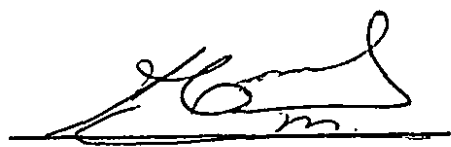


TRABAJO DE FIN DE CURSO DE LA  
ESPECIALIDAD EN PATOLOGIA

PRESENTA: JOSE JESSURUN SOLOMOU



DR. HECTOR A. RODRIGUEZ  
Profesor del curso de  
especialidad en Anatomía  
Patológica. Hosp. Gral.  
Méx. S.S.A. UNAM.



DR. ADALBERTO CORRAL M.  
Coordinador del Depto. de  
Enseñanza, Hosp. Gral. de  
Méx. S.S.A.

1982





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HEPATITIS CRONICAS

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO  
U.N.A.M.

## INTRODUCCION

El hígado, al igual que la mayoría de los órganos parenquimatosos, tiene capacidad limitada para responder ante gran variedad de agentes nocivos. Por esta razón, aunque en la mayoría de los pacientes es posible llegar al diagnóstico adecuado a través del análisis juicioso de la información clínica, los exámenes de laboratorio y el estudio histopatológico, no son pocos los casos en los que es difícil establecer el diagnóstico definitivo. Este problema es particularmente importante en el controvertido tema de las hepatitis crónicas. En los últimos años, se han normado los criterios clínicos e histológicos para su diagnóstico y se han investigado los mecanismos inmunopatológicos así como los diversos agentes etiológicos que las ocasionan.

Esta revisión se centrará en la discusión de los criterios morfológicos que se utilizan para el diagnóstico de las hepatitis crónicas, la utilidad del estudio histopatológico y sus limitaciones. Así mismo, se hará referencia a los métodos que se utilizan en el laboratorio de anatomía patológica para precisar su etiología y los cambios histológicos inducidos por el tratamiento empleado.

### HEPATITIS CRONICA:

El término de hepatitis crónica se emplea para definir una serie de padecimientos de diversas etiologías que tienen en común el producir cambios inflamatorios en el hígado que persisten por lo menos durante seis meses (1). La mayoría de los autores incluyen dentro de este grupo a aquellas hepatopatías crónicas producidas por virus, drogas o bien cuya

causa se desconoce y tienden a excluir, no sin cierto grado de arbitrariedad, a otras enfermedades hepáticas de curso crónico como la cirrosis hepática, hepatitis alcohólica, etc.

La hepatitis crónica se subdivide de acuerdo a su imagen histopatológica en tres grupos (2):

1. Hepatitis crónica activa.
2. Hepatitis crónica persistente.
3. Hepatitis crónica lobular.

#### HEPATITIS CRONICA ACTIVA:

La hepatitis crónica activa se define como una enfermedad que dura más de seis meses con signos de actividad caracterizados por aumento en los niveles de aminotrasferasas e inmunoglobulinas séricas y con cambios morfológicos que consisten en infiltrado predominantemente mononuclear de los espacios porta que se extiende al parénquima hepático vecino, con necrosis de los hepatocitos periportales (placa limitante) (3).

El análisis aislado de los criterios descritos en la definición no es útil para el diagnóstico de esta enfermedad, ni siquiera el histopatológico, ya que puede observarse una imagen morfológica idéntica en otros padecimientos como la hepatitis viral aguda y la cirrosis biliar primaria.

Los cambios histopatológicos principales se encuentran en los espacios porta y en los hepatocitos periportales (hepatitis periportal). Prácticamente todos los espacios porta están alterados aunque no siempre en la misma forma por lo que la imagen morfológica puede ser diferente en muestras tomadas al mismo tiempo de áreas diversas del hígado.

Los espacios porta aparecen ensanchados y de límites poco precisos. Dicho ensanchamiento se debe a la presencia de abundante infiltrado mononuclear en el que predominan linfocitos y macrófagos. A diferencia de lo observado en la hepatitis crónica persistente, el infiltrado se extiende por fuera del espacio porta y penetra al parénquima hepático vecino. Característicamente hay necrosis y cambios degenerativos en los hepatocitos que limitan al espacio porta. Estos cambios se acompañan, en algunos casos, de fibrosis portal de grado variable. En el resto del lobulillo hepático puede existir infiltrado sinusoidal, aunque éste tiende a ser escaso.

En relación a la extensión de la necrosis hepatocelular se pueden observar diversos patrones morfológicos. Ya se mencionó que la necrosis puede afectar predominantemente a los hepatocitos periportales con poco daño al resto del lobulillo hepático. Sin embargo, en otros casos, hay necrosis de las láminas de hepatocitos que "unen" a los espacios porta con la vena centrolobulillar o bien a las venas centrolobulillares entre sí. Este tipo de necrosis ha sido denominado por algunos autores como hepatitis subaguda (4) (5). Sin embargo, debido a la confusión que dicho término puede ocasionar, es preferible referirse a este cambio como necrosis hepatocelular con formación de "puentes", especificando las estructuras del lobulillo hepático que son "comunicadas" por los hepatocitos necróticos. Otro tipo de alteración que puede presentarse es la llamada necrosis multilobular. Se caracteriza por la existencia de extensas áreas de necrosis, no zonal, en diversos lobulillos hepáticos. Este cambio puede observarse en forma aislada o confluyente (5). La formación de "puentes" de necrosis tradicionalmente se ha consi-

derado como un dato de mal pronóstico ya que en muchos casos se han desarrollado hepatopatías más graves. Este concepto ha sido puesto recientemente en duda (6).

En la actualidad se reconocen cuatro subtipos de hepatitis crónica activa cuya etiología, pronóstico y respuesta al tratamiento varían (3):

- A. Hepatitis crónica activa autoinmune.
- B. Hepatitis crónica activa relacionada con el virus de la hepatitis B.
- C. Hepatitis crónica activa criptogénica.
- D. Hepatitis crónica activa inducida por drogas.

#### HEPATITIS CRONICA ACTIVA AUTOINMUNE:

Se define como una enfermedad hepática crónica caracterizada por la presencia de autoanticuerpos, la ausencia de marcadores séricos del virus de la hepatitis B e historia clínica negativa en relación al uso de drogas capaces de inducir esta enfermedad.

La hepatitis crónica activa autoinmune fue denominada anteriormente con el nombre de hepatitis lúpica ya que se presenta en mujeres jóvenes y se asocia a otro tipo de manifestaciones sistémicas como artralgias, amenorrea y también así como a la presencia de células LE positivas (7). En la actualidad conviene desechar este término ya que no es exclusiva de mujeres, la edad de aparición es variable y la presencia de células LE puede observarse en otras formas de hepatitis crónicas como lo son las asociadas a virus de la hepatitis B (8) o bien al empleo de ciertas drogas como el oxifenisatin (9). Las células LE, más que un marcador de una enfermedad específica, se correlaciona con el grado de daño hepático tanto clínico como histológico (10).

Los pacientes con hepatitis crónica activa autoinmune presentan hiper-gammaglobulinemia y gran variedad de anticuerpos circulantes entre los que se encuentran anticuerpos antimúsculo liso, antinúcleo y antimitocondria así como anticuerpos que reaccionan con varios antígenos localizados en la membrana del hepatocito. En este último grupo cabe mencionar a los anticuerpos que reaccionan con el antígeno hepático específico (LSA). Dicho antígeno puede ser demostrado con técnicas de inmunofluorescencia en los tejidos.

En los casos de hepatitis crónica activa autoinmune se obtiene un patrón de fluorescencia lineal que difiere de la fluorescencia granular observada en pacientes con hepatitis aguda o crónica activa asociada al virus de la hepatitis B (11). Otros antígenos presentes en la membrana del hepatocito son el antígeno proteínico hepático (LP-2) y el antígeno hepático de membrana (LMA) contra los cuales se han demostrado anticuerpos circulantes (3).

La imagen histológica en los casos de hepatitis crónica autoinmune con títulos altos de anticuerpos antimitocondriales guarda cierta semejanza con la observada en la cirrosis biliar primaria, ya que además de la hepatitis periportal existen con frecuencia cambios inflamatorios en los conductos biliares. Los datos histopatológicos que favorecen el diagnóstico de hepatitis crónica activa son: infiltrado linfoplasmocitario portal con formación de centros germinales y necrosis de la placa limitante. En la cirrosis biliar primaria, por lo contrario, se observa ruptura de los conductos biliares y granulomas portales (12).

Aún cuando hayamos reunido todos los criterios necesarios para el diagnóstico de hepatitis crónica activa autoinmune, probablemente nos estemos



refiriendo a un grupo heterogéneo de enfermedades. Aproximadamente 70% de los pacientes tienen el antígeno HLA-B8 y 68% se asocian con el antígeno HLA-Dw3 (3). Es de interés mencionar que los pacientes portadores de este último antígeno no mejoran con los esteroides y en ellos se demuestran células mononucleares con mayor citotoxicidad en contra de células blanco a las que se les ha adherido el antígeno hepático específico (LSA) (3).

#### HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA ASOCIADA AL VIRUS DE LA HEPATITIS B:

En esta enfermedad se demuestran los marcadores asociados a la infección por el virus de la hepatitis B. Se han descrito cuatro sistemas antígeno-anticuerpo relacionados con este virus (3):

1. Antígeno de superficie (HBsAg) y sus anticuerpos (anti-HBs)
2. Antígeno central del virus (HBcAg) y sus anticuerpos (anti-HBc)
3. Antígeno e (HBeAg) y sus anticuerpos (anti-HBe)
4. Sistema delta-antidelta

La presencia de anti-HBs no es suficiente para establecer el diagnóstico de hepatitis crónica activa relacionada con el virus de la hepatitis B ya que únicamente puede significar contacto previo con el virus sin que necesariamente exista una relación causal. Existen dos subgrupos de pacientes que pueden separarse de acuerdo a la presencia o ausencia de HBsAg circulante. La mayoría de los pacientes en los que se demuestra este antígeno (HBsAg positivos) son hombres, la sobrevivencia a 5 años es de 57% y la respuesta al tratamiento con esteroides es poco satisfactoria e incluso su uso puede ser perjudicial (3) (13). Por lo contrario, en aquellos pacientes en los que no se demuestra el antígeno de superficie, pero que tienen otros marcadores para el virus B (HBsAg negativos, anti-HBc positivos), la

Enfermedad es igualmente frecuente en ambos sexos y la sobrevida a 5 años es más favorable (88%) así como la respuesta al tratamiento (3).

Desde el punto de vista histopatológico se puede sospechar la presencia de HBsAg al encontrar algunos hepatocitos con citoplasma en "vidrio smerilado" que se tiñe positivamente con la orceina (14) (15). Otros hepatocitos tienen núcleos "arenosos" caracterizados por la concentración de la cromatina en la vecindad de la membrana nuclear, la que adopta aspecto granular. Este patrón morfológico se relaciona con el HBcAg (16). Es posible demostrar ambos antígenos con la técnica de inmunoperoxidas (17). En la hepatitis aguda HBsAg positiva los antígenos generalmente no se tiñen lo que probablemente refleja la desaparición del antígeno viral en los hepatocitos cuando la enfermedad se hace clínicamente manifiesta. Por lo contrario, en los pacientes portadores del HBsAg sin daño hepatocelular, existe positividad para el antígeno en 10% a 50% de los hepatocitos. Las células positivas se concentran en áreas limitadas del lobulillo por lo que se observan en grupos aislados que se tiñen intensamente. Por lo general en estos casos no se demuestra HBcAg. En la hepatitis crónica persistente y la hepatitis crónica activa se pueden encontrar ambos antígenos en gran número de biopsias. A pesar de ello, menos del 1% de los hepatocitos se tiñen positivamente.

El microscopio electrónico es otro método útil para demostrar la presencia del virus (18).

Finalmente, como ya se mencionó, si se utiliza la técnica de inmunofluorescencia y se demuestra fluorescencia granular al emplear anticuerpos que reaccionan con el antígeno hepático específico, es muy probable que

Se trate de infección por virus de la hepatitis B (11).

#### HEPATITIS CRONICA ACTIVA CRIPTOGENICA

El diagnóstico de este padecimiento se reserva para aquellos casos en los que no se encuentran autoanticuerpos, ni los marcadores asociados a infección por virus de la hepatitis B y con historia clínica negativa en relación al uso de drogas capaces de inducir esta enfermedad. Aunque su causa se desconoce, probablemente muchos de los casos estén relacionados con la infección por el virus de la hepatitis no A, no B. Actualmente sabemos que este virus (o estos virus) es causante de la mayoría de las hepatitis postransfusión y de un 20% de los casos esporádicos de hepatitis aguda (19). Después de un período de incubación entre 7 y 8 semanas, algunos pacientes desarrollan hepatitis aguda, generalmente de curso clínico leve; más aun, el 75% de los enfermos presentan formas asintomáticas o anictéricas del padecimiento. Por otro lado, 40% a 50% de los pacientes muestran niveles elevados de transaminasas séricas por periodos mayores de 6 meses y el cuadro histológico de hepatitis crónica activa (20) (21). La enfermedad crónica también es benigna y la mayoría de los pacientes muestran evidencias clínicas e histológicas de remisión aun sin tratamiento. En pocos casos se ha demostrado el desarrollo de cirrosis hepática (19).

Independientemente de su probable etiología, la hepatitis crónica activa criptogénica se presenta con igual frecuencia en ambos sexos y la sobrevida a 5 años es alta (86%) (3).

#### HEPATITIS CRONICA ACTIVA INDUCIDA POR DROGAS

Las drogas capaces de producir esta enfermedad son numerosas y se

emplean para gran variedad de padecimientos. Entre éstas se encuentran las sulfonamidas, nitrofurantoina, isoniacida, metildopa, fenilbutazona, acetaminofen, propiltiouracilo y probablemente la ingesta crónica de alcohol (3) (22) (23) (24).

La imagen histológica generalmente es indistinguible de las otras causas de hepatitis crónica activa, por lo que son pocos los casos en los que se puede sugerir este diagnóstico únicamente en bases morfológicas. La excepción la constituyen aquellas drogas que producen otras lesiones hepáticas que les son características. Así por ejemplo, en la hepatitis crónica activa inducida por acetaminofen suele observarse material PAS positivo de predominio centrolobulillar en el interior de los macrófagos hepáticos (22).

Al suspender el uso de la droga generalmente, pero no invariablemente, se produce remisión de la enfermedad (23).

Otras causas de hepatitis crónica activa son la deficiencia de alfa-1-antitripsina y la enfermedad de Wilson. La primera puede sospecharse si se encuentran inclusiones globulares PAS positivas diastasa resistentes en el interior del citoplasma de los hepatocitos. La demostración de alfa-1-antitripsina con la técnica de inmunoperoxidasa confirma el diagnóstico (17). La enfermedad de Wilson puede manifestarse inicialmente como hepatitis crónica activa. El diagnóstico se sustenta al encontrar otros datos clínicos del padecimiento así como niveles bajos de ceruloplasmina sérica y concentraciones de cobre elevadas en los hepatocitos. (3).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

#### HEPATITIS CRÓNICA PERSISTENTE:

La hepatitis crónica persistente es una enfermedad rara. En un estudio de 3500 biopsias hepáticas únicamente se encontraron 20 casos que reunían los criterios clínicos e histológicos para su diagnóstico (25). En la mitad de los pacientes, este tipo de hepatitis se desarrolló después de hepatitis aguda de tipo A o B y en un tercio de ellos se demostró el antígeno de superficie en el suero (26). También se han informado casos de hepatitis crónica persistente secundaria al empleo de oxifenisatin, metildopa e isoniacida (23).

Histológicamente la arquitectura lobular se mantiene intacta. Los espacios porta están ensanchados y en ellos se observa infiltrado mononuclear denso en el que predominan linfocitos, células plasmáticas y algunos polimorfonucleares. Pocas células pueden rebasar los límites del espacio porta e infiltrar el parénquima hepático vecino. Sin embargo, a diferencia de lo observado en la hepatitis crónica activa, la placa limitante está intacta. En ocasiones hay daño de los conductos biliares y formación de folículos linfoides con centros germinales. Ambas alteraciones pueden indicar la progresión de esta enfermedad hacia otra hepatopatía de pronóstico más grave (27).

El curso clínico de la hepatitis crónica persistente es, generalmente, benigno. En caso de encontrar alteraciones bioquímicas importantes, el diagnóstico de esta enfermedad debe ponerse en duda, por lo que es conveniente realizar una segunda biopsia hepática dos o tres meses después.

Este diagnóstico es válido siempre que hayamos descartado otra serie de enfermedades que pueden producir cambios histológicos muy semejantes e incluso idénticos. En particular conviene excluir a la hepatitis reactiva inespecífica, hepatitis viral en resolución y la hepatitis crónica activa

en remisión. En relación a esta última enfermedad, se ha demostrado que algunos pacientes que mejoran con el uso de prednisona y cuya biopsia hepática muestra la imagen morfológica de hepatitis crónica persistente, pueden desarrollar cirrosis hepática aun sin evidencia clínica o histológica de actividad recurrente (28).

#### HEPATITIS CRONICA LOBULAR:

La hepatitis crónica lobular representa una forma de hepatitis viral aguda de curso clínico prolongado. Por esta razón los cambios histopatológicos son semejantes a los encontrados en la hepatitis aguda. Las alteraciones principales están tanto en los espacios porta como en los lobulillos. En los primeros existe infiltrado mononuclear escaso o moderado que puede extenderse al parénquima hepático vecino. Los hepatocitos muestran lesiones diversas; predomina la degeneración balonoide y la necrosis acidofílica de los mismos con distribución no zonal. Además, se observa infiltrado mononuclear sinusoidal, colestasis variable e hiperplasia de las células de Kupffer, algunas de las cuales contienen hierro.(29)

Si bien estas alteraciones pueden persistir durante muchos meses e incluso años, no es frecuente que esta forma de hepatitis se transforme en hepatitis crónica activa o cirrosis.

#### CONCLUSIONES:

El término de hepatitis crónica se emplea para designar a un grupo heterogéneo de enfermedades hepáticas que tienen en común un curso clínico prolongado. Su diagnóstico es responsabilidad tanto del grupo clínico como de inmunólogos, virólogos y patólogos. En esta revisión se enfatiza la importancia de establecer un diagnóstico preciso ya que de éste se deriva la

conducta terapéutica y el pronóstico.

Aunque en la última década se ha incrementado considerablemente la información relacionada con estas enfermedades, es evidente que persisten gran número de preguntas para las cuales faltan respuestas satisfactorias.

BIBLIOGRAFIA

1. Fogarty International Center Proceedings No. 22: Nomenclature, Diagnostic Criteria and Diagnostic Methodology for Diseases of the Liver and Biliary Tract, p. 9, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 1976.
2. Scheuer, P.J.: Chronic hepatitis, en Pathology of the Liver, editado por Roderick N.M. Macsween, Peter P. Anthony y Peter J. Scheuer. Churchill Livingstone, Londres, 1979, p. 249.
3. Paronetto, F., Sagnelli, E.: Immunologic Observations in Chronic Active Hepatitis: A Disease of Different Etiologies. Pathobiology Annual, editado por Harry L. Joachim, Raven Press, Nueva York, 1980, pp. 157-181.
4. Boyer, J.L., Klatskin, G.: Pattern of necrosis in acute viral hepatitis. Prognostic value of bridging (subacute hepatic necrosis). N. Engl. J. Med., 283:1063, 1970.
5. Baggenstoss, A., Soloway, R., Summerskill, B.M., Elveback, L., Schoenfield, L.: Chronic Active Liver Disease, Hum. Pathol. 3:183, 1972.
6. Ware, A.J., Guthbert, J.A., Shorey, J.: A prospective trial of steroid therapy in severe viral hepatitis. The prognosis significance of bridging necrosis. Gastroenterology 80:219, 1981.
7. Mackay, I.R., Wood, I.J.: The course and treatment of lupoid hepatitis. Gastroenterology 45:4, 1963.
8. Matthews, J.D., Mackay, I.R. Australia antigen in chronic hepatitis in Australia. Br. Med. J. 1:259, 1970.
9. Reynolds, T.B., Peters, R.L., Yamada, S.: Chronic active and lupoid hepatitis caused by a laxative, oxyphenisatin. N. Eng. J. Med. 109:447, 1971.
10. Soloway, R., Summerskill, W.H., Baggenstoss, A.H., Schoenfield, L.: Lupoid Hepatitis, A Nonentity in the Spectrum of Chronic Active Liver Disease. Gastroenterology 63:458, 1972.
11. Hopf, U., Meyer zum Büschenfelde, K.H., Arnold, W.: Detection of a liver membrane autoantibody in HBSAg-negative chronic active hepatitis. N. Engl. J. Med., 294:578, 1976.
12. Christoffersen, P., Poulsen, H., Scheuer, P.J. Abnormal bile duct



epithelium in chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Hum. Pathol.* 3:227, 1972.

3. Chum Lam, K., Lung Lai, C., Trepo, C., Wu, P.C.: Deleterious effect of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis. *N. Eng. J. Med.* 304:380, 1981.
14. Hadziyannis, S., Gerber, M., Vissoulis, C., Popper, H.: Cytoplasmic hepatitis B antigen in "ground-glass" hepatocytes of carriers. *Arch. Path.* 96:327, 1973.
15. Shikata, T., Uzawa, T., Yoshiwara, N., Akatsuka, T., Yamazaki, S.: Staining methods of Australia antigen in paraffin section. Detection of cytoplasmic inclusion bodies. *Jap. J. Exper. Med.* 44:25, 1974.
16. Bianchi, L., Gudat, F.: Sanded nuclei in hepatitis B: eosinophilic inclusions in liver cell nuclei due to excess in hepatitis B core antigen formation. *Lab. Invest.* 35:1, 1976.
17. Mukai, K., Rosai, J.: Applications of Immunoperoxidase Techniques in Surgical Pathology, in *Progress in Surgical Pathology*, vol I, editado por Cecilia Fenoglio y Marianne Wolff. Masson Publishing USA, Inc., pp. 15-54, 1980.
18. Yamada, G., Nakane, P.K.: Hepatitis B core and surface antigens in liver tissue: Light and electron microscopic localization by peroxidase-labeled antibody method. *Lab. Invest.* 36:649, 1977.
19. C.P.C. No 29. *N. Eng. J. Med.* 303:207, 1980.
20. Berman, M., Alter, H.J., Ishak, K.G., Purcell, R.H., Jones, E.A.: The chronic sequelae of non-A, non-B post-transfusion hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 91:1, 1979.
21. Rakela, J., Redeker, A.G. Chronic liver disease after acute non-A, non-B viral hepatitis. *Gastroenterology*, 77:1200, 1979.
22. Gerber, M., Kaufmann, H., Klion, F., Alpert, L. Acetaminophen associated hepatic injury. *Hum. Pathol.* 11:37, 1980.
23. Rubin, E. *Iatrogenic Hepatic Injury. Hum. Pathol.* 11:312, 1980.
24. Goodberg, S.J., Mendenhall, C.L., Connel, A.M., Chedid, A. "Non-alcoholic" chronic hepatitis in the alcoholic. *Gastroenterology*, 72:598, 1977.

25. Becker, M.D., Scheuer, P.J., Baptista, A., Sherlock, S.: Prognosis of chronic persistent hepatitis. *Lancet*, i:333, 1970.
26. Prince, A.M.: Role of serum hepatitis virus in chronic liver disease. *Gastroenterology*, 60:913, 1971.
27. Popper, H., Schaffner, F.: Chronic hepatitis: taxonomic, etiologic, and therapeutic problems. *En Progress in Liver Diseases*, ed. Popper, H. & Schaffner, F., vol 5, cap 32, p. 531. Nueva York: Grune and Stratton, 1976.
28. Czaja, A., et al.: Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission. *N Engl J Med* 304:5, 1981.
29. Popper, H., Schaffner, F.: The vocabulary of chronic hepatitis. *N Engl J Med* 284:1154, 1971.