

INMUNOCOMPLEJOS EN LAS HEPATITIS

La hepatitis fulminante *

Doctores GUARDIA MASSO (JAIME), MARTINEZ VAZQUEZ (J. M.),
BACARDI (R.) y FERRAGUT (A.) (de Barcelona)

Desde hace años se había supuesto la participación de fenómenos inmunológicos en la patogenia de las hepatitis víricas. Basándose sobre todo en hechos clínicos como son, las artralgias y la urticaria, registrados en los pródromos de la enfermedad, análogos a los observados en la enfermedad del suero, se había sugerido la posible existencia de una reacción anómala antígeno-anticuerpo con producción de inmunocomplejos en exceso de antígeno.

A partir del conocimiento que el Antígeno Australia (Au) posee en la etiología de las hepatitis víricas,¹ algunos autores han sugerido la posible participación de alteraciones de la respuesta inmunitaria con él relacionada, en la patogenia de las distintas formas evolutivas de la enfermedad. ALMEIDA y WATERSON,² en 1969, estudiando por Microscopia Electrónica (M. E.) el suero de una paciente afecta de hepatitis fulminante, evidenciaron la formación espontánea de inmunocomplejos con exceso de anticuerpo, formados por partículas de sugestiva morfología viral ("virus-like") identificables al Au.

Este hecho parece observarse en otras formas de hepatitis, por métodos de laboratorio, como son: la hemaglutinación,³ la fijación de complemento^{4, 5} y el estudio por inmunodifusión de sueros tratados con enzimas,⁶ que parecen haber demostrado la presencia simultánea del antígeno y del anticuerpo en algunos pacientes.

Nuestro propósito en este y sucesivos trabajos, es intentar verificar la existencia de estos fenómenos mediante las investigaciones inmunológicas clásicas (Inmunodifusión o I. D. y Electroinmunodifusión o E. I. D.), la observación al M. E. y la dosificación del nivel de la fracción C₃ del complemento identificada a la proteína sérica Beta 1-A-Beta 1-C (Beta 1 A-C). Como se sabe, ésta se encuentra marcadamente disminuida en enfermedades con inmunocomplejos circulantes o tisulares (enfermedad del suero, colagenosis, nefritis, etc.); sin embargo, es posible que ello dependa también, en otros casos, de una disminución de su síntesis por parte del hígado. Intentando encontrar una relación entre

* Concurso de Premios de la Real Academia de Medicina de Barcelona, 1971. — Memoria, de las optantes al Premio "Anales de Medicina y Cirugía", estimada como "laudable".

la formación de inmunocomplejos relacionados con el Antígeno Australia y la disminución de la concentración de la Beta 1-C, estudiamos por microscopio electrónico el suero de pacientes afectos de hepatitis, ocupándonos en el presente de la hepatitis fulminante. Como serie control y para establecer un posible parámetro en cuanto a la dosificación de la Beta 1-C, utilizamos tres grupos de pacientes: los afectos de hepatitis aguda "Au-positiva" en primer lugar, en segundo término, aquellos casos de hepatitis en los que por técnicas inmunológicas no se detecta el "Au" y, por último, un tercer grupo de pacientes afectos de hepatopatía etílica en estado de grave descomposición en forma de coma hepático.

PACIENTES Y METODOS

Casuística. — Está formada por diez pacientes afectos de hepatitis fulminante. Por este término entendemos todos aquellos enfermos que presentan una insuficiencia hepática brusca de rápida progresión, desde el estupor al coma hepático en pocos días. El "Fulminant Hepatic Failure Surveillance" (F.H.F.S.) incluye todos los casos en los que aparecen los signos descritos, en menos de ocho semanas desde el inicio de los síntomas; no se incluyen los pacientes con hepatopatía previa o aquéllos en los que se registran antecedentes de ingesta exagerada de alcohol.⁷

Caso n.º 1. — Varón, de 53 años de edad, diabético insulino-dependiente, que tras un mes de astenia presenta ictericia, y a los tres días coma hepático y muerte.

Caso n.º 2. — Varón, de 19 años de edad. Tras quince días de astenia, presenta ictericia, y a los tres días obnubilación progresiva y coma durante cuatro días, al cabo de los cuales fallece.

Caso n.º 3. — Varón, de 34 años de edad. Después de tres semanas de astenia, anorexia, ictericia y artralgias, presenta coma hepático, y a las 48 horas muerte por hematemesis.

Caso n.º 4. — Mujer, de 28 años de edad, que en octavo mes de su primer embarazo presenta, tras siete días de astenia y anorexia, ictericia intensa, dando a luz un feto muerto, y posteriormente coma hepático profundo durante cuatro días, al cabo de los cuales se recupera.

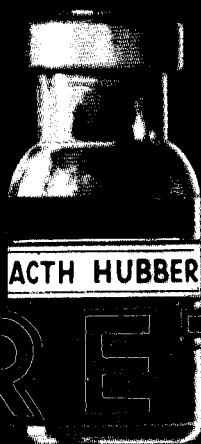
Caso n.º 5. — Varón de 63 años de edad, que después de presentar durante tres semanas astenia, anorexia e ictericia, cae en coma profundo, que aboca al éxitus a los tres días.

Caso n.º 6. — Mujer, de 28 años de edad, que al octavo mes de embarazo presenta astenia, anorexia e ictericia; a los siete días se practica cesárea abdominal, y a las 48 horas desarrolla un cuadro de coma hepático con el que fallece.

A.C.T.H.



LIOFILIZADA



RETARDADA

INCLUIDO S. O. E.
RECETA LIBRE

A.C.T.H. HUBBER

LIOFILIZADA

RETARDADA

ESTIMULO FISIOLOGICO HIPOFISIARIO DE LAS SUPRARRENALES

A. C. T. H. HUBBER

LIOFILIZADA

RETARDADA

MAXIMO ESTIMULO SUPRARRENAL CON MINIMAS DOSIS DE CORTICOTROPINA TODAS DE LIBRE PRESCRIPCION EN S. O. E.

La ACTH al igual que las demás hormonas llamadas por Selye antiinflamatorias, tiene su aplicación fundamental en el amplio campo de las inflamaciones hiperérgicas del tejido conectivo. En relación a las hormonas corticoesteroides de las que se dispone en la actualidad de una variada gama, con acciones selectivas glucocorticoides, posee la estimable ventaja de representar el estímulo fisiológico hipofisario de las suprarrenales evitándose así la inhibición de la glándula.

INDICACIONES

En las inflamaciones hiperérgicas del tejido conectivo; reumatismo poliarticular agudo, endocarditis reumática, artritis reumatoidea. En las enfermedades del colágeno; lupus eritematoso, dermatomiositis. En las enfermedades alérgicas; asma bronquial. En la artritis gotosa y en las manifestaciones articulares agudas del psoriasis. En algunas enfermedades hematológicas como la púrpura trombocitopénica y agranulocitosis. En las nefrosis lipoideas, etc.

PRESENTACION Y P. V. P.

LIOFILIZADA

Frasco de 10 U. - 24'20 Ptas.

Frasco de 25 U. - 43'90 Ptas.

RETARDADA

Frasco de 25 U - 63'80 Ptas.

Frasco de 50 U - 116'90 »

Frasco de 100 U. - 210'20 »

LABORATORIOS HUBBER, S. A.

Fábrica y Laboratorios: Berlín, 38, 40 y 42 - BARCELONA-15 - Teléfonos 230 72 00 - 230 72 08 - 230 72 09

Caso	Edad y Sexo	Antecedentes	Evolución	Hepatomegalia	Histología
1	33 V.	Diabetes Insulina	1 mes + en coma	No	No
2	19 V.	—	15 días + en coma	No	No
3	34 V.	Viaje a Yugoslavia	21 días + en coma y hematemesis	No	Necrosis masiva hepática
4	28 M.	Embarazo 8.º mes Inyecciones	7 días coma 4 días y recuperación	No	Hepatitis aguda (al mes del coma)
5	63 V.	—	21 días + en coma	2 cm	No
6	28 M.	Embarazo 8.º mes Anestesia general	7 días + en coma	No	Necrosis masiva hepática
7	30 V.	?	24 horas + en coma	No	Necrosis masiva hepática
8	13 V.	Inyecciones	10 días + en coma	No	Necrosis masiva hepática
9	66 V.	Antireumáticos	10 días + en coma	No	No
10	33 M.	Tuberculostáticos	15 días coma 2 días y recuperación	No	Hepatitis aguda (a los dos meses del coma)

TABLA n.º I. — Resumen de datos clínicos e histológicos.

Caso n.º	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bilirrubina total y conjugada en mg %	4-2	—	27-25	18-16	14-19	18-9	17-15	—	28-22	39-22
Fosfatasa alcalinas uu. B	6	15	—	8,6	—	—	9,3	—	7,5	7,8
S.G.P.T. S.G.O.T. uu. K	206 207	2050 1500	188 184	136 150	— —	— —	560 550	1000 1100	— —	188 215
Plaquetas mm ³ (× 1.000)	130	126	100	76	—	—	—	160	—	226
Protombina %	34 %	31 %	38 %	45 %	—	—	5 %	30 %	—	28 %
Lípidos totales mg %	541	645	454	500	530	600	285	—	—	685
Colesterol mg %	110	178	242	93	157	135	70	—	—	225
Proteínas totales g %	6,8	6,9	6,1	5	7,5	6	8,2	6,2	7,2	6
Albúmina g %	1,7	4,4	2,4	2,7	2,9	2,1	3	3,8	3	3,2
Gammas g %	2,72	1,4	1,8	1,1	2,5	1,5	2,9	3,8	2,2	2

TABLA n.º II. — Resumen de los datos de laboratorio más significativos.

Caso n.º 7. — Varón, de 30 años de edad. Después de 24 horas de pródromos en forma de astenia y anorexia, presenta coma hepático de desenlace fatal a las 24 horas.

Caso n.º 8. — Varón, de 13 años de edad. Después de un período de astenia y anorexia de 10 días de duración, presenta ictericia, y a los cinco días coma hepático y muerte.

Caso n.º 9. — Varón, de 66 años de edad, tratado con diversos anti-reumáticos durante varios meses. Por espacio de diez días presenta astenia, anorexia, ictericia y obnubilación progresiva hasta alcanzar el coma hepático durante cuarenta y ocho horas, iniciando posteriormente una recuperación progresiva.

Caso n.º 10. — Mujer, de 33 años de edad, tratada durante varios años con diversos tuberculostáticos por T. pulmonar bacilífera. Después de quince días de astenia, anorexia e ictericia presenta pérdida progresiva de conciencia, hasta alcanzar el coma hepático durante cuarenta y ocho horas, iniciando posteriormente una recuperación progresiva.

En la tabla I se expone un resumen de los datos clínicos e histológicos, y en la tabla II de los datos de laboratorio más significativos. Es de señalar la existencia de antecedentes en forma de inyecciones en los casos 1, 4, 6, 8, 9 y 10, de ingesta de diversos preparados anti-reumáticos en el caso 9,

de anestesia general en el curso de la afección en el 6, de la administración de tuberculostáticos de varios tipos en el caso 10 y de un reciente viaje a Yugoslavia en el 3.

Técnicas para la obtención del antígeno y anticuerpo "Australia"

a) Inmunodifusión bidimensional de Ouchterlony modificada según PRINCE, sobre el gel de agarosa al 0,9 %, en tampón a base de TRIS, EDTA, CINA, protamina y nitruro sódico, a pH 7,6, ya comentada en anterior ocasión⁸ (figura 1).

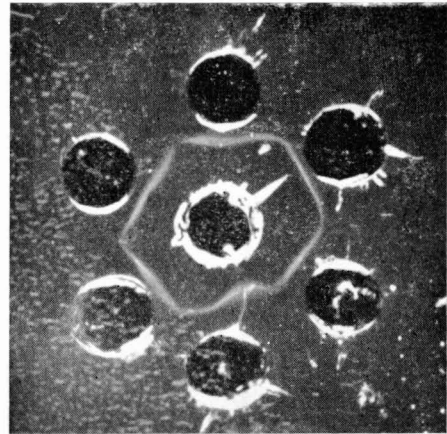


Figura 1. — Inmunodifusión bidimensional de Ouchterlony. Reacción positiva en todos los pocillos periféricos, con línea de identidad inmunológica. En el centro el anticuerpo.

b) Electroinmundifusión, sobre gel de agarosa al 0,9 %, en tampón varonal 0,05 M a pH 8,6. Los detalles del procedimiento pueden encontrarse en otras publicaciones.⁹ La modificación en la disposición de los pocillos

(figura 2), introducida por HOPKINS y DAS,¹⁰ permite verificar la identidad del inmunoprecipitado.

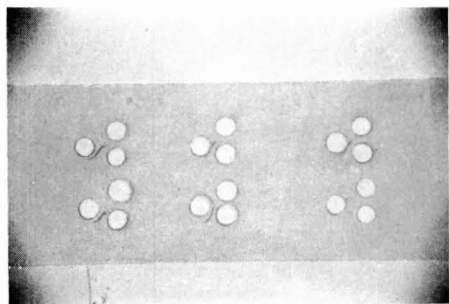


Figura 2. — Electroimmunodifusión. En los pocillos de la izquierda, junto al polo positivo (+) el anticuerpo (Ac.), en el pocillo inferior, junto al polo negativo (-) un antígeno positivo de control (Au+), en los pocillos superiores se coloca el suero a comprobar. Abajo a la derecha, reacción positiva, con línea de identidad inmunológica.

El antisuero utilizado es de procedencia humana, empleándolo diluido en solución salina al 1/8.

c) Microscopía electrónica:

1) Examen directo del suero problema. Consiste en la observación del suero del paciente, después de haber sido ultracentrifugado a 23.000 r.p.m. y 42.000 g, durante una hora. En anterior publicación comentamos los pasos a seguir.¹¹ El sedimento se examina al M. E., sobre una rejilla de cobre recubierta de una membrana de Parlodión endurecida con un filme de carbón y previa tinción negativa con acetato de uranilo. El examen directo permite descubrir en los casos positivos la presencia de partículas "virus-like" identificadas con el antígeno Australia. Estas son de tres formas diferentes, las primeramente descritas (figura 3) tie-

nen morfología esférica regular, de diámetro comprendido entre 190 y 210 A. En segundo lugar, pueden observarse partículas alargadas tubulares de diámetro similar, pero longitud muy superior (figura 4). En tercer término, se aprecian en algunos casos, partículas de diámetro mayor (420 A), constituidas por una doble capa y un núcleo central. Estas partículas pueden circular libres en el suero de los pacientes o en agrupaciones formadas por decenas o incluso centenas unidas por el anticuerpo (inmunocomplejos) producido por el huésped (figuras 5 y 6).

2) El examen por inmunoelectromicroscopía, consiste en observar el M. E. tras haber incubado el suero problema con el anticuerpo anti-Australia, por la técnica que acabamos de comentar. De este modo, se forman inmunocomplejos constituidos por la agrupación de las numerosas partículas antes libres (figura 7).

d) Inmunofluorescencia. En el caso

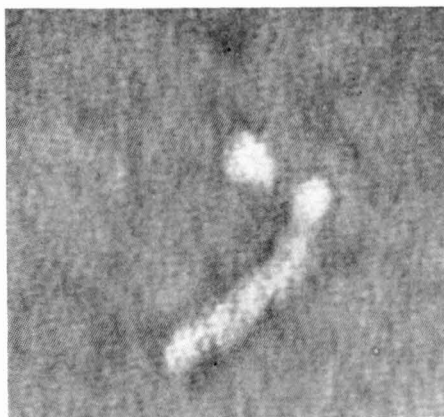


Figura 4. — Partícula tubular de 190×1.400 A. Junto a ella partícula esférica. Tinción negativa con acetato de uranilo (250.000 X).

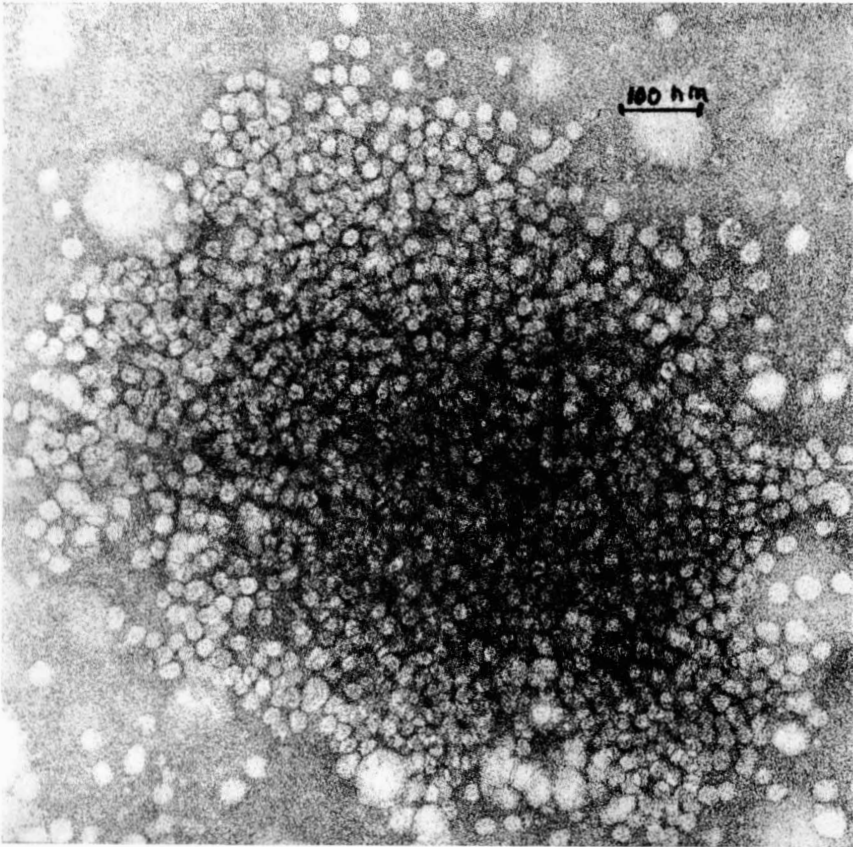


Figura 3. — Partículas esféricas de 190 a 210 Å de tamaño. Tinción negativa con acetato de uranilo (200.000 X).

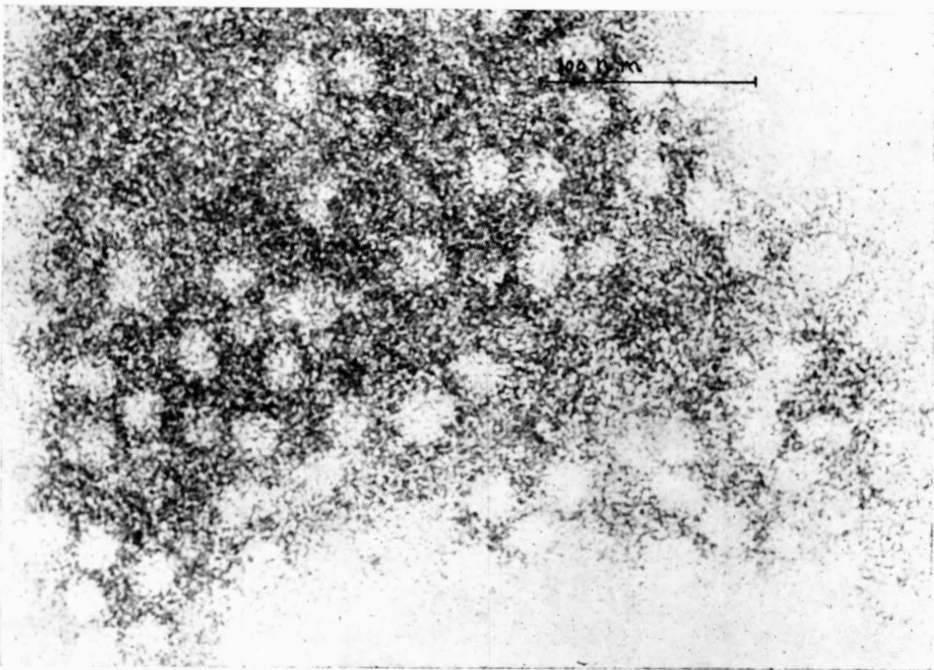


Figura 3b. — Partículas esféricas, de 190-210 Å unidas por acción del anticuerpo. Tinción negativa con acetato de uranilo (350.000 X) correspondiente al caso n.º 7.

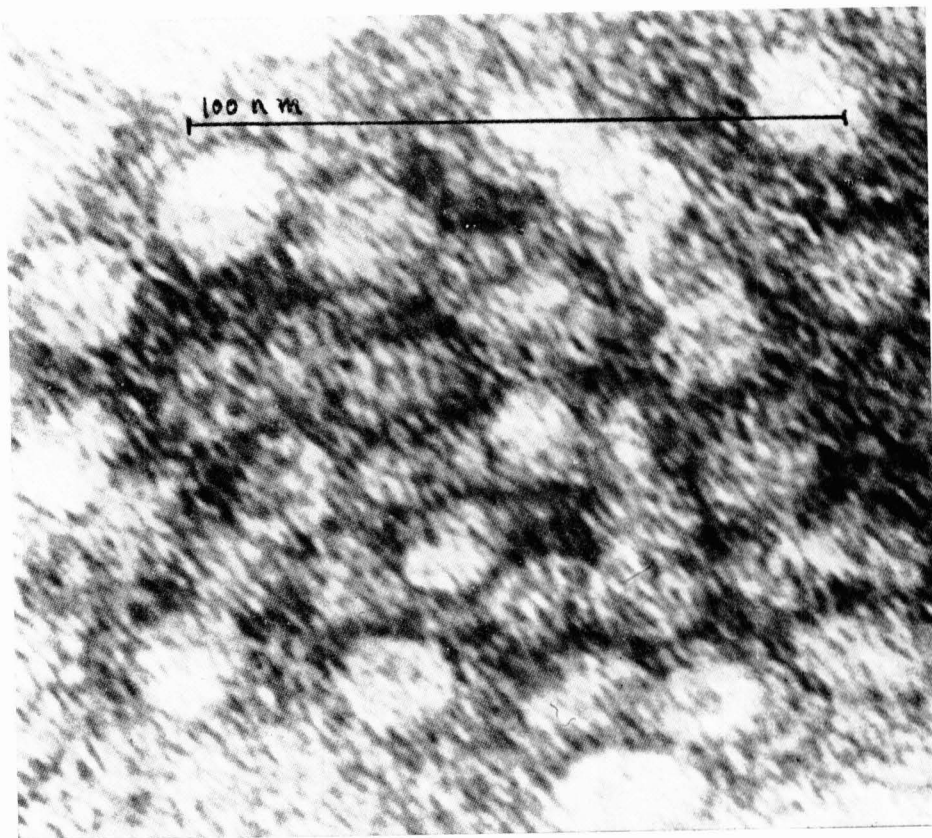


Figura 3c. — Partículas esféricas, unidas por el anticuerpo. Tinción negativa con acetato de uranilo (350.000 \times). Corresponde al caso n.º 7.

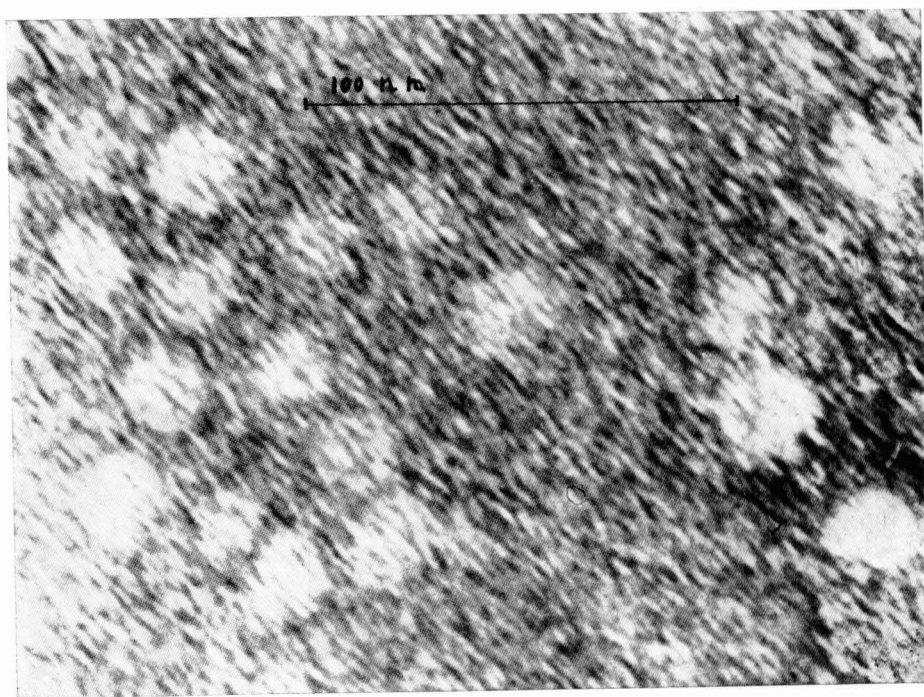


Figura 3d. — Mismo tipo de partículas. Tinción negativa con acetato de uranilo (800.000 X). Corresponde al caso n.º 7.

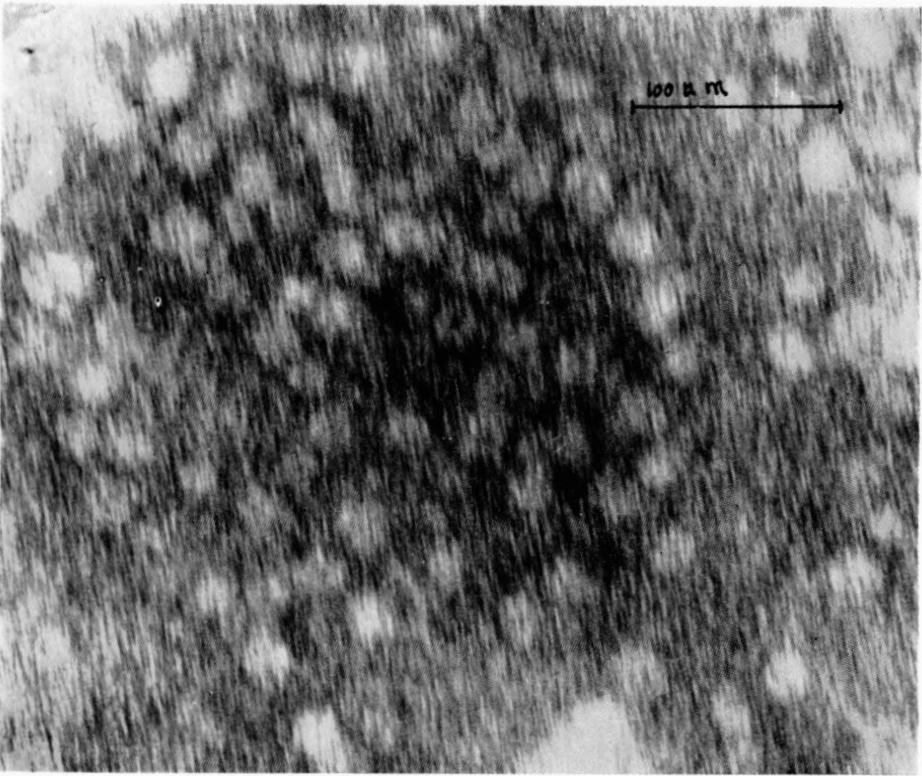


Figura 3e. — Partículas esféricas de 200 Å, algunas con núcleo central, agregadas por el anticuerpo. Tinción negativa con acetato de uranilo (300.000 X). Corresponde al caso n.º 5.

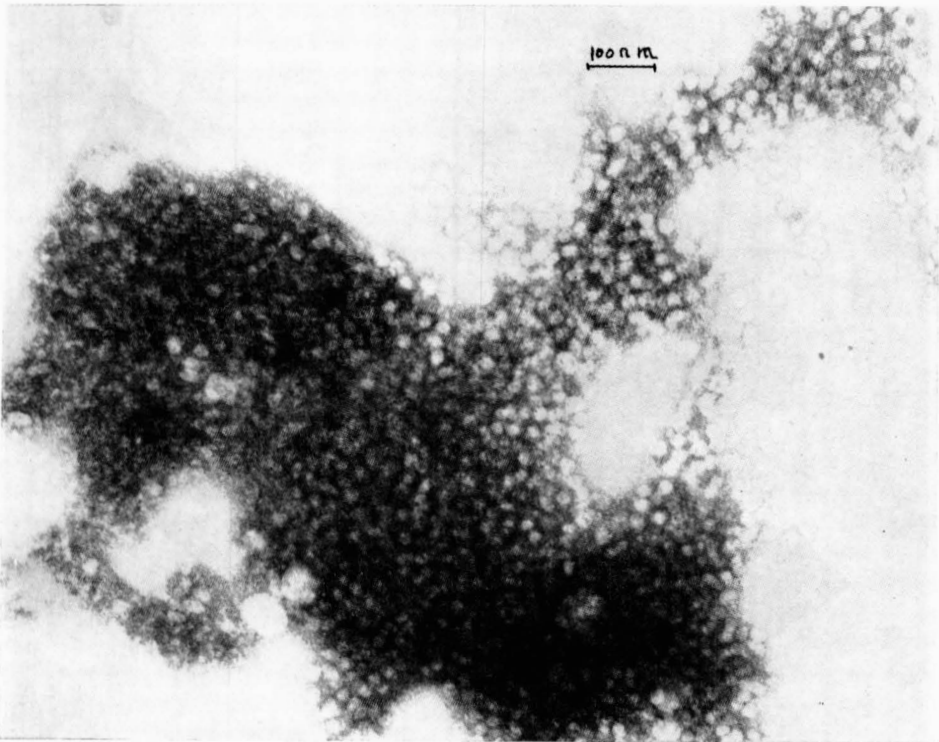


Figura 3f. — Partículas esféricas agregadas por el anticuerpo en un gran inmunocomplejo. Tinción negativa con acetato de uranilo (95.000 X). Caso n.º 1.

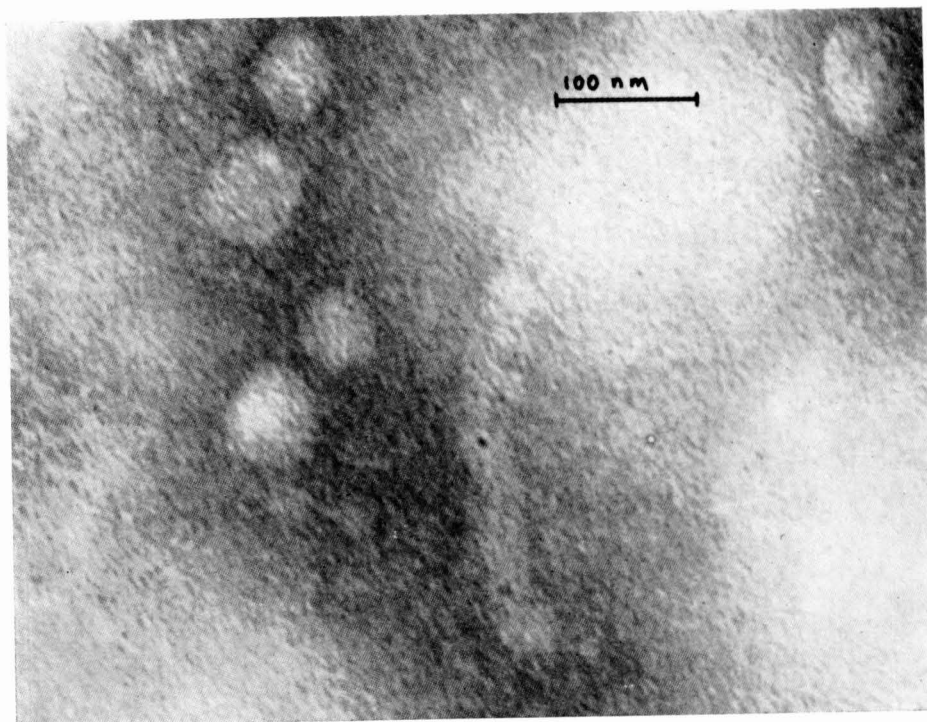


Figura 4b. — Partículas redondas y una alargada sueltas. Tinción negativa con acetato de uranilo (250.000 X). Corresponde al caso n.º 5.

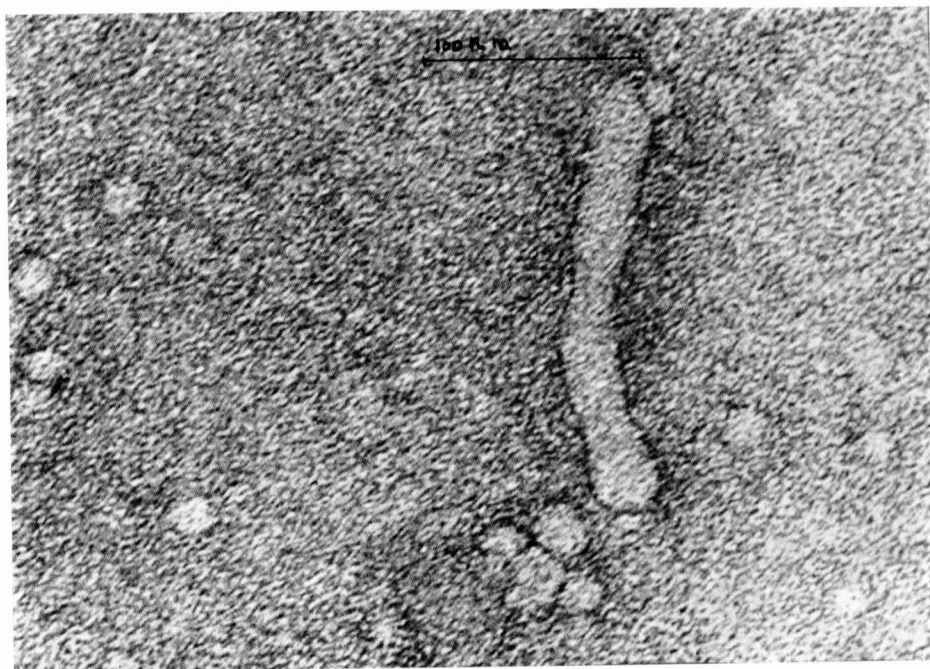
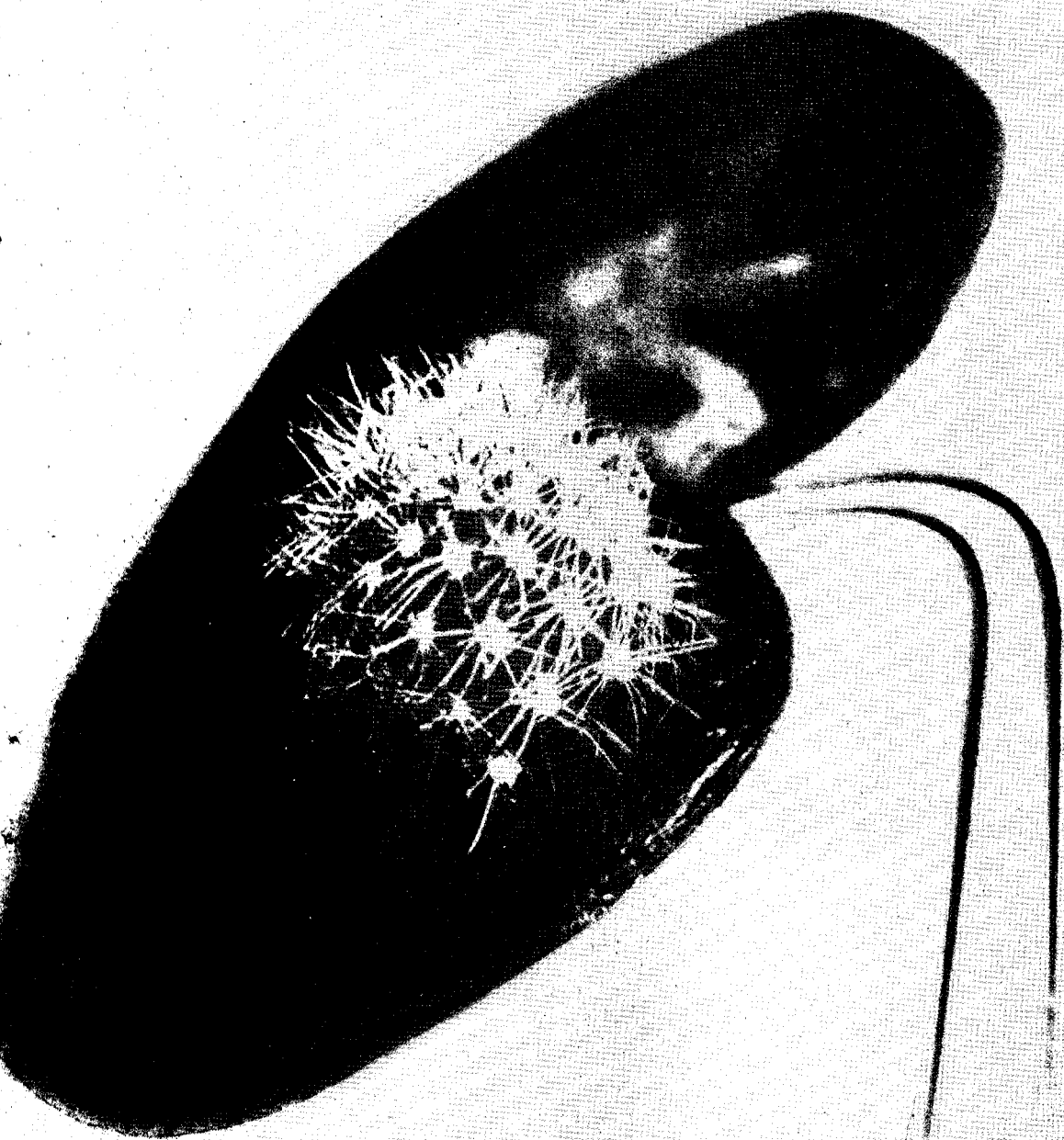


Figura 4c. Partícula tubular. Tinción negativa con acetato de uranilo (400.000 X). Corresponde al caso número 10.



URO-HUBBER

infecciones
de las
vías urinarias

grageas

URO-HUBBER

GRAGEAS

Terapéutica específica de las infecciones urológicas

INDICACIONES

Pielitis. Pielonefritis. Cistitis. Nefritis intersticiales. Nefritis agudas exudativas. Nefritis supuradas. Antrax renal. Nefritis intersticial crónica y esclerosis intersticial. Pielitis gravídica. Pionefrosis. Perinefritis. Uretritis y uretrotrigonitis. Epididimitis. Enfermedades infecciosas del aparato uro-genital de cualquier etiología.

PRESENTACION Y FORMULA

Frasco con 36 grageas, conteniendo cada una:

Eritromicina base (en forma de lauril sulfato del éster propiónico) 75 mg; Clorhidrato de tetraciclina 125 mg; Nitrofurantoina 25 mg; Metil bromuro de escopolamina 0,5 mg; Tripsina (2.500 u. N. F./mg) 5 mg; Alfaquimotripsina (1.000 u. N. F./mg) 3 mg; Excipientes c.s.

ADMINISTRACION Y DOSIS

Siempre, según criterio facultativo. Por vía oral, como dosis media, 2 grageas en los adultos, cada 6 horas. En los niños, una gragea cada 6 a 8 horas.

LABORATORIOS HUBBER, S. A.

Fábrica y Laboratorios de Productos Biológicos y Farmacéuticos
Berlín, 38-48 - Teléf. *321 72 00 - BARCELONA-15 (España)

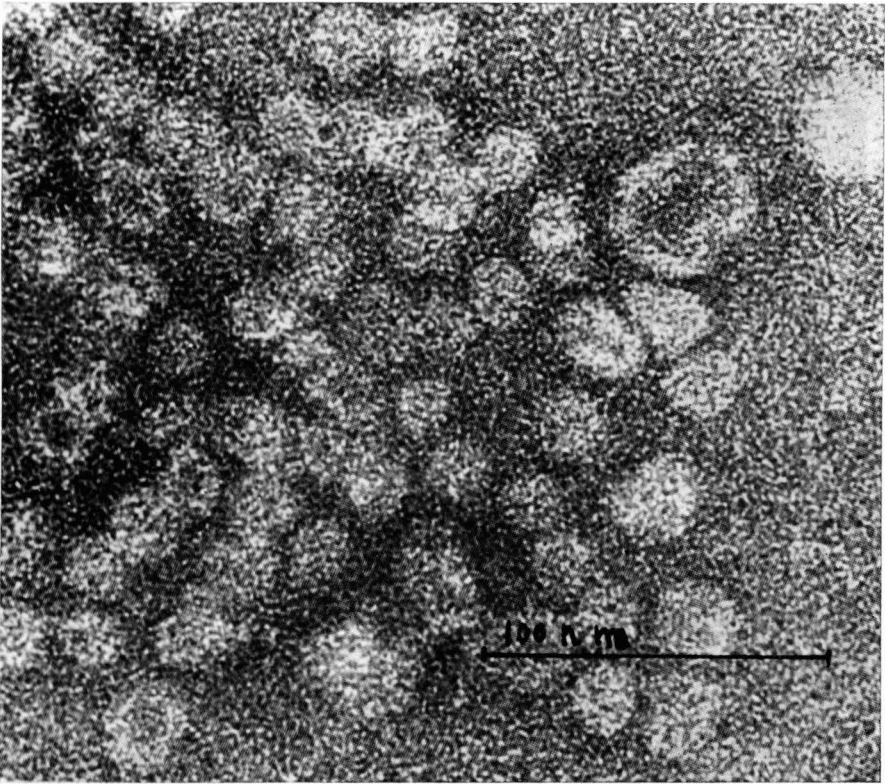


Figura 5. — Partícula de "doble capa", en el ángulo superior derecho, de unos 420 A de diámetro, agregada junto a partículas esféricas. Tinción negativa con acetato de uranilo (450.000 X).

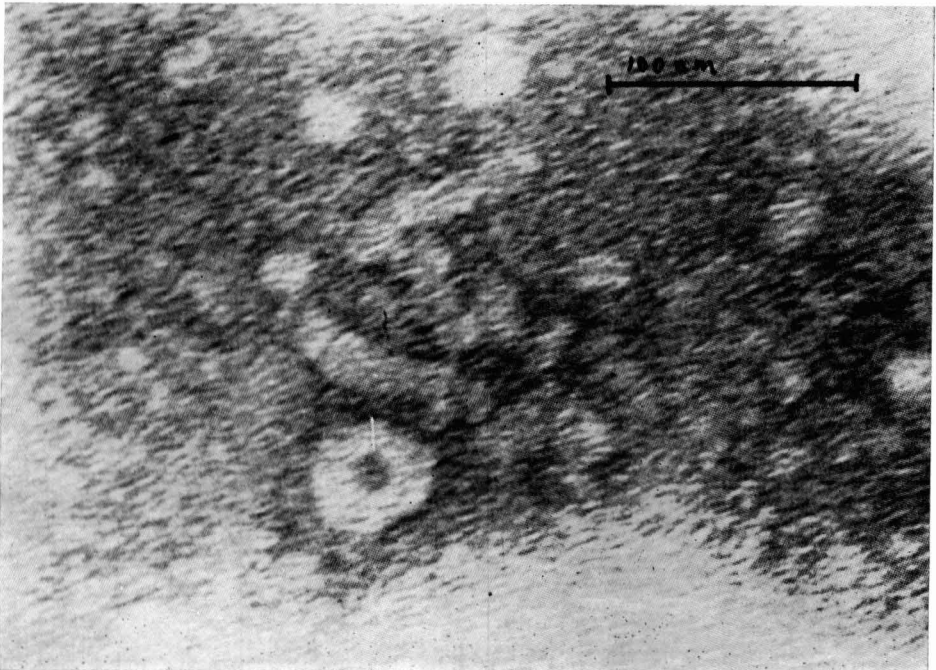


Figura 5b. — Inmunoagregado espontáneo, en un caso de hepatitis crónica, formado por partículas esféricas tubulares y de doble capa. Tinción negativa con acetato de uranilo (400.000 X).

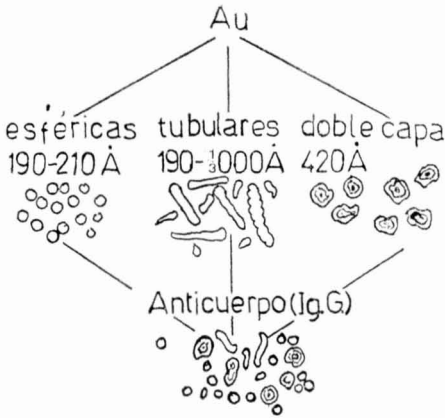


Figura 6. — Esquema que resume los distintos tipos de partículas de morfología viral identificadas al antígeno Australia y su identidad inmunológica, demostrada por su agrupación en un mismo inmunocomplejo, al añadir antisuero específico.

número 7, se practicó un examen mediante inmunofluorescencia indirecta anticuerpo anti-Australia, sobre el ri-

ñón del paciente, obtenido a las pocas horas de su muerte (Dra. M.^a T. Vidal).

e) Determinación cuantitativa de la Beta 1 A-C, proteína identificada a la fracción C'3 del complemento, Immunoplates "Hyland"). Por esta técnica se consideran valores normales los comprendidos entre 80 y 140 mg por 100 ml. Como serie control hemos dosificado esta fracción en 18 casos de hepatitis aguda-Au-positiva, en otros 11 pacientes de hepatitis aguda en que por ninguna de las técnicas inmunológicas pudo demostrarse la presencia de Au, y por último, en 11 enfermos diagnosticados de cirrosis hepática de origen etílico en fase de coma hepático.

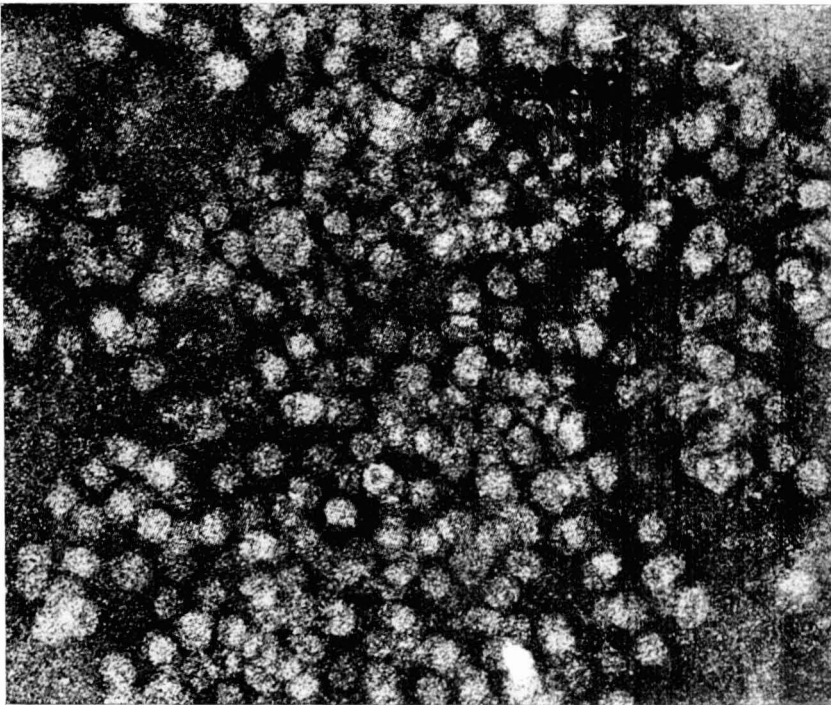


Figura 7. — Formación de gran inmunocomplejo al añadir anticuerpo específico. Predominio de partículas esféricas de 190 a 210 Å de diámetro. Tinción negativa con acetato de uranilo (100.000 X).

RESULTADOS

Las técnicas inmunológicas clásicas (I. D. y E. I. D.) permitieron comprobar la existencia de antígeno Australia en 3 de los 10 pacientes (casos n.º 1, 5 y 7). En ninguno de éstos se detectó la presencia de anticuerpos por las técnicas mencionadas.

El examen por M. E. detectó, en los tres casos, abundantes partículas sueltas de tipo esférico no agrupadas. En el caso n.º 5 se observaron algunas partículas alargadas (fig. 4). En ningún caso pudo verse inmunocomplejos espontáneos. La adición del anticuerpo específico produjo la formación de grandes agregados (fig. 7, caso n.º 7), con predominio de partículas redondas en los tres casos. Mediante esta técnica se comprobó en el caso n.º 10, que había sido negativo por técnicas de inmunoprecipitación sobre gel, la existencia de partículas de Au, tanto esféricas como tubulares. En conjunto, detectamos pues la presencia de Au, en cuatro de los diez pacientes, no observando en ninguno de ellos, la existencia de inmunocomplejos espontáneos (figs. 3b, c, d, e y f; 4b y c). La inmunofluorescencia indirecta con suero anti-Australia, sobre el riñón de uno de los pacientes necropsiados (caso número 7), en el que se había comprobado la positividad del Au en el suero, fue negativa, no demostrándose la presencia en el parénquima renal de inmunocomplejos "Australia".

La dosificación de la Beta 1 C, mostró valores extraordinariamente bajos en 9 de los 10 casos. El caso n.º 4,

cuyo complemento mostraba cifras normales, era el de una de las pacientes recuperadas. El valor promedio fue de 31 mg %, con un mínimo de 16 mg % y un máximo de 120 mg % (caso n.º 4).

En la tabla III se resumen los resultados mencionados.

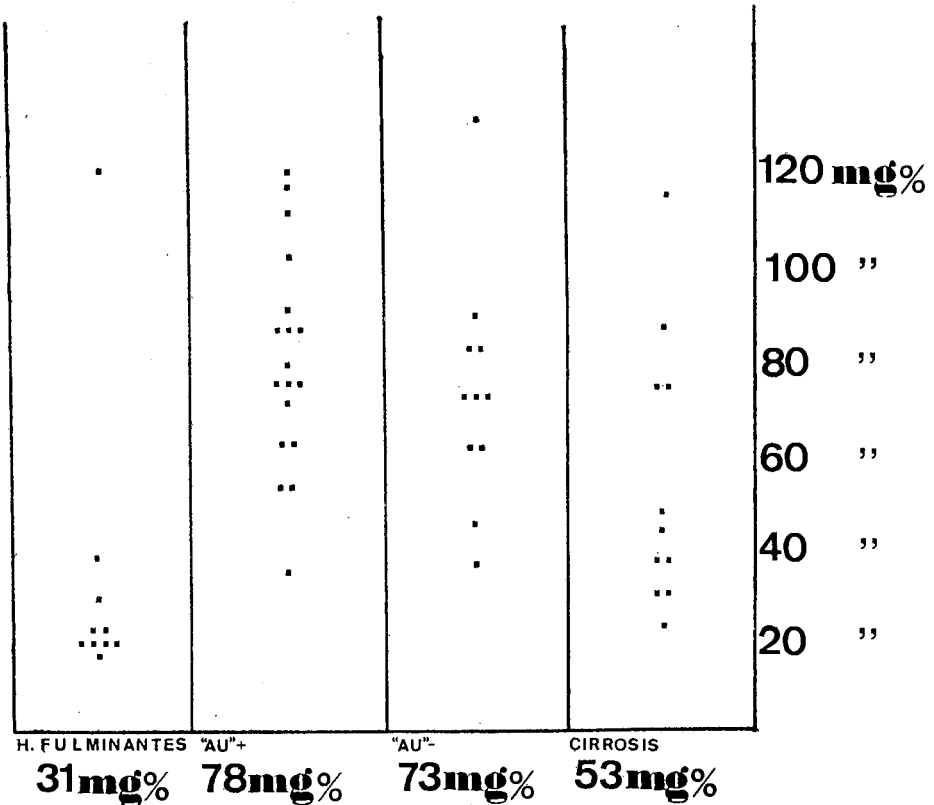
En las series utilizadas como control se obtuvieron los siguientes valores de la fracción Beta 1 C, de complemento (tabla IV): en los 18 pacientes diagnosticados de hepatitis-Au-positiva, la cifra promedio de 78 mg %, con un valor mínimo de 36 mg % y un máximo de 120 mg %. En los 11 casos de hepatitis-Au-negativa, la cifra media fue de 73 mg %, con una mínima de 38 mg % y una máxima de 130 mg %. En los 11 controles afectos de coma hepático por cirrosis etílica, el promedio dio una cifra de 53 mg %, con un límite inferior de 22,5 mg % y con un superior de 115 mg %.

COMENTARIO

En los últimos años se ha venido dando importancia al papel que la presencia prolongada de inmunocomplejos puede jugar en la fisiopatología de ciertas enfermedades,¹² como son determinados tipos de glomerulonefritis y colagenosis. La baja cifra de las fracciones del complemento en el suero de estos enfermos, es debida a la capacidad que estos inmunocomplejos poseen para fijarlas. SHULMAN y BARKER⁴ demostraron mediante la técnica de la fijación del complemento que el

	I.D.	E.I.D.	Microscopio electrónico	Complemento
Caso n.º 1	+	+	Partículas redondas	18 mg %
Caso n.º 2	—	—	—	18 mg %
Caso n.º 3	—	—	—	18 mg %
Caso n.º 4	—	—	—	120 mg %
Caso n.º 5	+	+	Partículas redondas alguna alargada	35 mg %
Caso n.º 6	—	—	—	27 mg %
Caso n.º 7	+	+	Partículas redondas	20 mg %
Caso n.º 8	—	—	—	18 mg %
Caso n.º 9	—	—	—	16 mg %
Caso n.º 10	—	—	Partículas redondas alguna alargada	20 mg %

TABLA III. — Resultados de la determinación del Au y de la dosificación de la Beta 1 C (fracción C₃ del complemento).



NIVEL DE LA FRACCION BETA 1 C DEL COMPLEMENTO

Tabla IV.

95 % de los sueros de 130 casos de hepatitis eran anticomplementarios, es decir, tenían por sí mismos la capacidad de fijar el complemento, lo cual sugería la presencia en estos pacientes de complejos antígeno-anticuerpo. Poco después, PURCELL⁵ comprueba también el mismo fenómeno. Casi simultáneamente, ALMEIDA y WATERSON² publican un trabajo basado en la observación al M. E. del suero de tres pacientes portadores de antígeno Au, pero con cuadros clínicos dispares. El primero de ellos era un varón de 60 años, donante de sangre aparentemente sano, en cuyo suero observaron la

presencia de gran número de partículas esféricas y tubulares espontáneamente libres, que únicamente se agregaban al añadirle anticuerpo, sugiriendo una falta de respuesta inmunológica que condicionaba una relación simbiótica parásito-huésped, sin aparente perjuicio para este último. El segundo caso, el de un paciente de 55 años, afecto de una hepatitis crónica agresiva, en el que apreciaron la existencia de partículas libres y también agregados espontáneos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos en exceso de antígeno). El tercer paciente falleció a los cuatro días de iniciado un cuadro de

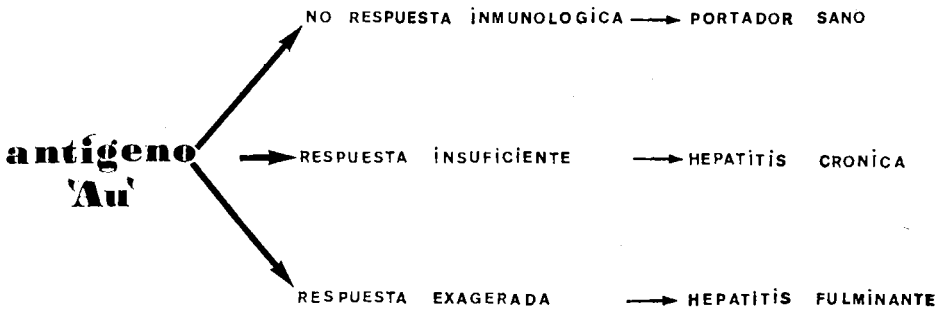


Figura 8. — Esquema de las distintas respuestas inmunológicas frente al Au. (Véase texto.)
(Según ALMEIDA y WATERSON.²)

hepatitis fulminante, y en su suero objetivaron únicamente partículas agregadas en forma de inmunocomplejos, sugiriendo la existencia de un exceso de anticuerpo. Los mismos autores comentan la posibilidad de que sea la respuesta inmunológica y no el propio virus, la responsable de las tres formas evolutivas observadas en sus pacientes (fig. 8). Sin embargo, sus observaciones se limitan a un solo caso de cada tipo.

En el presente estudio hemos analizado con la misma técnica diez casos de hepatitis fulminante, condición en la que, como acabamos de comentar, ALMEIDA y cols. habían sugerido que la producción exagerada de anticuerpos, comparable a la anafilaxia, era la responsable de la lesión hepática masiva. En cuatro casos en los que pudimos demostrar la presencia de partículas "virus-like", no observamos en ninguno de ellos la formación exagerada

de anticuerpos. Por ello, nuestra serie parece descartar la teoría de ALMEIDA, que ha venido siendo mencionada en la literatura sin ulterior comprobación.^{13, 14, 15}

A nuestro entender, la necrosis masiva hepática observada en los cuatro casos mencionados reconoce una etiología vírica como parece confirmar la detección del Au, pero sin que se pueda invocar que la respuesta del paciente con formación de anticuerpos dirigidos contra el antígeno Australia, condicione paradójicamente una mayor gravedad. Por el contrario, la formación de inmunocomplejos con exceso de anticuerpo en otras enfermedades, constituye habitualmente un paso previo a la curación. Tampoco pudimos demostrar por inmunofluorescencia la presencia de inmunocomplejos en el parénquima renal, observación que coincide con la de COMBES y cols.¹⁶

Se ha demostrado sin embargo, por métodos experimentales, la existencia de inmunocomplejos con exceso de antígeno en ciertas fases evolutivas de la hepatitis aguda⁶ y en procesos vasculíticos afines a la periarteritis nodosa surgidos tras episodios de hepatitis viral,¹⁷ así como en un caso de glomerulonefritis acontecido en el curso de una hepatitis crónica.¹⁶ Recientemente, PRINCE¹⁸ ha observado la presencia de inmunocomplejos en una proporción pequeña de pacientes portadores de Au afectos de hepatopatía crónica y en ninguno de sus quince pacientes diagnosticados de periarteritis, cuatro de los cuales tenían Au en el suero, y sugiere la posibilidad de la interven-

ción de un trastorno de la inmunidad celular. La presencia de los mencionados inmunocomplejos de la hepatitis crónica agresiva constituye una hipótesis más verosímil, y la hemos podido constatar en uno de nuestros casos, aunque requiere de ulteriores comprobaciones. Esta hipótesis vendría favorecida por la existencia de fenómenos inmunológicos asociados en forma de anticuerpos no órgano-específicos.¹⁹ Muy recientemente, NOWOLAWSKI y cols.²⁰ han comprobado experimentalmente in vivo la capacidad de producir fenómenos inflamatorios locales por parte de los complejos antígeno-anticuerpo Australia.

Estos mismos autores, mediante una compleja técnica de inmunofluorescencia, utilizando como sustrato el hígado de un paciente leucócito cuyos hepatocitos contenían gran número de partículas de Au, demuestran la existencia de inmunocomplejos en el 90 % de sus 60 casos de hepatitis aguda y en el 100 % de los 20 casos de hepatitis crónica, comentando la posible similitud entre estas dos afecciones hepáticas y la enfermedad del suero.²¹

Como afirma SHERLOCK,¹⁴ la posibilidad de que la hepatitis crónica-Au positiva sea una enfermedad por inmunocomplejos es interesante, pero necesita de ulteriores comprobaciones. Lo que nos parece poder afirmar como resultado de nuestro trabajo es que la formación de los complejos antígeno-anticuerpo no intervienen en la patogenia de la necrosis hepática masiva asociada al antígeno Australia.

El complemento es un grupo com-

plejo de proteínas séricas que tiene la capacidad de actuar en el complejo antígeno-anticuerpo y constituye el mecanismo de la actividad biológica de aquellos anticuerpos que pueden fijarlo,²² capacidad que poseen los dirigidos contra el Au.^{4,5} La fracción C₃ del complemento, se identifica con la proteína sérica humana denominada Beta 1 A-C. La disminución de esta fracción se observa en clínica en procesos patológicos en los que existen complejos antígeno-anticuerpo circulantes o fijados a los tejidos.²³ Parece lógico pensar que este descenso de la Beta 1 A-C se puede deber también a una disminución de su síntesis. Parece ser que ésta tiene lugar en los macrófagos,²³ sin embargo, en la necrosis hepática aguda experimental producida por el tetracloruro de carbono, se observa una caída importante del nivel de complemento. En nueve de los diez casos estudiados de hepatitis fulminante, pudimos constatar cifras extremadamente bajas de la Beta 1 A-C, y el caso que mostraba valores dentro de los límites de la normalidad pertenecía a una de las dos pacientes que se recuperaron. Fox,²⁴ en un estudio de otros diez casos de hepatitis fulminante, encontró cifras de la Beta 1 A-C equiparables a las nuestras. Este autor comenta la doble posibilidad de que tales resultados pudieran deberse a un consumo por el fenómeno antígeno-anticuerpo o bien a una menor producción de la Beta 1 A-C por parte del hígado lesionado.

En un intento de aclarar si la disminución de la citada fracción del com-

plemento depende de una disfunción hepatocelular o bien de los fenómenos inmunológicos relacionados con el Au, hemos dosificado dicha fracción en el suero de dos lotes de enfermos afectados de hepatitis aguda-"Au-positiva" y hepatitis aguda-"Au-negativa" y, por último, en una serie de pacientes cirróticos etílicos en estado de descompensación encefalopática traductor de una severa afectación de la función del hepatocito.

Tanto en las hepatitis agudas "Au-positivas" como en las "Au-negativas", encontramos niveles con tendencia a situarse en el límite inferior de la normalidad, algunos casos, en general de curso más grave, por debajo de él. Estos resultados nos llevan a la conclusión de que no existe diferencia en el comportamiento de los niveles de la Beta 1 A-C entre las hepatitis relacionadas o no con el antígeno Australia. En cuanto a los resultados de la serie de pacientes etílicos en coma hepático, constatamos una mayor tendencia a la disminución de la mencionada fracción de complemento en relación a las series anteriores (tabla IV). Ello nos inclina a pensar que dicha disminución pueda estar más en relación con el estado funcional del parénquima hepático que con un supuesto trastorno inmunológico.

En la literatura clínica existen pocos trabajos relacionados con el estudio de las variaciones del nivel de complemento en las enfermedades hepáticas. CHANDRA,²⁵ en treinta niños afectados de hepatitis crónica agresiva, de los que seis eran portadores del Au,

encuentra valores bajos de Beta 1 A-C, sin relación con la presencia o ausencia del antígeno. GROB,²⁶ en once pacientes diagnosticados de hepatitis aguda "Au-positiva", detecta niveles en el límite inferior de la normalidad en la fase más aguda de la enfermedad, sugiriendo que ello pudiera ser debido a una reacción inmunológica anormal del huésped, que fuera asimismo responsable de los síntomas de la enfermedad. ALPERT²⁷ comprueba en siete pacientes con hepatitis "Au-positiva" y artralgias una disminución de la actividad hemolítica 50 (CH 50) del suero, dependiente del complemento, haciendo similares consideraciones. Como antes hemos comentado, nos inclinamos a pensar que ello guarda más relación con la disminución de la síntesis de dicha proteína por parte del hígado.

CONCLUSIONES

A la vista de estos resultados, creemos que la teoría de ALMEIDA sugere de que la hepatitis fulminante en la que se detecta antígeno Australia, deba su especial gravedad a la excesiva formación de anticuerpos con la consiguiente presencia de inmunocomplejos puede ponerse en tela de juicio. Sugerimos también que la acusada disminución de la Beta 1 A-C, proteína identificada a la fracción C'3 del complemento, está más en relación con el estado funcional del hígado que con la

existencia de trastornos inmunológicos que impliquen su utilización y consiguiente gasto.

RESUMEN

Se estudian 10 casos de hepatitis fulminante, de los que fallecieron 8, sobreviviendo dos tras cuatro y dos días de coma hepático. Sólo en tres casos se detectó antígeno Australia por inmunodifusión y electroinmunodifusión. El examen al microscopio electrónico permitió comprobar la existencia de partículas "virus-like" en cuatro pacientes. En ninguno de los casos se observó la agrupación de las citadas partículas en inmunocomplejos. Predominaron las formas esféricas.

La fracción Beta 1 A-C del complemento estaba marcadamente reducida en todos los casos, salvo en una de las pacientes que sobrevivió (promedio 31 mg %, normal 80-140 mg %). En 18 pacientes afectos de hepatitis aguda-"Au-positiva", el valor promedio fue de 78 mg %, en 11 casos de hepatitis "Au-negativa" la cifra media fue de 73 mg % y en 11 cirróticos etílicos en coma hepático de 53 mg %.

Como resultado del presente trabajo creemos que la respuesta inmunológica relacionada con el antígeno Australia no es responsable de la necrosis masiva hepática y que la reducción de la Beta 1 A-C depende de la severa afectación de la función hepatocelular.

BIBLIOGRAFIA

1. BLUMBERG, B. S., GERSTLEY, B. J. S., HUNGERFORD, D. A., LONDON, W. T. y SURNICK, A. I.: A serum antigen (Australia Antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann. Int.*, 66, 924, 1967.
2. ALMEIDA, J. D. y WATERSON, A. P.: Immunocomplexes in Hepatitis. *Lancet*, 2, 983, 1969.
3. VYAS, G. N. y SHULMAN, N. R.: Hemmaglutination assay for Antigen and Antibody associated with viral hepatitis. *Science*, 160, 332, 1970.
4. SHULMAN, N. R. y BARKER, L. F.: Virus-like antigen, antibody and antigen-antibody complexes. *Science*, 165, 304, 1969.
5. PURCELL, H. R., HOLLAND, P. V., WOLCH, J. H., WONG, D. C., MORTOW, A. G. y CHANOCK, R. M.: A complement fixation test for measuring Australia Antigen and Antibody. *Journal of Inf. Diseases*, 120, 383, 1969.
6. MILLMAN, I., LONDON, W. T., SURNICK, A. I. y BLUMBERG, B. S.: Australia Antigen-Antibody Complexes. *Nature (Lond.)*, 226, 83, 1970.
7. TREY, C. y DAVIDSON, C. S.: Progress in liver diseases. H. Popper and Schaffner, vol. 3. Nueva York. Grune and Stratton, 1970.
8. GUARDIA, J.: Tesis doctoral. Universidad de Barcelona, 1970.
9. GUARDIA, J., MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, J. M., BACARDI, R., GRAS, J. y HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, J. M.: Comparación entre la inmunodifusión y la electroinmunodifusión en la detección del sistema Australia en diversas hepatopatías. *Medicina Clínica*, 56, 335, Barcelona, 1971.
10. HOPKINS, R. y DAS, P. C.: Comunicación personal. Abril, 1971.
11. MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, J. M., GUARDIA, J., MARSAL, J. y BACARDI, R.: Observaciones al microscopio electrónico del antígeno Australia. *Medicina Clínica*. Barcelona, 57, 43, 1971.
12. DIXON, F. J.: The role of antigen-antibody complexes in disease. *Harvey lec.*, 58, 21, 1963.
13. WILLIAMS, R.: Treatment of Fulminant Hepatic Failure. Clinical Syndrome and Basis of Therapy. *British Med. J.*, 1, 213, 1971.
14. SHERLOCK, Sh.: The Immunology of Liver Disease. *Amer. J. Med.*, 49, 693, 1970.
15. Editorial. More about Australia Antigen and hepatitis. *Lancet*, 2, 347, 1970.
16. COMBES, B., STASTNY, P., SHOREY, J., EIGENBRODT, E., BARRERA, A., HULL, A. y CARTER, N.: Comunicación personal. Abril, 1971.
17. GOCKE, D. J., HSU, K., MORGAN, C., BOMBARDIERI, S., LOCKSHIN, M. y CHRISTIAN, C. L.: Association between polyarteritis and Australia Antigen. *Lancet*, 2, 1149, 1970.
18. PRINCE, A. M. y TREPO, C.: Comunicación personal. Abril, 1971.
19. WISCHER, T. L.: Australia Antigen and Autoantibodies in Chronic Hepatitis. *Brit. Med. J.*, 3, 695, 1970.
20. NOWOLAWSKI, A., SWIDERSKA, H., MODOLINSKI, K. y BRZOSKO, W. J.: Inflammatory effect of Au-Autibody Immune complexes. *Lancet*, 1, 598, 1971.
21. BROZOSKO, J., MODOLINSKI, K., KRAWCZYNSKI, K., SKWARSKA, H., y NOWOLAWSKI, A.:

- Australia Antigen Immune complexes in patients with different forms of Hepatitis. *Journ. Inf. Dis.*, 123, 251, 1971.
22. WOLSTENHOLME, G. E. W. y KNIGHT, T. J.: Complement CIBA Foundation Symposium. *J. and A. Churchill*. Londres, 1965.
 23. LESCHER, P. A. y MÜLLER-EBERHARD, H. J.: Test Book of Immunopathology. *Complement in human diseases*, pág. 43, vol. 1, Gune and Startton. Nueva York-Londres, 1968.
 24. FOX, R. A.: Comunicación personal. Febrero, 1971.
 25. CHANDRA, R. K.: Immunological picture in Indian Childhood Cirrhosis. *Lancet*, 1, 537, 1970.
 26. GROB, P. J. y JEMELKA, H.: Faecal SH (Australia) antigen in Acute Hepatitis. *Lancet*, 1, 206, 1971.
 27. ALPERT, E., COSTON, R. L. y SCHUR, P.: Arthritis Associated with Hepatitis. Complement component Studies. *Arth. and Rheum.*, 13, 303, 1970.