo a nivel del estroma conjuntival. Tal cuadro difiere de la descripción de la vesícula biliar humana, según la literatura, pues no se mencionan en ella folículos linfáticos, salvo en casos de colecistitis crónica, en los cuales se encuentra siempre mayor o menor cantidad de linfocitos en el tejido y donde como dice HANSER se puede llegar hasta la formación de folículos. Nosotros hemos hallado en un caso de un niño de 7 años, considerado como normal, un folículo linfático en el cuello de la vesícula, situado en la túnica propia por debajo del epitelio de la mucosa. Para saber exactamente si la presencia de los folículos linfáticos en la mucosa vesicular es algo normal, frecuente o raro, o si es una formación patológica, habría que hacer un estudio especial en un mayor material.

Otra diferencia notable con el tubo digestivo, se presenta en el muy escaso número de **eosinófilos** ya que éstos se encuentran aquí en la vesícula, solamente en forma muy aislada en el estroma conjuntival. La túnica propia, en general no muestra la presencia de muchas células de la sangre, con excepción de los casos de franca inflamación aguda o crónica. En este sentido, autores como NOBLE, han tomado como signo seguro de inflamación, la presencia de aún un discreto número de células de la sangre en la túnica propia y demás capas.

El material de biopsias (17 casos) es relativamente escaso, pero no tratamos de analizar más, por habernos dado cuenta que las vesículas biliares que llegan a manos del patólogo, mandadas por la clínica, casi exclusivamente corresponden a casos de colecistitis crónica, con adherencias superficiales, engrosamiento de la pared y muchas veces calculosis y que histológicamente muestran una serie de detalles ya bastante conocidos y bien descritos en la literatura mundial.

Volveremos ahora sobre algunos de nuestros casos, para mostrar ciertos detalles que nos parecen de importancia y que tienen relación con el tema.

Como no se operan las vesículas biliares en las primeras fases agudas, puede contarse solamente con hallazgos casuales o casos reagudizados. Excepcionalmente nos llegó una vesícula de un hombre de 47 años, con pared delgada, de aspecto normal, pero presentando microscópicamente residuos de antiguas inflamaciones en forma de infiltrados linfocitarios y plasmacelulares especialmente en la túnica propia.

Nos llamó la atención, que fuera de la falta de datos exactos sobre la presencia de linfocitos y su posible rol fisiológico, no pudimos encontrar tampoco en ninguna parte de la literatura mundial, observaciones precisas sobre los granulocitos, su cantidad y distribución en estados normales y patológicos en la pared de la vesícula. Por suerte nuestras investigaciones, a pesar de las dificultades ya mencionadas, especialmente en mate-

rial de autopsia, nos han dado un resultado satisfactorio y original.

Ya hemos dicho que tuvimos que recurrir a vesículas biliares de animales, para tener la seguridad de obtener un material normal y de comparación, aplicando después nuestros conocimientos, así adquiridos, a los casos humanos frescos y bien conservados en estado normal y patológico.

No está demás agregar que hay que tener mucho cuidado con lo que se refiere al material normal, es decir, libre de cualquier inflamación y sobre lo cual insiste también HANSER en su contribución en el Manual de HENKE-LUBARSCH. Esto es tanto más complicado, cuanto que pueden existir casos con residuos de anteriores inflamaciones, apenas visibles.

Desde la clásicas observaciones de COHNHEIM en las inflamaciones, especialmente en su fase aguda, se conoce la emigración de los granulocitos y el más fino indicador para estudiar este fenómeno, es la reacción de exidasa que nos permite hacer hasta su recuento. De esta manera podemos delimitar mejor los cuadros de inflamación en sus comienzos del estado fisiológico de los tejidos.

Si resumimos el resultado de nuestras observaciones, podemos decir, que encontramos cierta constancia en la distribución y frecuencia de los granulocitos en la pared de la vesícula biliar, contando estos corpúsculos, en primer lugar en la túnica propia fuera de los vasos. Este recuento dió un **término medio de 15 granulocitos por pliegue** de la mucosa, examinando siempre la vesícula en tres distintos lugares es decir fondo, cuerpo, y cuello. En el tejido conjuntivo perivascular, entre la muscular y en la subserosa también se encuentran, pero son mucho menos numerosos.

Está demás decir, que la reacción de oxidasa es hasta cierto punto caprichosa, por lo cual aún en material fresco bien conservado, algunas veces no funciona. Por eso, tuvimos que reunir un buen número de casos y fijarnos especialmente en material de animales, para tener la posibilidad de comparación.

En cuanto, ahora, a su aumento en la inflamación, como ya dijimos, no tuvimos la suerte de descubrir las primeras fases de la colecistitis, pero varios casos de inflamación crónica reagudizada, nos proporcionaron cuadros bastantes convincentes, en los cuales hemos contado un aumento hasta de 40 granulocitos por pliegue término medio, encontrándose también un aumento numérico correspondiente en las demás capas. En los cortes microscópicos los pliegues aparecen casi negros, por estar repletos de granulocitos.

Estudiamos también el fenómeno de la **emigración de los granulocitos** a través del epitelio de la mucosa. Desgraciadamente en nuestro material, no hemos podido comprobarlo en casos normales sin inflamación, a pesar de que seguramente existe, aún cuando en forma discreta. Lo observamos solamente en casos de inflamación aguda y crónica.

El fenómeno es más acentuado todavía en casos de empiema, en los cuales se acumula el pus dentro del lumen de la vesícula biliar.

El tipo de la inflamación aguda recidivante, tiene algo común con el de la apendicitis en el sentido de una extensión flemonosa a través de todas las capas de la vesícula biliar, pero estamos muy de acuerdo con HANSER que dice, que la infiltración flemonosa purulenta de la pared, no es tan pronunciada como en la apendicitis. Este cuadro se repite también en ciertos casos crónicos recidivantes y como dice también HANSER, los infiltrados polinucleares, en general focales, son más pronunciados que en los casos recientes.

Está demás agregar que en los cuadros crónicos como tales, si el proceso declina, se encuentran más linfocitos y plasmacélulas y al final tejido neoformado hasta con formación de cicatrices.

No nos detendremos en otros fenómenos del proceso inflamatorio crónico, como por ejemplo, atrofia y regeneración del epitelio de la mucosa, hipertrofia de la muscular, etc., por ser bastante conocido.

Tenemos que agregar solamente algunas palabras, sobre un fenómeno algo discutido que guarda ciertas relaciones con la propagación del proceso inflamatorio dentro de las capas de la vesícula: nos referimos a los llamados **conductos de Luschka.** Estos corresponden a especies de divertículos de la mucosa que se extienden a través de la muscular llegando hasta la subserosa. Se comprende fácilmente que en estos pueden penetrar gérmenes y facilitar, de esta manera, la extensión de la inflamación. Así en las inflamaciones agudas y crónicas los encontramos llenos de exudado inflamatorio.

Según los tratados de histología, se encuentran aislados a través de toda la vesícula biliar y especialmente a nivel del fondo. Nosotros no podemos entrar en discusión sobre estas formaciones acerca de las cuales se ha escrito tanto y aún no se ha dicho la última palabra.

En nuestro material de animales no los encontramos, lo que no excluye su existencia, pero tenemos que suponer que no sean frecuentes.

Creemos que se encuentran más a menudo en las colecistitis crónicas, lo que estaría de acuerdo con lo que dice HANSER, que se observa un aumento de ellos en los procesos inflamatorios crónicos, muy explicable por la tendencia proliferativa del tejido.

Aunque la importancia de los conductos de Luschka, en la propagación de la inflamación a través de la pared vesicular es innegable y evidente, no creemos que sea de un valor exclusivo patogenético.

Sobre el mecanismo genético más común de la colecistitis, no nos atrevemos a pronunciarnos. Es bien posible que la infección se produzca tanto por vía biliar como por vía hematógena o linfática, aunque creemos más fácil y más frecuente una infección por vía biliar.

ASCHOFF y BACMEISTER defienden más bien un carácter flemonoso parecido a la apendicitis, que un carácter catarral superficial.

De cierto interés en relación con el mecanismo genético, han sido tres casos de peritonitis. Uno de un adulto de 55 años causado por una gangrena apendicular, otro de un niño de 3 años con peritonitis consecutiva a un tumor renal y el tercero también de un niño, de 12 años, en que la causa fué una séptico-piohemia por osteomielitis. En estos casos, se llegó a una marcada infiltración inflamatoria de las capas serosa y subserosa, en forma flemonosa, pero no alcanzó a propagarse hacia la mucosa de la vesícula. Naturalmente se podría decir que con el tiempo el proceso se habría extendido hasta la mucosa, pero aún no pudiendo excluir esta posibilidad, se ve claramente que la propagación de la inflamación desde fuera no puede ser tan rápida.

Suponemos que en ciertos casos, seguramente no muy frecuentes, podría formarse una colecistitis por este camino, en analogía a ciertos cuadros de apendicitis, como por ejemplo, los propagados de una salpingitis.

Aunque nuestro trabajo, dadas las grandes dificultades técnicas, no se puede considerar más que una modesta contribución a la solución de un problema tan complejo, muestra claramente el camino para futuras investigaciones. Estas tienen que ser en primer lugar experimentales, estudiando en distintos períodos, muy precoces, el cuadro morfológico de la colecistitis en animales, basándose en los principios elaborados por nosotros y los cuales nos parecen indispensables.

También podrían extenderse estas investigaciones, al estudio de la mucosa normal en sus distintas fases funcionales y al final, por este camino, se podría aclarar notablemente el mecanismo patogenético de la colecistitis.

RESUMEN

Tenemos en nuestro trabajo un primer grupo de 42 casos de autopsias, no elegidas, de niños y adultos de distintas edades, muertos por traumatismos o enfermedades, en los que se estudió detenidamente de tres distintos lugares (fondo, cuerpo y cuello) en cortes histológicos de congelación con y sin inclusión en gelatina, la pared de la vesícula biliar, usando la tinción de hematoxilina eosina y especialmente la reacción de oxidasa.

Un segundo grupo, de 17 casos, correspondientes a vesículas biliares extirpadas quirúrgicamente y en los cuales se incluyen colecistitis crónicas, colecistitis recidivantes y empiemas vesiculares.

Como control, se examinaron en la misma forma, las vesículas biliares de un perro, dos cerdos y un conejo.

En varios casos humanos se extirpó la vesícula hasta pocos minutos después de la muerte y se hicieron ensayos con varios fijadores, como formalina al 10%, Müller-Formol, Carnoy y Susa.

Por primera vez se ha podido estudiar con la reacción de oxidasa el número y la distribución normal de los granulocitos por intermedio del recuento. En condiciones normales, los pliegues de la mucosa contienen un término medio de 15 granulocitos, mientras que en la inflamación, casos de reagudización, se

encuentra un término medio de 40 granulocitos por pliegue y en las demás capas se llega hasta una infiltración difusa flemosa, pero no tan acentuada como en la apendicitis.

En los casos de colecistitis crónica reagudizada, al lado de los infiltrados linfocitarios y plasmacelulares, se encuentran muchas veces grandes focos de polinucleares.

En tres casos de peritonitis, originadas en otros órganos, la inflamación se propagó solamente hasta las capas externas de la vesícula biliar.

Los conductos de Luschka, en los casos humanos, se encuentran solamente raras veces, sin distribución topográfica y son más frecuentes en los casos de inflamación crónica.

Normalmente en las distintas capas y en especial en la túnica propia de la vesícula, se encuentran muy aislados linfocitos y son raros los eosinófilos a diferencia del tubo digestivo.

SUMMARY

The wall of the gall-bladder was studied in a group of 42 cases of not selected necropsies of children and adults of different ages, dead due to traumatisms or illness. The material obtained by freezing with and without embedding in gelatine was observed using Hematoxylin-eosin stain and the oxidase reaction.

In a second group of 17 cases the gall-bladders were obtained by cholecystectomy due to chronic cholecystitis, recurring cholecystitis and empyema.

As a control, in the same way, the gall-bladders of a dog, two pigs and a rabbit were examined.

In the human cases very frequently the gall-bladders were abscided a few minutes after death and tests were carried out with various fixations such as formalin (10%), formol-Mueller fluid, Carnoy and Susa.

For the first time it has been possible to study with the oxidase-reaction the number and normal distribution of granulocytes. In normal conditions the folds of the mucosa contain an average of 15 granulocytes, while in cases of inflammation an average of 40 granulocytes per plica is found. In the other layers (of the wall of the gall-bladder) it was possible to find a diffuse phlegmonous infiltration but not so severe as in the appendicitis.

In acute relapse of chronic cholecystitis next to lymphocytic and plasma-cells infiltrations we frequently found large foci of polimorphonuclear cells.

In 3 cases of peritonitis originated in other organs, the inflammation only extended to the outer layers of the wall of the gall-bladder.

The Luschka's ducts, in the human cases, are found in very few cases, without a topographical distribution and are more frequent in cases of chronic inflammation.

In the different layers and specially in the corium of the gall-bladder we normally found isolated lymphocytes but eosinophiles were seldom found.

BIBLIOGRAFIA

ASCHOFF, L.—Der appendicitische Anfall.
Pathol. u. Klinik in Einzeldarstellungen I.
J. Springer, Berlin u. Wien, 1930.

ASCHOFF y BACMEISTER.—Die Cholelithiasis. (Monographie).
G. Fischer, Jena 1909.
Cit. según HANSER.

BIEL, F.—La participación de las tonsilas palatinas y faríngea en las enfermedades infecciosas.
Bol. Soc. Biol. Concepción (Chile), 19, 47, 1944.

BURDACH, R.—Contribución al estudio anátomo-patológico de la gastritis crónica.
Bol. Soc. Biol. Concepción (Chile), 20, 21, 1945.

ESPINOZA, J.—Colecistopatías, frecuencia y morfología.
Arch. Chil. Morfol. 6, 190, 1946.

FERNANDEZ, R.—Contribución al estudio anátomo-patológico de la duodenitis y de la úlcera duodenal.
Bol. Soc. Biol. Concepción (Chile), 21, 3, 1946.

GRAEFF, S.—Untersuchungen über das Verhalten der Leukozyten im Glomerulusgebiet bei der akuten Glomerulonefritis.
Deut. Med. Wochenschr. 1916. N.º 36.

HANSER, R.—Gallenblase u. Gallenwege.
En: **Henke-Lubarsch:** Handb. d. spez. pathol. Anat. u. Histol. V/2, 748. J. Springer, Berlin 1929.

MAXIMOW, A. y BLOOM, W.—Tratado de histología.
Edit. Labor S. A. Argentina, 1944.

NOBLE, F.—The relation of hepatitis to cholecystitis.
Am. Journ. Pathol. 9, 473, 1933.

PFUHL, W.—Die Gallenblase und die extrahepatischen Gallengänge.
En: **W. v. Möllendorff:** Handb. d. mikrosk. Anatomie des Menschen V/2. J. Springer, Berlin 1932.

FIG. 1.

Mi. 597. ♂ 20 años. M. L. 110/46.

Traumatismo craneano.

Vesícula biliar normal. Epitelio de la mucosa en comienzo de descamación.

Fijación: Formalina 10%. 10 mint. post m.

Tinc.: H. Mayer-Eosina.

Aum.: 110 x.

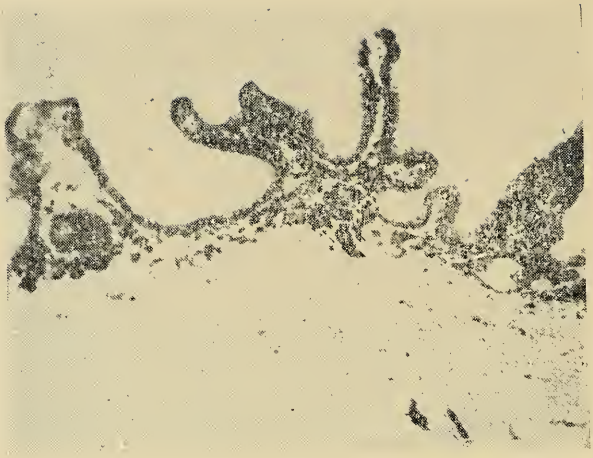

FIG. 2.

Mi. 594.
Vesícula biliar de un perro.
Mucosa mostrando la distribución fisiológica normal de los granulocitos.
Fijación: Müller-Formol.
Tinc.: Oxidasa-Carmín.
Aum.: 60 x.

FIG. 3.

Mi. 593.
Vesícula biliar de un perro.
Mucosa normal con un folículo linfático.
Fijación: Carnoy.
Tinc.: H. Ehrlich-Eosina.
Aum.: 71 x.

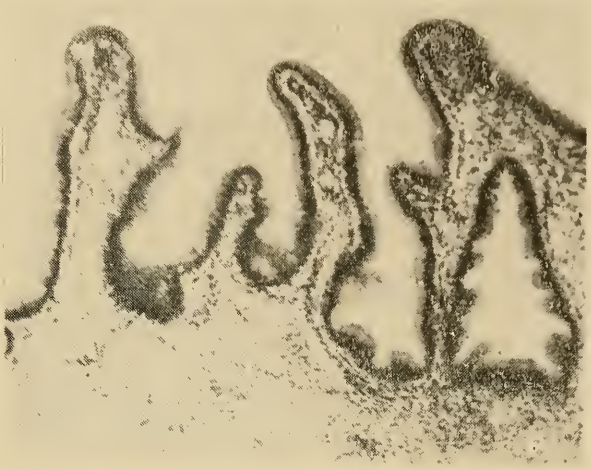

FIG. 4.

Mi. 595. ♂ 3 años. A. N. 145/47.
Vesícula biliar humana. Mucosa normal.
Fijación: Formalina 10%. 1 hora post m.
Tinc.: H. Mayer-Eosina.
Aum. 63 x.

FIG. 5.

Mi. 607. ♂ 3 años. A. N. 145/47.
Distribución y cantidad normal de los granulocitos en la mucosa.
Fijación: Formalina 10%. 1 hora post m.
Tinc.: Oxidasa-Carmín.
Aum.: 80 x.

FIG. 6.

Mi. 603. ♂ 7 años. M. L. 89/46.

Mucosa de la vesícula biliar presentando la influencia post mortal de la bilis (descamación del epitelio, mala tinción, reacción de oxidasa negativa en el vértice de los pliegues).

Fijación: Formalina 10%. 1 hora post m.

Tinc.: Oxidasa-Carmín.

Aum.: 90 x.

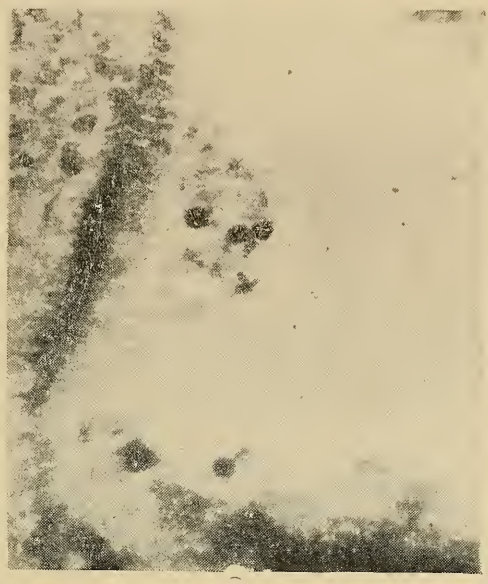

FIG. 7.

Mi. 605. ♂ 76 años. A. N. 529/46.
Colecistitis crónica calculosa. Granulocitos emigrados a través de la mucosa hacia el lumen.
Fijacón: Formalina 10%. 2 horas 40 mint. post m.
Tinc.: Oxidasa-Carmín.
Aum.: 320 x.

FIG. 8.

Mi. 596. ♂ 3 años. A. N. 145/47.
Vesícula biliar con distribución normal de los granulocitos en la mucosa y muscular, pero intensa infiltración flemonosa leucocitaria de las capas externas por peritonitis.
Fijación: Formalina 10%. 1 hora post m.
Tinc.: Oxidasa-Carmín.
Aum.: 37 x.

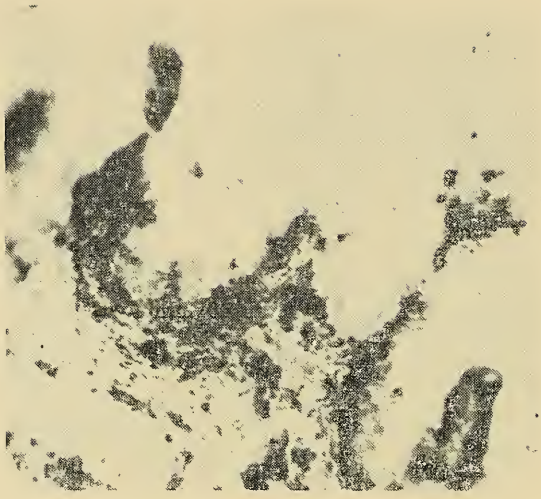

FIG. 9.

Mi. 602. ♂ 57 años. I. N. 57/47.
(Material de operación).
Colecistitis crónica reagudizada. Intensa infiltración polinuclear, especialmente de los pliegues de la mucosa.
Fijación: Formalina 10%.
Tinc.: Oxidasa-Carmín.
Aum.: 90 x.

FIG. 10.

Mi. 604. ♂ 30 años.
(Material de operación).
Colecistitis crónica calculosa con empiema.
Granulocitos en el lumen y en la mucosa; atrofia del epitelio.
Fijación: Formalina 10%.
Tinc.: Oxidasa-Carmín.
Aum.: 90 x.

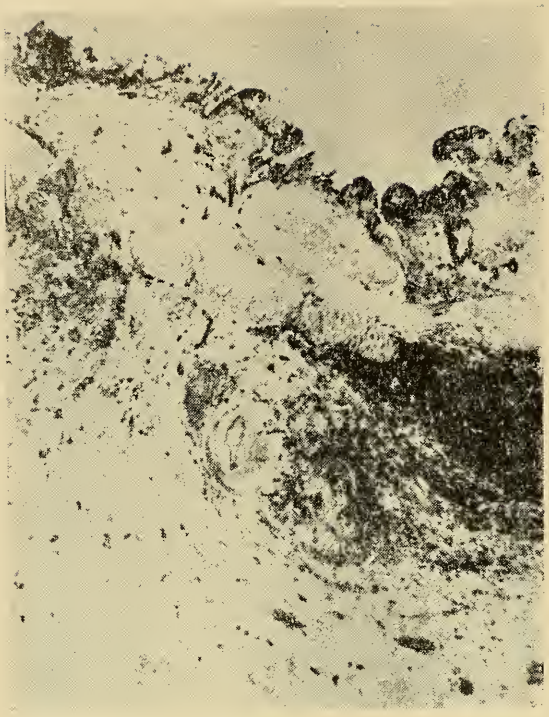

FIG. 11.

Mi. 601. ♂ 47 años.
(Material de operación).
Colecistitis crónica recidivante. Infiltración polinuclear difusa de la mucosa y en el resto de la pared en forma de grandes focos.
Fijación: Formalina 10%.
Tinc.: Oxidasa-Carmín.
Aum.: 20 x.

FIG. 12.

Mi. 600. ♀ 47 años.
(Material de operación).
Colecistitis crónica. Atrofia de la mucosa, conductos de Luschka penetrando en la muscular, infiltrados inflamatorios crónicos y proliferación del tejido.
Fijación: Formalina 10%.
Tinc.: H. Mayer-Eosina.
Aum.: 20 x.