

CORRELATO.

## ANATOMIA PATOLOGICA DEL MEGACOLON DEL ADULTO \*

Dr. N. TOLEDO-CORREA \*\*

### I.— INTRODUCCION. CLASIFICACION. ETIOPATOGENIA

En este correlato, nos referiremos al tema de megacolon del adulto, que es adquirido.

En la actualidad hay dos grandes grupos de megacolon, el congénito o enfermedad de Hirschprung y el adquirido o megacolon del adulto.

En tanto que para el megacolon congénito está definitivamente aceptado que obedece a una anomalía de desarrollo de los ganglios nerviosos intramurales llamada hoy día "aganglionismos" (4, 22).

En el megacolon adquirido, del adulto, se considera que puede obedecer a varias causas (mecánicas u orgánicas, funcionales y psicógenas) [Marshall Lee (10)].

El megacolon de causa orgánica sería, por ejemplo, el producido por obstrucción tumoral de la luz intestinal, con la consiguiente dilatación e hipertrofia visceral por encima del obstáculo.

En el megacolon funcional no hay obstáculo mecánico, sino una anomalía en la peristalsis intestinal (disperistalsis), pero cuyo resultado es igualmente una dilatación visceral gigantesca, con estancamiento del contenido que no puede ser expulsado.

Para este mega funcional se han responsabilizado como agentes etiológicos tanto factores tóxicos puros (gas de guerra Yperita), tóxico-bacterianos (difteria) (19), virósicos (5) y parasitarios (enfermedad de Chagas) [Koberle (13, 12)].

En el Continente Sudamericano se ha aceptado cada vez más, a instancias de la escuela brasileña, con Koberle y segui-

\* Trabajo realizado en parte en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas; en parte en el Laboratorio de Patología y Experimentación del Prof. Pedro Larghero (Instituto de Higiene), Montevideo, Uruguay.

\*\* Asistente del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Clínicas, con Dedicación Total. Docente Adscripto de la Cátedra de Anatomía Patológica, 1968.

dores, que el megacolon es una manifestación de enfermedad de Chagas (13, 14).

Este autor demostró la presencia de leishmanias en el megaesófago humano (12) en 1955, en tanto que Okumura obtuvo experimentalmente megacolon inoculando tripanosomas en ratas (17, 18).

Asimismo, la escuela brasileña estableció que el parásito coloniza en el músculo liso de las vísceras huecas, pero luego emigra liberando toxinas que, en último término, lesionan gravemente los elementos nerviosos del plexo mientérico, condicionando así la aparición del megacolon por alteración neurogénica.

Nuestro correlato se ha basado en el estudio anatomopatológico de 16 piezas de resección de megasigmas procedentes todas de una zona endémica fronteriza con el Brasil (Artigas-Quarahí).

Podemos adelantar, sobre la base de hallazgos histopatológicos, que en el megacolon del adulto hay lesiones importantísimas del elemento nervioso visceral, pero que también las hay y muy importantes en el componente muscular, lo que hasta ahora había sido relegado o no tenido en cuenta.

Por otra parte, el autor ha identificado un foco de leishmanias en uno de los casos, pudiendo etiquetar por primera vez en Sudamérica, como *megacolon chagásico* a dicho caso.

Finalmente, el autor ha encontrado elementos histopatológicos muy particulares en 5 casos más de la serie, que considera como un síndrome morfológico de sospecha de Chagas en dichos megasigmas.

## II.— DEFINICION Y CONCEPTO DINAMICO DEL MEGACOLON

Clásicamente se define al megacolon como una dilatación con hipertrofia del colon. El aumento del volumen lleva implícita la condición de un aumento del diámetro visceral, que puede adquirir dimensiones enormes (figs. 1 a 4). Pero, además, la definición exige que haya hipertrofia (muy marcada) de las capas musculares del intestino grueso.

Frecuentemente, además del aumento del diámetro visceral, hay un aumento de la longitud, por lo cual habitualmente se trata de un megadolicocolon. Para esto debe pues haber, además, elongación de las fibras musculares lisas.

Aquí, como en otros campos de la patología, se ha seguido repitiendo por los diversos autores una definición que creemos no siempre responde a la realidad, por darle un carácter estático a la lesión.

El examen minucioso de dieciséis ejemplares de megacolon operados, en los que se tomaron las medidas del espesor parietal, discriminándose los espesores correspondientes a la mucosa y a la muscular, tomándose, además, las medidas en el cabo superior de la pieza, en el medio y en el inferior, nos autoriza a plantear de modo diferente el concepto de megacolon. Creemos que debe establecerse un concepto dinámico de la lesión.

Ya Vasconcellos (5) negaba que hubiera hipertrofia muscular y afirmaba que en el megacolon lo que había era una fibrosis de las tunicas intestinales.

Sostenemos que en el megacolon adquirido, funcional, del adulto, al comienzo hay una hipertrofia muscular, la que por un tiempo variable, pero largo, en general debe permanecer como hipertrofia parietal. Pero que luego esa hipertrofia cede paso a una elongación o estiramiento de las fibras musculares ante la persistencia del obstáculo funcional; para finalmente, en una etapa posterior de "descompensación", dicha hipertrofia es seguida de atrofia y "estado fibroso" de las fibras. Esto condiciona la máxima dilatación visceral por presencia de un tejido fibroso no contráctil, que se deja distender por la presión o sobrecarga intraluminal, como si se tratara de un aneurisma.

Llegada la descompensación del poder contráctil de las fibras musculares lisas del intestino, se establece la gran distensión y alargamiento parietal, alojando en la luz un fecaloma voluminoso al que no puede expulsar.

Pero aquí aparece un nuevo elemento contráctil, la muscularis mucosae, hasta ahora poco enfatizado por los autores. Ya uno de nosotros, en 1956, en un caso de megacolon estudiado con Cosco Montaldo, describimos la hipertrofia de la muscularis mucosae (4) y en la documentada tesis de García de Meerhoff (10) fue también observada la misma hipertrofia de muscularis mucosae en algunos de los casos compilados por la autora.

### III.— MATERIAL DE ESTUDIO Y METODICA EMPLEADA

Este correlato es el resultado del examen de 16 piezas operatorias correspondientes a una serie de 21 casos de megasigmas tratados por un solo cirujano, procedentes totalmente de la frontera Artigas-Quarahí. Dicha serie está referida en el relato oficial a cargo del Dr. Francisco Gómez Gotuzzo.

En esta serie incluimos dos casos que ya fueran presentados en el III Congreso Internacional de Proctología (1963) por Gómez Gotuzzo y estudiados por Toledo-Correa (11), agregándose ahora 14 casos más con examen anatomopatológico.

El examen fue realizado en piezas fijadas en formol diluido, largamente endurecidas y retraídas, por lo cual difieren macroscópicamente en mucho de las piezas fotografiadas en el acto operatorio, algunas de las cuales son presentadas en el relato de Gómez Gotuzzo en este mismo Congreso.

Las piezas fueron estudiadas tomándose cortes circunferenciales totales del cabo superior, del cabo inferior y de la porción media del megacolon. Las tiras de intestino fueron enrolladas en espiral a efectos de tener en un solo preparado las imágenes representativas de toda la circunferencia. En algunas piezas muy endurecidas o de forma irregular, se tomaron varios segmentos que también comprendían toda la circunferencia visceral.

Se realizaron tinciones habituales con hematoxilina-eosina; con tricrómicos de Mallory-Azán; de Caja-Gallego; con reactivo de Schiff al ácido periódico (PAS).

Algunos fueron estudiados con el colorante de Giemsa, con hematoxilina férrica y con el método de Wilder (impregnación argéntica en cortes incluidos).

Otros casos fueron impregnados con nitrato de plata, previa intensa piridinización (Bielchowsky modificado).

En algunos de los casos, se realizó estudio histoenzimológico por el equipo Reissenweber-Meerhoff, no obstante las dificultades prácticas que se derivan de la distancia para el traslado de material fresco. (Ver el correlato de Histoquímica en este mismo Congreso.)

En seis de los casos de megasigmas, se estudió, además, fragmentos biópsicos tomados del muñón rectal y de colon descendente correspondientes a las reoperaciones, de acuerdo a la técnica de Duhamel realizada por Gómez Gotuzzo.

Nuestro estudio fue global por un lado, en base a la experiencia personal y a la relatada por los autores. Conociendo que para el megacolon del adulto no se plantea la "aganglionosis" como causa, nos limitamos a comprobar, no obstante, las alteraciones plexurales ya observadas por otros autores.

Por otro lado, tomamos con más dedicación el estudio de las tónicas musculares, muy especialmente en busca del parásito, teniendo en cuenta la presumible etiología chagásica de los casos, procedentes de zona endémica y algunos de ellos con reacciones biológicas positivas para dicha enfermedad.

Si bien no realizamos estudios auténticamente seriados, costosos e impracticables para nuestros medios, realizamos, sin embargo, gran cantidad de cortes histológicos y gracias a ellos el autor pudo encontrar un foco de leishmanias en un megasigma de la serie, como se verá en el capítulo respectivo.

#### IV.— ASPECTOS MACROSCOPICOS

De la serie de 16 casos examinados se comprobó que las piezas denominadas megacolon, mejor megasigmas, tienen, en general, forma de cuerno de gran luz, o de omega a gran asa en U.

Las medidas longitudinales en piezas fijadas, endurecidas y muy retraídas, difieren muchísimo de las que les corresponden a la pieza fresca recién operada, como puede verse comparando las fotografías tomadas por el cirujano en el acto operatorio y las tomadas por el patólogo mucho después. En tales condiciones miden entre 35 y 45 cm. de longitud y hay variaciones que dependen de las exigencias del acto quirúrgico. El cabo inferior de la pieza ha sido constantemente de mayor calibre que el superior, dato este referido por el propio cirujano con quien examinamos el material macroscópico. La porción media del mega muestra su mayor diámetro, alcanzando entre 8 y 16 cm. en la pieza retraída. El espesor parietal oscila entre 2 y 5 mm., siendo mayor en el cabo inferior de resección. Importa mucho subrayar que, por lo menos, la mitad de ese espesor corresponde a la túnica muscular, siendo de 1 mm. en el cabo superior y de 2 a 3 mm. en el inferior. Puede afirmarse que, en general, estos megas muestran pared adelgazada y no hipertrofiada como se repite habitualmente; más bien se observa elongación y adelgazamiento, que como veremos en el capítulo de la microscopia, corresponde a una atrofia muscular. Hipertrofias de mayor importancia en medidas se comprueba en las diverticulosis sigmoidea. Medidas de espesor parietal de colon, extraídos de necropsias por motivos ajenos al intestino, nos han mostrado que, en general, muestran espesor mayor que los comprobados en el megasigma.

La serosa permite ver las tenias cólicas ensanchadas, con sus fibras abiertas en abanico por el estiramiento de la pared intestinal. A nivel del meso hay un espesamiento granular de la serosa en algunas piezas.

La sección de la capa muscular muestra nitidamente su aspecto anacarado en la capa externa, sobre todo con cierta consistencia tendínea y rígida al corte.

La mucosa intestinal muestra una característica falta o casi total ausencia de pliegues transversales, persistiendo algunos pliegues en forma de válvulas en algunas piezas (fig. 3). La mucosa desliza bien sobre la musculosa en general. No hemos observado lesiones diverticulares, pólipos ni carcinomas.

Tampoco hemos observado ulceraciones en general, salvo en uno de los casos de vólvulo seguido de permeación parietal con peritonitis; y en el caso cuya fotografía mostramos (fig. 4) en el que hay una gran úlcera de decúbito debida al fecaloma.

En las piezas correspondientes a complicaciones por vólvulo, impactación de fecalomas, úlcera de decúbito, permeación y peritonitis, las lesiones han sido las propias de dichas condiciones. Asa mega colónica cianótica, negruzca, por infarto sanguíneo de la pared, trombosis de los vasos del meso y presencia de exudado en la serosa, confirmado microscópicamente (caso N° 13).

En el mesosigmoide observamos adenopatías de aspecto corriente, que al microscopio mostraron ser inflamatorias no específicas.

En suma, en las piezas corrientes, sin complicación, el aspecto dominante es la dilatación y alargamiento visceral, con adelgazamiento de todas las tunicas en los megas avanzados, con mucosa lisa. El músculo está hipertrófico en zonas vecinas al recto, y creemos en etapas iniciales en todo el mega, pero luego dicha hipertrofia es seguida de sustitución fibrosa y atrofia, configurando un aspecto pseudoaneurismático del colon, como ya lo dijimos en otro capítulo.

## V.— ASPECTOS MICROSCOPICOS GENERALES

Para el estudio conviene dividir la serie en casos no complicados y complicados. Los que serán objeto de análisis detenido son los no complicados.

En los casos no complicados las *lesiones generales* han sido, en global: 1) Proceso inflamatorio crónico y difuso del megasigma, comprometiéndolo todas sus tunicas; es una verdadera sigmoiditis o megasigmoiditis crónica inespecífica. Muestra infiltrados linfoplasmocitarios y abundantes eosinófilos. 2) Procesos de tipo degenerativo, sobre todo en las tunicas musculares, consistentes en degeneración hialina, atrofia y fibrosis muscular; en algunos de los casos, que se estudiarán por separado, se observó, además, la presencia de porras hialinas en las fibras musculares, algunas de aspecto pseudoquístico. Uno de estos casos mostró la presencia de *leishmanias*. Se estudiará aparte en otro capítulo.

Las lesiones estudiadas por *capas* o componentes de la pared intestinal se analizan a continuación.

*Mucosa*.— Se comprobó una mucosa en general atrófica global, disminuida en altura, pero con conservación de sus glándulas mucosecretantes. Presencia de elementos inflamatorios plasmocitarios y eosinófilos y densificación del componente linfóideo propio de la túnica.

En algunos casos se observó presencia de macrófagos con pigmento biliar y otros con pigmento hematógeno.

*Submucosa.*—Se vio edema inflamatorio, alternando con fibrosis densa en algunos casos y con vasos sanguíneos de paredes hialinizadas en otros. Se comprobó con facilidad y frecuentemente el plexo de Meissner conservado, a veces con lesiones de plexitis intensa (fig. 15).

*Muscularis mucosae.*—Esta túnica, situada entre la mucosa y la submucosa, es habitualmente de poco espesor y constituida por delgados haces paralelos de fibras musculares lisas. En nuestros casos de megas observamos que dicha túnica está hipertrofiada, incluso con presencia de *doble estrato muscular* en algunos casos, al parecer como consecuencia de la inoperancia o insuficiencia de la túnica muscular principal para expulsar el contenido, siendo entonces dicha hipertrofia un fenómeno compensador. Ya en 1956, uno de nosotros (Toledo), señaló ese hecho al estudiar un caso de megacolon adquirido, con Cosco Montaldo. Dicho aspecto ha sido señalado también en la excelente tesis de García de Meerhoff sobre el megacolon (10) (fig. 20).

*Plexos nerviosos.*—En vista del dominio actual de la teoría neurogénica para explicar la patogenia del megacolon adquirido, en los últimos años lo que más se ha estudiado ha sido el estado del plexo de Auerbach situado entre ambas capas de la túnica muscular.

Está definitivamente aceptado y comprobado que hay graves lesiones morfológicas en las células ganglionares y en los haces nerviosos de dicho plexo en los megasigmas. Asimismo, se han comprobado ya las alteraciones histoquímicas e histoenzimológicas. (Véase tesis de García citada y el correlato de Reissenweber y Meerhoff de este mismo Congreso.)

En lo concerniente a los hallazgos morfológicos también nosotros hemos comprobado la mayoría de las alteraciones descritas, sobre todo utilizando técnicas de coloración por anilinas; hemos también realizado impregnaciones argénticas, pero no de modo intensivo como lo han hecho otros, por falta de tiempo por un lado, pero sobre todo porque en esta primera etapa del estudio nos dirigimos más a la *búsqueda de un agente*, lo que absorbió el tiempo para otros estudios como el referente a las finas alteraciones nerviosas.

Pero hemos examinado en todos los casos el estado de los elementos nerviosos, no sólo del plexo de Auerbach, sino también del de Meissner, con los métodos corrientes. A continuación esquematizamos lo observado.

Se comprobó en todos los casos una aparente disminución por campo del número de ganglios nerviosos, sobre todo en los cortes correspondientes a la zona más dilatada del mega, que

es el cabo inferior y comparando, además, con cortes de colon normales. No hemos hecho el conteo [Koberle, 1960 (14)] seriado.

Es también indudable que en los cortes del cabo superior del mega, vecinos al colon descendente, se observa una mayor "población" de ganglios nerviosos por campo.

Hemos observado procesos de degeneración neuronal, vacuolar o hidrópica, pérdida de la sustancia tigreide del citoplasma, atrofiás y aspecto de necrobiosis. Pero debemos anotar que la distribución de tales lesiones, como las inflamatorias a describir, son muy irregulares y que con sorpresa se comprueba elementos conservados alternando con los lesionados. El balance total del caudal de neuronas lesionadas sólo puede establecerse con estudios seriados.

Encontramos frecuentes lesiones inflamatorias (plexitis) con presencia de infiltrados linfoplasmocitarios rodeando e invadiendo los ganglios y haces, con diverso grado de intensidad (figs. 14 y 15).

En algunos casos hemos observado hipertrofias de las células multipolares, con hiperplasia de las células satélites y engrosamiento de los haces nerviosos (fig. 23).

Las lesiones descritas fueron observadas sobre todo en el plexo de Auerbach, pero también en los ganglios del plexo submucoso de Meissner (fig. 15).

Muy interesantes resultaron los hallazgos, en las *biopsias de recto* (muñón rectal) y de colon descendente, en los casos reoperados para restituir el tránsito, después de meses de la resección del megasigmoide y de la colostomía correspondiente.

En tanto que esperábamos encontrar (de acuerdo a la teoría dominante) que en el segmento rectal remanente debía haber escasez de neuronas y muy lesionadas, los preparados mostraron en casi todos los casos presencia de ganglios nerviosos y haces bien evidente, a veces hipertróficos, limpios de proceso inflamatorio, y al parecer algunos con aspecto de hipertrofia regenerativa en las células satélites (gliales). No descartamos que esto haya sido favorecido, en parte, por la sección quirúrgica (muñón nervioso distal) y también por el reposo visceral (figs. 24 y 25).

Para finalizar este subcapítulo destinado a las alteraciones nerviosas en el megacolon adquirido, debemos dejar constancia de que los métodos histoenzimológicos, a juzgar por los preparados que hemos visto son indudablemente de superior valor para ver rápida y seguramente la malla nerviosa total de la pared intestinal; pensamos que incluso son superiores a métodos de impregnación argéntica por su absoluta especificidad. De modo que en estas técnicas estará basado (en nuestra opinión) el progreso en el conocimiento de las finas lesiones nerviosas (y también musculares) en la patología de los megas [tesis de García, 1967 (10)].

*Túnica muscular.*— La túnica muscular lisa constituye el “esqueleto” o “motor” fundamental del intestino. Está formada por una capa interna de fibras circulares y otra externa de fibras longitudinales. Estas se refuerzan en partes en las zonas donde hay bandeletas cólicas o tenias. Entre ambas hay una lámina conjuntivo-elástica y vascular fina, por la que transitan los elementos del plexo de Auerbach.

Hasta ahora han sido unánime la afirmación de que siempre hay hipertrofia muscular en los megas, excepto alguna rara discrepancia [Vasconcellos (5)].

El examen de nuestros casos ha mostrado que en algunos y sobre todo en uno (caso N<sup>o</sup> 11), demostró evidentemente hipertrofia de la muscular, y sobre todo en la capa interna en este caso citado.

Pero, en general, lo que aparenta macroscópicamente como hipertrofia es histológicamente una pseudohipertrofia, pues lo que hay es una transformación fibrosa de los haces musculares, consecutiva a atrofia, estado hidrópico y lesiones de orden degenerativo, acompañadas de reacción inflamatoria.

Así observamos degeneración hialina de las fibras musculares en todos los casos, afinamiento o adelgazamiento de las mismas, estado vacuolar, aspecto fibrilar con deshilachamiento de los haces, y siempre un reguero de linfocitos, plasmocitos y eosinófilos entre las fibras. Hay una verdadera *miositis crónica*, de intensidad variable, en los casos no complicados.

Los capilares sanguíneos que surcan entre las capas musculares y los que las atraviesan muestran hiperemia y constantes infiltrados con eosinófilos muy evidentes, en algunas ocasiones de tipo gigante. En uno de los casos se observó fibras musculares con abundante pigmento “bruno” (atrofia bruna) o lipo fucsínico, de desgaste.

En general, el proceso degenerativo muscular, es más intenso en las capas externas.

*En seis casos de la serie* comprobamos, además, como lesiones muy importantes y distintas, la presencia de tumefacciones hialinas en las fibras musculares, que denominamos “porras hialinas” en los cortes longitudinales, pero que, a veces, y sobre todo en los cortes transversales, aparecen como pseudoquistes hialinos (figs. 5 a 10). Predominan en las capas externas.

*En uno* de estos seis casos comprobamos la presencia indudable de un *nido de leishmanias* en el citoplasma de la fibra muscular, lo que ha permitido rotular, por primera vez, con criterio etiológico, como *megacolon chagásico* a dicho caso. Dada la importancia del asunto, este grupo será descrito en otro capítulo, denominado del síndrome histológico de sospecha de Chagas.

Para finalizar este subcapítulo, debemos establecer nuestra opinión de que hasta ahora se había enfatizado quizás en exceso

la importancia de las lesiones nerviosas en el megacolon. Del examen de una serie de megacolon en los que constantemente observamos graves lesiones musculares, creemos que las alteraciones en el músculo son de tal magnitud, que por lo menos igualan, sino son mayores, que las del componente nervioso del megacolon.

*Vasos sanguíneos.*— La mayoría de los casos examinados mostraron lesiones vasculares. Acompañando a las lesiones inflamatorias generales se comprobó frecuentemente presencia de manjitos linfoplasmocitarios pericapilares y periarteriolas, con abundantes eosinófilos.

En la figura 16 se observa tal densidad del infiltrado inflamatorio en las paredes capilares y arteriolas, que el diagnóstico de vascularitis se impone. El endotelio está hipertrófico y hay hialinosis parietal. En algunos casos se observa restos celulares en medio de dichos infiltrados y algunas imágenes recuerdan los aspectos de vascularitis descritas por Okumura y col. (fig. 21) (18).

Otras veces hemos visto intensa hialinosis con engrosamiento parietal y disminución de la luz del vaso, a nivel de la submucosa.

La participación vascular en los casos complicados, sobre todo trombosis en los casos volvulados, sólo las mencionamos, pues no serán analizadas aquí.

Debemos dejar establecido que en una enfermedad crónica como es el megacolon, sujeto a variaciones de empujes y quiescencias inflamatorias, es difícil decidir si las lesiones vasculares son primarias o secundarias; y que todavía debe tenerse en cuenta la incidencia de lesiones vasculares degenerativas propias de enfermos de edad avanzada, como son muchos de los casos. Pero una vez establecidas deben jugar también importante papel en la patología de los megas.

## VI.— ASPECTOS MICROSCOPICOS DEL MEGACOLON CHAGASICO

### *Síndrome histológico de sospecha del megacolon chagásico*

En la serie de 16 casos de megasigmas de adultos examinados por nosotros. en uno de ellos hemos encontrado la *presencia de un nido de leishmanias* en el citoplasma de las fibras musculares lisas (figs. 17, 18 y 19). El caso será referido detallada y completamente en el capítulo de casuística.

Referiremos, no obstante, brevemente, los datos del caso, dado su excepcional importancia.

Se trata de un enfermo de 32 años, procedente de la frontera Artigas-Quarahí, zona endémica. Fue operado varias veces por el mismo cirujano (Gómez Gotuzzo) del 61 al 63, y no tenía megacolon. En 1966, comienza su historia de megacolon, con fecalomas a repetición, diagnóstico clínico y radiológico de megacolon y confirmación operatoria. Gómez Gotuzzo le reseca el megasigma, el cual es enviado para examen. El enfermo tiene reacción de Guerrero-Machado positiva.

Se realizó el estudio de cortes circulares totales del cabo proximal, del distal e intermedio, tal como ha sido indicado en el capítulo de metodología. En uno de los cortes distales, se observó que en la capa muscular en su sector interno, había una fibra muscular parasitada por una colonia de microorganismos dispuestos en roseta. Analizados con grandes aumentos dichos microorganismos eran redondeados, como pequeñas vesículas o células, de citoplasma eosinófilo homogéneo; mostraban una formación basófila en media luna situada en la periferia del citoplasma. Observados con lentes de inmersión se comprobó, además de lo referido, la presencia de una formación puntiforme en el centro del citoplasma, basófila, con el aspecto de un blefaroplasto seccionado transversalmente. Pude contar hasta dieciséis de dichos microorganismos, cuya medida es aproximadamente de 1 a 2 micras (figs. 18 y 19).

Los caracteres microscópicos descriptos corresponden a un nido de leishmanias, hecho corroborado por el Prof. Adj. José Ossimani (Cátedra de Parasitología) y por el Prof. Pedro Ferreira Berrutti (Cátedra de Anatomía Patológica), ambos destacados expertos en enfermedad de Chagas (16, 8).

Los cortes del megacolon en cuestión mostraron, además, los caracteres histológicos ya descritos en el capítulo de microscopía general, pero sobre todo con presencia de porras hialinas o pseudoquistes hialinos, infiltrados linfoplasmocitarios y a eosinófilos. Es decir, que presentaba el, por nosotros llamado, síndrome histológico de sospecha de Chagas. Este síndrome, que analizaremos después, fue observado en cinco casos más. Pero en estos cinco casos todavía no hemos comprobado la presencia del agente (leishmania).

¿En qué consiste el *síndrome histológico de sospecha de Chagas* por nosotros estudiado?

1) El primer componente histológico consiste en una tumefacción de la fibra muscular lisa de la pared intestinal, que adopta la forma de "porra" en el corte longitudinal y de bola hialina o pseudoquiste en el corte transversal, en ambos aspectos la tumefacción muestra una coloración eosinófila intensa, que le da carácter hialino a la lesión y hace pensar que se trata de una zona de degeneración hialina del músculo. La tinción con técnicas de PAS, con hematoxilina férrica e impregnación argén-

tica, con Giemsa, con tricrómico de Cajal-Gallego y Mallory-Azan; observados los preparados con grandes aumentos de lentes secas apocromáticas y con lentes de inmersión, han demostrado que en dichas formaciones hialinas hay pequeñas cavidades aglomeradas aparentemente vacías, pero en algunas de dichas microcavidades hay formaciones puntiformes, basófilas, fucsínófilas y coloreables con Giemsa, que no son miofibrillas, y que como muy bien se ve con el Cajal-Gallego aparecen como microorganismos alterados o muertos en el seno del citoplasma muscular hialinizado.

Hemos observado gran cantidad de dichas porras o pseudoquistes hialinos en la túnica muscular, pero con irregular distribución; en algunos campos abundan en tanto que en otros son escasos. Existen en ambas capas musculares, pero predominan en la externa. Las hemos visto también en los haces de la muscularis mucosae. No raramente la fibra muscular portadora de dichas porras conserva el núcleo en las cercanías. Frecuentemente se observa grandes células de granulaciones eosinófilas rodeando a dichas porras.

¿Qué interpretación hemos dado a estas formaciones?

Al comienzo de nuestras observaciones creíamos que eran focos de degeneración hialina muy especiales del músculo liso de la pared del megacolon. Luego pensamos que había allí una alteración especial de las miofibrillas y que también podrían corresponder a algún parásito.

La interpretación actual de dichas lesiones es que se trata muy probablemente de focos de parásitos muertos, quizás leishmanias.

Esta interpretación se basa en el hecho de que el caso en el que primeramente observamos dicha lesión, estudiado exhaustivamente mostró luego un nido categórico de leishmanias. Esta opinión ha sido considerada como probable también por Ferreira Berrutti. Volveremos al final del capítulo sobre el asunto (figs. 5 a 8, 9 y 10).

2) El segundo componente histológico es la constante presencia de regueros de eosinófilos, plasmocitos y linfocitos entre las fibras musculares, orientados en la dirección de dichas fibras, infiltrándolas y disociándolas.

Este proceso, junto con las alteraciones degenerativas y pseudoquísticas del músculo descritas, conforman una verdadera miositis (figs. 11 y 12). Asimismo dichos infiltrados se observan alrededor de los ganglios nerviosos y haces, configurando una verdadera plexitis (figs. 13 y 14). Es cierto que estos infiltrados inflamatorios se observan en todos los procesos crónicos, no específicos, y que su presencia sólo autoriza a pensar que son signos de inflamación crónica estricta; en el caso del colon, serían una colitis (megacolitis) en sentido estricto. Pero su

presencia en los cortes de miocarditis chagásica, su presencia en otras afecciones parasitarias crónicas (equinococosis, oxiuriasis, etcétera) y el hecho de que hayan sido comprobadas en el único caso con foco de leishmanias, todo lo cual nos ha hecho darle valor, unido a la presencia de porras hialinas musculares, para sospechar etiología chagásica del megacolon que presenta tales infiltrados.

Como ya se dijo al comienzo de este capítulo, en seis casos de megacolon hemos observado como *denominador histológico común* las alteraciones musculares e inflamatorias perineurales descritas.

En uno de ellos encontramos el agente de la enfermedad de Chagas, por lo que hemos podido etiquetar el primer caso de megacolon auténticamente chagásico.

En los cinco casos restantes, sólo observamos los elementos histológicos del denominador común y todavía no hemos identificado el agente, que continuará siendo pesquisado. Creemos lícito pensar que se trata de un *síndrome histológico de sospecha de Chagas*, constituido por las porras hialinas o pseudoquistes hialinos, los infiltrados linfoplasmocitoeosinófilos perineurales, perivasculares y perimusculares.

Creemos que su presencia en los cortes de pared de un mega, obliga a plantear inmediatamente la etiología chagásica con mucho más énfasis que hasta ahora. Y que debe seguirse la búsqueda del agente en los cortes, no obstante lo difícil que es encontrarlo.

Si el portador de un megacolon es de zona endémica, tiene reacciones biológicas positivas; y se observa el síndrome histológico de sospecha en los cortes; creemos que puede considerársele como un Chagas con el máximo de probabilidades, ya que la última prueba lo dará el hallazgo de la leishmania.

## VII.— CASUÍSTICA

Nº 1.— S. B. (76 años, brasileño). Megasismoide. Volvulado (1962).

**Resumen microscópico:** Se observa un proceso inflamatorio agudo y de tipo obstructivo circulatorio, con trombosis vascular, que predomina en la mucosa y submucosa, extendiéndose al meso. Sobre un colon con lesiones de tipo inflamatorio crónico de todas las capas. Se comprueban células ganglionares en el plexo mientérico no muy abundantes, con aspecto hidrópico y moderada reacción inflamatoria a ese nivel.

Nº 2.— C. da S. (84 años, uruguayo). Megasismoide. Fecaloma impa-  
cado (1963).

**Resumen microscópico:** Se observa un proceso inflamatorio crónico de todas las túnica intestinales, linfoplasmocitarios y eosinófilo. Miositis y ple-

xitis. Muscular hipertrofiada. Plexo mientérico bien reconocible. El proceso predomina en los cortes del eabo inferior. Uleeración de la mucosa a nivel de la zona de impactación del fecaloma.

Nº 3.— B. M. (39 años, uruguayo). **Megasigmoide** (1963). Reoperada en 1967: biopsias de recto y de descendente.

**Resumen microscópico:** Los cortes de megasigma con parte alta de recto muestran proceso inflamatorio crónico difuso, sobre todo de las capas musculares, linfoplasmocitarias y eosinófilo. Presencia de **seudoquistes hialinos o porras** en la capa muscular, tanto en los cortes de eabo superior como inferior y medios. Presencia de porras hialinas en los fragmentos biópsicos, sobre todo en el rectal. Plexitis del plexo mientérico, con estado hidrópico de las células ganglionares. Presencia de ganglios de Meissner abundantes. Vascularitis crónica con manguitos linfoplasmocitarios y eosinófilos. El estudio de las formaciones elaviformes o porras hialino-granulares con diversas técnicas (ver microscopía general) y del resto de los componentes histológicos de este megasigma, permite ubicarlo dentro del **síndrome histopatológico de sospecha de Chagas**.

Nº 4.— A. F. (37 años, brasileño). Megasigmoide y parte alta de recto (1967). Biopsias de recto y colon descendente cinco meses después. Operación de Duhamel.

**Macroscopia:** Pieza de megasigmoide (megarrectosigma) de unos 45 cm. de longitud, en forma de enerno (fig. 1). Dilatada en totalidad. **Diámetro superior:** 4 cm. **Diámetro medio:** 7,5 cm. **Diámetro inferior:** 10 cm. **Espesor parietal total:** 5 mm. en eabo inferior y 2 mm. en eabo superior. **Espesor muscular máximo:** 1 mm. en eabo superior y 3 mm. en eabo inferior. Se observa gran dilatación visceral, con tenias coli abiertas en abanico por la distensión. Las paredes intestinales muy adelgazadas, sobre todo en la parte media, son en partes translúcidas. La mucosa está adelgazada, desliza bien sobre el plano muscular. Presenta ausencia de pliegues en su mayor extensión, sobre todo en su parte alta; persisten algunos pliegues transversales valvuliformes en la zona media; resto de la mucosa de aspecto atrófico, granular. Al corte transversal se observa la capa muscular interna rígida, anaerada, fibrohialina; la capa externa es grisácea, de aspecto céreo, espesada en la porción en que hay tenia coli. La serosa muestra aspecto congestivo, con atrofia de los apéndices epiploicos que aparecen muy separados entre sí; se ven los vasos sanguíneos radiados de aspecto congestivo; el mesosigmoide está rugoso, granular, con algunas adenopatías blanquecinas de hasta 10 × 5 mm.

**Examen microscópico:** Se tomaron cortes circunferenciales totales enrollados en espiral, de eabo superior, medio e inferior. Se observa intensas alteraciones degenerativas e inflamatorias de tipo crónico, localizadas en todas las tónicas intestinales, pero sobre todo en los estratos musculares y en los plexos nerviosos.

**Las lesiones inflamatorias consisten** en infiltrados linfocitarios, plasmocitarios y eosinófilos, que se disponen en regueros siguiendo la dirección de las

fibras musculares y alrededor de los vasos sanguíneos; asimismo los plexos nerviosos, con sus correspondientes ganglios, muestran infiltrados celulares a su alrededor.

**Las lesiones degenerativas** consisten en hialinosis de las fibras musculares, estado fibroso de las mismas y atrofia; en los cortes del cabo inferior se comprueba fibras musculares hipertróficas, así como en algunos cortes de la porción media, pero el resto muestra predominio de la atrofia muscular.

Se observa además la presencia en ambas capas musculares de unas formaciones o tumefacciones de las fibras, lisas, en forma de clavos o porras en el corte longitudinal, de pseudoquistes en los cortes transversales. Dichas porras son eosinófilas intensas, y con las diversas técnicas de coloración utilizadas se demostró que están constituidas por citoplasma de la fibra muscular, lo que ha quedado en evidencia con el método de Cajal-Gallego que las colorea en amarillo. Algunas presentan un aspecto finamente reticulado, o criboso, apreciándose en dichas microcavidades la existencia de formaciones puntiformes basófilas, fuesinófilas. Al comienzo de la investigación se pensó que fueran miofibrillas alteradas, lo que fue descartado. Asimismo se planteó la posibilidad de que fueran microorganismos, pero no pudo probarse.

Algunas de dichas porras están rodeadas por eosinófilos. Se utilizó la coloración con Giemsa, la impregnación argéntica y la hematoxilina férrica, lo que permitió evidenciar más su estructura pseudoquística, mostrando intensa siderofilia, argentofilia y afinidad por el Giemsa. Predominan en las capas externas (figs. 5 a 10).

**El estudio exhaustivo** de cortes espirales finalmente permitió observar en uno de ellos, tomados del cabo inferior, la presencia de un nido de leishmanias en el interior de una fibra muscular lisa. A pequeño aumento se trata de una formación en roseta situada en el citoplasma muscular eosinófilo. Observada la roseta con grandes aumentos (lente seca apocromática) y con lente de inmersión, se comprobó que se trataba de microorganismos redondeados, con citoplasma claro vesiculoso y núcleo excéntrico en media luna, bien coloreado con hematoxilina; miden aproximadamente 1 a 2 micras. Utilizando un filtro verde pudo observarse mejor su forma y estructura. Asimismo la observación bajo inmersión permitió observar la presencia de un blefaroplasto en algunos de los microorganismos. Hay 16 leishmanias en el nido. Este nido de leishmanias está documentado en las figuras 17 a 19 de este correlato.

El preparado microscópico portador del nido parasitario descrito fue observado por el Prof. Adj. de Parasitología, Dr. José Osimani, quien confirmó nuestro diagnóstico de leishmanias; descartó la posibilidad de toxoplasma, pues éste parasita el reticuloendotelio en tanto que el parásito examinado coloniza la fibra muscular.

Fue consultado también el Prof. Pedro Ferreira Berrutti, experto en observaciones de enfermedad de Chagas en cortes histológicos (8,20), quien también confirmó categóricamente que se trata de un nido de leishmanias.

**En resumen:** En cortes de megasigma de un enfermo procedente de zona endémica para la enfermedad de Chagas, con reacción de Guerreiro-Machado

positiva, se comprueba la presencia de un nido de leishmanias en la fibra muscular de la pared intestinal. Se trata, pues, de un **megacolon de etiología chagásica probada**.

Se comprueba además, la presencia de porras hialinas o sendoquísticas en las fibras musculares; creemos que éstas pueden corresponder a antiguos focos parasitarios no habitados o muy alterados. Estas lesiones integran el síndrome histológico de sospecha de Chagas presentes en otros casos, analizado en el capítulo correspondiente de este correlato. Sólo la presencia de las leishmanias permite, sin embargo, etiquetar como auténticamente chagásico a un caso dado de megasigma, **como ha ocurrido con esta observación**.

Nº 5.—A. B. de B. (66 años). Fecaloma y megasigmoide (1967). Reoperada (Duhamel). Biopsia de recto.

**Resumen microscópico:** Se comprueba la presencia de proceso inflamatorio crónico de todas las capas del intestino. Lesiones de plexitis, miositis y de hialinosis arteriolar. Presencia de ganglios del plexo mientérico en cabos superiores, pero escasos en cabo inferior o rectal; asimismo están atrofiados en la biopsia de recto. Atrofia e hialinosis de la capa muscular, con regueros de eosinófilos y plasmocitos en la misma. Fibrosis intensa intermuscular. Hipertrofia de la muscularis mucosae con doble capa.

Nº 6.—D. S. (69 años). Megasigma. Fecaloma obstructivo (1963).

**Resumen microscópico:** Muestra lesiones de plexitis y miositis crónicas, con infiltrados linfoplasmocitarios y eosinófilos. Fibrosis intensa. Presencia de grandes células ganglionares en el plexo de Meissner y en el de Auerbach. Hipertrofia de la muscularis mucosae. Presencia de porras hialinas en la capa muscular. En suma, se observa el **síndrome histológico de sospecha de enfermedad de Chagas**.

Nº 7.—M. V. (83 años). Megasigma. Fecalomas a repetición (1966).

**Resumen microscópico:** Predomina el proceso de tipo inflamatorio crónico de moderada intensidad. Fibrosis. Hipertrofia de muscular y de muscularis mucosae. Moderada hialinosis de la capa muscular. Ganglios nerviosos bien visibles en ambos plexos. No se observa porras hialinas.

Nº 8.—F. M. de M. (66 años). Megasigma. Vólvulo sin compromiso vascular.

**Resumen microscópico:** Proceso inflamatorio crónico, de discreta intensidad. Escasos ganglios nerviosos, con plexitis. Capa muscular hipertrófica con hialinosis y fibrosis en zonas de la misma. Estado hidrópico de las fibras musculares. Eosinófilos alrededor de los ganglios nerviosos.

Nº 9.—J. B. (54 años). Megasigma. Vólvulo sin compromiso vascular (1960).

**Resumen microscópico:** Proceso inflamatorio crónico linfoplasmocitario y eosinófilo. Intensas lesiones musculares con presencia de **porras o sendoquistes**

hialinos, muy abundantes, sobre todo en el cabo distal. **Síndrome histológico de sospecha de Chagas.** (Este enfermo es portador de un megasófago.)

Nº 10.—A. L. de L. (80 años, brasileña). Megasigmoide. Vólvulo sin compromiso vascular (1964).

**Resumen microscópico:** Presencia de abundantes ganglios nerviosos con degeneración hidrópico-vacuolar y plexitis. Densos infiltrados linfoplasmocitarios y eosinófilos en la muscular. Miositis. Congestión y edema. No hay porras hialinas. Capa muscular con hipertrofia e hialinosis.

Nº 11.—F. C. (52 años). Megasigmoide. Impactación fecaloma. Necrosis parietal (1966).

**Resumen microscópico:** Fragmento proximal con necrosis de todas las túnicas. Fragmento proximal muestra proceso inflamatorio agudo. Presencia de ganglios nerviosos hipertrofiados y abundantes (Auerbach y Meissner). Muscular hipertrofica en su túnica interna y atrófica en la externa.

Nº 12.—C. P. de C. (69 años). Megasigmoide. Fecaloma obstructivo (1963). Reoperado 1964.

**Resumen microscópico:** Proceso inflamatorio crónico linfoplasmocitario, con eosinófilos de todas las túnicas. Cabo rectal remanente con presencia de grandes ganglios nerviosos (hipertrofiados).

Nº 13.—M. D. de Y. (54 años). Megasigmoide. Vólvulo con compromiso vascular. Necrosis. Reoperado. Biopsias de recto remanente y colon descendente.

**Resumen microscópico:** Lesiones de necrosis parietal total en fragmentos de megasigma. En los fragmentos biopsiados posteriores hay abundantes ganglios nerviosos en el cabo rectal. En los fragmentos biopsiados de colon descendente hay presencia de porras hialinas y de miositis, configurando el **síndrome histológico de sospecha de Chagas.** (Esta enferma tiene las reacciones biológicas para el Chagas positivo.)

Nº 14.—L. G. (75 años). Megastigma inicial (1968).

**Resumen microscópico:** Se observa abundantes ganglios nerviosos, hipertrofiados. Hipertrofia muscular. Hialinosis arteriolar. Plexitis. Miositis.

Nº 15.—C. de S. de M. (66 años). Megastigma (1968). Biopsias de recto y colon.

**Resumen microscópico:** Presenta proceso inflamatorio crónico, con linfocitos, eosinófilos y plasmocitos en la capa muscular, en los plexos y alrededor de los vasos. Sobre todo en los cortes distales hay intensa miositis, con pseudoquistes hialinos en la capa muscular; también en los haces de la muscularis mucosae. **Síndrome histológico de sospecha de Chagas.**

Nº 16.—A. R. (48 años). Megastigma. Fecaloma impactado. Úlcera de decúbito (1968).

**Resumen microscópico:** Presenta proceso inflamatorio crónico, con regueros linfocitoplasmocitarios y eosinófilos en las tónicas musculares, plexos y mucosa. No hay porras hialinas. Muscular hipertrófica.

### VIII.— CONCLUSIONES ANATOMOPATOLOGICAS

Se han estudiado 16 piezas de resección de megasigmas, correspondientes a enfermos procedentes de una zona endémica para la enfermedad de Chagas, como es la frontera uruguayo-brasileña norte.

Se trata de megasigmas del adulto o adquiridos, oscilando las edades entre 37 y 84 años.

Macroscópicamente, estos megas se caracterizaron por la dilatación gigantesca, en general, de la víscera (colon sigmoide), la elongación parietal, la hipertrofia de grado diverso y la ausencia de pliegues de la mucosa.

Microscópicamente, muestran un proceso inflamatorio crónico linfoplasmocitario localizado en todas las tónicas intestinales, pero con preferencia en los plexos nerviosos y en las capas musculares. Asimismo, se acompañan de alteraciones degenerativas hialinas, atrofas, estado hidrónico y fibrosis.

Subrayamos que la hipertrofia muscular es de grado variable y que puede seguirse de atrofia y fibrosis de los haces musculares.

Creemos que la hipertrofia de la muscularis mucosae observada es de carácter compensador ante la atrofia de las tónicas musculares.

Sustentamos que las *lesiones musculares* son de gran entidad y que tienen mucha importancia para comprender la patología del mega.

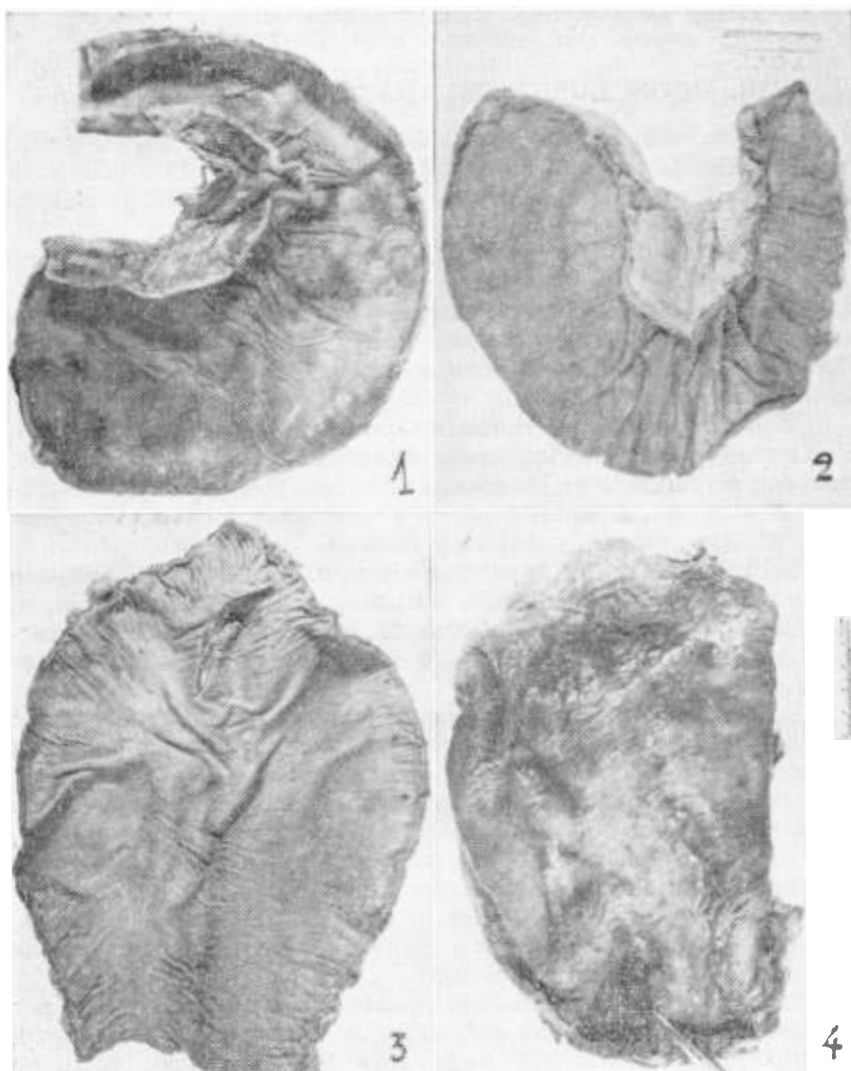
Hemos observado en seis casos una particular lesión en los haces musculares, que denominamos *porras hialinas* o *lesión hialina pseudoquistica*, las cuales integran el por nosotros llamado *síndrome histopatológico de sospecha de Chagas*.

En uno de los casos que presentaban el síndrome de sospecha, pudimos (después de examen exhaustivo) identificar un *nido de leishmanias* en la fibra muscular.

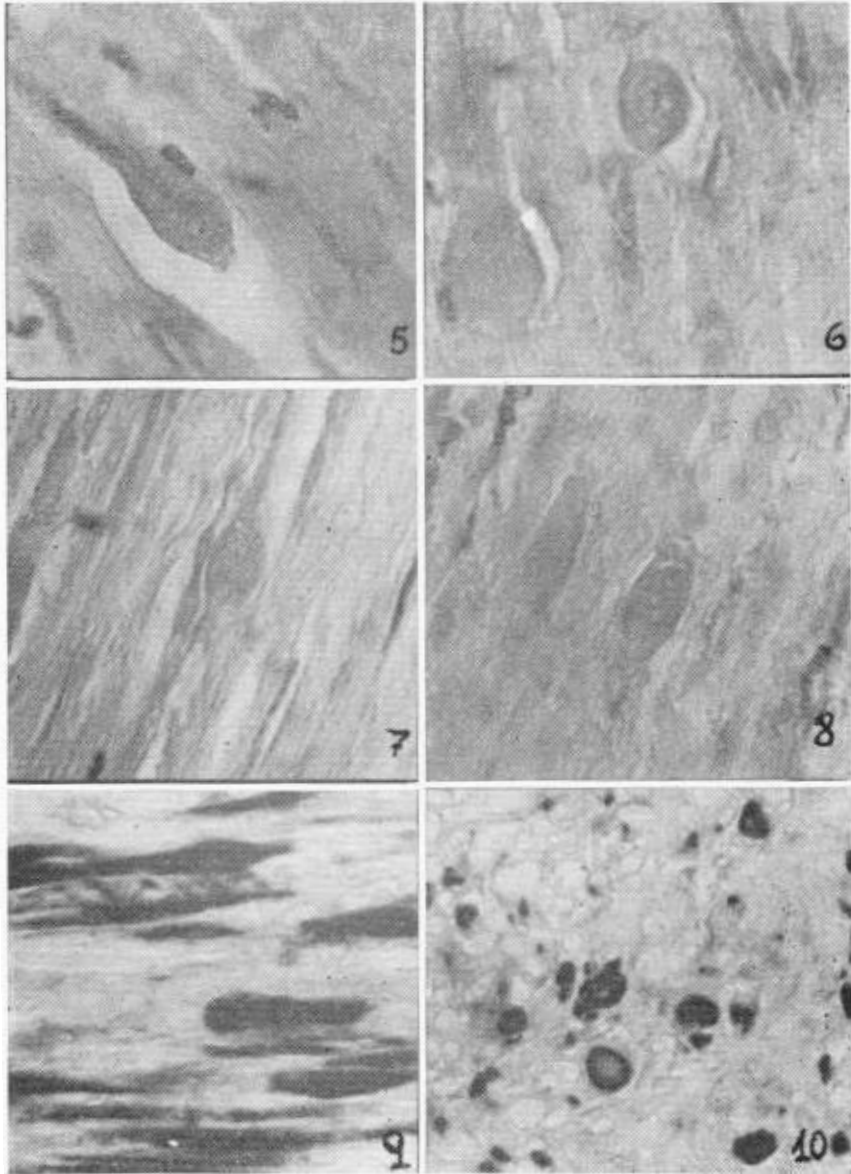
De este modo, ha quedado probado microscópicamente, por primera vez, la existencia del *megacolon de etiología chagásica*, lo que hasta ahora era nada más que aceptado, pero no comprobado.

Creemos, con Koberle y sus seguidores, que la mayoría de los megas procedentes de zona endémica son chagásicos.

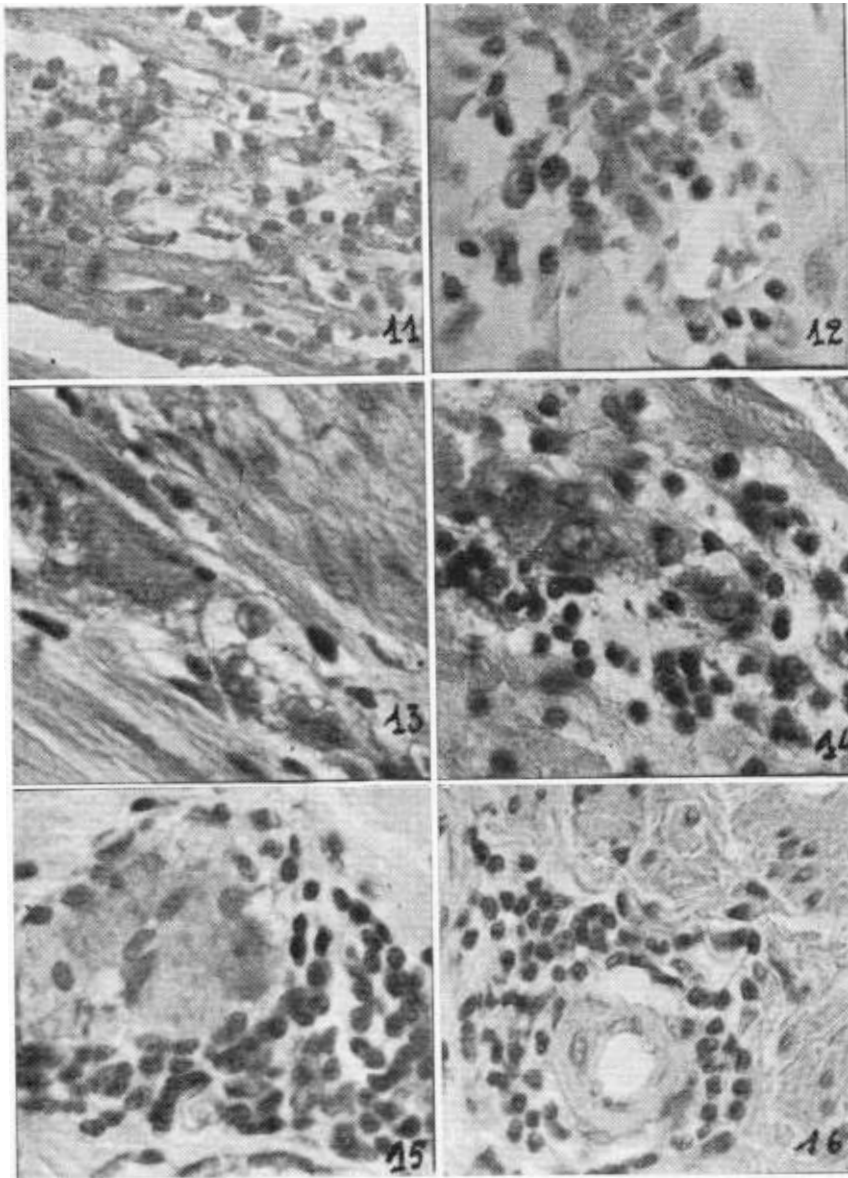
Pero la presencia del síndrome histológico de sospecha en un mega, permite al médico, con los datos serológicos y epidemiológicos, afirmar con mayor seguridad que antes, que se trata de un mega chagásico, ya que la identificación del parásito en los cortes es extremadamente difícil.



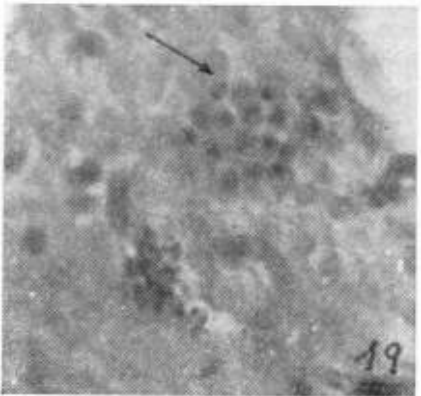
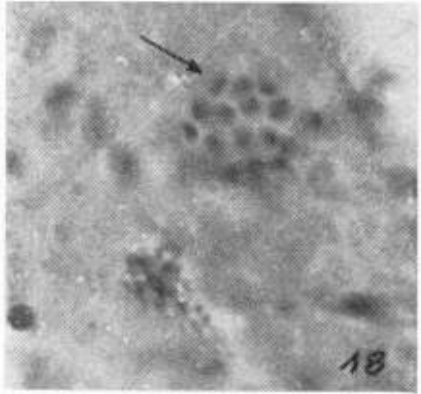
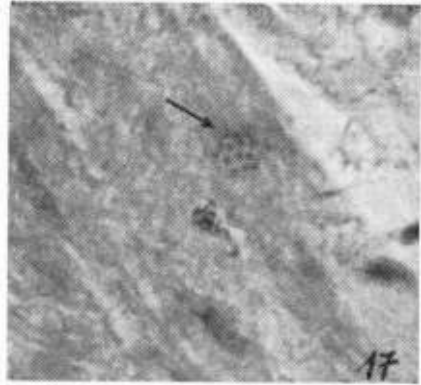
**Fig. 1:** Megasigma del caso N° 4, en el que se encontraron leishmanias (ver texto). **Fig. 2:** Megasigma del caso N° 10 (ver texto). **Fig. 3:** Megasigma del caso N° 3 (ver texto). **Fig. 4:** Megasigma del caso N° 16, muestra úlcera de decúbito por fecaloma.



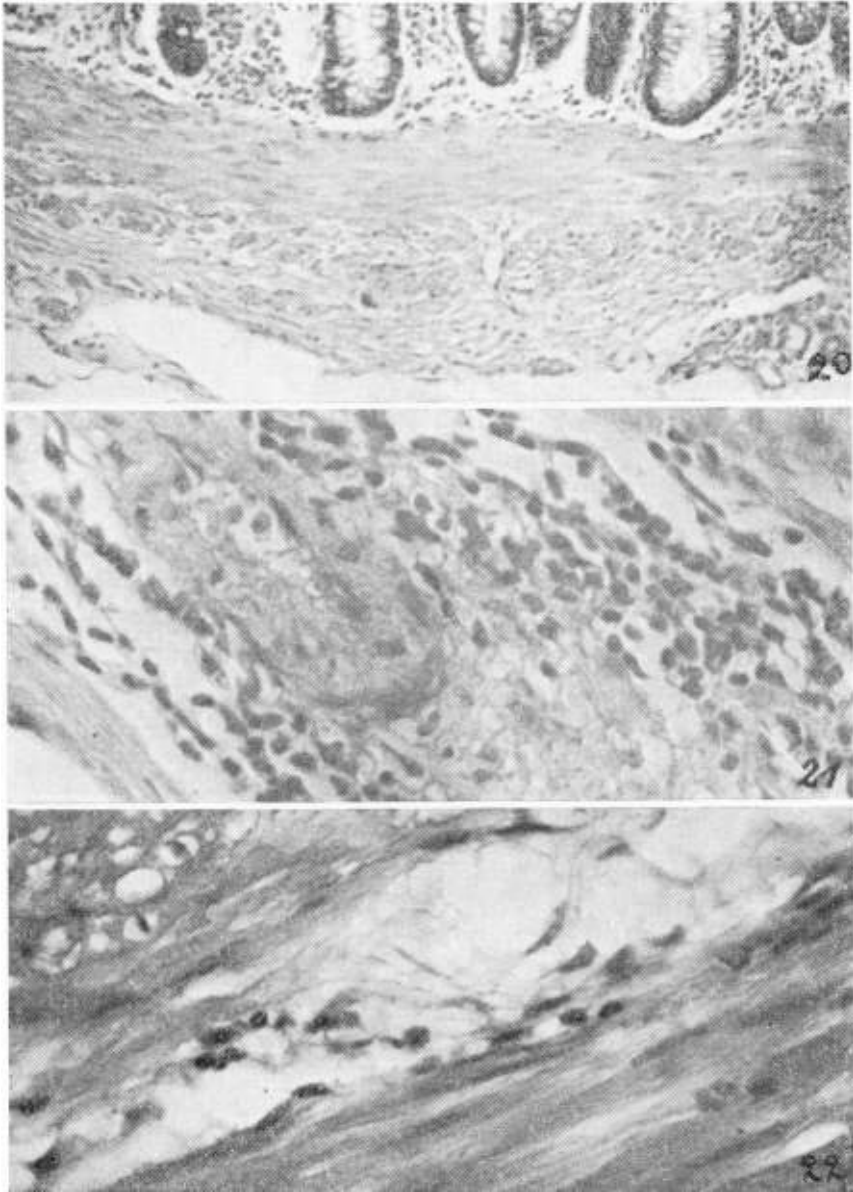
Figs. 5, 6, 7 y 8: Se observa las clavav o porras hialinas en las fibras musculares. Aspecto pseudoquistico con microcavidades. Integran el síndrome histopatológico de sospecha de Chagas (ver texto). Figs. 9 y 10: Porras hialinas teñidas con hematoxilina férrica.



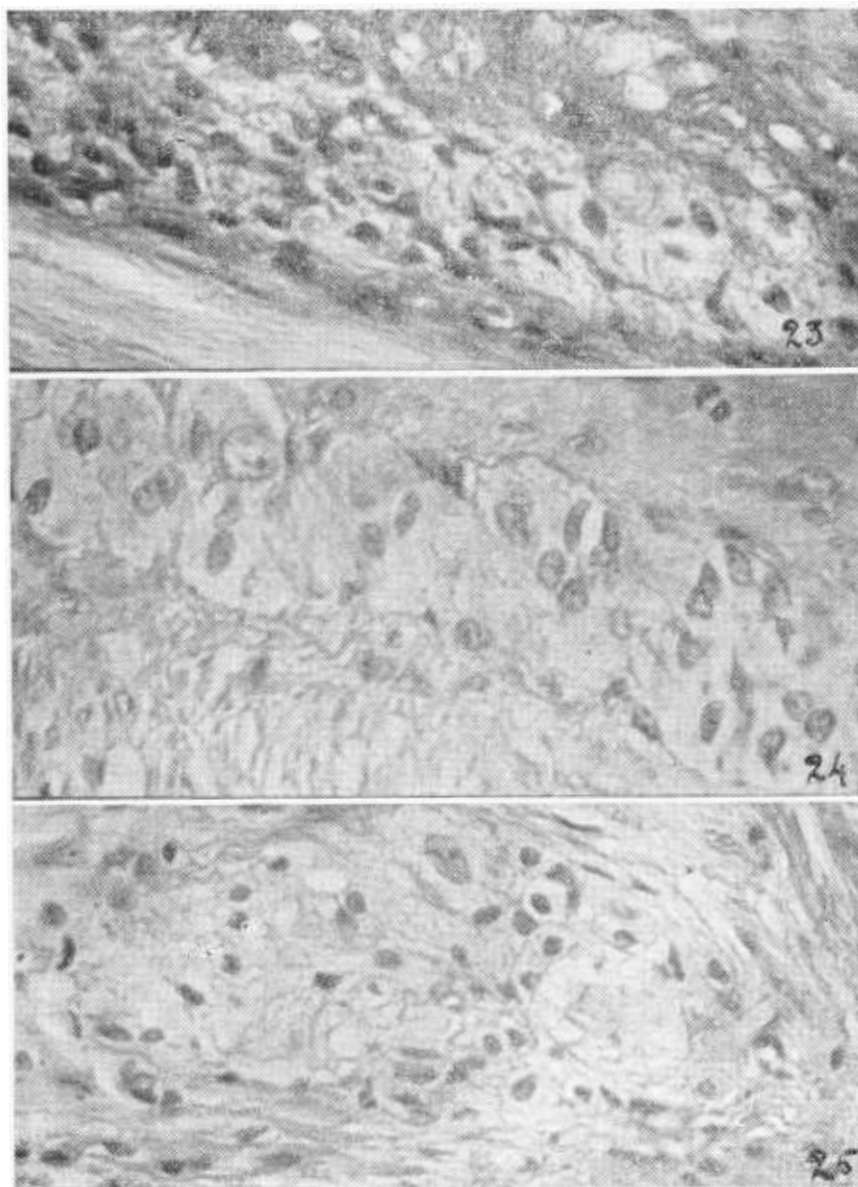
**Figs. 11 y 12:** Proceso de miositis intenso, con infiltrados linfocitarios, plasmocitarios y eosinófilos. **Fig. 13:** Ganglio del plexo mientérico. Aspecto hidrópico de sus células nerviosas. Moderado proceso inflamatorio. **Fig. 14:** Infiltrados linfoplasmocitarios en el ganglio nervioso, rodeando a células de núcleo vesiculoso y gran nucléolo (células ganglionares). **Fig. 15:** Ganglio de Meissner con denso proceso inflamatorio a su alrededor. **Fig. 16:** Arteriolas de paredes hialinizadas y con infiltrados linfoplasmocitarios perivasculares.



**Fig. 17:** Se observa el nido de Leishmanias situado en el seno de una fibra muscular de la pared del megacolon correspondiente al caso N° 4. Señalado por la flecha. (Optica Leitz. Objetivo seco, apocromático 42:1, A:085. Ocular periplan 10 X) **Figs. 18 y 19:** El nido observado bajo inmersión, en distinto enfoque. Se comprueba la presencia de 16 leishmanias en el plano. Aumento de 1.000 diámetros. (Lente de inmersión 100:1, A:1,30. Ocular 10 X.)



**Fig. 20:** Corte de pared de megacolon. Muestra la hipertrofia de la muscularis mucosae, con doble capa. **Fig. 21:** Intenso proceso de vascularitis. **Fig. 22:** Espacio entre ambas capas musculares ocupado por plexo mientérico con intensa atrofia y aspecto hidrópico de un ganglio nervioso. Aspecto hidrópico de las fibras musculares de la capa externa (ángulo superior izquierdo).



**Fig. 23:** Ganglio nervioso hipertrófico, con hiperplasia de las células "satélites"; situado entre las dos capas musculares de aspecto fibroso. **Fig. 24:** Plexo mientérico hipertrófico, con hiperplasia de células satélites o gliales. Se observa una célula ganglionar de núcleo vesiculoso y nucléolo grande característico. Aspecto limpio del plexo. Corresponde a un muñón rectal remanente (biopsia). **Fig. 25:** Biopsia de muñón rectal. Aspecto de "callo" ganglionar hipertrófico, por regeneración y por "reposo" visceral.

## IX.— BIBLIOGRAFIA

1. ATIAS, A.; NEGhme, L.; AGUIRRE, L. y HERRERA, E.—Megacolon y enfermedad de Chagas. "Revista Médica de Chile", 88: 94-97; 1960.
2. AGUILERA MISTRAL, V.; GONZALEZ LETELIER, R. y NICOLAS MUÑOZ, H.—Megacolon del adulto. Experiencia. "I Congreso Lat. Am. Proct." (San Pablo), I: 278-293; 1960.
3. AMORIM, M.; CORREA NETTO, A.—Histopathología e pathogenese do megaesófago e megareto. "An. Fac. Med. Univ. S. Paulo", 8: 101-127; 1932.
4. COSCO MONTALDO, H.—Cirugía del megacolon. Los nuevos conceptos fisiopatológicos. Con la colaboración anatomopatológica de N. Toledo-Correa. "An. Fac. Med. Montevideo", XLI: 181-190; 1956.
5. CHAMBOULEYRON, E. J.—Megacolon en el adulto. "XXXVII Congr. Arg. Cirugía", I: 145-239; 1966.
6. CHAGAS, C.—Nova entidade mórbida do homem. Rezumo geral de estudos etiológicos e clínicos. "Mem. Inst. Os. Cruz", 3: 219-294; 1911.
7. FERREIRA, J. A.—Anatomía patológica del megacolon. "Bol. Soc. Arg. Cir.", 15: 931-933; 1954.
8. FERREIRA BERRUTTI, P.—Anatomía patológica de la enfermedad de Chagas. "Anales de Clínica Médica A", Montevideo, IV: 523-593; 1947.
9. FERREIRA SANTOS, R.—Acquired megacolon in Chagas' Disease. "Dis. Colon and Rectum", 7: 353-364; 1964.
10. GARCIA DE MEERHOFF, N.—"Megacolon. Adelantos en los métodos de diagnóstico y su aplicación terapéutica". Tesis de Doctorado. Facultad de Medicina de Montevideo, 1967.
11. GOMEZ GOTUZZO, F.—Megacolon y sus complicaciones. "III Congr. Intern. Proct.", III: 1068-1081; 1963.
12. KÖBERLE, F.—Megæesophagus. "Gastroenterology", 34: 460-466; 1958.
13. KÖBERLE, F.—Megacolon. "J. Trop. Med. Hyg.", 61: 21-24; 1958.
14. KÖBERLE, F.—Patología do megacolo adquirido. "I Congr. Lat. Am. Proct.", I: 269-277; 1960.
15. MUÑOZ MONTEAVARO, C.; PEREZ FERNANDEZ, E. y OROÑOZ, L.—Estudio del megacolon en el Hospital de Clínicas de Montevideo. "Prensa Méd. Argentt.", 52: 2081-2082; 1965.
16. OSIMANI, J. J.—Enfermedad de Chagas: importante flagelo de las zonas rurales del Uruguay. "Rev. Goiana Med.", 5: 339-356; 1959.
17. OKUMURA, M. e CORREA NETTO, A.—Produção experimental de "me-gas" em animais inoculados con trypanosoma Cruzi. "Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo", 16: 338-341; 1961.
18. OKUMURA, M. e CORREA NETTO, A.—Etiopatogenia do megacolo cha-gásico. Contribuição experimental. "III Congr. Intern. Proct.", III: 1051-1062; 1963.
19. REZENDE, J. M.—Etiopatogenia do megacolo adquirido. "I Congr. Lat. Am. Proct.", I: 259-268; 1960.

20. TALICE, R. V.; RIAL, B.; OSIMANI, J. J.—“Los 100 primeros casos confirmados de enfermedad de Chagas en el Uruguay”. Edit. Monteverde y Cía., 1940.
21. VIANNA, G.— Contribuição para o estudo da anatomia patológica da “Mo-  
lestia de Carlos Chagas”. “Mem. Inst. Osw. Cruz”, 3: 276-294; 1911.
- YANNICELLI, R. La “aganglionosis” en el megacolon congénito. Valor  
en la determinación operatoria. “I Congr. Urug. Proct.”, 111: 1082  
1084; 1963.