

MICROANGIOPATIA DIABETICA*

JULIO EDGAR SOTELO SIERRA

La diabetes mellitus es una enfermedad caracterizada por un trastorno crónico en el metabolismo intermediario, siendo el disturbio del metabolismo de los carbohidratos el más conocido y prominente, que determina hiperglicemia y glicosuria, producida por una insuficiencia absoluta o relativa de insulina. Tácitamente en el diagnóstico de la enfermedad está el factor de cronicidad y la potencialidad de agravación con el desarrollo de disturbios metabólicos y anatómicos entre los que están la hiperlipemia, hipercolesterolemia, arterioesclerosis, gangrena, cambios patológicos en el ojo, neuropatía, enfermedad renal, cetosis y coma.

Muchos diabéticos no tienen estas manifestaciones y complicaciones a pesar de no ser tratados. En ellos la enfermedad permanece moderada o aún puede ser mejorada. Pero en los casos de diabetes de evolución indefectiblemente progresiva verdadera, factores tales como la infección, trauma, obesidad, stress emocional y otras contingencias menos definibles, pueden traer algunos de los eventos ya mencionados, los cuales pueden llevar a la incapacitación o aún a la muerte.

Este es el porqué el diagnóstico de diabetes mellitus es importante aún cuando los signos y síntomas no son aparentes y el porqué las compañías de seguros para la vida y la salud le han dedicado tanta atención (1). Hiperglicemia y glicosuria debidas a otra causa que no sea la diabetes no tienen la misma potencialidad mórbida.

Siendo la enfermedad conocida desde la antigüedad (30 a 90 años d. de J.C.) y habiendo transcurrido muchos siglos para la comprensión integral del padecimiento, gracias a la contribución sucesiva de hombres tales como Willis, Dobson, Cawley y Rollo antes de 1800 y de

* Tesis presentada por el autor para graduarse como Bachiller en Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, en diciembre de 1964.

Peters, Langehans, Kussmaul, Claude Bernard, Von Mering, Minkowski, Opie Naunyn, Allen, Bouchardat y Joslin después del mismo, llegamos al año 1921 con el descubrimiento de la insulina por Banting y Best (3). Desde entonces se avanza vertiginosamente tanto en el diagnóstico, tratamiento y en la investigación de las alteraciones metabólicas y anatómicas que conlleva la diabetes mellitus. Entre otras cosas, con el advenimiento del microscopio electrónico y las técnicas histoquímicas, se rectifica, amplía y profundiza el estudio de los cambios que se evidencian en toda la economía por causa de la enfermedad.

El saldo positivo de todo este avance redunda en un tiempo de supervivencia mayor del paciente diabético y, como consecuencia, en la posibilidad de un margen de observación más largo del mismo en forma longitudinal (4), que no se circunscribe solamente a la etapa post-diagnóstica con procedimientos de notable sensibilidad, sino inclusive a la llamada etapa prediabética según la concepción novísima de esta calificación (5).

De este modo se tiene ya una gran cantidad de datos en lo referente a las alteraciones en la bioquímica sanguínea, del metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos y en las alteraciones anatómicas de esta entidad.

El objetivo del presente trabajo se concentra en el estudio de alteraciones anatómicas, específicamente lesiones vasculares, en pacientes diabéticos.

La motivación de este tema puede referirse del modo siguiente.

Los hallazgos de autopsia en diabéticos no muestran, en aproximadamente el 50% de casos, lesiones significativas en el páncreas, y las lesiones morfológicas cuando se encuentran no son obligadamente patognomónicas de la enfermedad ni proporcionan siempre un fundamento anatómico lógico del trastorno metabólico (6). Por otro lado, se han observado lesiones en los capilares glomerulares, que parecen circuncribirse a diabéticos puesto que no se encuentran en los no diabéticos; lo que parece conferirles categoría de especificidad; lesiones en las arteriolas retinianas entre las cuales los microaneurismas parecen guardar íntima relación con las lesiones glomerulares.

Hasta aquí los conceptos clásicos de Patología que inclusive insinúan: "Se supone que los capilares de los glomérulos y de la retina tienen predisposición a presentar esta forma especializada de alteración vascular" (6). Fue justamente este carácter de especificidad, lo que abrió la vena de continuadas investigaciones sobre las alteraciones vasculares; lo que trajo novedades sobre lo aparentemente ya conoci-

do y sobre todo el nuevo concepto de que la diabetes mellitus está asociada con una enfermedad capilar difusa propiamente llamada MICROANGIOPATIA DIABETICA, a juzgar por los hallazgos obtenidos en capilares de piel (7), tejido subcutáneo (4) y músculo (8), además de los de glomérulo y retina.

Lo arriba expuesto despertó nuestro interés en extender el estudio de las alteraciones vasculares en una zona bastante vascularizada y fácilmente accesible como es la encía, con el incentivo de constituir un aporte al carácter difuso de la microangiopatía, ya que en el momento de iniciar este trabajo no había en la literatura ninguna comunicación al respecto. Luego, como secuencia interesante observar la relación de los hallazgos de los vasos de la encía con los de retina vistos en el examen del fondo del ojo y los observados en los capilares glomerulares. Asimismo, anotar el grado de correspondencia entre estos resultados y el cuadro clínico.

Este trabajo fué posible realizarlo gracias a las facilidades prestadas en el Instituto de Patología de la Facultad de Medicina de San Fernando y la Sala "Juan Arce" del Hospital Dos de Mayo; Cátedra de Clínica Médica, de la misma Facultad.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

Número de casos y catalogación.— En el presente trabajo se han estudiado 42 pacientes, de los cuales 24 corresponden a pacientes diabéticos y 18 al grupo control de pacientes no diabéticos.

En el primer grupo 8 tienen historia familiar de diabetes. (En el resto, parte lo negó y parte no supo dar este dato).

Catorce tienen retinopatía diabética, 5 tienen nefropatía diabética manifestada clínicamente y 2 de ellos con confirmación histopatológica.

Cinco de ellos presentan retino y nefropatía diabéticas, simultáneamente. Todos ellos corresponden al tipo maduro de diabetes clínica, siendo el promedio de edad de 53 años, con extremos de 38 y 67 años.

El promedio del tiempo de enfermedad es de 7 años, contados desde el momento de diagnóstico, con extremos que fluctúan entre algunos meses y 28 años. A tres de ellos se les realizó el diagnóstico en el momento de realizar este estudio.

Excepto un paciente de sexo femenino, todos los restantes son de sexo masculino por haberse realizado este trabajo con pacientes de la

Sala "Julián Arce" del Hospital Dos de Mayo, que es exclusivamente para varones.

Son, además, arterioescleróticos 10 de los pacientes de este grupo.

En el grupo control de pacientes no diabéticos, ninguno tiene historia familiar de diabetes. Todos son de sexo masculino con un promedio de edad de 40 años y extremos que fluctúan entre 19 y 57 años. Uno de ellos es un arterioesclerótico avanzado.

El resumen de todos los casos se objetiva en las tablas 1 y 2.

MÉTODOS

1) *Historia clínica.*— En cada uno de los casos seleccionados se realizó una historia clínica completa.

Además se confeccionó para los efectos de este trabajo una hoja clínica especial en la que se anotaba:

- a) Datos de filiación.
 - b) Estado (diabético o no).
 - c) Tiempo transcurrido desde que se hizo el diagnóstico de diabetes.
 - d) Síntesis de la enfermedad con indicación del motivo del ingreso.
 - e) Historia familiar de diabetes.
 - f) Síntomas y signos diabéticos presentes.
 - g) Presión Arterial.
 - h) Presencia o ausencia de arterioesclerosis detectable por:
 - Examen físico (Estado de las arterias, características del pulso; examen cardiovascular etc.)
 - Examen del fondo de ojo.
 - Calcificaciones vasculares radiológicas.
 - i) Presencia o ausencia de Retinopatía Diabética.
 - j) Presencia o ausencia de Nefropatía Diabética.
 - k) Patología asociada.
 - l) Exámenes Auxiliares:
 - Glicemia.
 - Glucosuria.
 - Proteinuria.
 - Cuerpos cetónicos en sangre y orina.
 - Curva de tolerancia a la glucosa (test standard)
 - Test de Fajans y Conn.
 - Lipemia.
- II) Tratamiento recibido hasta la actualidad

—Dieta.

—Hipoglicemiantes orales.

—Insulina.

m) Diagnósticos de salida.

n) Biopsia renal, si fue practicada. Informe Anat. Pat.

ñ) Biopsia de encía. Informe histopatológico especial.

2) *Examen del Fondo del Ojo.*— El examen oftalmológico fue realizado en midriasis medicamentosa con la asesoría de un médico oftalmólogo.

3) *Exámenes Auxiliares.*— Los exámenes de laboratorio pertinentes para el diagnóstico de diabetes se realizaron en el Laboratorio de Investigaciones de la Cátedra de Clínica Médica del Hospital Dos de Mayo. La glicemia fue determinada por el Método de Somogy y Nelson.

4) *Biopsia de Encía.*— En todos los casos, diabéticos y no diabéticos, la biopsia de encía se realizó con motivo de una exodoncia por caries dental por el odontólogo de Servicio.

Fue practicada con anestesia local, utilizándose una tijera para facilitar la biopsia de un fragmento de encía no menor de 0.5 cms. de largo por 0.4 cms. de ancho y 0.3 cms. de espesor, en forma cuneiforme, con el eje mayor paralelo al reborde libre gingival.

Inmediatamente los especímenes eran fijados en formol al 10% y remitidos para su estudio al Instituto de Patología del Hospital Loayza (Facultad de Medicina U.N.M.S.M.). Previamente y en todos los casos se tomaron los tiempos de coagulación, sangría y protrombina.

5) *Biopsia Renal.*— Fue practicada haciendo punción por vía lumbar, con anestesia local, utilizando la aguja de Menghini. Previamente se efectuaron, además de los exámenes citados para la biopsia de encía, el recuento de plaquetas, retracción del coágulo, grupo sanguíneo y Rh, junto con una pielografía excretoria. Lo último, para asegurar la presencia del riñón correspondiente y su localización exacta. Hasta la fecha sólo se realizaron 4 punciones biopsias de las cuales 2 muestran resultados insuficientes.

6) *Procesamiento y Coloraciones de los Especímenes de Biopsia.* Los especímenes fijados fueron procesados en la forma usual en el Autotechnicon e incluidos en parafina. Se realizaron cortes de 6 micras de espesor promedio y se hicieron las siguientes coloraciones:

—Hematoxilina-eosina

—PAS (Ácido periódico de Schiff)

- PAS digerido
- Fucselina-Van Gieson (Fibras elásticas)
- Rojo de Congo

Siguiendo los Métodos que describe Mc Manus en su Tratado de Histoquímica.

7) *Examen ciego de las láminas de Biopsia.*— Las láminas de los especímenes, procesados y coloreados fueron observados por el patólogo y el que presenta este trabajo con el microscopio de luz corriente sin conocer en ese momento si correspondían a un paciente diabético o a un no diabético.

También para este efecto se confeccionó una Hoja Histopatológica que contemplaba:

- a. Tipo de vasos afectados: Arteriola-Vénula-Capilar
- b. Número de vasos tomados porcentualmente
- c. Capa de la pared vascular comprometida
- d. Descripción de las lesiones
- e. Presencia o no de masas hialinas
- f. Engrosamiento de la membrana basal.
 - leve = +
 - moderado = + +
 - marcado = + + +
- g. Grado de estrechamiento vascular.
 - leve = +
 - moderado = + +
 - marcado = + + +
- h. Neoformación capilar
- i. Lugar del corion en el que se hallan las lesiones vasculares
- j. Lesiones concomitantes del estroma.

Una vez revisadas todas las láminas bajo este sistema, se hizo la correlación correspondiente. Posteriormente se volvieron a evaluar los hallazgos en comparación con lo obtenido por otros investigadores y se obtuvieron los resultados que se señalarán a continuación. Se tomaron microfotografías de las láminas con alteraciones y las del grupo control sin ellas.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el examen de 24 biopsias gingivales, correspondientes a pacientes diabéticos, realizados paralelamente con

18 biopsias de pacientes no diabéticos del grupo control, se van a describir y correlacionar del modo que sigue:

A. DESCRIPCION

1º Engrosamiento de la Pared de las Arteriolas, Precapilares y Capilares.

En los casos diabéticos se ha encontrado un engrosamiento de la pared de las arteriolas, precapilares y capilares, en especial de los dos últimos, siendo los cambios más importantes y constantes a nivel capilar. En las arteriolas el engrosamiento no ha pasado del 10% de los casos, observándose incremento de la pared muscular leve y moderado; con discreto y moderado estrechamiento de su luz como se observa en las microfotografías N° 11 y 12, marcado con flechas. La ubicación de estas arteriolas está en el corion subpapilar y profundo.

En lo que respecta a las precapilares y capilares el engrosamiento de sus paredes es a expensas de la acumulación de un material hialino, homogéneo, cuyas características tintoreales describiremos a continuación; que, histológicamente, como se le ve con el microscopio de luz, parece estar localizado en la membrana basal capilar; sin comprometer el endotelio, por lo menos en las lesiones leves y moderadas. El grado de engrosamiento es variable, yendo desde lo leve (microfotografía N° 9) hasta lo marcado (microfotografía N° 11) pasando por lo moderado (microfotografía N° 12). Antes de ver los capilares engrosados es útil observar las microfotografías N° 1 y 2 en las que se ven capilares normales, de pared muy delgada y luz amplia, correspondientes a la encía de un paciente no diabético. Se subraya la fácil visualización de los capilares normales en el corion interpapilar.

La disposición del engrosamiento no es uniforme, de tal modo que el espesor del capilar alterado no es el mismo en toda su circunferencia; aunque es de tener en cuenta si el corte fue precisamente perpendicular al eje mayor del vaso, para poder afirmar esta característica. Sin embargo las diversas secciones siempre muestran algún grado de desigualdad. La ubicación preferente de estos capilares alterados, es el corion interpapilar, en donde relativamente se visualizan con mayor facilidad.

2º Estrechamiento del Lumen Vascular.

A medida que la pared vascular va aumentando su grosor, la luz correspondiente, va disminuyendo, viéndose en los casos de mayor engrosamiento obstrucción marcada de la misma, llegando inclusive a la

desaparición por plegamiento de su superficie externa. Esto se refiere fundamentalmente a los capilares.

3º Presencia de Masas Hialinas rodeando a los Capilares y estrechándolos.

En muchas láminas, siempre refiriéndonos a los casos de diabéticos, se han observado en el corion interpapilar, cuando habían varios capilares, muy próximos unos de otros, la presencia de unas masas hialinas, homogéneas sin contornos bien definidos dispuestas alrededor y entre los vasos, estrechando la luz de los mismos en grado máximo. Impresiona como si el material descrito en los engrosamientos estuviese en mayor cantidad y por la proximidad de los capilares, en coalescencia, adoptando en algunos sitios aspecto nocular. En otras palabras y conforme se ve en las microfotografías números 3, 5, 6 y 10 en medio de una masa hialina, homogénea, y con afinidades, tintoreales diferentes al resto del estroma circundante, se observan algunos capilares constreñidos, de los cuales, apenas se evidencian los núcleos de las células endoteliales, con una mínima o ninguna luz.

En muchos casos (ver microfotografía N° 10) la disposición y morfología de esta lesión recuerda fuertemente a la gloméruloesclerosis diabética en sus formas difusa y nodular, siendo en otras prácticamente superponible a las mismas. La morfología y características tan especiales de esta lesión, solamente encontrada en los casos diabéticos hacía que, observada su presencia de las láminas de encía, pudiera asegurarse inequívocamente de que se trataba de un caso diabético. Por esto nos parece que este tipo de lesión es el hallazgo más interesante y más importante de todos nuestros resultados en el que ponemos especial énfasis y sobre el que volveremos particularmente en la discusión.

4º Caracteres tintoreales de los materiales encontrados en los Engrosamientos y en las Masas Hialinas.

El material encontrado en los engrosamientos de los vasos capilares con la hematoxilina-eosina es ligeramente más esoinófilo que la substancia conjuntiva adyacente, pudiéndosele por tanto individualizar con relativa facilidad con esta coloración de rutina.

Con la coloración P A S (Ácido periódico de Schiff) se observa que toma el color violáceo (magenta) siendo por tanto P A S positivo.

Sigue siendo P A S positivo aún después de que el espécimen ha sido puesto bajo la acción digestiva de la amilasa (P A S digerido).

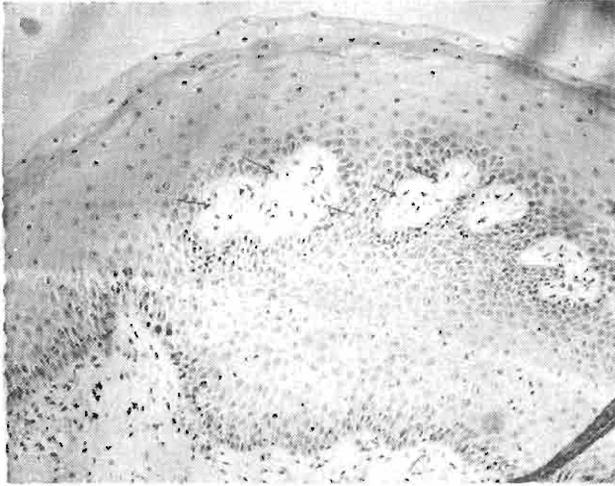


Fig. 1. (Lámina Nº 64-13207). Paciente de 54 años, arterioesclerótico, no diabético. La fotografía corresponde a un corte de encefalo que muestran un epitelio de cubierta, poliestratificado, plano y por debajo de él se ve el corion constituido por tejido conjuntivo. La zona central deja ver corion interpapilar con algunos capilares de luz amplia y pared delgada constituida solamente por células endoteliales sin evidenciar alteraciones.

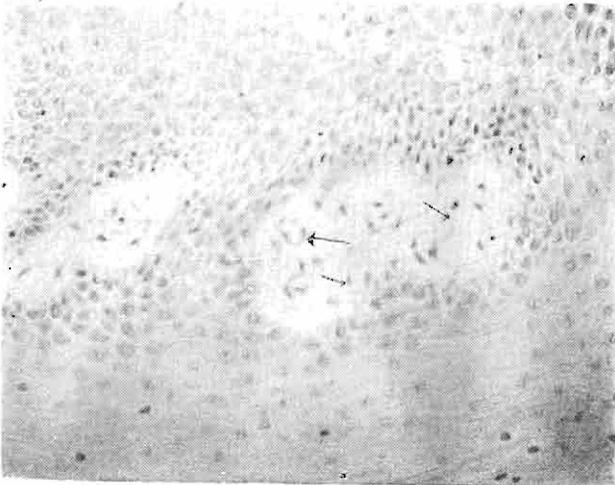


Fig. 2. (Lámina Nº 64-13207). La misma fotografía o mayor aumento. Se ve con mayor detalle la estructura de los capilares, básicamente constituidos por una, dos o tres células endoteliales unidas por sus extremos; de los cuales destacan hacia la luz solamente sus núcleos. No es posible visualizar la membrana basal, que es una fina lámina que separa las células endoteliales del tejido conjuntivo circundante. Todos ellos son capilares normales.

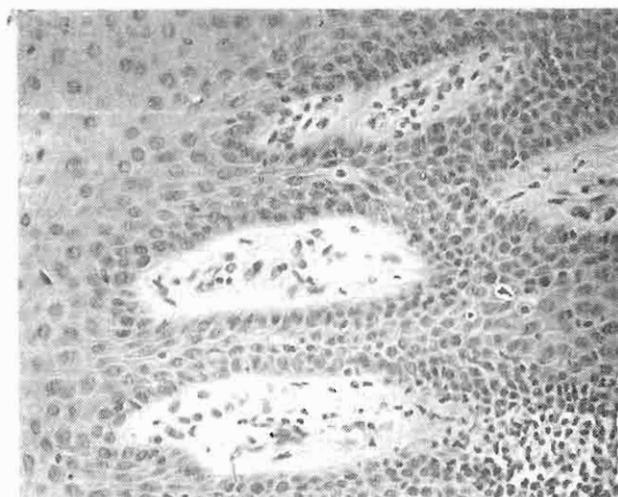


Fig. 3. En la zona central se observa en el corion interpapilar un estroma hialino, en el que no es fácil ver la luz de los capilares. Apenas se distinguen los núcleos de las células endoteliales, pues hoy marcado estrechamiento de los capilares.

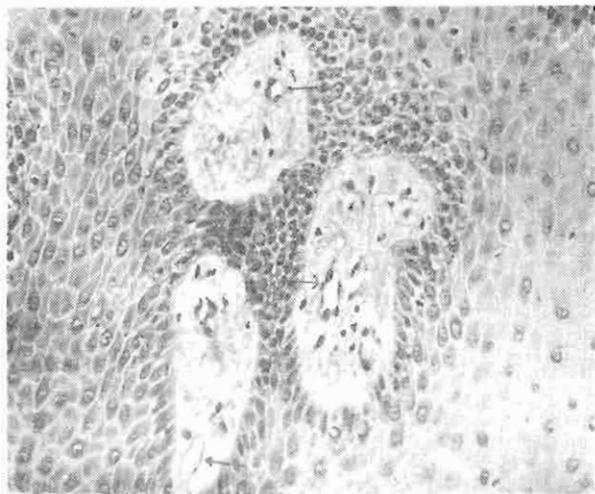


Fig. 4. (Lámina Nº 64-13205 H-E). Paciente de 19 años, no diabético. Corte de encía a mayor aumento, que muestra el corion interpapilar con algunos capilares. Obsérvese la luz amplia, perfectamente visible y la pared de los vasos muy delgada, sin alteraciones. Esto en contraste con la microfotografía Nº 3.

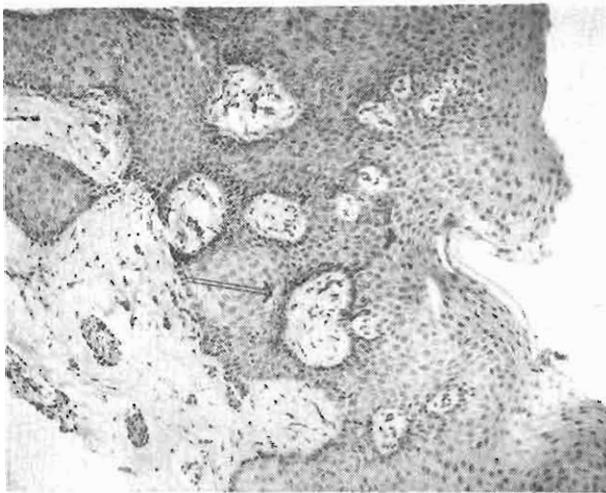


Fig. 5. (Lámina Nº 64-14483 H-E). A menor aumento, varias masas hialinas en el corion interpapilar, que estrechan las luces capilares.

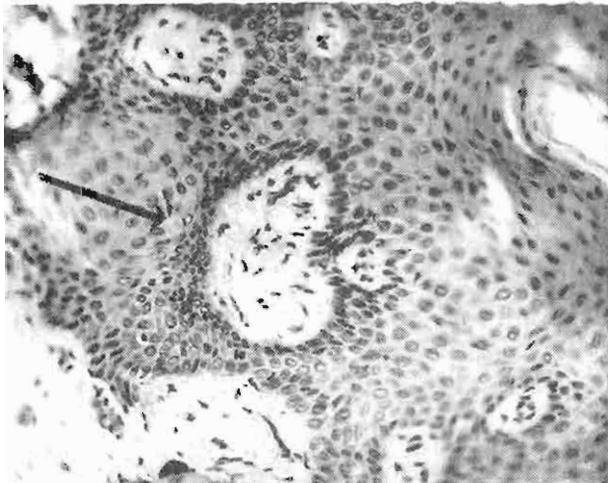


Fig. 6. (Lámina Nº 64-14483 H-E). El mismo preparado, a mayor aumento, en el que se ve con más detalle una de las masas hialinas. Se ven algunas luces capilares muy estrechadas.

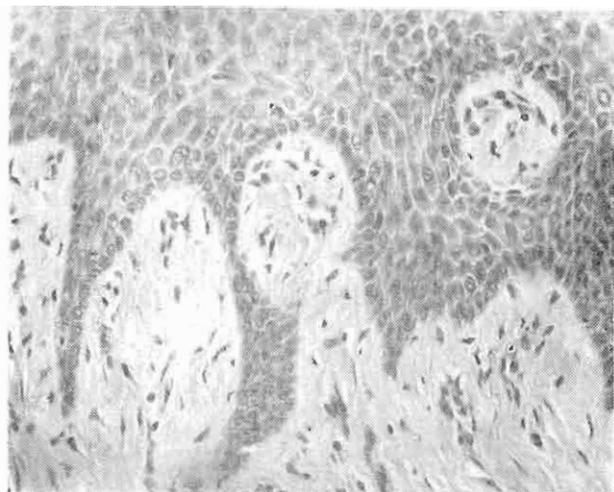


Fig. 7. (Lámina N° 64-11550 H-E). Fragmento de encía que muestra en el corion interpapilar, masas hialinas estrechando capilares.

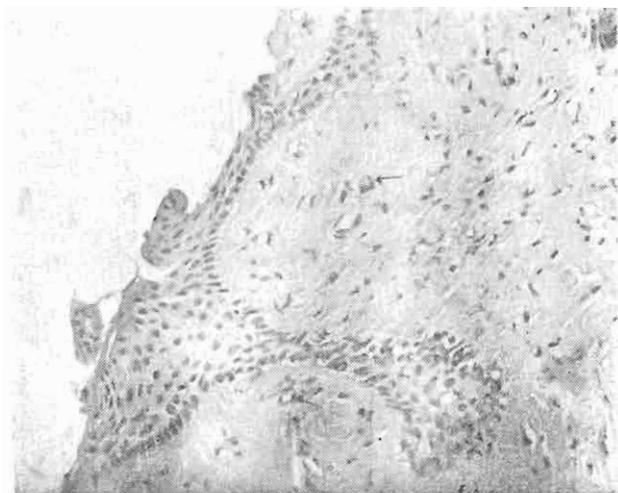


Fig. 8. (Lámina N° 64-14393 H-E). Fragmento de encía mostrado en el corion superficial, engrosamiento leve de capilares ya visible con la coloración hematoxilina-eosina.

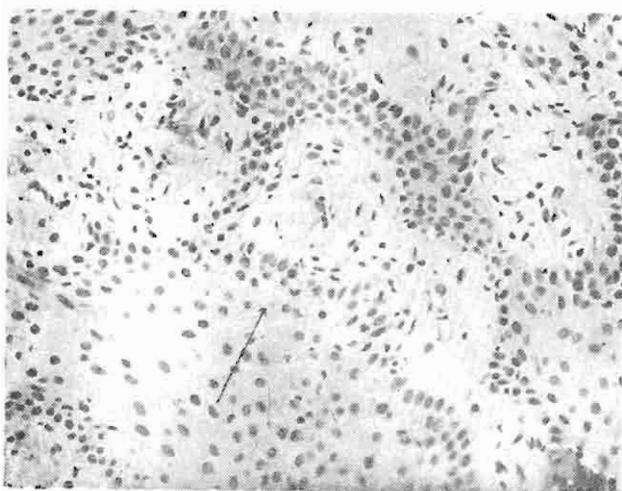


Fig. 9. (Lámina N° 64-11550 H-E). He aquí una típica lesión capilar que adopta el aspecto de masas hialinas en el corion interpapilar, con algunas áreas de aspecto nodular que se tiñen más intensamente con lo eosino. Los capilares están constreñidos dentro de la masa hialina.

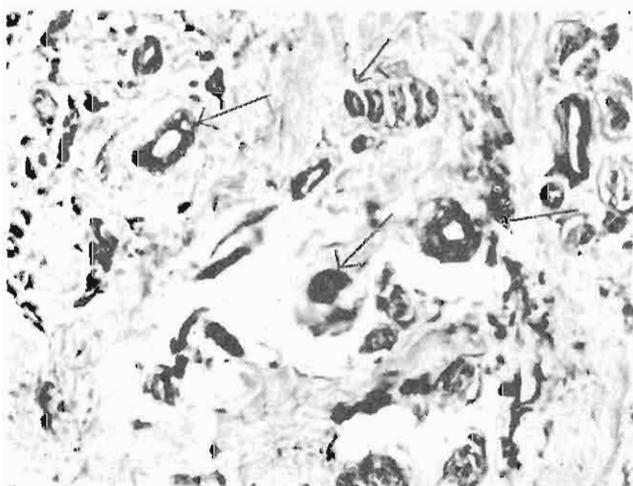


Fig. 10. (Lámina N° 64-12653 PAS). A mayor aumento se ven teñidas intensamente capilares y arteriolas con engrosamiento PAS positivo de sus paredes.

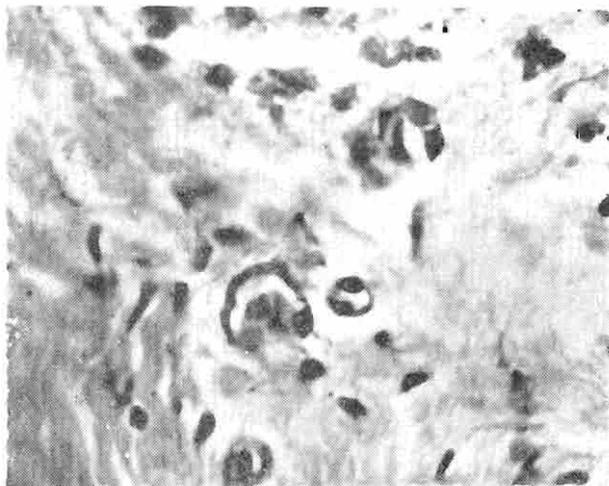


Fig. 11. (Lámina N° 64-13424 PAS). El mismo aspecto en otro espécimen con el mismo aumento.

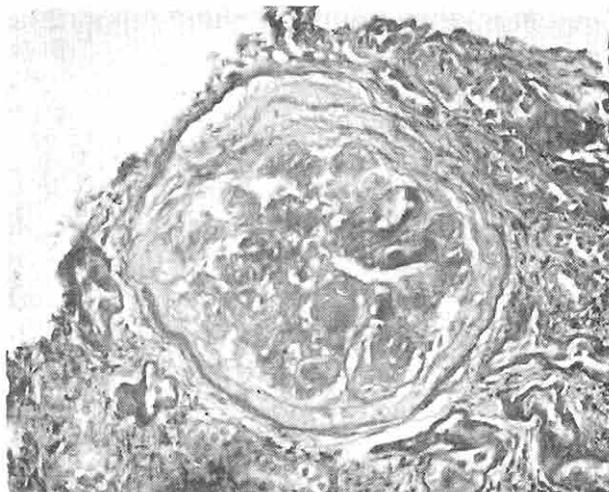


Fig. 12. Tinción con PAS. Glomérulo con lesión diabética del tipo de la glomeruloesclerosis, mostrando algunas zonas nodulares más visibles. Obsérvese el estrechamiento de los capilares.

Con la Fucselina-Van Gieson se ve que este material toma el color rosado muy levemente.

Finalmente, no toma el Rojo de Congo.

En lo que a las masas hialinas atañe, éstas con la hematoxilina-eosina toman en la mayor parte un color rosado más intenso que el estroma circundante, especialmente en las nodulaciones, aunque en el resto de ellas, esta eosinofilia puede ser menor.

Igualmente toma el color violeta con el P A S, aunque en igual forma la tinción no es uniforme. Persiste su P A S positividad luego de la digestión con amilasa.

También con la fucselina-Van Gieson, se ve leve tinte rosado.

Dijimos que las masas hialinas eran a veces tan manifiestas, que hasta dieron pie a pensar se tratasen de depósitos de amiloide, razón por la que se hicieron coloraciones con el Rojo de Congo, siendo los resultados negativos para amiloide.

En algunos casos se han hecho coloraciones para grasa (Sudán III) siendo los resultados negativos.

5º Distribución de las Lesiones Vasculares en un mismo Especimen.

Las alteraciones vasculares descritas no han sido uniformemente difusas en un mismo espécimen, ni de igual intensidad en todos los capilares. Ha sido dable observar capilares sin alteraciones junto a capilares lesionados en todos los grados. Sin embargo, en algunos preparados hubo predominio de un tipo de ellos.

Por este motivo se tomó el porcentaje aproximado de los capilares comprometidos, en cada caso. El resultando promedio fue del 50.5%.

Los resultados parciales fueron:

20 % = 4	60 % = 3
30 % = 4	70 % = 3
40 % = 3	80 % = 3
50 % = 2	90 % = 2

6º Neoformación Capilar.

Hemos dicho que la distribución de las lesiones no era uniformemente difusa ni uniformemente intensa y en esto tiene que ver la presencia de capilares neoformados, hecho de observación muy frecuente dentro de estos especímenes diabéticos. El grado de neoformación ha sido variable.

7º Frecuencia de observación de estos cambios en los Especímenes Estudiados.

Todos los especímenes de diabéticos mostraron alguna alteración cuya frecuencia en relación a los cambios arriba anotados es como sigue:

a) Engrosamiento de la pared de los capilares.

Leve = + 1 caso

Moderado = + + 18 casos

Marcado = + + + 5 casos

b) Presencia de masas hialinas:

14 casos.

c) El grado de estrechamiento vascular fue paralelo al de engrosamiento capilar.

d) Los caracteres tintoreales anotados fueron los mismos en todos los especímenes.

e) El porcentaje de capilares comprometidos en cada caso ya ha sido dado en el acápite correspondiente.

En la Tabla Nº 1 se han registrado los cambios en el caso correspondiente pudiendo verse simultáneamente todos ellos.

B. CORRELACIONES

1º Entre las Lesiones Vasculares y la Retinopatía Diabética detectada mediante el examen oftalmológico.

Catorce pacientes de los 21 con examen oftalmológico tuvieron retinopatía diabética conjuntamente con lesiones capilares histológicas en la encía, de los grados moderado y marcado. En los restantes no se detectó retinopatía pero sí lesión capilar, en 5 de ellos en grado marcado.

2º Entre las Lesiones Vasculares y Retinopatía conjuntamente con la Glomerulosclerosis Diabética.

Cinco pacientes presentaron la angiopatía a nivel retinal, renal y gingival, siendo marcada en este último.

3º Entre las Lesiones Vasculares y el tiempo de enfermedad.

Todos los pacientes mostraron alteraciones vasculares de diverso grado en la encía aún en los casos de corta evolución clínica, siendo generalmente más marcada en aquellos con más de 10 años de enfermedad.

4º Entre las Lesiones Vasculares Gingivales y la Historia Familiar de Diabetes.

De los 8 pacientes con historia familiar de diabetes, 6 de ellos presentaron angiopatía marcada, 1 moderada y 1 leve.

5º Entre la Microangiopatía Gingival y la Arterioesclerosis.

De 8 pacientes arterioescleróticos, 6 tuvieron microangiopatía marcada con formación de masas hialinas 1 microangiopatía moderada y 1 leve.

6º Entre la Microangiopatía Gingival y la Neoformación de Capilares.

En 22 casos con microangiopatía marcada hubo neoformación de capilares. En los dos casos en los que no se presentó la microangiopatía fue leve y moderada.

7º Entre la Microangiopatía Gingival y el Porcentaje de Capilares comprometidos.

La relación fue irregular sin una tendencia definida.

8º Entre la Microangiopatía Gingival y la Gangrena Diabética.

De cinco pacientes con gangrena, cuatro de ellos tuvieron microangiopatía marcada. El último en grado moderado.

Las biopsias de encía de los no diabéticos tratadas en forma idéntica, no mostraron ninguna de las alteraciones descritas.

En las dos biopsias renales obtenidas de pacientes con cuadro clínico de glomeruloesclerosis diabética, se observaron lesiones nodulares como las descritas por Kimmelstiel y Wilson.

Las afinidades tinteales de estas lesiones fueron las mismas de las masas hialinas y de los engrosamientos capilares a nivel gingival.

No se presentó ninguna complicación por causa de las biopsias gingivales en ninguno de los grupos.

En los capilares de la retina, el engrosamiento de la membrana basal es seguido por dilatación focal de los capilares para formar microaneurismas. Siendo la lesión de la membrana basal difusa, es difícil explicar estos aneurismas focales, por lo que se cree exista en la retina algún factor local adicional antes que los capilares sufran dilatación.

En los riñones, en adición a los cambios en la membrana basal hay múltiples cambios en la células epiteliales y endoteliales del capilar glomerular, los cuales pueden ser de significación en el desarrollo de la proteinuria masiva frecuentemente vista en los últimos estadios de la glomeruloesclerosis diabética.

En lo que respecta a las lesiones exudativas, vistas en veces asociadas con la microangiopatía diabética, probablemente representan un proceso patológico distinto.

B. *Discusión y comentario de nuestros hallazgos*

1) Engrosamiento de los Capilares.

El engrosamiento de la pared de los capilares en los especímenes gingivales a expensas de la acumulación en grado diverso de un material eosinófilo, P A S positivo, permite asegurar que estamos asistiendo a la manifestación de la llamada microangiopatía diabética en este nivel. Son las características morfológicas y tintoreales las mismas de las observadas en otros tejidos como la retina, el riñón, piel, músculo, tejido celular subcutáneo, lóbulo de la oreja, etc. En este momento estamos en condiciones de aseverar positivamente que la MICROANGIOPATIA DIABETICA TAMBIEN TIENE SU MANIFESTACION EN LA ENCIA EN FORMA SIMILAR A LA OBSERVADA EN OTROS TEJIDOS. Esta aseveración está sustentada por el hallazgo del engrosamiento en todos los casos en mayor o menor grado, por la acumulación del material anotado en la zona correspondiente a la membrana basal, si es que se tiene en cuenta la ubicación histológica del mismo, así como sus caracteres tintoreales y la comparación de las imágenes (con microscopio de luz) con las microfotografías que ofrecen los demás autores, que por su parte han verificado que esos engrosamientos efectivamente están sustentados por la membrana basal incrementada, cuando son vistos por el microscopio electrónico.

Nosotros por nuestra parte llegaremos a esa verificación cuando, muy en breve, dispongamos de este aparato.

Refiriéndonos a este material, que no se halla en los capilares de los pacientes no diabéticos, es cuando surgen las interrogantes sobre:

- 1) ¿Quién produce este material?
- 2) ¿Cuál es la naturaleza del mismo?
- 3) ¿Por qué se produce?
- 4) ¿Hay algún medio de frenar su producción?

Sobre la primera interrogante se piensa, como expone Lazarow (42) y sugiere Bloodworth, (4) Johannes y Rhodin, (43 que son los "pericitos", células derivadas del mesénquima, las responsables de la producción del material de la membrana basal.

Estas células que están adheridas a la pared capilar, han sido también llamadas células "murales" o "tercera célula" y probablemente tendrían un rol importante en el origen de estos acúmulos. No se piensa que esta acumulación sea debida a filtración pasiva de materiales plasmáticos; pero sí a una síntesis in situ incrementada o a un decremento en su destrucción. De cualquier suerte hay almacenamiento incrementado de material. Y las posibilidades explicatorias giran entre si existe un factor "X", que lleva al pericito a producir más material o hay un factor que inhibe la destrucción del mismo.

En cuanto a la segunda interrogante, se sostiene cada vez con mayor evidencia que el material está constituido por glicoproteínas (42). siendo Spiro, R., (44) quién sugiere que el metabolismo intermediario de la porción carbohidrato de estas glicoproteínas tenga relación con las bases de la enfermedad vascular.

La tercera interrogante no tiene respuesta. Se apela a un factor "X", genéticamente transmitido, pero aun desconocido.

La última interrogante tampoco puede ser contestada. Pero escuchamos a Powell y Field, (46) quienes sin afirmar nada exponen los siguientes hechos:

Entre un grupo de pacientes diabéticos con buen tiempo de evolución y en quienes se esperaría retinopatía diabética, vieron que había un grupo que no presentaba esta alteración.

El hecho común en todos ellos era que padecían de artritis reumatoidea y por tanto habían estado sometidos a terapia con salicilatos. Se puede colegir que alguna acción tengan estos medicamentos en la prevención de la retinopatía. Se va diciendo que el ácido paraaminosalicílico puede aclarar los exudados en la retinopatía diabética. Las sugerencias son obvias.

Volvamos a lo nuestro para señalar la constancia con que se han presentado las lesiones vasculares en los especímenes gingivales. Es-

to nos trae al recuerdo lo enfatizado por Fawcett, (45) en un último Symposium sobre Microangiopatía.

Dice él, que la construcción de los capilares en los diversos órganos muestra diferencias, desde los capilares "compactos" de los músculos hasta los capilares fenestrados de los glomérulos renales, pasando por los vasos más abiertos del hígado. Agrega que las células endoteliales probablemente son importantes vehículos de transporte de materiales a través de ellas. Las diferencias estructurales deben de tener su contraparte en diferencias en su función y en su Reacción a Estímulos Patológicos.

¿Contaría esta diferencia en forma significativa para la mayor o menor frecuencia y constancia de la microangiopatía en los diferentes órganos?

Que sepamos no tiene la encía un juego metabólico especial por condicionamiento a sus funciones. Sin embargo, insistimos su notable positividad en los casos estudiados.

Nuestra casuística actual se refiere a material de biopsia.

Estamos comenzando a extender nuestras observaciones en los tejidos de material de autopsia, en los cuales es fácil obtener muestras de todos los órganos, incluyendo retina, nervio, músculo, tejido celular subcutáneo, grasa, piel y encía, además, de lo que se toma para el estudio de rutina. De esta suerte hemos visto, por ejemplo, en un paciente diabético que clínicamente presentaba un cuadro de nefropatía diabética, microangiopatía generalizada en todos los tejidos antes mencionados, inclusive en todos los capilares de tejido graso.

Pero ésto no es materia de esta tesis, de modo que pasemos a ver otro tipo de lesión.

2.) Masas Hialinas.

Hemos dicho que el engrosamiento de la membrana basal de los capilares de la encía es superponible en esencia a lo que se ha descrito en otros tejidos.

Sin embargo la descripción de las masas hialinas rodeando a los capilares y estrechándolos merece un comentario aparte.

En primer lugar, por no haber sido descrito anteriormente en la forma en que fue observada por nosotros en la encía, en otros tejidos excepción hecha del riñón, cuya imagen de glomeruloesclerosis diabética, en sus formas difusa y nodular parece tener su contraparte en algunos especímenes gingivales.

En segundo lugar, porque la presencia de estas masas hialinas ha demostrado ser bastante específica para los casos diabéticos.

De esta suerte en todas las láminas en las que era dable su observación se podía dar por sentado que correspondían a un paciente diabético.

¿Hasta dónde es tan específico este tipo de lesión?

Si juzgamos tan solo por nuestros casos, podríamos decir que el 100% han tenido correlación exacta.

¡Que su positividad en el total de la casuística ha sido mayor de 50%.

Pero conviene reservar aún un pronunciamiento final contando con una casuística más grande.

Por de pronto recalcamos:

- a) En la novedad de su hallazgo.
- b) En su similitud con las lesiones observables en la gloméruloesclerosis diabética en sus formas difusa y nodular.
- c) En su especificidad, en lo que a los casos estudiados respecta.

Finalmente, creemos que la presencia de masas hiliares, algunas con aspectos nodulares, corresponden a un grado de acúmulo mayor de la substancia que ya se encuentra en los engrosamientos de la pared de los capilares y que se ve favorecida para su visión microscópica por la proximidad de los capilares en el corion interpapilar.

3) Estrechamiento de la Luz Capilar y Neoformación de Capilares.

Obviamente el estrechamiento de la luz capilar deviene del acúmulo del material que aparentemente tiene origen en la membrana basal y que cada vez va ocupando más espacio hasta obstruir por completo el lumen.

Probablemente la neoformación de capilares coincidente se deba a la obstrucción vascular y/o a la infiltración linfohistio-plasmocitaria, generalmente leve y moderada, correspondiente a un proceso de gingivitis inespecífica, también leve y moderada.

4) Distribución de las Lesiones en un mismo espécimen.

Habiendo sido irregular la distribución de lesiones dentro de un mismo caso, pudiéndose notar junto a lesiones marcadas, moderadas y leves, capilares sin alteraciones, podríamos pensar que la microangiopatía no es obligadamente uniforme en intensidad en todos los va-

sos. Ya señalamos que en esto tendrían que jugar algún papel los capilares de neoformación, que establecerían la existencia de vasos de diferente edad.

Por otro lado las lesiones en forma de masas hialinas se han observado fundamentalmente en el corion interpapilar. Cuanto más se acercan los vasos a la superficie externa, más disminuyen de calibre. De este modo el corion interpapilar, tiene menos arteriolas y mas capilares proporcionalmente. Por tanto se explica la ubicación preferente de las masas hialinas en esta zona.

5) Correlación de la Gingivopatía con la Retinopatía y Nefropatía Diabéticas. Ventajas del estudio de la Microangiopatía a nivel gingival.

Esta correlación se ha hecho sobre todo para ver cual de ellas, comparativamente, tiene la mayor frecuencia, vale decir cuál de las angiopatías se objetiva primero.

Es conocido el hecho de que puede haber retinopatía sin que necesariamente pueda haber nefropatía y viceversa, pero, en lo que a la gingivopatía toca, esta ha tenido un índice de positividad mayor que las otras dos microangiopatías. Sin embargo, aclaremos que la retinopatía ha sido detectada por examen oftalmológico solamente y no por examen histopatológico, y la nefropatía en la mayoría de casos se determinó nada más que por el cuadro clínico característico. De todos modos, la biopsia de retina, por ejemplo, es algo impracticable como se entiende y siempre su determinación quedará en el nivel oftalmoscópico para la práctica clínica.

En cuanto a la biopsia renal, ésta requiere de un despliegue considerable de exámenes auxiliares previos, y la posibilidad de complicaciones, así como la posibilidad de muestras insuficientes es de todas maneras mayor a la de una biopsia gingival, así como la técnica misma de obtención de muestra es mucho más sencillo en la encía. Más aún, si en el curso de una exodoncia por caries dental, proceso muy frecuente en diabéticos, es perfectamente factible realizar la toma de muestra de un fragmento de encía sin mas molestia para el paciente, pensamos que hay ventaja práctica en realizar la evaluación de la microangiopatía diabética a nivel gingival; todo esto aunado a la notable positividad con que se presenta en este último.

Inclusive si se trata de estudios seriados en un mismo paciente las ventajas se incrementan por su practicabilidad.

No hemos tenido complicaciones de ningún tipo con motivo de las biopsias de encía tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos.

6) Correlación de la Microangiopatía con el tiempo de enfermedad.

Solamente queremos señalar que la mayor parte de nuestros casos con un tiempo de enfermedad considerable, han presentado igualmente un notable grado de positividad. Sin querer decir que haya necesariamente proporcionalidad directa. Bien se ha expuesto lo de los hallazgos positivos en prediabéticos; sin embargo, nos parece razonable que cualquiera que sea la patogenia de la microangiopatía, sus manifestaciones serán más ostensibles cuanto mayor sea el tiempo, de su evolución.

7) Correlación con la historia familiar de Diabetes.

No podemos expresar ningún tipo de sugerencia correlativa entre estas dos consideraciones, que nos haya parecido significativa.

Más bien sugerimos, aquí, el estudio de la microangiopatía en pacientes sin historia familiar de diabetes; que presenten la enfermedad por causas conocidas tales como pancreatoclectomía, Síndrome de Cushing Acromegalia etc.

8) Correlación con la presencia de Arterioesclerosis y la Gangrena Diabética.

La microangiopatía en la mayor parte de los arterioescleróticos fue marcada como anotamos, pero también lo fue en el grupo no arterioesclerótico. No creemos que haya ingerencia de lo segundo en lo primero. Más bien a la inversa, como expresa Woodford (46) la microangiopatía de los vasa vasorum constituya la injuria inicial que lleve a la arterioesclerosis. Pues parece que la arterioesclerosis debe empezar con algún tipo inespecífico de injuria; químico o de otro carácter, con una secundaria infiltración de lípidos.

En este caso, la diabetes llevaría de esta forma a la arterioesclerosis, aunque otros elementos puedan participar. Las lesiones arterioescleróticas en diabéticos podrían ser distinguidas de aquellos no diabéticos del mismo grupo de edad porque en adición a la infiltración lipídica, hay una intensa coloración para glicoproteínas por debajo de la acumulación lipídica.

Vimos que en los casos del grupo control con arterioesclerosis no se objetivaron lesiones a nivel capilar que llevasen a pensar en contactos patogénicos.

En lo que respecta a la gangrena diabética, todos los que la presentaron, mostraron lesión, aunque no necesariamente marcada.

No sabemos hasta que punto las lesiones de la encía son indicativas de lo que está ocurriendo en otros tejidos periféricos, pero es lógico pensar que siendo la microangiopatía un proceso generalizado esto sea verdad en mayor o menor grado. En cuanto a la arterioesclerosis esta no se manifiesta (con el microscopio de luz) en los capilares, sino en vasos más grandes.

- 9) Utilidad práctica de la Biopsia de Encía como un medio al alcance de la práctica clínica para la evaluación de la Microangiopatía Diabética.

Hemos señalado:

- a) La presencia de la microangiopatía diabética a nivel gingival.
- b) Su notable positividad.
- c) Su aparente especificidad.
- d) La sencillez de su obtención.
- e) La ausencia de complicaciones.
- f) La posibilidad, por tanto, de poder realizar controles seriados en un mismo paciente.

Agreguemos:

- g) El mejor control a que obliga la presencia de microangiopatía cuando ésta es demostrable.

Por todo ello creemos que la biopsia de encía constituirá un medio útil al alcance de la práctica clínica para la evaluación de la llamada Microangiopatía Diabética.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se han estudiado con el microscopio de luz corriente, 42 especímenes gingivales, obtenidos por biopsia, de los cuales 24 corresponden a pacientes del tipo maduro de diabetes manifiesta y 18 al grupo control de pacientes no diabéticos.

Se ha realizado en cada caso una historia clínica completa, un examen de fondo de ojo para la observación de retinopatía y la determinación de la presencia o ausencia de nefropatía en forma clínica, confirmándose en dos casos por biopsia renal.

Después del análisis de los resultados obtenidos se puede decir lo siguiente:

1º Nuestra serie muestra que en las encías de pacientes diabéticos se identifican histológicamente lesiones vasculares que no se encuentran en las de pacientes no diabéticos.

2º Esta diferencia consiste en un engrosamiento de la membrana basal de los capilares gingivales con estrechamiento variable de su luz, a expensas de la acumulación de un material hialino, eosinófilo, P A S positivo, que toma levemente el color rosado con la fucsina Van Gieson y no toma el rojo de congo.

Esta acumulación en los casos severos tiende a dar aspectos similares a los de la glomeruloesclerosis diabética, en sus formas difusa y nodular.

3º Estos hallazgos deben ser tomados como manifestaciones de la llamada microangiopatía diabética, a nivel gingival, confirmando una vez más el carácter generalizado conferido a esta microangiopatía.

4º Las lesiones vasculares en la encía han mostrado ser más constantes que las retinianas y probablemente tan específicas como las renales.

5º Estas alteraciones descritas, no se han presentado en el grupo control no diabético.

6º No se ha presentado ningún tipo de complicación con motivo de las biopsias gingivales.

7º Por todo lo antedicho, se sugiere la biopsia de encía como un medio al alcance de la práctica clínica, útil para la evaluación de la microangiopatía diabética, tanto en el diagnóstico de la misma como en su evolución.

BIBLIOGRAFIA

1. Hoffman W. S. Diabetes mellitus, en "The biochemistry of clinical medicine", Chicago, The Year Book Publishers. Inc. 1959.
2. Williams, R. H., "Textbook of Endocrinology", The pancreas and Diabetes Mellitus, por Thorn, G. W. and Forsham, P. H. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1956.
3. Banting, F. G. y Best, C. H.: The internal secretion of the pancreas J. La B. Clin. Med. 7:251-66, 1922.
4. Bloodworth, P. M. B. Jr., Diabetic Microangiopathy. Diabetes 12:99-114, 1963.
5. Caulfield, J. B., Legg, M. A., Camerini-Dávalos, R. A., Rees, S. B. y Marble, A., Light and microscope studies en prediabetics. Fifth Congress of the International Diabetes Federation. International Congress Serie Nº 70. | Excerpta Médica, Abstract. Nº 200.
6. Robbins, S. L., "Textbook of Pathology with Clinical Application" Diabetes Mellitus. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1962.

7. Aagenaes, O., y Moe, H.: Light and electron microscopic study of skin capillaries of diabetics. *Diabetes* 10:253-259, 1961.
8. Zacks, S. I., Pegues, J. J. y Elliot, F. A.: Interstitial muscle capillaries in patients with diabetes mellitus. A lighth an electron microscope study *Metabolism* 11: 381-93, 1962.
9. Rifkin H., Leiter L. and Berkman J.: Currents Concepts of Diabetic Microangiopathy. *Advances in Internal Medicine*, XI: 235, 1962 Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc.
10. Jaeger, E.: Beitrage zur Pathologie des Auges. *Viene, X. K. Hof und Staatsdruckerei.* 1855 Citado por 4).
11. Kimmelstiel, P., and Wilson, C.: Intercapilar lesions in the glomeruli of the kidney. *Am. J. Path.* 12: 83-97, 1936.
12. Bell, E. T.: Renal diseases. Philadelphia, Lea and Feabiger.
13. Koss, L. G.: Hyaline material with staining reaction of fibrinoid in renal lesions in diabetes mellitus. *Arch. Path.* 54: 528-47, 1952.
14. Barrie H. J., Aszkanazi C. L. and Smith. More Glomerular changes in diabetics. *Canada Med. Assoc. J.* 66: 428-31, 1952.
15. Anderson, G. S.: The pathogenesis of diabetic glomerulosclerosis *J. Path. Bact.* 67: 241-45, 1954.
16. Hall, G. F. M.: The significance of atheroma of the renal arteries in Kimmelstiel-Wilson's syndrome. *J. Path. Bact.* 64: 103-20, 1952.
17. Ballantine, A. J. and Lowenstein, A.: The pathology of diabetic retinopathy, Jr, *Ophth Soc U. K.* 63: 95-115, 1943.
18. Friedenwald, J. S.: Diabetic Retinophy, *Amer, J. Ophthal* 33: 1187-99, 1950.
19. Ashton, N. The pathology of retinal microaneurysms. *Acta XVI, Ophthalmologicum (Britannia)* 1950.
20. Ashton, N.: Diabetic retinopathy, a new approach. *The Lancet* 625-30, 1959.
21. Bloodworth, J. M. B.: Diabetic Retinopathy. *Diabetes* 11: 1-22, 1962.
22. Wolter, J. R., Diabetic Retinopathy. *Amer. J. Ophthal.* 51: 1123-41, 1961.
23. Farquhar, Mg., Hopper, J., and Moon, H. D.: Diabetic glomerulosclerosis. Electron and light microscopic studies. *Amer. J. Path.* 35: 721-53, 1959.
24. Bergstrand, A., and Bucht, H.: Electron microscopic investigation on the glomerular lesion in diabetes mellitus (Diabetic glomerulosclerosis) *Lav. Inv.* 6: 293-300, 1957.
25. Churg, J., Mauther, W., Grishman, E., and Eisner, G. M.: Structure of glomerular capillaries in proteinuria. *Arch. Intern. Med.* 109: 97-115, 1962.
26. Goetz, F. C., Hartmann, J. F. and Lazarow, A.: Electron microscopic of the human glomerulis in early diabetes, *J. Clin. Invest.* 39: 991,1960.
27. Daysog, A. Dobson, H. L. and Brennan J. C.: Renal glomerular and vascular lesions in prediabetes and in diabetes mellitus. A study based on renal biopsies. *Ann. Intern. Med.* 54: 672-84, 1961.

28. Kattine, A. A., and Tosenbaum, P.: Diabetic and Prediabetic nephropathy in childhood. *Fed. Proc.* 21: 428, 1962.
29. Sabour, M. S., Mac Donald, M. K., and Robson, J. S.: An electron microscopic study of the human kidney in young diabetic patients with normal renal function. *Diabetes* 11: 291-95, 1962.
30. Goldenberg, S., Alex, M., Joshi, R. A. and Blumenthal, H. T.: Nona-theromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus. *Diabetes* 8: 261-73, 1959.
31. Yamashita, T., and Becker, B.: The basement membrane in the human diabetic eye. *Diabetes* 10: 167-74 1961.
32. Ham, A. W., *Textbook of Histology* 1963. Basement membranas.
33. Di Fiori M. S. H., *Diagnóstico histológico*. Tomo I, págs. 184 y 305. 1951. Librería "El Ateneo". Buenos Aires.
34. Reid, R. T. W.: Observations on the structure of the renal glomerulus of the mouse revealed by the electron microscope. *Aust. J. Exper. Biol. Med., Sci.* 32: 235-239, 1954.
35. Rhodin, J.: Electron microscopy of the glomerular capillary wall. *Exp. Cell. Res.* 8: 572-74, 1955.
36. Marble, A., Taton, J., Cervantes-Amezcuca, and Camerini-Dávalos, R. A., Joslin Clinic: Early changes in "chemical" (asymptomatic) diabetes including the long term effect of tolbutamide and phenformin. Fifth Congress of the International Diabetes Federation. *Excerpta Medica International Congress Series N° 74 Abstract N° 164*, 1964.
37. Abulafia, J., Faerman, I., Landabure, P. and Serantes N., Hospital Rawson. Buenos Aires.: Skin capillaries in juvenil diabetes. Fifth Congress Series N° 74 *Excerpta Media*, Abstract N° 181, 1964.
38. Landabure, P., Faerman, I., Serantes, N., and Abulafia J. Hospital Rawson. Buenos Aires.: Skin capillaries biopsy in children of diabetics and prediabetics. Fifth Congress of the International Diabetes Federation. *Excerpta Medica*, Abstract N° 213, 1964.
39. Serantes, N., Faerman, I., and Landabure, P., Hospital Rawson. Buenos Aires.: Studies on the children from diabetics and prediabetics. Fifth Congress of the International Diabetes Federation. *Excerpta Medica*, Abstract N° 230, 1964.
40. Lacy P. E. y Volk, B. en Symposium on Microangiopathy *Diabetes* 13: 421, 1964.
41. Rees, S. B. Caulfield, J. B. y Camerini-Dávalos, R. en Symposium on Microangiopathy, *Diabetes* 13: 422 1964.
42. Lazarow, A. en Symposium on Microangiopathy. *Diabetes*. 13: 422, 1964.
43. Rhodin, J. A. G. en Symposium on Microangiopathy. *Diabetes* 13: 420. 1964.
44. Spiro, R. G. en Symposium on Microangiopathy. *Diabetes* 13: 420, 1964.
45. Fawcett, D. W. en Symposium on Microangiopathy. *Diabetes* 13: 420. 1964.
46. Woodford, F. P. en Symposium on Microangiopathy. *Diabetes* 13: 421. 1964.