

Cirrosis Hepática en Alcohólicos Crónicos

DR. JORGE SALAS C.*

Hasta hace algunos años se suponía que la cirrosis postnecrótica era secuela de una hepatitis viral o de necrosis hepática debida a otros factores etiológicos, pero no se mencionaba la posibilidad de que fuera debida al alcoholismo y en alcohólicos crónicos con cirrosis siempre se esperaba que ésta fuera de tipo portal, septal o de Laennec. La observación frecuente en nuestro medio de cirrosis de tipo post-necrótico en autopsias de alcohólicos crónicos sin historia previa sugerente de hepatitis, nos ha hecho interesarnos en revisar la morfología de la cirrosis hepática en un grupo relativamente grande de estos enfermos y compararla con la de otro grupo de cirrosis en pacientes sin antecedentes de alcoholismo, tanto del Hospital San Juan de Dios como del Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social.

MATERIAL Y METODOS:

Los casos de cirrosis hepática se han obtenido mediante una revisión de 10.000 protocolos de autopsias, 8.000 del Hospital San Juan de Dios y 2.000 del Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social, realizadas desde diciembre de 1956 hasta noviembre de 1968. Se encontró un total de 186 casos de cirrosis hepática en pacientes mayores de 12 años, de los cuales en 55 hubo antecedentes claros del uso excesivo de bebidas alcohólicas, en algunos enfermos hasta poco antes de la muerte, y ningún dato sugestivo de haber tenido hepatitis.

Este es el grupo que constituye el principal objeto de este trabajo. De los otros 131 casos, en algunos hay historia de alcoholismo ocasional y en sólo uno hay antecedentes de alcoholismo crónico, pero este último paciente refirió un episodio de "hepatitis" cinco años antes y por lo tanto se excluyó del grupo de alcohólicos.

Se han revisado la edad y sexo de los pacientes, peso del hígado, aspecto macroscópico del hígado, peso del bazo, presencia de várices esofágicas y de ictericia. En todos los casos se han revisado varias secciones del hígado, teñidas con hematoxilina-eosina, azul de anilina para colágeno e impregnación argéntica para retículo. En muchos casos se ha contado además con la fotografía a colores del hígado, tanto de la superficie externa como de la superficie de corte, lo que ha sido de mucha utilidad para orientarse en la clasificación morfológica.

* Laboratorio de Patología del Hospital San Juan de Dios.

Laboratorio de Patología del Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social.

Cátedra de Patología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica.

Criterios para la clasificación de la cirrosis. Se han aplicado los criterios habituales descritos en los textos de patología y los mencionados en algunos trabajos recientes sobre grupos grandes de cirrosis (1-2-3-4-5).

En nuestro grupo de alcohólicos crónicos, hemos encontrado los siguientes tipos de cirrosis:

a) Cirrosis portal (septal o de Laennec): (fotos 1 y 2) el hígado generalmente está aumentado de volumen y de peso, muestra superficie externa finamente granular, de color amarillo y superficie de corte también finamente granular, a veces tanto que la granulación es difícil de apreciar a simple vista. En algunos casos la superficie externa muestra unas pocas zonas ligeramente deprimidas, de color blanquecino, que corresponden a engrosamientos de la cápsula. Hay algunos casos que muestran nódulos de mayor volumen, siempre de color amarillo, pero separados por bandas fibrosas muy delgadas. En otros casos el color del hígado es rojizo o café claro. Al examen histológico, (fotos 3 y 4) el parénquima hepático está alterado en forma total por la división de los lobulillos en porciones de forma irregular o esférica, por bandas delgadas de tejido fibroso que se originan de la tríadas porta y disecan los lobulillos, o unen un espacio porta con otro. En las porciones de lobulillos no se reconocen venas centrales y a veces en el centro de los nódulos de parénquima hepático se observan tríadas porta pequeñas. Habitualmente hay metamorfosis grasosa intensa, de grandes vacuolas. Hay un grado variable de inflamación crónica portal, de estasis biliar y de necrosis. En algunos casos se observan las características masas intracitoplasmáticas llamadas "hialino alcohólico" de Mallory.

b) Cirrosis portal "florida": (fotos 5 y 6) en estos casos el hígado puede tener superficie externa lisa o finamente granular, de color amarillo o verde cuando ocurre ictericia intensa. La superficie de corte puede ser lisa o finamente granular. Al microscopio (fotos 7 y 8) se caracteriza por fibrosis portal, septal, o intralobulillar e intranodular muy extensas y en algunos casos por fibrosis difusa, prácticamente sin nódulos de regeneración. Hay acentuada inflamación aguda y crónica, tanto de las bandas fibrosas como del parénquima, se observan muchas lesiones hepatocelulares, sobre todo hialino alcohólico (foto 8) y las células necróticas generalmente están rodeadas por neutrófilos. Habitualmente la estasis biliar es acentuada.

c) Cirrosis postnecrótica: (foto 9) el hígado está generalmente disminuido en volumen y de peso y muestra superficie externa nodular, casi siempre de color café rojizo. Los nódulos son de tamaño variable, a veces muy grandes o de pocos mm de diámetro. Con frecuencia hay disminución acentuada del tamaño del lóbulo izquierdo y siempre se observan zonas de retracción, de color blanquecino, lisas o con gránulos pequeños. Según el tamaño de los nódulos los casos de cirrosis postnecrótica pueden clasificarse en cirrosis de nódulos grandes ("hígado deformado", "hígado en patata", etc.), cirrosis postnecrótica de nódulos medianos (la más frecuente) y cirrosis postnecrótica de nódulos pequeños o granular, en la cual predominan las zonas de retracción con pequeñas porciones dispersas de parénquima hepático (foto 11). En todos los casos, al microscopio (fotos 10 y 12) el parénquima hepático se observa reemplazado por nódulos esféricos que pueden estar formados por varios lobulillos o por porciones de lobulillos. Están rodeados por bandas fibrosas anchas y siempre se encuentran zonas extensas de fibrosis en las cuales puede observarse aproximación de tríadas porta por el colapso del parénquima intermedio, o se observan fragmentos de lobulillos hepáticos y numerosos conductos biliares. En estas bandas fibrosas hay un grado variable de inflamación crónica. Puede encontrarse también estasis

biliar y necrosis, sobre todo en el centro de los nódulos. Habitualmente no hay esteatosis y es muy raro encontrar hialino alcohólico.

d) Forma mixta o intermedia: (fotos 13 y 15) en algunos casos el hígado tiene al mismo tiempo características de cirrosis portal grasa y de cirrosis postnecrótica, con zonas en que la superficie es granular y otras en que los nódulos son grandes y se observan zonas más o menos extensas de retracción, tanto en la superficie externa como en la de corte. Al microscopio, hay zonas que tienen todas las características de una cirrosis portal grasa y en otras los nódulos son más grandes, polilobulillares y están separados por zonas de cicatrización postcolapso (fotos 14 y 16).

RESULTADOS:

En el cuadro N° 1 se resumen los resultados de la revisión del material de autopsias del Hospital San Juan de Dios y del Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social, en pacientes mayores de 12 años. En estas 10.000 autopsias se encontró un total de 186 casos de cirrosis hepática, de los cuales en 55 había una historia clara de uso excesivo de bebidas alcohólicas, y en 131 casos no había historia de alcoholismo o solo se mencionaba el uso ocasional de bebidas alcohólicas, excepto en un caso que fue excluido del grupo de los alcohólicos por haber relatado un episodio de probable hepatitis viral 5 años antes de su muerte.

Hay un predominio muy acentuado del sexo masculino en el grupo de pacientes alcohólicos (53 hombres y 2 mujeres), mientras que en el grupo de pacientes no alcohólicos, hay 88 hombres y 43 mujeres.

Al aplicar los criterios ya descritos para la clasificación morfológica de la cirrosis hepática en este grupo de alcohólicos crónicos, hemos encontrado que en la mayor parte de los casos (26) ésta es del tipo portal, septal o de Laennec. Sin embargo, debe hacerse notar que en siete de éstos al examen histológico se encontraron algunas zonas de fibrosis que corresponden a cicatrización postcolapso. En todos hay esteatosis de grado variable, pero casi siempre muy extensa. En 12 de ellos se encontró hialino alcohólico y estasis biliar en 17. Cuatro de los casos se consideraron como de cirrosis portal florida, por el tipo de fibrosis y por la abundancia y severidad de las lesiones hepatocelulares. Entre los pacientes con cirrosis portal, hay 2 con depósitos abundantes de hemosiderina, especialmente en las tríadas porta. No hemos creído justificado clasificar estos pacientes como ejemplos de hemocromatosis, pues no se encontraron depósitos de hemosiderina en otros órganos ni hubo manifestaciones clínicas de esa enfermedad. Ya se ha mencionado en la literatura el desarrollo de hemocromatosis en pacientes con desnutrición y en tomadores de vino (6) pero no hemos podido establecer si en nuestros dos casos los enfermos tomaban ese tipo de bebida alcohólica.

En 18 de los alcohólicos crónicos, la cirrosis ha tenido las características del tipo postnecrótico, con nódulos de tamaño variable y zonas de fibrosis postcolapso, con aproximación de tríadas porta. En la mitad de estos enfermos ha existido esteatosis hepática, pero generalmente no de la misma intensidad que en los casos de cirrosis portal, excepto en 2 pacientes. Sólo en 2 enfermos se encontró hialino alcohólico.

En 11 casos fue imposible clasificar la cirrosis como portal o como postnecrótica, ya que se encontraron en estos hígados características de ambos tipos de lesión: zonas con nódulos pequeños, separados por bandas fibrosas delgadas

y zonas de fibrosis extensa, con aproximación de tríadas porta y nódulos de regeneración formados por varios lobulillos. Este tipo de cirrosis lo hemos llamado mixto y corresponde a la llamada forma intermedia por Popper (7-8). En todos estos ejemplos excepto 2, se encontró esteatosis de grado variable y en 3 enfermos se observó hialino alcohólico.

De los 131 casos sin historia de alcoholismo, 88 se observaron en hombres y 43 en mujeres. Es notable la distinta frecuencia según el sexo entre el grupo de alcohólicos y el de no alcohólicos. En cuanto a las formas de cirrosis encontradas en este grupo de enfermos, hay 111 de tipo postnecrótico, 8 de cirrosis biliar, 7 de cirrosis portal, un caso de cirrosis mixta (portal y postnecrótica), 2 de cirrosis cardíaca y en 2 no fue posible tomar una decisión acerca del tipo de cirrosis. En los 111 casos de cirrosis postnecrótica en pacientes no alcohólicos, la frecuencia es el doble en hombres que en mujeres. Este grupo de 111 pacientes con cirrosis postnecrótica, representa el 84.7% de los casos de cirrosis hepática en no alcohólicos. En cambio, en el grupo de alcohólicos, las cirrosis postnecróticas se observaron en el 32.7% de los casos. Si se comprenden en un solo grupo la cirrosis portal y la forma mixta, ellas forman un 67.2% de las cirrosis observadas en alcohólicos crónicos. Por el contrario, en el grupo de pacientes no alcohólicos, la cirrosis portal se encontró solamente en 7 casos, o sea el 5.3%. De ellos, 6 se encontraron en hombres, algunos con antecedentes dudosos de alcoholismo y uno en una mujer. En el único caso de los pacientes no alcohólicos crónicos, en que la cirrosis fue de tipo mixto o intermedio, el sujeto fue un hombre de 59 años que en su historia admitió alcoholismo ocasional. Nos pareció interesante realizar una comparación entre las tres formas de cirrosis encontradas en los alcohólicos crónicos, con respecto a los siguientes datos: edad, peso promedio del hígado, peso promedio del bazo y presencia o ausencia de várices esofágicas y de ictericia. Los resultados de esta comparación se muestran en el cuadro N° 2. Puede observarse que en la cirrosis portal el peso del hígado casi siempre fue superior al normal, el peso del bazo no aumentó mucho y hubo ictericia en la mayoría de los enfermos. La cirrosis postnecrótica ocurrió en enfermos de mayor edad, el peso del hígado fue generalmente inferior al normal, el peso del bazo aumentó más que en la cirrosis portal, hubo ictericia con igual frecuencia y várices esofágicas con mayor frecuencia. En el tipo mixto de cirrosis, la edad de los pacientes es intermedia entre los otros dos grupos, el peso del hígado está muy aumentado (por haberse incluido en este grupo algunos casos con esteatosis muy extensa), el peso del bazo es similar al de los casos de cirrosis portal y la frecuencia de várices es similar a la de los pacientes con cirrosis portal. La frecuencia de ictericia fue menor que en los otros dos grupos.

DISCUSION:

Habitualmente se ha considerado que la cirrosis observada en alcohólicos crónicos es del tipo portal, septal o de Laennec y que la cirrosis postnecrótica es secuela de una hepatitis viral (aunque esto sólo se ha comprobado en un pequeño porcentaje de los casos) o secuela de necrosis hepática causada por algún otro agente etiológico. Los resultados de la revisión de un buen número de casos de cirrosis hepática en alcohólicos crónicos del Hospital San Juan de Dios y del Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social, demuestran que aunque la cirrosis portal es un poco más frecuente, en estos enfermos se encuentra cirrosis postnecrótica con frecuencia similar y en otros la cirrosis debe considerarse como de tipo mixto o como una forma intermedia entre cirrosis portal y postnecrótica. Estos hallazgos son similares a los informados por H. Popper et al. (7), en un trabajo sobre cirrosis postnecrótica en alcohólicos publicado en 1960:

en pacientes con historia de alcoholismo bien establecida, más o menos la mitad presentaron cirrosis portal y en la otra mitad se observaron características de cirrosis postnecrótica, aunque nunca se encontró un hígado totalmente deformado. En una serie de Ratnoff y Patek publicada en 1955 (9) de 45 casos de cirrosis postnecrótica, 13 pacientes eran alcohólicos crónicos. Y en otra publicación hecha por A. J. Garceau et al. (10) en 1964, se encontró historia de alcoholismo en 50% de los pacientes con cirrosis postnecrótica o posthepatítica, quienes sólo dieron antecedentes de "hepatitis" en un 15% de los casos. K. G. Mallory (11) al describir las lesiones hepáticas de los alcohólicos crónicos, también se refiere a dos formas de cirrosis; cirrosis grasosa (alcohólica, nutricional) y cirrosis atrófica (alcohólica, nutricional).

De la revisión de la literatura y de nuestro propio material, es evidente entonces que en alcohólicos crónicos puede observarse tanto cirrosis de tipo portal como cirrosis postnecrótica y una forma intermedia entre estas dos. Popper y cols. (7) postulan que en los alcohólicos la cirrosis postnecrótica representa la etapa final de un proceso crónico, necrotizante e hiperplásico que se inicia durante la etapa de cirrosis portal o septal. En una publicación posterior, Rubin, Krus y Popper (8) al estudiar 209 casos de cirrosis en alcohólicos, observaron características aisladas de cirrosis postnecrótica en muchos casos de cirrosis portal, y su incidencia aumentó con el progreso de la enfermedad. Además, en muchos casos de cirrosis postnecrótica encontraron matamorfosis grasosa y hialino alcohólico. Estos hechos apoyan la idea de que la cirrosis postnecrótica en los alcohólicos evoluciona a partir de la cirrosis portal. En nuestro material hemos comprobado los mismos hechos: presencia de algunas zonas de fibrosis post-colapso en un buen número de los pacientes con cirrosis portal, la existencia de formas de transición con zonas de aspecto postnecrótico y zonas típicas de cirrosis portal y la presencia de cirrosis postnecrótica con esteatosis y en dos casos con hialino alcohólico, que se considera como una lesión hepatocelular característica del alcoholismo.

Algunos de los pacientes habían dejado de tomar en los últimos años y es entre algunos de ellos en los cuales se ha encontrado cirrosis postnecrótica. Ya K. G. Mallory ha mencionado (11) que la cirrosis alcohólica "atrófica" se observa en "alcohólicos reformados". Estas observaciones refuerzan aún más la idea de que la cirrosis postnecrótica en los alcohólicos es una etapa tardía de un proceso que se inicia como cirrosis portal.

Se ha discutido si el tipo de cirrosis tiene importancia para el pronóstico. En un trabajo referente a este asunto, Garceau (10) ha encontrado que los pacientes con cirrosis de Laennec son más susceptibles de presentar ictericia y los pacientes con cirrosis postnecrótica son más susceptibles de presentar manifestaciones de hipertensión portal; pero estos últimos son más a menudo aceptables para cirugía correctiva de la hipertensión portal y por lo tanto, él encuentra que el pronóstico es el mismo para ambos tipos de cirrosis. En un estudio comparativo de cirróticos alcohólicos de Boston y no alcohólicos de Londres, Summerskill y cols. (12) encontraron que en los primeros con frecuencia ocurría ictericia al volver a ingerir alcohol, pero a menudo respondían dramáticamente al tratamiento. En cambio, en los no alcohólicos las manifestaciones clínicas usualmente se relacionaron a la hipertensión portal y la enfermedad fue menos dramática, pero de progreso inexorable. La comparación de los diversos tipos de cirrosis en nuestro material de alcohólicos, está de acuerdo con las observaciones de Garceau (10): en las cirrosis postnecrótica hubo una mayor frecuencia de várices esofágicas y mayor crecimiento del bazo, pero no hemos hecho un estudio comparativo de la sobrevida en cada grupo.

RESUMEN

En una revisión de 10.000 autopsias, 8.000 del Hospital San Juan de Dios y 2.000 del Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social realizadas de diciembre de 1956 a noviembre de 1968, se encontraron 186 casos de cirrosis hepática en personas mayores de 12 años. En 55 de ellas había antecedentes claros de alcoholismo crónico y estos casos forman el material de este trabajo.

En los alcohólicos crónicos se han encontrado los tipos siguientes de cirrosis: Portal o de Laennec, con la variante llamada "cirrosis florida", en un 47.2% de los casos; cirrosis postnecrótica en un 32.7% y casos de cirrosis que tiene al mismo tiempo características de portal y de postnecrótica y que se han denominado de tipo mixto o intermedio, en un 20%.

En los pacientes no alcohólicos, el 84.7% de los casos de cirrosis es de tipo postnecrótico y la cirrosis portal se encontró solamente en el 5.3% de los enfermos. Por lo tanto, en alcohólicos crónicos puede encontrarse tanto cirrosis portal como cirrosis postnecrótica o una forma de transición; pero en ausencia de antecedentes de alcoholismo, la cirrosis postnecrótica es la forma habitual.

La presencia de cicatrices postcolapso en los casos de cirrosis portal y la existencia de cirrosis de tipo mixto o intermedio entre cirrosis portal y postnecrótica, están de acuerdo con la idea de que la cirrosis postnecrótica en alcohólicos es una etapa final de un proceso que se inicia como cirrosis portal

De una comparación entre los tipos de cirrosis observados en alcohólicos crónicos, se ha encontrado que en la postnecrótica fueron más frecuentes las manifestaciones de hipertensión portal que en la cirrosis portal o septal.

CUADRO N° 1

CIRROSIS HEPATICA EN PACIENTES ALCOHOLICOS Y NO ALCOHOLICOS — 10.000 AUTOPSIAS DE PERSONAS MAYORES DE 12 AÑOS.
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS Y HOSPITAL CENTRAL
DEL SEGURO SOCIAL

	M	F	Portal	Post-ne- crótica	Mixta	Biliar	Cardiaca	No Clasif.
Pacientes alcohólicos	55	53	2	26	18	11	—	—
Pacientes no alcohólicos*	131	88	43	7	111	1	8	2
TOTAL	186	141	45	33	129	12	8	2

* Excepto un caso con alcoholismo e historia de hepatitis.

CUADRO N° 2

CIRROSIS HEPATICA EN ALCOHOLICOS — CUADRO COMPARATIVO
DE LOS DIVERSOS TIPOS

	Edad promedio	Peso promedio del hígado	Peso promedio del bazo	% con várices eso- fágicas	% con ictericia
Cirrosis Portal	48.8	1.744	237	73	69
Cirrosis Post- Necrótica	51.9	1.089	354	81	66
Tipo mixto	49.5	1.904	246	72.7	54.5

Fig. 1.—A 22.126. Cirrosis portal, septal o de Laennec. La superficie externa del hígado es fina y uniformemente granular.

Fig. 2.—A 22.126. Cirrosis portal. En la superficie de corte los gránulos son uniformes y de tamaño pequeño.

Fig. 3.—A 22.126. Cirrosis portal. El parénquima hepático está dividido en fragmentos de lobulillos por bandas delgadas de tejido fibroso.
Hay esteatosis extensa. Aumento original 25 x.

Fig. 4.—A 22.126. Cirrosis portal. El tejido fibroso se extiende entre los lobulillos hepáticos a partir del espacio portal. Hay vacuolas grandes de grasa en la mayoría de los hepatocitos. Aumento original 100 x.

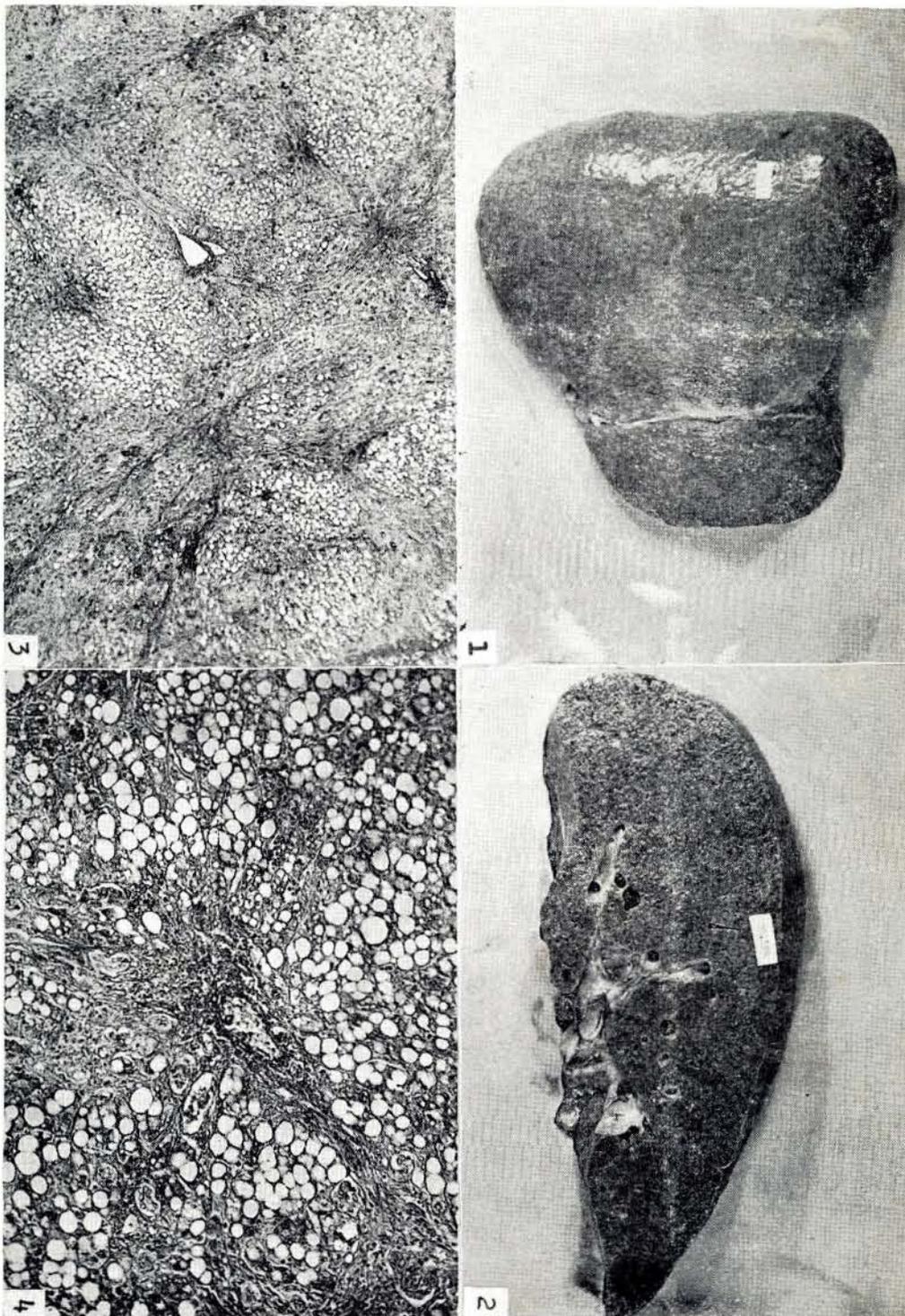


Fig. 5.—A 18.653. Cirrosis florida. La superficie externa del hígado es muy finamente granular. (En otros casos es lisa).

Fig. 6.—A 18.653. Cirrosis florida. En la superficie de corte no se aprecia alteración de la estructura lobulillar.

Fig. 7.—A 17.746. Cirrosis florida. El parénquima hepático está dividido en fragmentos muy pequeños de lobulillos, hay fibrosis muy extensa y no se ven nódulos de regeneración. Aumento original 100 x.

Fig. 8.—A 17.746. Cirrosis florida. Células hepáticas con "hialino alcohólico". Algunas están rodeadas por polimorfonucleares. Aumento original 250 x.

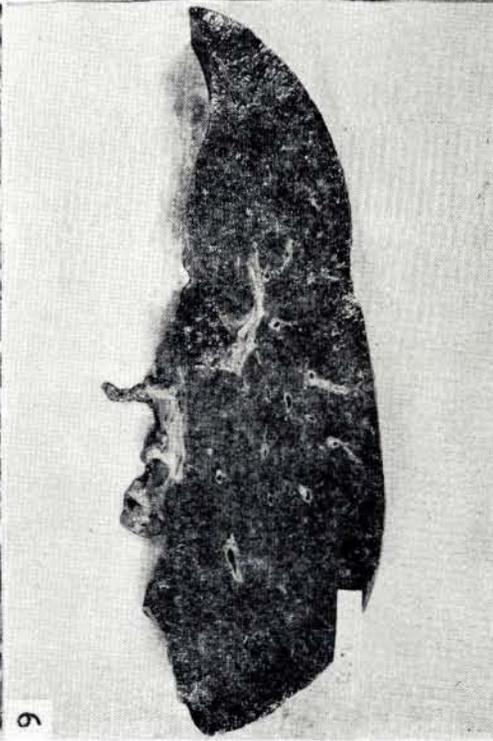
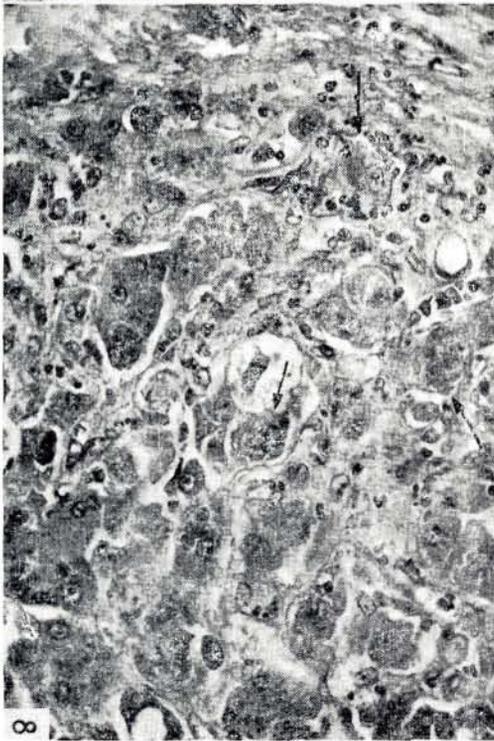
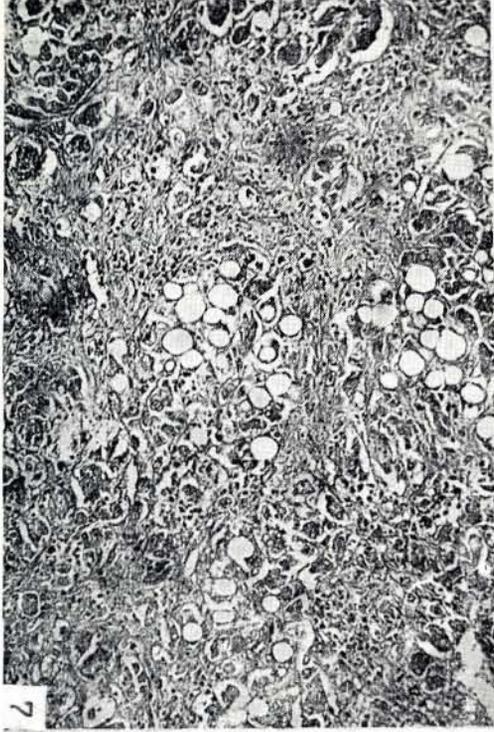
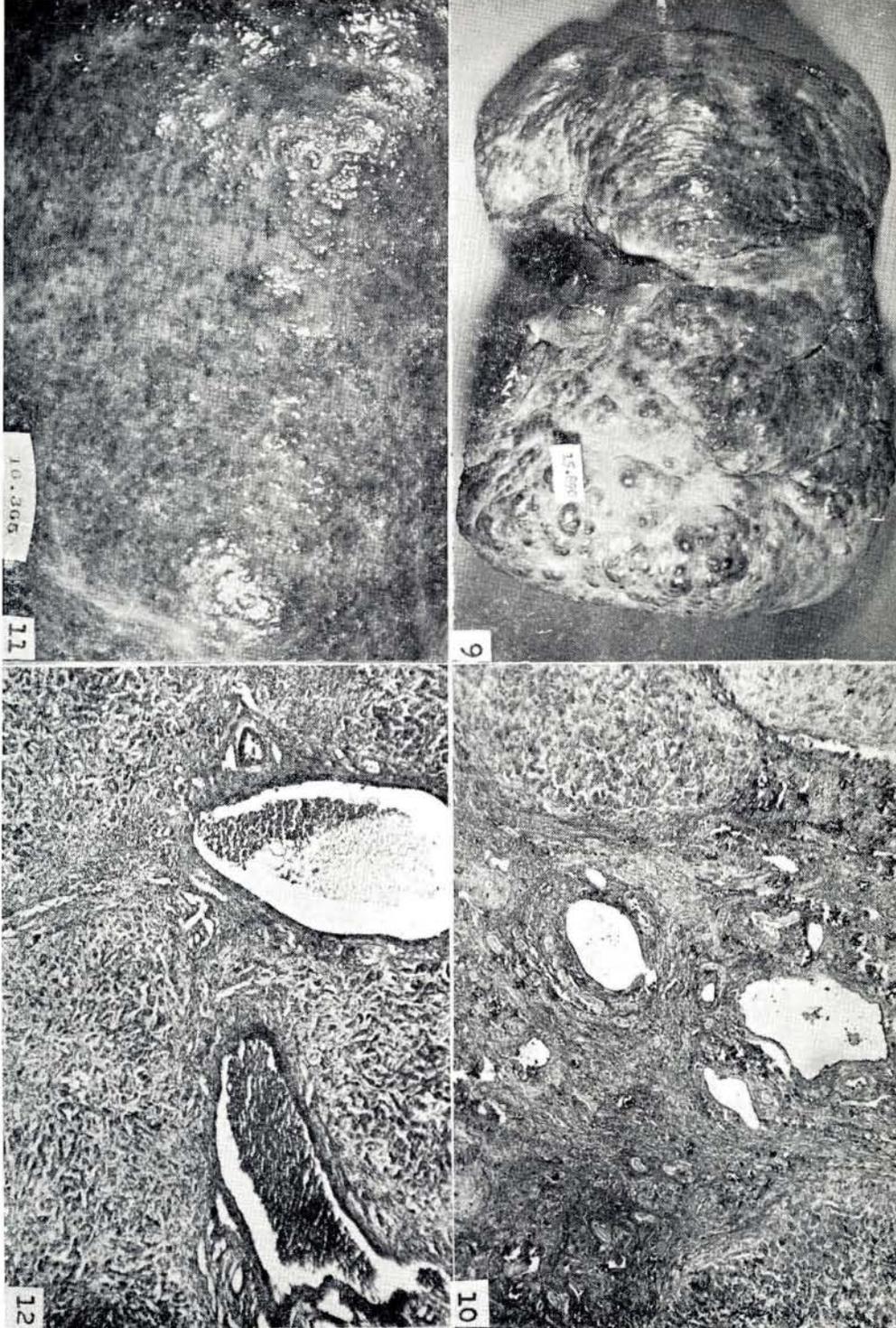


Fig. 9.—A 15.890. Cirrosis postnecrótica. La superficie externa del hígado es muy irregular, con nódulos de tamaño muy variable y zonas extensas de retracción.

Fig. 10.—A 19.219. Cirrosis postnecrótica. Los nódulos de regeneración son grandes, formados por varios lobulillos y están separados por bandas anchas de fibrosis. La aproximación de tríadas portales es típica. Aumento original 25 x.

Fig. 11.—A 16.365. Cirrosis postnecrótica granular. Nódulos muy pequeños, aunque de tamaño variable, separados por zonas extensas de fibrosis.

Fig. 12.—A 16.356. Cirrosis postnecrótica granular. Se observa aproximación de tríadas portales por colapso del parénquima intermedio como consecuencia de la necrosis. Aumento original 25 x.



BIBLIOGRAFIA

- 1.—W. A. D. ANDERSON.
Pathology. Fifth Edition. The C.V. Mosby Company. Saint Louis, Mo. USA; 1966.
- 2.—S. L. ROBBINS.
Tratado de Patología. Tercera Edición. Editorial Interamericana, S.A., México, D.F.; 1968.
- 3.—POPPER, H. & SCHAFFNER, F.
Liver Structure and Function. Blakiston Division, McGraw-Hill Book Company. New York, USA; 1957.
- 4.—GALL, E. A.
Posthepatic, Postnecrotic and Nutritional Cirrhosis: A Pathologic Analysis. *Am. J. Path.* 36:241-271; 1960.
- 5.—STEINER, P. E.
Precision in the classification of Cirrhosis of the Liver. *Am. J. Path.* 37:21-47; 1960.
- 6.—MACDONALD, R. A. & BAUMSLAG, N.
Iron in alcoholic beverages. Possible significance for hemochromatosis. *Am. J. Med. Sc.* 247:649-654; 1964.
- 7.—POPPER, H.; RUBIN, E.; KRUS, S. & SCHAFFNER, F.
Postnecrotic Cirrhosis in alcoholics. *Gastroenterology*, 39:669-686; 1960.
- 8.—RUBIN, E.; KRUS, S. & POPPER, H.
Pathogenesis of Postnecrotic Cirrhosis in Alcoholics. *A.M.A. Arch. Path.* 73:288-299; 1962.
- 9.—RATNOFF, O. D. & PATEK, A. J.
Postnecrotic Cirrhosis of the Liver. *J. Chron. Dis.*, 1:266; 1955.
- 10.—GARCEAU, A. J.
Boston Inter-Hospital Liver Group. The natural history of Cirrhosis. II. The Influence of Alcohol and Prior Hepatitis on Pathology and Prognosis. *New England, J. Med.* 271:1173-1179; 1964.
- 11.—G. KENNETH MALLORY.
Liver Diseases Associated with Alcoholism. *Lab. Invest.* 9:132-141; 1960.
- 12.—SUMMERSKILL, W. H. J.; DAVIDSON, CH. S.; DIBLE, J. H.; MALLORY, G. K.; SHERLOCK, S.; TURNER, M. D. & WOLFE, S. J.
Cirrhosis of the Liver. A Study of Alcoholic and Nonalcoholic Patients in Boston and London. *New England. J. Med.* 262:1-9; 1960.