

## «LESIONES ANATOMOPATOLOGICAS DEL HIGADO DEL RATON ALBINO EN LA FASCIOLOSIS EXPERIMENTAL»

Por Javier Espinosa Alvarez,

### INTRODUCCION

En Medicina Veterinaria existe un proceso parasitario dentro de la patología hepática, que afecta principalmente a los rumiantes como consecuencia de la infestación con el parásito *Fasciola hepatica*, provocando la enfermedad denominada fasciolosis, considerada por la mayor parte de los autores, por nosotros consultados, como una cirrosis.

Considerando que las cirrosis hepáticas constituyen actualmente uno de los procesos más conflictivos dentro de la patología del hígado, el pretender dar una definición concreta de las mismas, nos induciría a graves errores, por otra parte no nos han satisfecho las definiciones dadas por los autores clásicos, de ahí que en la actualidad se describa a estos procesos desde el punto de vista etiológico, patogénico anatomico-patológico y clínico.

PONS, POPPER y SCHAFFNER, conceptúan la cirrosis como un síndrome que debe reunir las siguientes condiciones:

- a) Que el proceso afecte a todas las partes del hígado, si bien no necesariamente a cada lobulillo.
- b) Que haya fenómenos degenerativos celulares y necrosis.
- c) Que existan bandas de tejido fibroso que unan las venas centrolobulares con los espacios porta, desorganizando así la arquitectura lobular del hígado.
- d) Que haya fenómenos de regeneración e hiperplasia celular con formación de seudolóbulos.

---

Director de la tesis: Prof. Dr. Alfredo Escudero Díez.  
An. Fac. Vet. León, 1977, 23, 185-191.

Por todo ello vemos, que muchas de las alteraciones hepáticas que hasta ahora se han considerado como de cirrosis y, cuya única alteración histopatológica es el de una hiperplasia conjuntiva, se consideren en estos momentos como fibrosis.

Esto es precisamente lo que creemos ocurre con la fasciolosis, por lo que hemos orientado nuestro trabajo en el sentido de dar luz al problema.

## REVISION

Muchos han sido los autores que se han dedicado al estudio de la fasciolosis tanto en animales infestados naturalmente, como en infestaciones experimentales. Entre los primeros citamos por su importancia a LEINATI, SUPPERER, ASHIZAWA, PALLASKE, ROSS y cols, BLODD y HENDERSON, JOEST, BORCHERT, LOUVEAU, RAJKO, DARGIE y cols, GALLEGOS, etc. Estos autores consideran que hay una fase aguda y otra crónica.

En la fase aguda distinguen un primer período, como consecuencia de la invasión del parásito juvenil, el cual atraviesa la cápsula hepática produciendo soluciones de continuidad y zonas de necrosis, y un segundo período que corresponde a la migración del parásito juvenil a través del parénquima hepático hasta alcanzar el canalículo biliar, caracterizada esta fase por la gran destrucción del parénquima hepático, necrosis, hemorragias, inflamación aguda e hiperplasia de colangiolas.

Consideran la fase crónica cuando los parásitos han alcanzado los canales biliares extrahepáticos y que se caracteriza por una reducción de las zonas de necrosis, así como por la sustitución de éstas por un tejido de granulación con proliferación en abundancia de tejido conjuntivo inter e intralobulillar, aseverando casi todos los autores que el proceso termina estableciéndose una cirrosis.

Sin embargo, ha sido a través de la infestación experimental de la enfermedad tanto en grandes como en pequeños animales, donde se ha adquirido mayor vagaje de conocimientos, por permitir seguir el proceso desde su inicio hasta el final.

Destacan en este sentido los trabajos de BITAKARAMIRE y BWANGANOL, junto con ROSS, TODD y DOW que trabajaron en bovinos; TSVETAeva y GUMEN'SCHIKOVA en ovinos; ASHIZAWA y cols en porcinos; NANSEN y cols. en équidos y PRESIDENTE y cols. en cérvidos; comprobando que existe una fase aguda como consecuencia de las lesiones traumáticas del parénquima provocado por la migración del parásito y que se traduce por la presencia de hemorragias en los tractos migratorios, infiltración celular, necrosis, trombosis e inflamación. Esta fase aguda evoluciona posteriormente hacia la cronicidad caracterizándose por colangiitis catarral, hepatitis intersticial crónica y posteriormente una cirrosis portal y parenquimatosa. En el ganado bovino hay además calcificación distrófica de los conductos biliares extralobulillares.

Entre las investigaciones con pequeños animales destacan las de DAWES, HUGHES, URQUHART, KRUSTEV y POLJAKOVA-KRUSTEVA, KENDALL, THORPE, y LANG entre otros, trabajando con conejos, ratas y ratones. Describen la enfermedad desde la 2.<sup>a</sup> semana de infestación en la que observan «pistas hemorrágicas necróticas» producidas por el tránsito de los parásitos juveniles, en las que existen restos de hepatocitos, linfocitos, polimorfonucleares y hematíes; a partir de la 6.<sup>a</sup> semana esta inflamación aguda se va resolviendo, dando lugar según los autores, a un proceso de cirrosis nodular causada por reconstrucción de las vías de migración, colangiitis crónica, infartos, hiperplasia del tejido conectivo en los tractos portales y tejido de granulación rodeando a las zonas destruidas.

## MATERIAL Y METODOS

Nuestro trabajo ha consistido en la infestación experimental por vía oral con metacercarias de *F. hepatica* en ratones albinos (*Mus musculus*), pertenecientes a la cepa Swiss, machos y hembras entre 6 meses y un año de edad y un peso entre los 25 y 37 gramos. El número de ratones empleado fue de 236 divididos en varios lotes, con un total de siete experiencias. Se les suministró entre 4 y 7 metacercarias por cada ratón en una única infestación y el sacrificio se realizó a partir del tercer día post-infestación hasta el día 350 con diferentes intervalos. Realizada la necropsia parcial, las piezas destinadas a un posterior estudio microscópico eran fijadas, posteriormente incluidas en parafinas y una vez realizados los cortes fueron teñidos con diferentes técnicas.

## RESULTADOS

Las primeras lesiones fueron halladas a los 11 días postinfestación. Los animales necropsiados en este período presentaban ligera esplenomegalia, la superficie del hígado estaba sembrada por estriás blanquecinas, especialmente el lóbulo izquierdo y que fueron interpretados como tractos migratorios.

Microscópicamente se observaron soluciones de continuidad de la cápsula, así como el trayecto del parásito juvenil a través del parénquima hepático caracterizado por la gran destrucción de la estructura hepática que sería substituida por un acúmulo de células inflamatorias. Posteriormente, el parásito se localizaba en posición subcapsular originando las lagunas hemáticas, constituidas por una porción central formadas por restos celulares y células inflamatorias, exteriormente rodeadas de una estrecha franja de células mononucleares (polimorfonucleares neutrófilos, linfocitos y algún eosinófilo). El parénquima hepático que rodeaba a estas lagunas no presentaba alteraciones celulares, solamente picnosis nuclear. El parénquima hepático no relacionado con las lagunas hemáticas aparecía con infiltrados difusos de células redondas.

Los campos periportales próximos a las lagunas hemáticas ofrecían una congestión de las ramas portales así como colangiitis.

A medida que avanzaba el periodo de infestación, las principales alteraciones fueron encontradas a nivel de la capa reaccional de la laguna hemática que se hacía más espesa y con mayor cantidad de eosinófilos. A veces, en el interior de estas lagunas se observaron parásitos juveniles. El parénquima hepático relacionado con las lagunas ofrecía el cuadro de una degeneración hidrópica; los hepatocitos presentaban un citoplasma claro, vacuolizado, el núcleo atrófico, pienótico y excentrico (células en panal de miel, balonización).

En cuanto a las áreas portales que en un principio sólo sufrían una pericolangitis, aparecían con una clara hipertrofia ductal e hiperplasia glandular con una intensa reacción inflamatoria; este cuadro sugería la localización de los parásitos en el interior de los conductos biliares extralobulillares. En estas áreas portales se observó ya una discreta hiperplasia de fibras colágenas alrededor de las estructuras canaliculares.

El proceso inflamatorio no se limitaba solamente a los espacios portales sino que se infiltraba a través del conjuntivo perilobulillar delimitando más o menos claramente lobulillos hepáticos.

A medida que transcurría el periodo de infestación se observó una evolución de las lagunas hemáticas, el exudado sanguíneo de la zona central era reemplazado por un tejido fibroblástico joven que en determinadas circunstancias se rodeaba de células gigantes multinucleadas, semejantes a las de cuerpo extraño. En el parénquima hepático relacionado con las lagunas, se observaron distintas lesiones en relación con los daños sufridos, tales como congestión pasiva del sistema portal que se traducía por trastornos regresivos de los hepatocitos como degeneración eosinófila, posteriormente degeneración hidrópica, atrofia y necrosis incipientes. El tejido hepático no relacionado con las lagunas, solamente ofrecía una hiperplasia de células estrelladas, abundancia de células inflamatorias, células binucleadas y moderada cantidad de figuras de mitosis.

Los campos periportales se rodeaban de abundantes fibras argirófilas, al igual que las porciones externas de las lagunas hemáticas en vías de organización.

En etapas posteriores (30 días post-infestación), a la inspección necrótica de los animales sacrificados se observó: abundante ascitis serohemorrágica, ictericia en todos los órganos, esplenomegalia; el hígado mostraba la superficie sembrada de numerosos nódulos amarillentos del tamaño de un grano de maíz y aún mayores; eran masas fibrinosas y zonas de necrosis; la vesícula biliar y el conducto colédoco aparecían normales, mientras que el conducto hepático estaba fuertemente dilatado albergando, parásitos adultos en su interior.

Las lagunas hemáticas seguían su evolución con reabsorción total del exudado que era reemplazado por un tejido de granulación joven, que a veces

incluía focos de calcificación distrófica multicéntrica. Estas estructuras se rodeaban de abundantes fibras colágenas que en ocasiones se extendían a través del parénquima hepático aparentemente sano dando el aspecto de seudolóbulos en los que a veces aparecía la vena centrolobulillar desplazada. Estos seudolóbulos, no eran debidos a un proceso regenerativo, como ocurre en las cirrosis sino que el parásito en su migración destruía parcialmente lobulillos, y que durante el proceso reparativo daba la falsa impresión de seudolóbulos regenerativos, cuando en realidad se trataba de zonas aparentemente sanas de parénquima que no han sido dañados por los efectos del parásito.

Los lóbulos o zonas del hígado que durante la necropsia no se objetivaron lesiones macroscópicas, microscópicamente ofrecían un cuadro de hepatitis intersticial difusa con los sinusoides hepáticos dilatados y una gran reacción de células estrelladas. Los espacios portales aparecían con evidentes signos de esclerosis cuyas fibras conjuntivas se extendían entre el conjuntivo perilobulillar originando fibrosis septal.

A partir de los 100 días post-infestación los ratones mejoraron y solamente se observó el conducto hepático dilatado con parásitos adultos en su interior. Microscópicamente el conducto estaba hipertrófico, con un epitelio con abundantes soluciones de continuidad y una intensa hiperplasia glandular a la que se asociaba una gran reacción inflamatoria.

A partir de estos momentos las fibras conjuntivas hiperplásicas observadas en períodos anteriores de infestación, eran reabsorbidas lentamente, permaneciendo solamente en los espacios porta e insinuándose entre el tejido perilobulillar, claro exponente de ser estas estructuras las últimas en soportar la acción expliadora del parásito.

## DISCUSIÓN

Nuestro trabajo coincide en general con los autores que han trabajado en el tema tanto en su forma natural como experimental si bien existen algunas diferencias respecto a los primeros y a los segundos. Estamos de acuerdo con JOEST y otros autores en considerar que en la fasciolosis experimental del ratón albino se da una fase aguda y otra crónica y que en la fase aguda hay un periodo parenquimatoso y otro de las vías biliares. Estamos también de acuerdo con GRESHAM y JENNINGS, SUPPERER, JUBB y KENNEDY, entre otros, en la predilección de los parásitos por el lóbulo izquierdo y que una vez penetrados, forman una laguna hemática con la típica estructura y evolución que hemos señalado. Un hecho que nosotros hemos encontrado y que ninguno de los autores consultados señala, es la existencia de zonas de calcificación distrófica multicéntrica, tanto en las lagunas como en la pared de los colangiolas.

Ateniéndonos a los resultados obtenidos en nuestras experiencias, no podemos estar de acuerdo, en principio, con aquellos autores que consideran el periodo final de la fasciolosis como una cirrosis, sea del tipo que sea, como

URQUHART, LEINATI, NIEBERLE y CORNIS, SHINAI, Ross y cols, entre otros, ya que hemos advertido la transformación del tejido cicatricial de las lagunas hemáticas por un tejido hepático normalmente estructurado y, que ya LAPAGE, BLOOD y HENDERSON, DARGIE y cols, y sobre todo POPPER, señalan la gran capacidad que tiene el hepatocito para responder ante determinados estímulos que van desde una gran actividad mitótica, restableciendo el número de células en muy pocos días hasta que el tejido fibroso neoformado y que rellena los espacios destruidos es eliminado por el organismo, siendo este uno de los argumentos más fuertes en favor de los mecanismos morfostáticos y por ello el del concepto dinámico de las fibrosis hepáticas.

Bien es verdad que en condiciones normales naturales en las que suelen existir infestaciones masivas y a veces reinfecciones, conducen a alterar el equilibrio parénquima /estroma del hígado con la consiguiente instauración de un cuadro fibrótico, pero no cirrótico, puesto que la mayoría de los autores coinciden en la normalidad de las células hepáticas una vez pasada la fase aguda de la enfermedad.

Finalmente estamos de acuerdo en general, con casi todos los autores en señalar que los parásitos alcanzan los conductos biliares extrahepáticos el día 34, si bien algunos como LAGRANGE y KEMELETI, dicen que lo pueden hacer a partir del día 25.

## CONCLUSIONES

1.<sup>a</sup> La fasciolosis experimental en ratones albinos cursa, desde el punto de vista anatomo-patológico, con un período agudo y otro crónico, pudiéndose distinguir dentro del primero una fase parenquimatosa y otra biliar.

2.<sup>a</sup> Las lesiones de la fase parenquimatosa del período agudo se manifiestan por una necrosis liquefactiva del parénquima hepático directamente afectado durante la migración larvaria, que da lugar a la formación de lagunas hemáticas que posteriormente se rodean de un halo inflamatorio con abundantes eosinófilos. El parénquima hepático no directamente afectado por la acción expoliadora de la larva, ofrece lesiones que van desde la balonización celular hasta la necrosis isquémica. En porciones más alejadas hepatitis intersticial difusa.

3.<sup>a</sup> Las lagunas hemáticas previa reabsorción de los restos celulares, tienden a la cicatrización, y en los períodos finales de la fase aguda tras la regeneración celular con reabsorción de elementos fibrilares, a la «restitución ad integrum» del parénquima hepático. Sin embargo, se instaura una fibrosis que provoca en aquellos animales que han recibido una infestación más severa que provoca un desequilibrio parénquima /estroma con pérdida de los elementos morfostáticos.

4.<sup>a</sup> La fase biliar del período agudo, está caracterizada por procesos inflamatorios de las áreas portales que frecuentemente se extienden por el

conjuntivo perilobular. Posteriormente, colangiitis con hipertrofia canalicular, hipertrofia epitelial e hiperplasia glandular. Incidentalmente, focos de calcificación distrófica multicéntrica en la pared de los conductos biliares.

5.<sup>a</sup> La fase crónica de la fasciolosis está caracterizada por la hiperplasia de fibras argirófilas en las áreas portales, extendiéndose a través del conjuntivo perilobular (fibrosis parenquimatosa) y en ocasiones penetran entre los hepatocitos (fibrosis septal). Esta última, puede ser complicada por la hiperplasia de fibras conjuntivas a partir de la vena centrolobular.

6.<sup>a</sup> En los períodos finales de la fase crónica se produce una reabsorción de las fibras conjuntivas, quedando circunscritas a las áreas portales. Aquellos animales que han perdido la capacidad de la reabsorción de fibras conjuntivas, persisten tanto la fibrosis septal como parenquimatosa. Sin embargo el cuadro anatomo-patológico es el de una fibrosis, por lo que consideramos prudente descartar el término de cirrosis.

7.<sup>a</sup> A partir del 34 día post-infestación se encuentran los parásitos adultos en el conducto hepático, lo que origina hipertrofia ductal e hiperplasia glandular a las que se asocia un proceso inflamatorio.

## ANATOMOPATHOLOGICAL LESIONS OF THE LIVER OF THE WHITE MOUSE IN THE EXPERIMENTAL FASCIOLIASIS

We have studied lesions of the liver during the experimental infection of albino mice with five to seven infective larvae (metacercaria) of *Fasciola hepatica*.

Lesions corresponding to the acute period are distinguished by areas of liquefactive necrosis that surround themselves an inflammatory halo.

The hepatic parenchyma that is not affected directly presents lesions that go from the cellular «balonización» (Ballonzellen), to the ischemic necrosis.

In the uninvolved areas we can observe, by traumatic action of the larvae, a patch of widespread interstitial hepatitis.

Between the fourteenth ant the sixteenth day, lesion of the surrounding areas begin with an inflammatory process that extends to the conjunctive perilobar. Subsequently, there are canalicular hypertrophy and glandular hyperplasia.

In the chronic phase of the process, septal fibrosis and parenchymatous are produced in the surrounding areas as much as in the centrale hepatic vein.

Given the special characteristics of the fascioliasis lesions of the liver, we believe that the final area can be a hepatic fibrosis by what we consider prudent to eliminate the term of cirrosis.