

11201
25
24



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores
Hospital General
"Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez"
I. S. S. S. T. E.

*Alteraciones Anatomopatológicas del Páncreas
en Casos de Diabetes Mellitus*

TESIS RECEPCIONAL
Que para obtener el título de la Especialidad en:
ANATOMIA PATOLOGICA
p r e s e n t a:

*El Dr. Alejandro Anastacio Velázquez
Méndez*



ISSSTE

1990

FALLA DE ORIGEN



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.

I N D I C E

	PAGINA
1.- Introducción	1
2.- Aspectos embriológicos, morfológicos y funcionales	
del páncreas	3
Embriología	3
Anatomía y fisiología	3
3.- Hipótesis	10
4.- Material y métodos	11
5.- Resultados	18
6.- Discusión	31
7.- Conclusiones	35
8.- Bibliografía	37

INTRODUCCION

El conocimiento de las características y cambios morfológicos que presenta el páncreas de sujetos con Diabetes Mellitus tiene su inicio en los estudios de Langerhans, quién en 1869 describió los islotes pancreáticos que llevan su nombre; aún cuando sus implicaciones funcionales no fueran completamente explicadas. El desarrollo en este campo ha sido progresivo y en su evolución pueden considerarse desde los hallazgos elementales que orientaron - posteriores estudios, hasta los avanzados y complejos descubrimientos que con mejores recursos técnicos y científicos se reportan - en la actualidad:

Cowley (en el siglo XVIII) supuso la relación entre la Diabetes Mellitus y el páncreas. Von Mering y Minkowsky en el año de - 1889 experimentando en animales, demostraron relación entre la D. M. y el páncreas. Posteriormente Hedon también en animales, demostró la participación de una secreción interna en la causa de la - Diabetes. Scobolew y Schultze demostraron la ingerencia de un componente insular en la acción antidiabética. Ophic en 1901 comprobó que la Diabetes Mellitus casi siempre se acompañaba de ausencia de islotes de Langerhans en el páncreas o de cambios degenerativos en los islotes existentes.

Otros hallazgos alternos contribuyeron al avance en este campo: En 1906 Lane y Bensley, con apoyo en técnicas de inmunohistoquímica diferenciaron a las células de los islotes pancreáticos en alfa y beta; después de esta fecha se demostró la relación de otras con la acción de la insulina. Young, en 1937 demostró la acción diabética del extracto prehipofisario; Lowy y Lukens, la acción del cortisol también diabética.

En los últimos años, en la literatura médica se menciona la relación de la Diabetes Mellitus con alteraciones morfológicas de -

los islotes de Lángersans del páncreas, de su tejido intersticial y de su celularidad. Se reportan también cambios en el componente exocrino.

A pesar del gran volumen de reportes en la literatura, las alteraciones encontradas no han sido suficientemente consistentes - como para conferirles un valor "específico". Además de que no se han aclarado muchos puntos de controversia respecto a la naturaleza, el origen, la secuencia y/o la relación de fenómenos que se asocian a la Diabetes Mellitus.

En el presente estudio se repasa en ellos (amiloidosis, hiperplasia de los islotes de Lángersans, insulitis, alteración del -- componente exocrino, etc.), se retoman aspectos controvertidos, - interesantes, del tema y se propone una explicación sencilla, evidente, de los datos anatomopatológicos en el páncreas, que orienten al diagnóstico de Diabetes Mellitus.

ASPECTOS EMBRIOLÓGICOS MORFOLÓGICOS Y FUNCIONALES DEL PANCREAS

EMBRIOLOGIA

El páncreas nace de dos divertículos, ventral y dorsal, de la unión del intestino anterior con el medio. Los divertículos se unen y el epitelio que los revierte se ramifica para formar alveolos conectados con las evaginaciones primarias por un sistema de conductos. Algunas yemas epiteliales pierden su unión con el sistema de conductos y se diferencian en tejido insular. Durante el desarrollo, el sistema de conductos de los divertículos forma el parénquima del páncreas, su secreción pasa al primordio ventral cuyo conducto se transforma en conducto pancreático principal. La parte principal del conducto del divertículo dorsal permanece como conducto pancreático accesorio, que desemboca en el duodeno, a nivel superior del conducto principal.

ANATOMIA Y FISILOGIA

El páncreas en el individuo adulto pesa entre 90 y 100 g, se halla a la altura de la II vertebra lumbar, ubicado en forma transversal en el saco retroperitoneal, entre el duodeno a la derecha y el bazo a la izquierda. Es de forma casi triangular y está relacionado con la transcevidad de los epiplones por arriba, el mesocolon transversal por delante y el saco mayor por debajo, aunque tiene movimientos limitados hacia arriba y hacia abajo, para fines prácticos es un órgano fijo.

En su cara anterior el páncreas se relaciona por arriba con el duodeno, píloro, hígado, estomago y bazo; por abajo con el duodeno yeyuno, colon transversal y bazo y en medio con el colon transversal, mesocolon y bazo.

El lecho pancreático en el espacio retroperitoneal, está comprendido entre el hilio del riñón derecho, el hilio del bazo, la ar-

teris celíaca y la arterie mesentérica inferior.

Anatómicamente se puede dividir al páncreas en cinco partes: La cabeza, el proceso uncinado, el cuello, el cuerpo y la cola. Su irrigación proviene del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior, el aporte sanguíneo es mayor a la cabeza, un poco menos al cuerpo y cola y mínimo el cuello.

El conducto excretor pancreático desemboca en el 77 % de los casos conjuntamente con el de la vesícula biliar en un pliegue -- longitudinal del duodeno descendente, la papila principal duodenal (de Vater). Un conducto excretor accesorio (presente en más del 90 %) desemboca por encima.

En el páncreas está reunida una glándula exocrina y otra endocrina:

a).- La porción exocrina se considere como glándula lobulada compuesta, tubuloacinar.

Los acinos o alveolos son estructuras tubulares o de forma redondeada, rodeados por una membrana basal y compuestos de 5 a 8 células piramidales dispuestas alrededor de una pequeña luz central. No se encuentran células mioepiteliales. Entre los acinos se encuentran tejido conectivo fino que incluye vasos sanguíneos, linfáticos, nervios y conductos excretorios. Los acinos están dispuestos en forma irregular y por ello en un corte histológico puede encontrarse cualquier plano posible (Foto 1). El calibre de la luz varía con la fase secretoria y puede contener pequeñas células, éstas, las centrosquinas pertenecen al sistema de conductos y con frecuencia comienzan en las partes centrales de los alveolos y no en sus extremos.

En una célula acinar, el núcleo es eufórico, situado cerca de la base y contiene abundante cromatina y de 1 a 3 nucleolos. El citoplasma basal es basófilo y puede mostrar estrías longitudinales por la presencia de numerosas mitocondrias alargadas. El



FOTO 1.- Micrografía de páncreas histológicamente normal, los acini (parte superior y mitad lateral izquierda) muestran uniformidad y polaridad celulares; las células en el islotes son también uniformes (ángulo inferior derecho), su citoplasma no presenta bordes definidos, los núcleos son redondos y ovoides irregularmente distribuidos; el estroma es escaso, fibrilar y laxo (H-E Aum. 60 X).

citoplasma apical contiene gotitas o gránulos de secreción acidófila (cimógeno) con gran capacidad de refracción. En posición supranuclear se encuentra un aparato de Golgi extenso, que a veces se observa como una zona clara entre los gránulos de cimógeno. Con el microscopio electrónico se observa que los acinos están incluidos en una lámina basal con sostén de fibras reticulares. El núcleo de cada célula alveolar es grande y denso y pueden observarse los nucleólos. Los caracteres principales de estas células, incluyen órganos especializados de secreción proteínica; el citoplasma en alto grado está lleno de sacos aplanados de retículo endoplásmico granular, especialmente notable en la región basal, pero que se extiende en la zona supranuclear. Las mitocondrias son bastante numerosas, por lo general alargadas y orientadas perpendicularmente en el citoplasma basal. Se localiza una zona bien desarrollada del aparato de Golgi en posición supranuclear y las vacuolas de esta zona tienen concentración y densidad variables y representan etapas de formación de gránulos de cimógeno. Estos gránulos son grandes esféricos y densos en forma homogénea, con una membrana limitante. Algunos de ellos con matriz menos densa se han denominado gránulos de procimógeno. En el vértice se encuentran situadas algunas vellosidades cortas. El ciclo vital de un gránulo de cimógeno en una célula es de aproximadamente 50 minutos. Esta cifra da cierta indicación respecto a las actividades de las células acinares pancreáticas. Las enzimas digestivas del páncreas son sintetizadas en la región basal del citoplasma y se acumulan en los conductos del retículo endoplásmico, de este sitio pasan a la región de Golgi de donde son secretadas en vesículas rodeadas de membrana y concentradas en las gotitas de cimógeno, que más tarde pasan a la superficie celular de donde son eliminadas por un proceso de exocitosis.

El sistema de conductos del páncreas, se ha descrito en tres regiones topográficas y las células de los mismos tienen semejanza -

notable: Son en orden; conductos centrosclerares o centroductales, conductos intercalados y los conductos principales o accesorios. Las transiciones de una región a otra son graduales y el epitelio aumenta de altura, desde un tipo plano hasta llegar a cúbico y cilíndrico. Con microscopio óptico y con tinción de hematoxilina-eosina, el citoplasma de las células es eosinófilo, pálido y los núcleos muestran poca cromatina; los organitos no son notables. - Los caracteres principales al microscopio electrónico son: membrana basal delgada, interdigitaciones en la membrana plasmática lateral, con desmosomas y barras terminales, núcleos dentados y microvellosidades apicales. Los conductos interlobulillares y mayores están incluidos en tejido fibroconectivo, solamente tejido reticular rodea a los conductos intercalados e interlobulillares.

b).- La porción endocrina del páncreas, está dispersa en el órgano y se presenta bajo la forma de aglomerados redondeados de células, contenidas en el tejido pancreático exocrino, "los islotes de Langerhans". Cada islote está constituido por una serie de cordones formados por células poligonales o redondeadas, entre las cuales hay una rica red de capilares sanguíneos de tipo sinusoidal. Los islotes están separados en forma incompleta por una cápsula delgada de fibras reticulares.

El número de islotes en el páncreas es variable, oscilando entre 1 000 000, se admite que los islotes representan aproximadamente el 1.5 % del volumen del órgano.

Las células de los islotes se colorean menos intensamente que las acinares, con la técnica de hematoxilina-eosina, lo que explica su aspecto claro cuando son vistas al microscopio óptico (foto número 2).

En los islotes y con la ayuda de tinciones especiales para gránulos de secreción, se muestra la presencia de dos tipos principales de células: Células alfa (A) cuyos gránulos son insolubles en alcohol; células beta (B) con gránulos solubles en alcohol; tam--

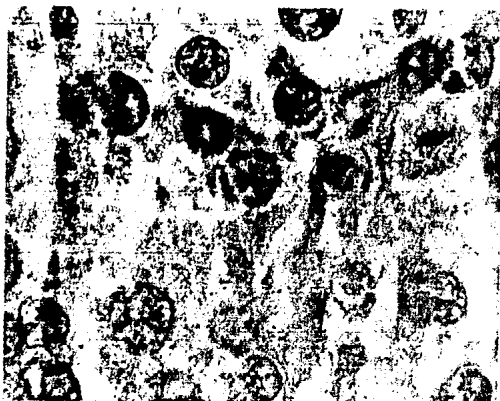


FOTO 2.- Micrografías de un islote pancreático histológicamente normal; predominan células B, su citoplasma es granuloso, levemente eosinófilo de límites no definidos, los núcleos presentan cromatina dispersa, laxa, irregularmente distribuida (H-E Aum. 100 X).

bién se encuentran células delta (D) y células PP secretoras de polipeptido pancreático.

Las células beta secretan insulina, son las más numerosas y -- constituyen entre el 60 y 80 % de las células del islote; son pequeñas y contienen en su citoplasma gránulos que se colorean de azul con la técnica de hematoxilina-crómica y floxina de Gomori. Al microscopio electrónico, las mitocondrias suelen ser más esféricas y menos alargadas que las de las células alfa; los gránulos son muchos, con diámetro aproximado de 2000 \AA y la membrana limitante es laxa y con núcleo cristalino, denso, muchas veces de forma romboidal o rectangular.

Las células alfa secretan glucagon, están localizadas generalmente en la periferia del islote y constituyen el 20 % aproximadamente de las células insulares, tienen mayor tamaño y contienen gránulos más gruesos que se colorean de rojo mediante la técnica de Gomori. Estos son de tamaño uniforme, con diámetro aproximado de 3000 \AA rodeados de membrana, con núcleo muy denso y capa externa menos densa.

Las células delta están localizadas entre las células alfa, presentan gránulos más homogéneos y menos densos que los de las células alfa.

HIPOTESIS

La Diabetes Mellitus es una entidad nosológica que cursa con alteraciones morfológicas específicas, microscópicas, en el páncreas.

La hipótesis planteada comprende los siguientes puntos:

- a).- Los datos anatomopatológicos del páncreas se correlacionan con las diferentes formas clínicas de la Diabetes Mellitus.
- b).- Aún con desconocimiento de los datos clínicos de un caso, - puede sustentarse el diagnóstico de Diabetes Mellitus, en base a los cambios morfológicos en el páncreas.
- c).- Puede negarse el diagnóstico de Diabetes Mellitus, ante la evidencia de un cuadro morfológico pancreático normal.
- d).- Se pueden establecer criterios para sustentar el diagnóstico de Diabetes Mellitus, de acuerdo con el tipo, magnitud y extensión de las alteraciones microscópicas, pancreáticas.

MATERIAL Y METODOS

I.- En el departamento de patologia del hospital "Dr. Fernando Quiroz Gutierrez" del I.S.S.S.T.E. Se revisaron cortes histológicos de páncreas teñidos con técnica de hematoxilina-eosina, de 151 casos de autopsias realizadas en los años 1986 y 1987; de las cuales se escogieron 80 casos por reunir las condiciones de fijación corte y tinción adecuados para su estudio y valoración de características microscópicas. De los últimos 30 casos de autopsia correspondientes al año 1987 se contó con muestras representativas de cabeza, cuerpo y cola del páncreas; debidamente identificadas, se fijaron en formol al 10 %, se incluyeron en parafina y se sometieron a tinción de hematoxilina-eosina con el propósito de comparar características microscópicas de éstas tres porciones topográficas.

II.- Todas las laminillas fueron estudiadas microscópicamente por el investigador y posteriormente en forma conjunta con el asesor de la investigación (ambas revisiones en forma ciega); la última revisión conjunta con el propósito de comparar, corregir y/o unificar apreciaciones de las variables morfológicas contempladas en el cuestionario (Anexo I); cuyos datos pueden resumirse brevemente en los incisos siguientes:

- a).- Relación de parénquima/estroma-fibrosis-grasa (porción funcional/no funcional) del tejido pancreático.
- b).- Relación de los acini/islotes, del parénquima.
- c).- Relación de células/tejido intersticial, de los islotes de Langerhans.

Para el inciso a) la relación se cuantificó porcentualmente.

Para el inciso b) los islotes se consideraron aumentados, normales, disminuidos y "ausentes", dependiendo del número de islotes de Langerhans encontrados por campo microscópico, con objetivo 3.2/0.07 (seco debil) en la forma siguiente: aumentados 9 o más,

normales 5-8, disminuidos 2-4 y ausentes 0-1 islotes por campo.

Para el inciso c) la variable "celularidad" se calificó de normocelularidad o hipocelularidad, esta última, si el área acelular comprendía 30 % o más.

d).- Grado de las alteraciones morfológicas de los islotes de Langerhans (Negativa, leve, moderada o severa) reportadas en la literatura médica como cambios inespecíficos de la Diabetes Mellitus: Fibrosis, hielinización, infiltración linfocitaria, disposición columnar (acordonamiento) de las células y degranulación del citoplasma de las células (Fotos 3,4 y 5).

e).- Grado leve, moderado o severo de cambios morfológicos en las paredes de los vasos sanguíneos y conductos pancreáticos; para los primeros, fibrosis e inflamación; y para los segundos además dilatación e hiperplasia epitelial.

III.- En casos que por revisión de historia clínica se documentó el diagnóstico de Diabetes Mellitus, se investigó: Sexo, edad, constitución física, dieta, ejercicio, nivel socioeconómico; hábitos higienicodietéticos, toxicomanías (alcoholismo y tabaquismo) antecedentes personales patológicos, especialmente afecciones virales; y en el caso de mujeres, antecedentes ginecoobstétricos; - antecedentes heredofamiliares de D.M. y en relación con su diabetes: Edad de inicio, tiempo de evolución, tipo, tratamiento y complicaciones (Anexo 2).

IV.- Se compararon hallazgos anatomopatológicos encontrados en individuos diabéticos, con los encontrados en no diabéticos.

Se compararon los hallazgos anatomopatológicos encontrados en las porciones topográficas; cabeza, cuerpo y cola de páncreas.

Se correlacionaron variables clínicas entre sí.

Se correlacionó frecuencia de presentación y grado de las alteraciones pancreáticas insulares y acinares, con las variables clínicas registradas.

V.- Se tabularon los datos y se elaboraron gráficas con los resultados obtenidos.

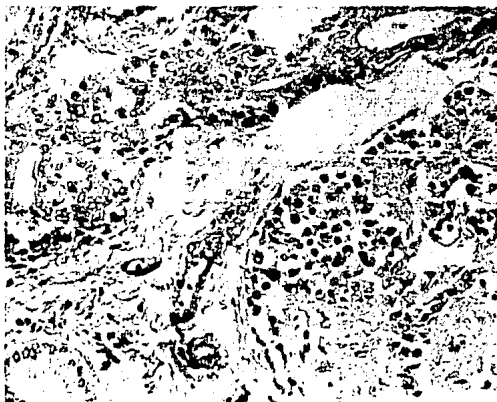


FOTO 3.- Micrografia que muestra parte de un islote pancreático (ángulo inferior derecho) con infiltrado linfocitario y fibrosis. (H-E Aum. 60 X).

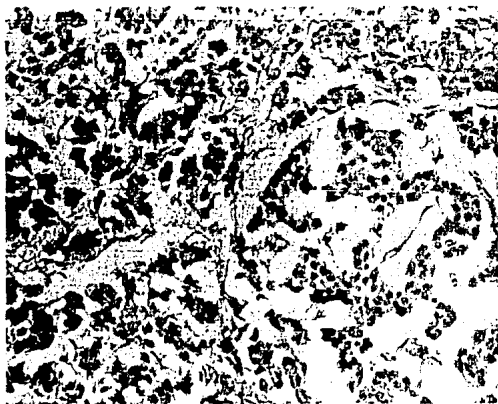


FOTO 4.- Micrografía de páncreas, muestra una porción de un islote (mitad derecha de la foto) con disposición de las células en cordones (H-E Aum. 20 X).

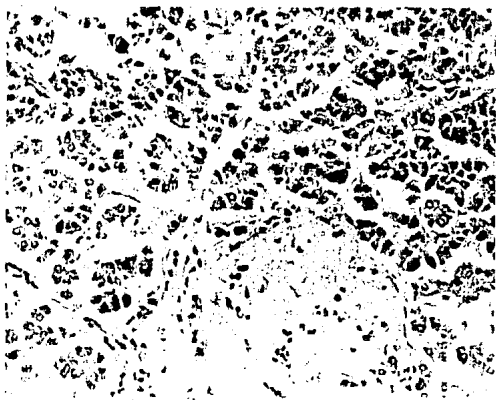


FOTO 5.- Micrografía de páncreas, se identifica un islote de Langerhans pequeño, hipocelular con hialinización severa (parte inferior de la foto) (H-E Aum.60 X).

CUESTIONARIO 2

Número de autopsia _____

Nombre _____

Expediente _____

Sexo: Masculino () Femenino ()

Edad: _____

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

Diabetes Mellitus Si () No ()

Hipertensión Si () No ()

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:

Tiempo de evolución de la Diabetes Mellitus: Reciente ()

Menos de 5 años ()

11- 15 años ()

16 años o más ()

Tratamiento: Hipoglucemiantes ()

Insulina ()

Ninguno ()

Infecciones virales Si () No ()

ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS:

Gestaciones Si () No ()

Abortos Si () No ()

Número 1 ()

2 ()

3 o más ()

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:

Habitos higienico-dietéticos: Buenos () Regulares () Def. ()

Nivel socio-económico: Medio () Medio-alto ()

Alto () Medio-bajo () Bajo ()

Constitución física: Asténica () Atlético () Pícnica ()

Toxicomanías: Alcoholismo Si () No ()

Tabacismo Si () No ()

RESULTADOS

De los 151 casos necrópicos revisados, 80 contaron con material histológico de páncreas que satisfizo los requerimientos cualitativos y cuantitativos para ser estudiados, quedaron incluidos 28 casos de Diabetes Mellitus. El estudio clínico retrospectivo reveló D.M. en 40 casos.

El cuadro número 1 muestra el porcentaje del área ocupada por el tejido pancreático funcional (aciner e insuler) en relación con el tejido no funcional (estroma, fibrosis intersticial e infiltración grasa) de la población estudiada, distribuida en intervalos de la variable; el 57.69 % del grupo no diabético presenta un área funcional de 75-100 % y sólo el 21.42 % de los individuos diabéticos presenta un área funcional similar (75-100 %). El cuadro número 2 y gráfica número 1 presentan a la población desdoblada en grupos de no diabéticos y diabéticos; se aprecia una distribución asimétrica, positivamente sesgada de la frecuencia de la variable "porcentaje del tejido funcional" en la población total y en el grupo de no diabéticos; en el grupo de diabéticos la distribución es simétrica, mesocúrtica. El porcentaje del área funcional fué significativamente mayor en el grupo de individuos no diabéticos.

CUADRO 1

ÁREA FUNCIONAL PANCREÁTICA EN LA POBLACION ESTUDIADA

PORCENTAJE	POBLACION	NO DIAB.	DIAB.
0 - 24	0	0	0
25 - 49	10	5	5
50 - 74	34	17	17
75 - 100	36	30	6
TOTAL	80	52	28

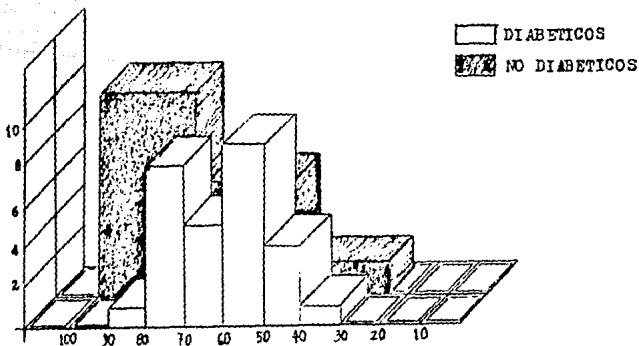
CUADRO 2
 PORCENTAJE DEL AREA FUNCIONAL (ACINAR-INSULAR) EN CASOS
 DE DIABETES MELLITUS Y EN NO DIABETICOS

%	DIABETICOS		NO DIABETICOS	
	NUMERO	%	NUMERO	%
90 - 100	0	0.0	30	57.69
80 - 89	1	3.57		
70 - 79	8	28.57	17	32.69
60 - 69	5	17.85		
50 - 59	9	32.14		
40 - 49	4	14.28	5	9.61
30 - 39	1	3.57		
20 - 29	0	0.0		
TOTAL	28	99.98	52	99.99

GRAFICA 1

AREA FUNCIONAL (ACINAR-INSULAR)

EN CASOS DE DIABETES MELLITUS Y NO DIABETICOS



El cuadro número 3 muestra la frecuencia de presentación de los valores de las variables 4,5,6 y 7 correspondientes a número de islotes, celularidad, tamaño y bordes de los mismos, respectivamente, en la población estudiada.

CUADRO 3
 CARACTERISTICAS DE LOS ISLOTES DE LANGERHANS
 DE LA POBLACION ESTUDIADA

4.- NUMERO DE ISLOTES	AUMEN.	NORMAL	DISMIN.	AUSEN.	TOTAL
	15	20	34	11	80
5.-CELULARIDAD DEL ISLOTE		HIPOCEL	NORMOC.		
		18	62		80
6.-TAMAÑO DE LOS ISLOTES		PEQUEÑ.	VARIAB.	GRANDE	
		54	23	13	80
7.-BORDES DE LOS ISLOTES, CIRCUNSCRITOS		BIEN	MAL		
		41	39		80

En el análisis de la frecuencia de los valores de las variables (número, tamaño, bordes y celularidad del islote) comparados entre diabéticos y no diabéticos (cuadros 4,5,6 y 7) se encontraron significativamente importantes: Islotes disminuidos o ausentes, pequeños, hipocelulares, heterogéneos en su celularidad y con predominio de células A.

CUADRO 4

NUMERO DE ISLOTES POR CAMPO MICROSCOPICO

ISLOTES POR CAMPO	DIABETICOS		NO DIABETICOS	
	NUMERO	%	NUMERO	%
AUMENTADOS	3	10.71	12	23.07
NORMALES	6	21.42	34	65.38
DISMINUIDOS	14	50.00	0	0.00
AUSENTES	5	17.85	6	11.53
TOTAL	28	99.98	52	99.98

CUADRO 5

TAMAÑO DE LOS ISLOTES DE LANGERHANS

TAMAÑO DE LOS ISLOTES	DIABETICOS		NO DIABETICOS	
	NUMERO	%	NUMERO	%
GRANDES	2	7.14	10	19.23
VARIABLES	8	25.57	14	26.72
PEQUEÑOS	18	64.28	28	53.28
TOTAL	28	99.99	52	99.99

CUADRO 6

CELULARIDAD DE LOS ISLOTES DE LANGERHANS

ISLOTES	DIABETICOS		NO DIABETICOS	
	NUMERO	%	NUMERO	%
HIPOCELUL.	9	32.14	13	25.00
NO HIPOCEL.	19	67.85	39	75.00
TOTAL	28	99.99	52	99.99

CUADRO 7

TIPO CELULAR DE LOS ISLOTES DE LANGERHANS

TIPO CELULAR EN LOS ISLOTES	INDIVIDUOS DIABETICOS	
	NUMERO	%
PREDOMINANTEMENTE B	18	64.28
HETEROGENEIDAD	8	28.57
PREDOMINANTEMENTE A	2	7.14
TOTAL	28	99.99

El cuadro número 8 concentra los datos de variables cuya respuesta incluye los valores: negativo, leve, moderado, severo, de la población total en el estudio.

CUADRO 8

	POBLACION TOTAL					NO DIABETICOS					DIABETICOS				
	NO	L	M	S	T	NO	L	M	S	T	NO	L	M	S	T
ALTERACIONES DE LOS ISLOTOS DE LANGERHANS															
FIBROSIS	71	4	4	1	80	49	1	2	0	52	23	3	2	1	28
HALINIZAC	74	2	3	1	80	51	0	1	0	52	23	2	2	1	28
INF. LINF.	79	1	0	0	80	52	0	0	0	52	27	1	0	0	28
DIS. COLUM	53	19	7	1	80	34	13	5	0	52	20	6	2	0	28
HEMORRAGIA	80	0	0	0	80	52	0	0	0	52	28	0	0	0	28
ALTERACIONES EN EL TEJIDO INTERSTICIAL															
INFLAMACION	18	37	22	3	80	13	25	12	2	52	5	12	10	1	28
FIBROSIS	18	36	22	4	80	13	25	11	2	52	5	11	10	2	28
CONGESTION	65	11	11	2	80	41	7	2	2	52	24	4	0	0	28
ALTERACIONES EN LAS PAREDES DE LOS CONDUCTOS PANCREATIC.															
FIBROSIS	35	31	14	0	80	26	17	9	0	52	19	6	3	0	28
INFLAMACION	58	15	7	0	80	39	9	4	0	52	19	6	3	0	28
DILATACION	60	15	5	0	80	41	1	8	0	52	19	7	2	0	28
HIPERPLASIA EPITELIAL	44	27	8	1	80	35	14	3	0	52	9	13	5	0	28

Las alteraciones propias de los islotes de Langerhans se presentaron predominantemente en diabéticos y sólo en forma aislada en no diabéticos. (cuadro No. 9)

CUADRO 9

ALTERACIONES ESPECIFICAS DE LOS ISLOTES

ALTERACION	DIABETICOS		NO DIABETICOS	
	NUMERO	%	NUMERO	%
FIBROSIS	6	21.42	3	5.76
HIALINIZACION	5	19.85	1	1.9
INFILTRADO LINF.	1	3.57	0	0.0
DISPOSICION COLUM.	8	28.52	18	34.61
HEMORRAGIA	0	0.00	0	0.0

Las alteraciones de los conductos intralobulillares e interlobulillares pancreáticos, encontrados en individuos muertos por Diabetes Mellitus no fueron significativamente diferentes que los encontrados en no diabéticos. Excepto para hiperplasia epitelial del recubrimiento de los conductos, encontrada en 19 casos de D.M. (67 %) y en 17 casos de no diabéticos (32 %), cuadro número 10.

El número de casos que presentaron inflamación intersticial, no mostró diferencia significativa entre los individuos diabéticos y no diabéticos (cuadro No. 11).

CUADRO 10

ALTERACIONES EN LOS CONDUCTOS PANCREATICOS INTERLOBULILARES.

ALTERACION	DIABETICOS		NO DIABETICOS	
	NUMERO	%	NUMERO	%
FIBROSIS	20	71.42	26	50.00
INFLAMACION	9	32.14	13	25.00
DILATACION	9	32.14	11	21.15
HIPERPLASIA DEL EPITELIO	19	67.85	17	32.69

CUADRO 11

CASOS QUE PRESENTARON INFLAMACION INTERSTICIAL
INESPECIFICA: DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

CASOS	NO	LEVE	MOD.	SEVERA	TOTAL
DIABETICOS	5	12	10	1	28
NO DIABETIC.	13	25	12	2	52
TOTAL	18	37	22	3	80

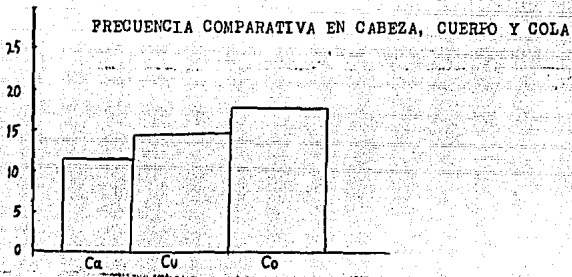
Las alteraciones más frecuentemente encontradas en los casos de diabéticos y que mostraron correlación significativa, se enumeran en el cuadro número 12.

CUADRO 12

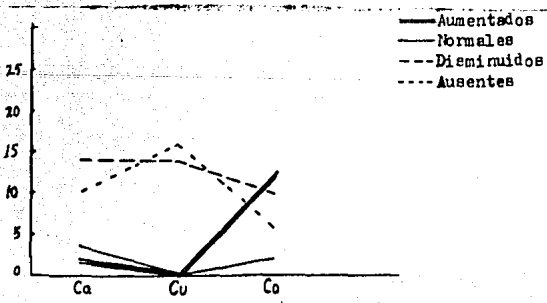
	DIAB	%	NO DIAB	%
1.- Hialinización de los islotes	5	17.85	1	1.92
2.- Fibrosis de los islotes	6	21.42	3	5.76
3.- Infiltración linfocitaria de los islotes	1	3.57	0	0.00
4.- Disposición columnar moderada a severa de las células insulares	8	28.57	5	9.61
5.- Islotes ausentes	5	17.85	6	11.53
6.- Islotes hipocelulares	9	32.14	13	25.00
7.- Predominio de células A en los islotes	10	35.71	4	7.69
8.- Fibrosis intersticial moderado a severo, en el parénquima	13	46.42	13	25.00
9.- Hiperplasia de los islotes	3	10.71	12	23.07
10.- Hiperplasia epitelial de los conductos	9	32.15	6	21.44
11.- Área funcional del parénquima menor de 50 %	5	17.85	5	9.61

Los datos encontrados y comparados en las regiones topográficas del páncreas: cabeza, cuerpo y cola no mostraron diferencias significativa, salvo en los incisos relativos a inflamación intersticial número de islotes y tamaño de los mismos; hubo ligeramente, mayor número de islotes, mayor tamaño y discretamente mayor inflamación a nivel de la cola (gráficas 3 y 4). A nivel del cuerpo del páncreas hubo mayor variabilidad en cuanto a las dimensiones de los islotes.

GRAFICA 3
INFLAMACION INTERSTICIAL EN PANCREAS



GRAFICA 4
NUMERO DE ISLOTES DE LANGERHANS: VALORES COMPARATIVOS EN CABEZA, CUERPO Y COLA DEL PANCREAS



El análisis del aspecto clínico dió los siguientes datos de interés: La edad de defunción de los individuos diabéticos osciló entre 50 y 90 años y la mediana fué de 65 años (cuadro No.13).

CUADRO 13

EDAD DE DEFUNCION DE LOS CASOS

DE DIABETES MELLITUS

EDAD	NUMERO	%	% ACUMULADO
50 - 59	10	27.77	27.77
60 - 69	11	30.55	58.32
70 - 79	10	27.77	86.09
80 - 89	4	11.11	97.19
90 -	1	2.7	99.89
TOTAL	36	99.89	99.89

Mi = 65

El antecedente de Diabetes Mellitus en los ascendientes (padre, madre o abuelos) resultó positivo en el 45.8 % de los casos de diabéticos.

En relación con su tratamiento, sólo un caso era tratado con insulina, 31 casos eran tratados con hipoglucemiantes orales, los 4 casos restantes fueron diagnosticados como diabéticos, durante el periodo de hospitalización.

El tiempo de evolución de la D.M en el momento de la muerte fué variable y se resume en el cuadro número 14.

CUADRO 14

TIEMPO DE EVOLUCION DE LOS CASOS DE D.M.

AL MOMENTO DE LA MUERTE

TIEMPO (Años)	NUMERO	%	% ACUMULADO
0 - 1	5	13.8	13.8
1 - 5	6	16.6	30.4
6 - 10	8	22.2	52.6
11 - 15	7	19.4	72.0
16 - Más	7	19.4	91.4
Se desconoce	3	8.3	99.7
TOTAL	36	99.7	99.7

De 12 casos de mujeres diabéticas en quienes se investigaron antecedentes ginecoobstétricos, 4 presentaron 3 o más abortos; relacionándose dicha presentación con la D.M. de larga evolución, gran número de gestaciones y edad temprana de inicio de la D.M, aún durante el periodo de vida reproductora.

CUADRO 15

NUMERO DE GESTACIONES Y ABORTOS EN MUJERES DIABETICAS

RELACIONADOS CON EDAD Y TIEMPO DE EVOLUCION DE LA D.M.

CASO	EDAD INICIO	N DE GESTA	N DE ABORT	EVOLUCION (AÑ)
1	45	13	3	5
2	49	13	4	13
3	49	8	3	5
4	58	5	4	5
5	80	2	0	Larga evol.
6	58	4	0	15
7	39	9	0	12
8	50	2	0	10
9	52	4	0	15
10	55	10	0	—
11	57	9	0	13
12	62	9	0	Reciente

El 57 % de los diabéticos investigados perteneció al nivel socioeconómico medio-bajo.

DISCUSION

La comparación de hallazgos anatómopstológicos encontrados en el páncreas de individuos diabéticos y no diabéticos, nos permite reconocer datos que considerados individualmente no son significativamente importantes para sustentar el diagnóstico de Diabetes Mellitus; sin embargo, éstas alteraciones asociadas entre sí, adquieren importancia relativa, éstas son: número de islotes de Lángers⁴hans (generalmente en mayor número a nivel de la cola del páncreas¹³⁻¹⁴) variabilidad en el tamaño de los mismos (50-250 micrómetros²⁻⁶), infiltración grasa (lipomatosis), fibrosis intersticial y alteraciones en los conductos exocrinos (fibrosis, inflamación e hiperplasia⁴⁻⁷).

Otras alteraciones, ya sea en forma individual o asociadas revisten mayor importancia en cuanto a presumir el diagnóstico de D. M.: Reducción importante del área funcional (parenquimatosa) por fibrosis moderada-severa, disminución del número y volumen de los islotes de Lángers⁴hans, disposición columnar (acordonamiento) de las células en los islotes e hipocelularidad de los mismos.

Finalmente, otros datos, cuando son prominentes, ya sea en forma individual o asociados, permiten sustentar con relativa seguridad el diagnóstico de D.M.: Ausencia de islotes de Lángers⁴hans, hialinización de los islotes (amiloidosis¹²⁻¹³⁻¹⁴⁻¹⁵), fibrosis severa, infiltración linfocitaria y presencia de células B en los islotes (heterogeneidad celular⁴).

La ausencia de islotes de Lángers⁴hans, considerada en forma estricta es poco probable, salvo por excisión quirúrgica del órgano. En nuestro estudio, sin embargo, el enunciado "islotes ausentes" - fué utilizado cuando el número de islotes fué en promedio de 0 a 1 por campo y teóricamente puede ocurrir cuando la fibrosis es severa o cuando hay infiltración por un carcinoma.

En este estudio no se realizó tinción de Rojo Congo para amiloidosis, sin embargo, por sus características microscópicas y su sig

nificación, la hialinización se equiparó con amiloidosis, ésta se presentó en el 18 % de los individuos diabéticos y sólo en el 2 % de los no diabéticos, proporción 9:1. Datos que concuerdan gruesamente con los reportados por Maloy Anna L. para la amiloidosis (57 % en diabéticos y 12 % en no diabéticos) proporción 4.75:1. Además esta autora menciona que los sujetos afectados generalmente tienen más de 40 años; en nuestro estudio todos tuvieron más de 50 años. Estos dos datos plantearían la duda de si ésta amiloidosis está -- más relacionada con la edad avanzada o con la D.M.; sin embargo, -- hay otros datos que apoyan lo segundo y justifican la discreta diferencia de este estudio con la serie de Maloy. En nuestro estudio pese a que se tomaron como amiloidosis sólo los que presentaron -- hialinización generalizada, existe todavía la posibilidad de que -- algunos casos no correspondan a amiloidosis.

En este estudio sólo un caso correspondió a D.M. insulino-dependiente y tal caso no exhibió hialinización. Esto se contrapone a -- la teoría que atribuye la amiloidosis en los diabéticos insulino-- dependientes a la administración de la insulina y apoya su origen por otros mecanismos (primaria, reactiva, senil).

La fibrosis de los islotes de Langerhans implica substitución y destrucción del islote y puede postularse como causa de Diabetes M. cuando se da en forma generalizada y severa, ya que como se reporta se inicia en forma intersticial y solo tardamente afecta el islote, provocando además alteraciones vasculares. Su mecanismo de daño (substitución, destrucción) puede compararse a la forma de afectación por carcinoma o por hemocromatosis del páncreas.

La infiltración linfocitaria de los islotes, ocurrida en un caso de Diabetes Mellitus y en ninguno de los no diabéticos, coincidió con el único caso de D.M. insulino-dependiente y aunque corrobora lo reportado como lesión inicial, usual, en esta entidad y le sugiere un mecanismo etiopatogénico probable (viral o autoinmune), -- no es estadísticamente significativo.

En 10 de los 28 casos de diabéticos (35.71 %) y en 4 de los 52 no diabéticos (8%), se encontró disminución de las células B de los islotes de Langerhans. Entre los diabéticos, 2 casos por encontrar franco predominio de células A y 8 casos deducidos indirectamente por encontrar heterogeneidad celular en el islote. Dato que consideramos de gran valor y de fácil acceso en microscopio óptico.

El análisis del aspecto clínico evidencia un índice elevado de frecuencia de Diabetes Mellitus y sus complicaciones como causa de muerte (33.7 %) lo que la incluye entre las 3 primeras causas de muerte; estas cifras no concuerdan con las establecidas en la literatura médica (incidencia de 1-2 % en la población, 10 % en individuos mayores de 80 años, sexta causa de muerte); estos datos alarmantemente altos probablemente se deben a la canalización selectiva de pacientes al hospital en cuestión (enfermedades generales, individuos viejos) y a la selección de autopsias realizadas. El promedio de vida de estos pacientes diabéticos varió poco en relación con la expectativa de vida para la población general (la mediana de la edad de defunción fué de 65 años), ello probablemente porque la D.M. del adulto es de evolución lentamente progresiva y debido a que el sujeto afectado, al ser diagnosticado, modifica en parte sus hábitos higienicodietéticos y se somete a un tratamiento.

Sólo un caso de los 40 estudiados clínicamente correspondió a D.M. tipo I (insulinodependiente), lo cual constituye el 2.5 y compare con lo reportado en la literatura.

En esta serie, el 97 % de los casos correspondió a D.M. tipo II (no insulinodependiente) y entre éstos, el 45.8 % tuvo el antecedente de D.M. en sus ascendientes (padre, madre o abuelos), este dato coincide con la aseveración de que la D.M. tipo II es la más estrechamente relacionada con la herencia. Su presentación igualmente distribuida en ambos sexos ha sido también documentada por diferentes autores.

En la mujer, la Diabetes Mellitus es causa de abortos espontáneos repetidos, lógicamente cuando el inicio de la D.M. o de sus alteraciones metabólicas subclínicas se imbrican al periodo de vida reproductiva.

CONCLUSION

- 1.-Se identificaron cambios histopatológicos pancreáticos en el 85 % de los individuos diabéticos incluidos en la población estudiada.
- 2.-Independientemente de los mecanismos fisiopatogénicos de la D. M. y de las alteraciones pancreáticas encontradas, se observó hialinización de los islotes de Lángershana en el 18 % de los sujetos diabéticos.
 - Fibrosis de los islotes en el 18 %
 - Infiltración linfocitaria de los islotes en el 3.5 %
 - Disposición columnar de las células del islote en el 28.5 %
 - Islotes "ausentes" en el 18 %
 - Islotes hipocelulares en el 32 %
 - Predominio de células A en los islotes, en el 35.71 %
 - Fibrosis intersticial (moderada-severa) en el 46.42 %
 - Area funcional del parénquima menor del 50 %, en el 17.85 %
 - Hiperplasia epitelial de los conductos (moderada-severa) en el 32.15 %
 - Hiperplasia de los islotes en el 10.71 %
- 3.-No se identificaron alteraciones anatomopatológicas pancreáticas en el 15 % de los individuos diabéticos.
- 4.-No hay datos anatomopatológicos patognomónicos de Diabetes Mellitus, sin embargo, hay datos que son considerados más o menos -- constantes en la D.M., éstos debidamente valorados y jerarquizados son indicadores de daño pancreático.
- 5.-La Diabetes Mellitus no implica obligadamente alteración morfológica pancreática, ya que un cuadro histológicamente normal -- puede encontrarse en casos de diagnóstico bien establecido, ello se explica debido a que factores diabéticos pueden contrarrestar la acción de la insulina secretada por los islotes de Lángershan normales o aún hiperplásicos. O ésta (la D.M.) deberse a resistencia de los tejidos a la acción de la insulina.

- 6.-Las alteraciones morfológicas pancreáticas, cuando no son manifiestas en la forma de Diabetes Mellitus, pueden constituir, sin embargo, una base potencial para el desarrollo ulterior de alteración funcional.
- 7.-No todos los hallazgos anatomopatológicos tienen un valor similar a su frecuencia de presentación. Son más importantes las alteraciones insulares, les siguen en orden de importancia los intersticiales y luego las alteraciones exocrinas de conductos.
- 8.-Entre las alteraciones insulares, destacan algunas, que cuando se presentan en grado severo, por si mismos apoyan en forma consistente el diagnóstico de D.M. ej: Ausencia de islotes de Lánghans, ausencia de células B en el islote, amiloidosis y/o fibrosis severa de los islotes.
- 9.-La Diabetes Mellitus constituyó el 33.7 % de los casos de autopsia estudiados.
- 10.-El 97 % de los casos correspondió a la forma clínica de D.M no insulino dependiente; y el 2.5 a la insulino dependiente.
- 11.-La Diabetes Mellitus está entre las tres primeras causas de muerte en el hospital "Dr. Fernando Quiroz Gutierrez".
- 12.-El 45.8 % de los diabéticos, tuvo el antecedente de D.M. en sus ascendientes directos.
- 13.-El 25 % de las mujeres diabéticas presentó 3 o más abortos espontáneos, relacionador con el inicio de la D.M. durante el periodo de vida reproductiva, larga evolución de la D.M. y multigestaciones.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Ham A. W., Tratado de histología. Séptima edición, México D.F. Interamericana, 1975.
- 2.- Cormack D.H.: Histología de Ham. Novena edición, México D.F., Harla, 1988.
- 3.- Leonhardt H.: Histología, citología y microanatomía humanas. Segunda edición, Barcelona, Salvat, 1984.
- 4.- Giarelli L. MD; Melato M. M.D., Antonutto G. M.D.: Color atlas of pathology; Chicago, The C.V. Mosby company, 1985.
- 5.- Kissane J.M.: Anderson's Pathology. Octava edición, St. Louis Toronto, Priceton, The C.V. Mosby Company, 1985.
- 6.- Robbins S.L. M.D., Cotran R.S. M.D.: Patología estructural y funcional; México, Interamericana, 1987.
- 7.- Anderson W.A.D., Scotti T.M.: Anatomía patológica básica, Barcelona España, Doyma S.A., 1980.
- 8.- Benington J.L. M.D.: Perinatal Pathology. Vol. 15 in the series Major problems in pathology. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1984.
- 9.- Maugh T.H.: II Science 188: 347-345, 436-438 (Viruses in diabetes mellitus), 1974.
- 10.- Nerup J. et al.: Antigens in Diabetes Mellitus. Lancet 2: 864-866, 1974.
- 11.- Serich AU J.E.: Insulin-dependent Diabetes Mellitus, Pathophysiology. Mayo Clin. Proc. 1986 oct;61 (10) 787-91.
- 12.- Malog A.L. B.S.: The relation of islet amyloid to the clinical type of Diabetes. Human Pathology Volume 12, Number 10, October 1981.

- 13.- Gudworth A.G., et al.; HL-A Linked genes in juvenil diabetes. J.C. Pr. Med. I. 3:133-135, 1975.
- 14.- Meehan C.J., et al.; The partially Diabetic pancreas: A study of a new animal model. Pancreas vol. 2, No. 1, pp. 91-98 Raven press, New York, 1987.
- 15.- Howard Ch. P. Jr.; Insular amyloidosis and Diabetes Mellitus in Macaca Ngra. Diabetes 27:357-64 April 1978.
- 16.- Fonseca V., Berger L., Beckett A.G., Dardona P.; Pancreas in Non-insulin dependent diabetics. The Lancet, september 21, -- 1985.
- 17.- Saggese G., Garzelli F.G., Toniolo A.; Insulin-dependent Diabetes; a posible viral disease. Pediatrician 1983-85; 12(4); 179-93.
- 18.- Mandas R., Forno B., De Maria W.; Viral infections and diabetic disease. G.Bacteriol virol. immunol. 1985 jan-jun; 78(1-6):60-9.
- 19.- Bell R.H. Jr., Flace S., McCullough P., Har N.B., Roger D.H.; Pancreatic insulin secretion in exocrine pancreatic cancer. J. Surg. Res. 1986 Jun; 40(6); 528-96.
- 20.- Takahashi AU A., Tsuyihota M., Yokota A., Yamaguchi and Veda Y.; A new method of a detection of islet cell antibodies (ICA) using peroxidasa-labeled protein A, and incidence of ICA in type I (insulin-dependente) diabetes. Diabetologia 1986 jun; 29(6): -- 378-82.
- 21.- Melner R.D.G., Wirdnem FK. and Tsanakas J.; Cuentitative morfology of B,A,D and PP cells in infants of diabetics mothers. Diabetes vol. 30, april 1981.
- 22.- Tercero Talavera F.I.; Alteraciones pancreáticas y renales en la Diabetes Mellitus. Tesis recepcional, UNAM-ISSSTE, México D.F. 1966.