

MICROSCOPIA DE LUZ Y ELECTRONICA, DE INCLUSIONES LIPIDICAS LEUCOCITARIAS, EN UN CASO DE HIPERTRIGLICERIDEMIA CON TRASTORNOS TROFICOS

Américo Negrette y Jesús Mosquera*

RESUMEN

Se estudiaron, mediante microscopía de luz y electrónica, leucocitos de sangre periférica de una paciente con altos niveles plasmáticos de triglicéridos y lipoproteínas. La alteración morfológica, al microscopio de luz, consistió en vacuolas citoplasmáticas de moderada refringencia; las cuales, vistas al microscopio electrónico, estaban representadas por inclusiones lipídicas ("cuerpos franjeados") y vacuolas (cuerpos residuales) conteniendo estructuras hexagonales. Los "cuerpos franjeados" son gotas de grasa de aproximadamente una micra de diámetro, compuestas por bandas alternas de baja y alta densidad electrónica, y que presumiblemente corresponden a triglicéridos. Las formaciones hexagonales contenidas en algunas vacuolas podrían corresponder a fosfolípidos. El aspecto ultraestructural del contenido de ambos tipos de estructuras, si descartamos artefactos de corte, pudiera corresponder a diferente disposición adoptada por complejos hidrolipídicos, en los cuales la parte clara corresponde al agua y la más electrodensa a sustancias lipídicas.

* Sección de Ultraestructura y Biología Celular, Instituto de Investigaciones Clínicas, Apartado Postal 1151, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

- 3- HOLMER E, SODERSTROM G, ANDERSON LO: Effect of heparin on anti-thrombin III depleted plasma. VII Int Cong Trom Haem. London, England, July 1979.
 - 4- JORDAN WM: Pulmonary embolism. *Lancet* II: 1146, 1961.
 - 5- MEADLE TW, BROZOVIC M, CHAKRABARTI R, HOWARTH DJ, NORTH WRS, STIRLING Y: An epidemiological study of the haemostatic and other effects of oral contraceptives. *Brit J Haemat* 34: 353-364, 1976.
 - 6- NEWMAN RL, SIRRIDGE M, SRAUNON R: A study of blood coagulation parameters. *Am J Obstet Gynec* 125: 103-114, 1976.
 - 7- SABRA AMA, BONNAR J: Comparable effects of 30 & 50 mcg Oestrogen/progestogen oral contraceptives on blood clotting and fibrinolysis. VII Int Cong Tromb Haem. London, England, July 1979.
 - 8- WALSH PN: Platelet coagulant activities and hemostasis. *A Hypothesis*. *Blood* 4: 597-605, 1974.
 - 9- WALSH PN, BIGGS R, GAGNETELLI G: Platelet antiheparin activity. I. Assay based on factor Xa inactivation of heparin and antifactor Xa. *Brit J Haemat* 26: 405-410, 1974.
 - 10- WALSH PN, ROGERS PH, MARDER VJ, GAGNETELLI G, ESCOVITZ ES, SHERRY S: The relationship of platelet coagulant activities to venous thrombosis following hip surgery. *Brit J Haemat* 32: 421-437, 1976.
-

INTRODUCCION

Entre las causas de vacuolización leucocitaria se ha hecho referencia a tres tipos de procesos que juegan un papel preponderante: enfermedades infecciosas, agentes tóxicos y alteraciones metabólicas.

Varios autores mencionan la vacuolización del citoplasma de leucocitos de sangre periférica de pacientes con infecciones virales (8, 22, 23) o bacterianas (26, 25). La formación de vacuolas por fagocitosis (28) ha sido descrita en septicemia por meningococos y en endocarditis lenta, así como en leucocitos de leucemia aguda y en granulocitos neutrófilos de leucemia mieloide crónica. Bessis y Thiery (3, 2) describieron mediante estudios al microscopio electrónico, grandes vacuolas leucocitarias en leucemias mieloide y linfoides agudas. Sèman (29) y Freeman (9), estudiando leucemias al microscopio electrónico, describieron vacuolas en el citoplasma de células blásticas.

Otros autores refieren la formación de vacuolas en leucocitos, como consecuencia de la acción de agentes tóxicos (11, 27, 30, 33).

Varios investigadores han encontrado leucocitos vacuolados en afecciones relacionadas con alteraciones del metabolismo lipídico (12, 30, 34, 36). Los linfocitos y monocitos de sangre periférica en la enfermedad de Niemann-Pick, muestran vacuolas citoplasmáticas (14).

Este trabajo tiene por objeto estudiar la vacuolización leucocitaria en una paciente con altos valores sanguíneos de triglicéridos y lipoproteínas, que padece desde su infancia trastornos tróficos en piel y uñas, con el propósito de ver si se encuentran diferencias morfológicas o cuantitativas con otros procesos capaces de producir vacuolización leucocitaria.

MATERIAL Y METODOS

Caso clínico.

Manifestaciones clínicas. Paciente del sexo femenino, de 14 años de edad, que presenta desde su infancia trastornos tróficos en piel (ictiosis), dientes y uñas (Fig. 1). Actualmente presenta linfocitosis relativa (49%).

Concentraciones lipídicas. El estudio de los valores lipídicos sanguíneos se encontró alterado (%): Total de lípidos: 836 mg% (13); fosfolípidos: 219 mg% (7); colesterol total: 187 mg% (15); triglicéridos (por diferencia): 430 mg%; lipoproteínas HDL: 23 mg%; LDL: 169 mg%; VLDL: 49 mg% (%). (Fig. 2).

Tolerancia a la glucosa. La tolerancia a la glucosa fue encontrada normal de acuerdo a los siguientes datos: Basal: 94 mg%; 30 minutos: 122 mg%;



Fig 1.- Trastornos tróficos en uñas, dientes, piel y labios.

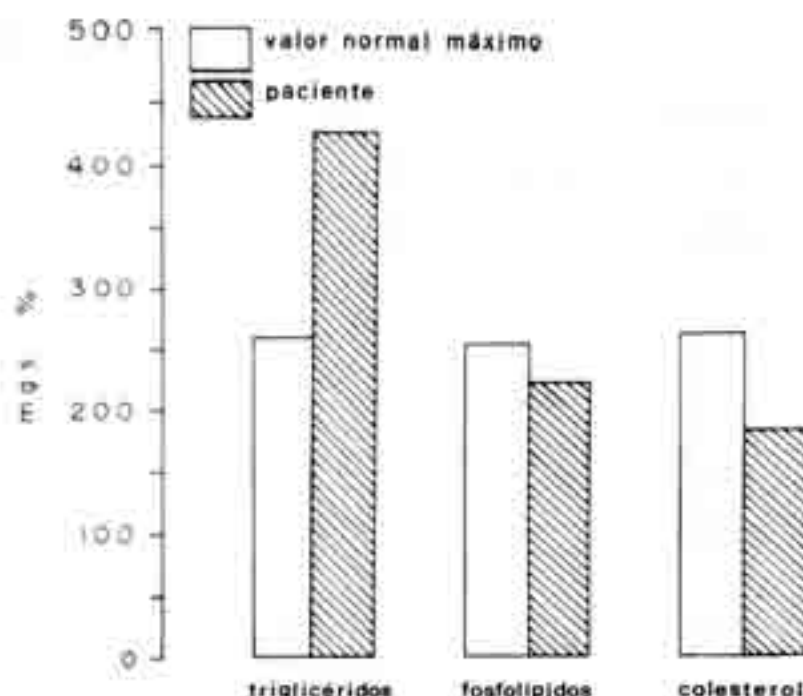


Fig 2.— Tres tipos de lípidos plasmáticos cuantificados en el paciente.

60 minutos: 103 mg%; 90 minutos: 76 mg%; 120 minutos: 49 mg% (24). Se utilizó un gramo de glucosa por kilogramo de peso.

Microscopía de luz. Se realizaron frotis de sangre periférica obtenida mediante punción digital; los cuales fueron fijados durante 15 minutos con metanol y coloreados durante 30 minutos con Giemsa. Para realizar la fórmula leucocitaria y el conteo de vacuolas se utilizó un microscopio Leitz Ortholux (1.000 X). Las vacuolas fueron medidas con un ocular micrométrico Leitz.

Microscopía electrónica. Se utilizó sangre heparinizada, obtenida por punción venosa. El concentrado de leucocitos fue preparado siguiendo la técnica descrita por Sulbarán (32), y fijado en glutaraldehído al 3%. Fue tratado seguidamente con tetraóxido de osmio, deshidratado mediante alcohol etílico a concentraciones crecientes y óxido de propileno, e incluido en araldita. Se realizaron cortes con ultramicrotomo Porter Blum, se colocaron en rejillas de 400 huecos, y se colorearon con acetato de uranilo y citrato de plomo. Fueron observados con microscopios electrónicos Siemens Elmiskop I y JEM 100 B.

RESULTADOS

Microscopía de luz. Se observaron vacuolas claras en un elevado porcentaje de los neutrófilos, eosinófilos y monocitos, y con menor frecuencia en los linfocitos. De las 500 células estudiadas, 261 (52,2%) presentaron vacuolización (Tabla I). De los leucocitos, los linfocitos tienen un 4,6% de vacuolización; mientras que los demás leucocitos presentaron los siguientes porcentajes: segmentados neutrófilos: 40,2; monocitos: 4,6; eosinófilos: 2,8.

TABLE I
CIFRAS LEUCOCITARIAS

Tipos Celulares	Cantidad por Tipo	Leucocitos Vacuolados	vacuolización por Tipo	Porcentaje Leucocitaria
Granulocitos				
Neutrófilos	213	201	94,3 %	42,6 %
Granulocitos Eosinófilos	16	14	87,5 %	3,2 %
Monocitos	25	23	92 %	5 %
Linfocitos	246	23	9,3 %	4,6 %

El tamaño y la frecuencia de las vacuolas, se aprecia en la Fig. 3. El 81% de las vacuolas midieron entre 0,6 y 1,5 micras de diámetro. Hubo un pequeño número de vacuolas que midió menos de 0,6 μ y más de 2,5 μ de diámetro.

Las vacuolas son generalmente circulares y no se tiñen con el Giemsa, por lo que se presentan claras, en contraste con el resto del citoplasma (Fig. 4).

Microscopía electrónica. A nivel de microscopía electrónica encontramos dos tipos principales de distribución lipídica: inclusiones lipídicas que llamamos "cuerpos franjeados" y vacuolas con formaciones hexagonales en su interior. "Cuerpos franjeados" llamamos a las estructuras redondeadas o irregulares compuestas por dos elementos: franjas y bordes. Las franjas son de dos tipos: claras y electrodensas dispuestas de manera alternada. Tienen una longitud variable que depende del tamaño del cuerpo franjeado y un ancho, que es menos variable, dependiendo de su estado evolutivo, pero que plenamente definido, suele tener aproximadamente 75 milimicras. El borde suele ser mal delimitado, irregular, de difícil coloración y fijación,

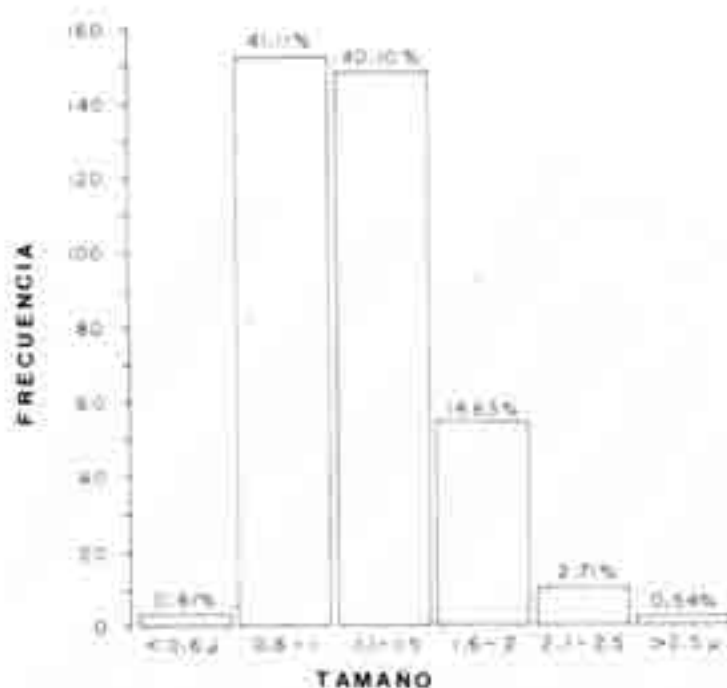


Fig 3.— Frecuencia de los diferentes tamaños de las vacuolas leucocitarias en sangre periférica del paciente.

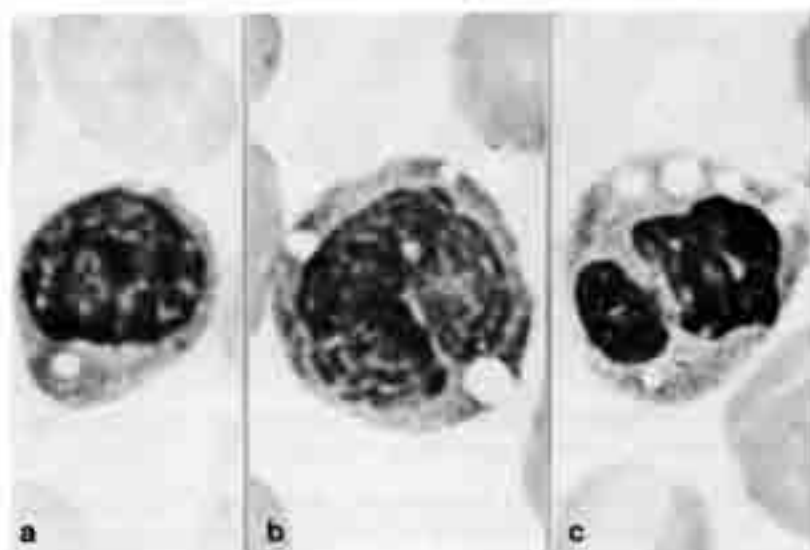


Fig 4.— Tres tipos de células vacuoladas en sangre periférica: a) Linfocito. b) Monocito. c) Granulocito neutrófilo.

que pareciera determinado por el empuje de la inclusión en el citoplasma. No se observó membrana limitante (Figs. 5 y 6).

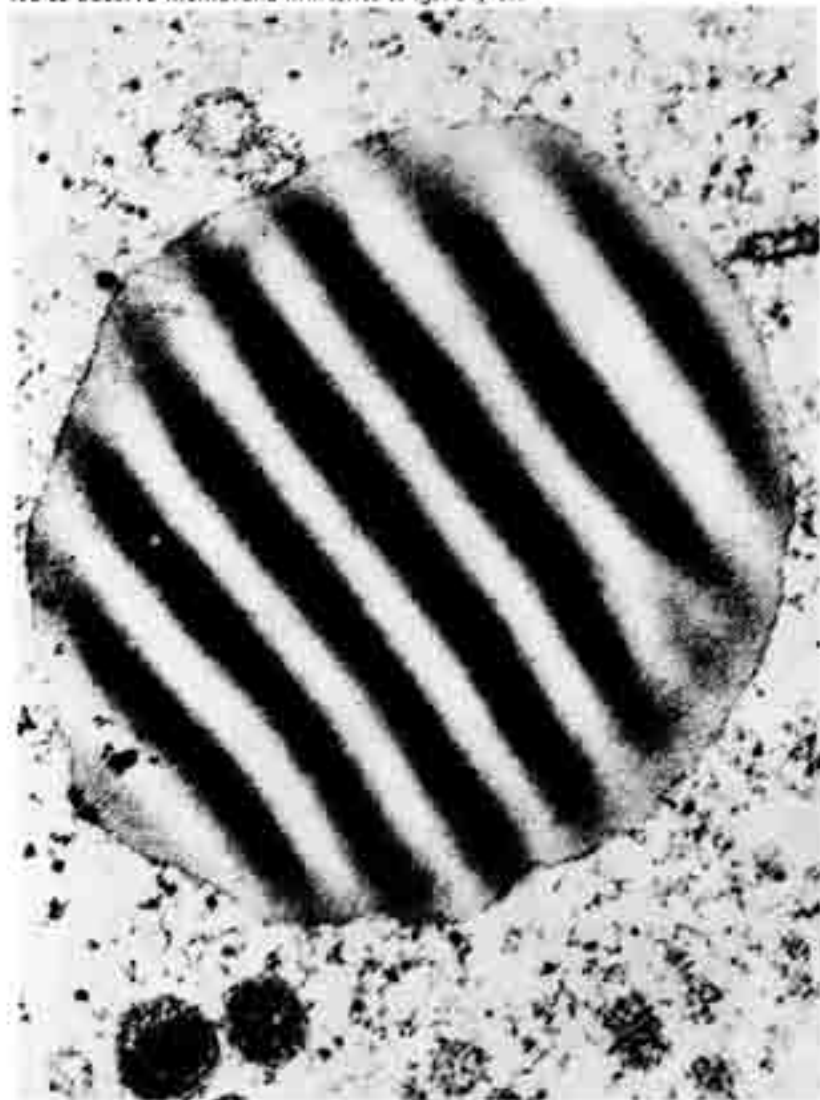


Fig 5.— Cuerpo franjeado citoplasmático, mostrando bandas claras y electrodensas alternas, paralelas y rectilíneas. 105.000 X.

El diámetro promedio de estos cuerpos fué de 1.16μ ; correspondiendo 1.40μ y 0.92μ a los diámetros mayor y menor, respectivamente. Es posible encontrar diferentes variaciones de los cuerpos franjeados. Mientras se observan varios plenamente constituidos, con un franco contraste entre bandas claras y electrodensas (Fig. 5), algunos apenas tienen esbozadas

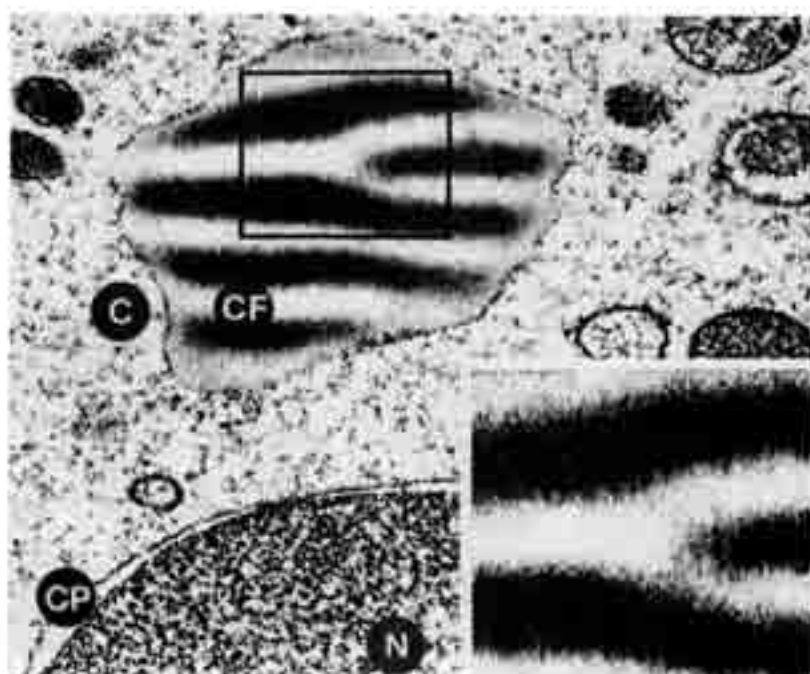


Fig 6.— Granulocito neutrófilo mostrando un cuerpo franjeado (CF) en el citoplasma (C); cisterna perinuclear (CP); núcleo (N). 60.000 X. En el ángulo inferior derecho, detalle del cuerpo franjeado. 110.000 X.

franjas escasamente electrodensas (Fig. 7). La frecuencia conque estas estructuras se encontraron en los leucocitos, varió de 1 a 3 por célula con inclusiones lipídicas. Pueden ser vistas cerca del borde leucocitario, o en la zona media del citoplasma; pero raramente se observaron en la vecindad del núcleo. Su relación con otras estructuras no tiene ningún patrón.

El otro tipo de estructura está representado por vacuolas redondeadas (cuerpos residuales), que tienen un tamaño aproximado de 400 milimicras, y que contienen formaciones hexagonales presumiblemente fosfolípidos (Fig. 8). Las zonas claras hexagonales que corresponden a cilindros con agua del complejo hidrolipídico, tienen un diámetro de 14 milimicras, y las bandas delgadas electrodensas, tienen un grosor de 7.75 milimicras aproximadamente.

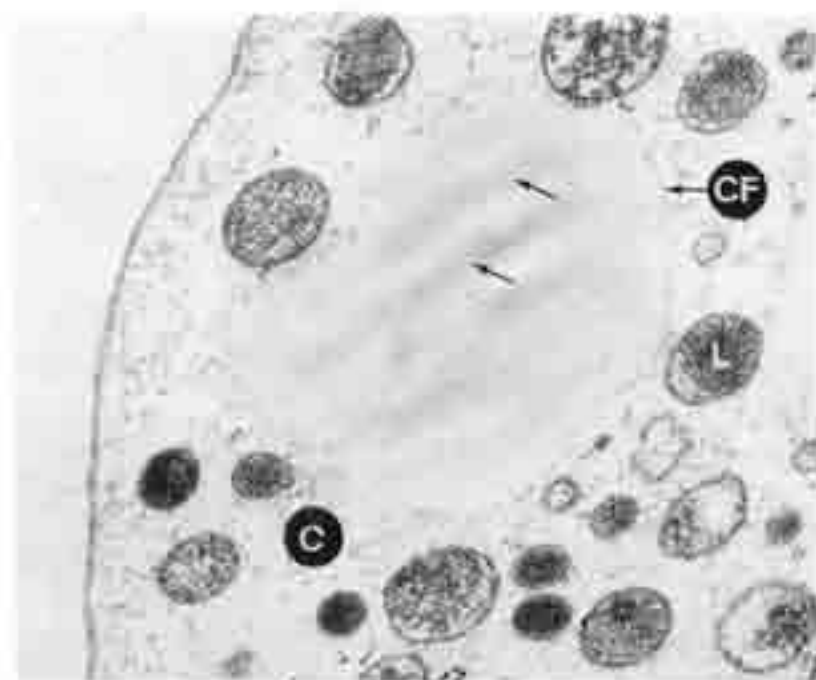


Fig 7.— Cuerpo franjeado con bandas electrodensas (flechas) menos manifestas (CF); citoplasma (C); lisosomas (L). 60.000 X.

DISCUSION

Los lípidos son almacenados en la célula en forma de triglicéridos. El agente de mas valor para la fijación y demostración de gotas de grasa en técnicas citológicas corrientes, es el tetraóxido de osmio (3). Se sabe que esta sustancia reacciona con las uniones dobles de los lípidos no saturados; como, por ejemplo, triglicéridos. En general, el osmio es tomado por los grupos polares de los lípidos (4).

La reducción del tetraóxido de osmio metálico frecuentemente es usado para exámenes histoquímicos (en cortes de tejido) de ácidos grasos no saturados (10), los cuales son rápidamente oxidados en presencia de soluciones alcalinas y tetraóxido de osmio. De acuerdo a esto, es posible interpretar las bandas electrodensas de los cuerpos franjeados como tetraóxido de osmio adherido a los triglicéridos (6) y las bandas claras presumiblemente correspondan al agua (Figs. 5 y 6). Por otra parte, debemos pensar también en la posibilidad de que las bandas alternas que observamos en los cuerpos franjeados correspondan a un artefacto denominado "persianas" ocasionado por la vibración producida en el filo de la cuchilla, en el momento del corte, por la consistencia del material lipídico. En contra de esto se en-

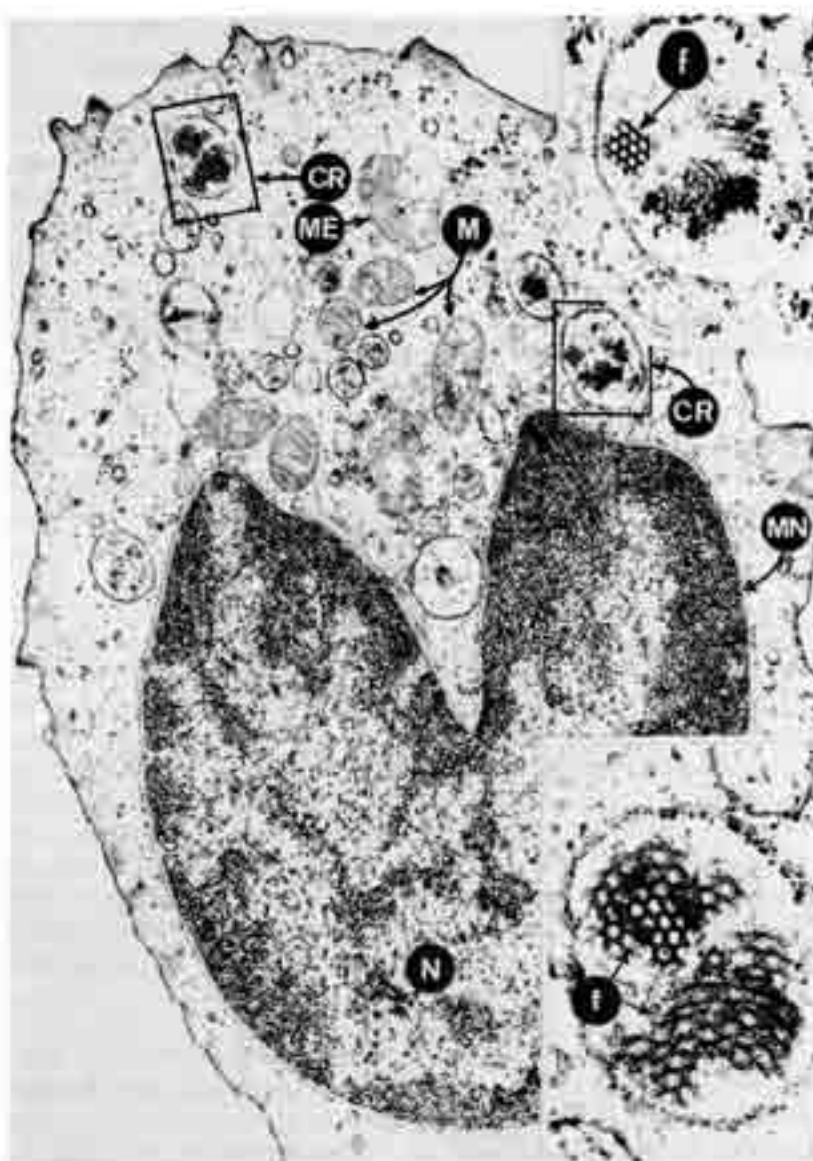


Fig 8.— Leucocito mostrando cuerpos residuales (CR); mitocondria (M); mitocondria edematosa (ME); membrana nuclear (MN); núcleo (N) 26.000 X. En el ángulo superior derecho: formaciones hexagonales de fosfolípidos (f). 70.000 X. En el ángulo inferior derecho: 105.000 X.

cuenta la disposición en Y de las bandas en algunos cuerpos franjeados (Fig. 6) y la presencia de diferentes estados evolutivos en los cuerpos franjeados (Fig. 7).

Usando modelos artificiales, la asociación molecular de los lípidos y el agua depende de la temperatura y concentración de los componentes (18). A temperatura baja y agua escasa los lípidos cristalizan. Se conoce un estado líquido-cristalino de los fosfolípidos, constituido por estructuras hexagonales bidimensionales (cilindros). Los cilindros contienen agua y están sumergidos en una matriz lipídica (17), y pudieran corresponder a las estructuras encontradas en los cuerpos residuales (Fig. 8). El otro estado líquido-cristalino de los fosfolípidos está representado por bandas claras electrodensas alternas y concéntricas llamadas figuras de mielina (21). Los cuerpos franjeados tienen bandas claras y electrodensas alternas, paralelas, pero no curvilíneas como las figuras de mielina (Figs. 5, 6, 7).

En enfermedades como la artritis reumatoidea crónica (12), se describen linfocitos con inclusiones citoplasmáticas en forma de gránulos rojizos de aproximadamente media micra de diámetro y con una frecuencia de 1 a 3 por célula. En nuestro caso, las vacuolas son incoloras con el Giemsa y el mayor diámetro observado fue de 2.5 micras.

El porcentaje de vacuolización que encontramos fue elevado (52%). Turner (24) en tres casos de idiocia amaurotica juvenil, describe linfocitos vacuolados. La vacuolización leucocitaria fue de 8,24 y 49% respectivamente en los tres casos. Sólo uno de ellos es comparable al porcentaje encontrado por nosotros. El porcentaje de vacuolización celular hallado por nosotros en algunas enfermedades virales (22), es del 10% de la fórmula leucocitaria. Se puede observar una diferencia estadísticamente muy significativa ($p < 0,000001$), entre el porcentaje de vacuolización hallado en algunas enfermedades infecciosas (4) y el encontrado en este trabajo. Al microscopio electrónico las vacuolas no lipídicas presentan un aspecto claro (1, 9), en contraste con la electrodensidad que describimos. En base a estos aspectos y debido a la hipertrigliceridemia, suponemos que la vacuolización tiene un origen metabólico.

El origen de las vacuolas lipídicas celulares tiene varias interpretaciones. Kato (14) describe linfocitos y monocitos vacuolados, como resultado de la fagocitosis de lípidos, en la enfermedad de Nieman-Pick. Moscovici (20) describe en una enfermedad de almacenamiento con acúmulo anormal de lípidos, vacuolas citoplasmáticas de 0.5 a 2 micras de diámetro, en linfocitos de médula ósea, descartando la posibilidad de que fuera debido a un acúmulo de material lipídico específico. Pennelli (25) describe en células de la enfermedad de Gaucher, vistas al microscopio electrónico, vacuolas de variable tamaño rodeadas de una membrana y con estructuras tubulares internas. Las define como cerebróidos y piensa que son producto del incremento de la fagocitosis y la pinocitosis. Nosotros no encontramos una membrana definida que permita clasificar a los cuerpos franjeados como

fagosomas. Por otro lado cabe la posibilidad de que los cuerpos residuales con fosfolípidos, pudiesen ser el resultado de la interacción de lisosomas y material lipídico fagocitado. Tanikawa (33) describe en hepatocitos de casos humanos intoxicados con fenobarbital, gotas de grasa de variado tamaño, forma y densidad, de naturaleza triglicérida, similares a los cuerpos franjeados que estamos describiendo. Moscowits (34) trabajando en cultivo de células L en monocapa, demostró que el aporte exógeno de ácidos grasos es suficiente para explicar grados extremos de acumulación lipídica en la célula. Los ácidos grasos exógenos son esterificados por la célula y acumulados como depósitos intracitoplasmáticos de triglicéridos; estando directamente relacionado el grado de acumulación, con la concentración de ácidos grasos del medio. En cultivos celulares de cuatro días, se encontró sólo pequeñas concentraciones de triglicéridos, que sugieren la transformación de triglicéridos a fosfolípidos (35). Esto pudiera ser la explicación de la elevada frecuencia de estructuras, interpretadas como triglicéridos y fosfolípidos, que encontramos en este caso; con un medio externo leucocitario rico en triglicéridos (plasma).

Las células L (36), en presencia de ácidos grasos saturados, sufren cambios degenerativos e irreversibles; pero con los insaturados no hay degeneración y la esteatosis es reversible, presentando inclusiones globulares de triglicéridos citoplasmáticos. Esto coincide con la evidencia de que los triglicéridos sean ácidos insaturados; ya que, a pesar de la elevada vacuolización lipídica, no se apreció aumento de la letalidad leucocitaria.

Como se sabe, los lípidos son almacenados en forma de triglicéridos en la célula (3). Para explicar la acumulación, en nuestro caso, no descartamos la posibilidad de que algún déficit enzimático (o incapacidad para metabolizar un exagerado aporte de triglicéridos) puede ser el responsable de la formación de cuerpos franjeados.

Lutas y Zucker-Franklin (37), al estudiar el comportamiento de leucocitos humanos en incubación, pudieron constatar la presencia de inclusiones lipídicas que aumentaban en tamaño y número con el tiempo de incubación. Estos autores determinaron que eran triglicéridos, los cuales al microscopio electrónico se observaron homogéneos, redondeados, carentes de membrana limitante y de 0.5 a 1.5 micras. No se apreciaron inclusiones en los linfocitos. Aparecieron signos de degeneración en el 5% de las células, cuando el tiempo de incubación fue prolongado (más inclusiones y de mayor tamaño). Sugieren que estos triglicéridos son sintetizados cuando la célula se encuentra en reposo, y que pudiesen representar una forma de almacenamiento de ácidos grasos libres, para la formación de la membrana durante la fagocitosis. En nuestro caso, que consideramos a los cuerpos franjeados como triglicéridos, éstos se asemejen a los presentados por estos

autores, en el tamaño (0.92-1.4 micras) y en la carencia de membrana limitante. La diferencia estriba en la falta de bandas alternas; lo que podría hablar, en nuestro caso, de un tipo de triglicéridos diferente al formado normalmente por el leucocito o de un artefacto de corte. Por último, en nuestro caso, a pesar de que el porcentaje fue menor, se encontró vacuolización linfocitaria (Tabla I).

En conclusión, estamos reportando inclusiones lipídicas ("cuerpos franjeados") y vacuolas con lípidos en su interior (cuerpos residuales), en leucocitos de una paciente con hipertrigliceridemia. Las inclusiones pudieran deberse a un acúmulo de triglicéridos que la célula no fue capaz de metabolizar adecuadamente por defecto enzimático, o porque la hiperproducción sobrepasó las posibilidades funcionales de la célula. Y los cuerpos residuales pudieran representar el final de la fagocitosis de material lipídico patológicamente abundante en el plasma, o la transformación de triglicéridos en fosfolípidos.

Consideramos que tanto en su frecuencia, como en el aspecto ultraestructural, las formaciones lipídicas que hemos descrito, presentan diferencias con las descritas por diferentes autores en otros procesos que cursan con vacuolización leucocitaria.

ABSTRACT

Electron and light microscopy of leucocitary lipidic inclusions in an hypertriglyceridemia case with trophic disorders. Negrette A., Mosquera J. (*Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Apartado 1151, Maracaibo, Venezuela*). *Invest Clín* 20(1): 192-207, 1979.— By light and electron microscopy leucocyte changes have been analyzed in a patient with high plasma levels of triglycerides and lipoproteins. The characteristic morphological alterations consisted in cytoplasmic vacuoles moderately refringent, seen in the light microscope, and whose ultrastructural aspect is expressed in lipidic vacuoles in the form of "striped bodies" and vacuoles containing hexagonal formation. The "striped bodies" are fat droplets, of approximately one micron in diameter, composed of alternative bands of low and high electronic density, and presumably correspond to triglycerides. The hexagonal formations contained in some vacuoles may correspond to phospholipids. The ultrastructural aspect of the content of both types of vacuoles correspond to different disposition adopted by hidrolipidic complex, in which the clearest part represents the water and the most electrodense corresponds to the lipidic substance.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BESSIS M, THIERY JP: Etudes au microscope electronique sur les leucémies humaines. I. Les leucémies granulocytaires. N.R.F. Hemat 1: 703-728, 1961.
- 2- BESSIS M, THIERY JP: Etudes au microscope electronique sur les leucémies humaines. II. Les leucémies lymphocytaires. Comparaison avec la leucémie de La Souris De Souche AK. N. R. F. Hemat 3: 387-414, 1962.
- 3- BURKE JD: Cell Biology p. 235, The William and Wilkins Company, Baltimore, 1970.
- 4- CAIN AJ: Histochemistry of lipoide in animals. Biological Rev 25: 73-113, 1950.
- 5- CANTAROW A, SCHEPARTZ B: Biochemistry. p. 809, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1967.
- 6- DE ROBERTIS EDP, NOWINSKI WW, SAEZ FA: Biologia Celular. p. 125, El Ateneo, Buenos Aires, 1970.
- 7- DRYER RL, TAMMES AR, ROUTH JI: The determination of phosphorus and phosphatase with N-Phenyl-p-Phenylenediamine. J Biol Chem 225: 176-183, 1957.
- 8- FARNES P, BARKER B: Blood mononuclear cell abnormalities in mumps. J Clin Pathol 49: 398-403, 1968.
- 9- FREEMAN AI, JOURNEY LJ: Ultrastructural studies on monocytic leukaemia. Brit J Haemat 20: 225-231, 1971.
- 10- HAUROWITZ F: Introducción a la Bioquímica. p. 251, Ediciones Omega, S.A. Barcelona, 1959.
- 11- HOFFMAN EO, TREJO RA, DO LUZIO NR, LAMBERTY J: Ultrastructure alterations of liver and spleen following acute lead administration in rats. Expt Mol Path 17: 159-170, 1972.
- 12- HOVIG T, JEREMIC M, STAVEM P: A new type of inclusion bodies in lymphocytes. Scand J Haemat 5: 81-96, 1968.
- 13- JACOBS SL, HENRY RJ: Studies on the gravimetric determination of serum lipids. Clin Chem Acta 7: 270-276, 1962.
- 14- KATO K: Atlas of Clinical Hematology, p. 277, Grune & Stratton, New York, 1960.

- 15- KIM E, GOLDBERG M: Serum cholesterol assay using a stable Liebermann-Burchard reagents. *Clin Chem* 15: 1170-1179, 1969.
- 16- LUTAS EM, ZUCKER-FRANKLIN D: Formation of lipid inclusion in normal human leucocytes. *Blood* 49(2): 309-320, 1977.
- 17- LUZZATI V, REISS-HUSSON F: The structure of liquid-crystalline phases of lipid-water systems. *J Cell Biol* 12: 207, 1962.
- 18- LUZZATI V, REISS-HUSSON F, SALUDJIAN P: Phase changes in organized lipid and polypeptide structures. In: *Principles of Biomolecular Organization*. Wolstenholme GEW, O'Connor M. (Eds): Ciba Found Symp. 40 (4): London, J. & A. Churchill, pp. 69-85, 1966.
- 19- MARTYN BAILEY J: Cellular lipid nutrition and lipid transport. In: *Lipid Metabolism in Tissue Culture Cells*. The Wistar Institute Symposium Monograph Number 6. Rothblat GH, Krutchevsky D (Eds). pp. 85-109, The Wistar Institute Press, Philadelphia, 1967.
- 20- MOSCOVIC EA, JARKOWSKI TL: About lymphocytic vacuolations. *Harper Hosp Bull* 20: 201-203, 1962.
- 21- MOSKOWITS MS: Fatty acid induced steatosis in monolayer cell cultures. In: *Lipid Metabolism in Tissue Culture Cells*. Rothblat GH, Krutchevsky, D. (Eds), pp. 49-59, The Wistar Institute Press, Philadelphia, 1967.
- 22- NEGRETTE A: Encefalitis epidemica. *Invest Clin* 1 (1): 11-34, 1960.
- 23- NEGRETTE A: Encefalitis equina venezolana. Leucocitos vacuolados. *Invest Clin* 9 (26): 97-107, 1968.
- 24- NELSON N: A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. *J Biol Chem* 153: 375-380, 1944.
- 25- PENNELLI N, SCARAVILLI F, ZACCHELLO F: The morphogenesis of Gaucher cells investigated by electron microscopy. *Blood* 34: 331-347, 1969.
- 26- PEPPER OHP: The hematology of subacute *Streptococcus viridans* endocarditis. *J Am Med* 89: 1377-1380, 1972.
- 27- PONDER E, PONDER RVO: The citology of the polymorphonuclear leucocy in toxic conditions. *J Lab Clin Med* 28: 316-322, 1942.

- 28- ROTHLIN E, UNDRITZ E: Planches D'Hematologie Sandoz, p. 58. Edite par Sandoz, Basilea, 1952.
 - 29- SEMAN G: Abondantes particules D-aspecto viral les cellules du sang de patients leucémiques. *Rev Franc Etudes Clin Biol* 13: 763, 1968.
 - 30- STOCKERT JC: Celulas blásticas vacuoladas en cultivos de leucocitos humanos. Estudio con microscopio óptico y electrónico. *Bol Estud Med Biol* 26: 1-7, 1969.
 - 31- STOECKENIUS W: The molecular structure of lipid-water systems and cells membrane models studied with the electron microscope. In: *The Interpretation of Ultrastructure*, Harris RJC, ed, p. 349. Acad Press, New York, 1962.
 - 32- SULBARAN SG: Un método para aislar leucocitos de la sangre para su estudio en el microscopio electrónico. *Invest Clín* 8 (24): 79-86, 1967.
 - 33- TANIKAWA K: Ultrastructural aspects of the liver and its disorders. p. 20, Editorial Igako Shoin, Tokyo, 1968.
 - 34- TURNER B, DONNELLY FJ: Juvenile amaurotic idiocy. Lymphocyte abnormality in the peripheral blood. *Med J Aust*. Marzo, 368-70, 1962.
 - 35- ZIEVE PD, HAGSHENASS M, BLANKS M, KREVANS JR: Vacuolization of the neutrophil. *Arch Intern Med* 118: 356-357, 1966.
 - 36- ZUCKER-FRANKLIN D, FRANKLIN EC: Ultrastructural and immunofluorescence studies of the cells associated with u-Chain disease. *Blood* 37: 257-271, 1971.
-

INTOXICACION POR FOSFORO INORGANICO. PERFUSION EXTRACORPOREA CON HIGADO DE CERDO EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA HEPATICA FULMINANTE

Rafael García Ramírez*, Bernardo Rodríguez Iturbe*, Lirimo Rubio Inciarte*, Humberto Rivera Orozco**, Freddy González** y Gabriel Sulbarán Solís***

RESUMEN

En el presente trabajo se reportan 33 pacientes con intoxicación por fósforo inorgánico. De este grupo total, 27 casos presentaron evidencias clínicas y bioquímicas de insuficiencia hepática.

Casi todos los pacientes ingirieron el tóxico en forma de un producto pirotécnico, conocido en nuestro país con el nombre de "saltapericos". La cantidad promedio de P ingerido fué mayor que la dosis letal.

Los signos de mal pronóstico son: transaminasas pirúvicas por encima de 400 U, presencia de encefalopatía hepática y dolores musculares generalizados, los cuales se acompañan de una mortalidad de 71%, 83% y 88%, respectivamente.

El tratamiento de la insuficiencia hepática fulminante constituye aún un dilema no resuelto. En el presente

De los Servicios de Nefrología*, Cirugía Cardiovascular** y Sección de Bioquímica*** del Hospital Universitario, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.