

ACTUALIZACIONES

I. FACTORES PATOGENICOS DE LA NECROSIS CELULAR EN LAS HEPATITIS AGUDAS Y CRONICAS

Arturo D. Jorge, Profesor Adjunto de la Cátedra de Clínica Médica.

Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

RESUMEN

En las hepatitis virales agudas y crónicas, los virus no son los desencadenantes directos de la necrosis celular. Fenómenos inmunológicos y especialmente anticuerpos antimembrana juegan un papel muy importante junto con alteraciones en los linfocitos T y B. El curso clínico de las hepatitis dependerá, en gran parte, de la respuesta inmunológica del individuo.

SUMMARY

In chronic and acute viral hepatitis, the viruses do not directly unchain cellular necrosis. Immunologic phenomena and especially antimembrane antibody play a very important role along with alternations in T and B lymphocytes. The clinical course of hepatitis will depend to an large extent on the subject's immunologic response.

Los mecanismos de la necrosis celular en las hepatitis agudas y crónicas no están bien establecidos. La acción citotóxica directa del virus es improbable, dado que se ha demostrado la existencia del mismo en células hepáticas totalmente normales. Esto se ha observado en personas que están sometidas a terapéutica inmunosupresora y en los que padecen de una inmunosupresión a raíz de ciertas enfermedades, como la leucemia o la lepra-lepromatosa.⁽¹⁾

Se ha asignado un rol patogénico a la acción de inmunocomplejos. Tales complejos han sido demostrados en el hígado, pero el complemento, especialmente el componente C₃, no ha sido visualizado por inmunofluorescencia. Los complejos antígeno-anticuerpo han sido también demostrados en localizaciones extrahepáticas que acompañan a enfermedades crónicas del hígado; así, por ejemplo en las arterias, acusando periarteritis; en las sinoviales, causando artritis, y en los glomérulos, causando a veces nefritis.

La lesión hepatocelular, acompañada con inflamación reactiva de la hepatitis viral, ha sido atribuida a la interacción entre los linfocitos T y

las células conteniendo los virus, posiblemente también con participación de un ayudante o "helper" o una célula T supresora.^(2, 3)

La hepatitis crónica ha sido postulada como el resultado de la incompleta eliminación de los virus a raíz de mecanismos inmunológicos defectuosos. Contrasta lo que se observa en las fases prenecróticas de la hepatitis viral aguda, donde se demuestra gran cantidad de partículas asociadas al virus de la hepatitis en los hepatocitos, con la fase necrótica donde dichas partículas han desaparecido por completo. Esto es debido a la destrucción celular. Se sugiere que la destrucción de las células que contienen el virus o sus productos es la base de la lesión.⁽⁴⁾

En portadores sanos, en pacientes con trasplantes renales que reciben terapia inmunosupresora⁽⁵⁾ o en aquellos que tienen una respuesta inmunitaria defectuosa como en algunas leucemias,⁽⁶⁾ el antígeno cor (HbcAg) se ha encontrado en el núcleo, en ausencia de injuria hepatocelular. Desmet⁽⁷⁾ ha demostrado que los antígenos de superficie se encuentran localizados en la membrana celular en las hepatitis crónicas activas

y en el centro de las células de las hepatitis crónicas persistentes. En los portadores sanos se lo observa dentro de la célula, indicando una tolerancia al virus, dado que no hay lesión celular y no se ha demostrado la existencia de anticuerpos séricos.

En muchos casos la destrucción de los hepatocitos permite la producción de antígenos hepatocelulares que en este momento evocarían reacciones inmunológicas y determinarían una reacción autoagresiva.⁽⁸⁾ Al lado de una serie de lesiones inmunológicas que vamos a pasar a estudiar, no hay que olvidar de que algunos tipos de necrosis, especialmente aquellas centro-lobulillares, pueden deberse a alteraciones de la circulación debido a la obstrucción de los sinusoides por células inflamatorias o a la formación de complejos inmunológicos a nivel de la membrana basal. Este mecanismo es importante en la enfermedad crónica del hígado, en donde los "bypass" dentro del mismo hígado alteran la circulación hepática.⁽⁹⁾

Llama la atención que siendo el hígado, al igual que el riñón, un órgano muy vascularizado, presente pocos fenómenos inmunológicos a nivel vascular. En el riñón, sin embargo, son comunes las glomerulitis por reacciones antígeno-anticuerpo. Ello se debe en gran parte a la abundancia de las células de Kupffer a nivel de los sinusoides hepáticos que producen la limpieza de todos los complejos antígeno-anticuerpo, y de esta manera hacen que sean raros los fenómenos inmunológicos. En el riñón dichos fenómenos inmunológicos serían posibles cuando el mesangio, ubicado a nivel de los glomérulos, no alcanza para destruir toda esta serie de complejos inmunológicos.⁽¹⁰⁾

En las enfermedades que evolucionan hacia la cronicidad existe otro factor importante en la producción de necrosis celular, que es la fibrosis. Esta determina grandes alteraciones hemodinámicas. La producción anormal de tejido colágeno puede resultar a raíz del colapso del tejido hepático después de la necrosis, y esto es lo que se denomina fibrosis pasiva. Cuando es debida a una verdadera síntesis, se trata de fibrosis activa. La relación que existe entre inflamación y fibroplasia es uno de los problemas menos resueltos en la patología hepática y no se sabe exactamente qué rol juegan en ellos los linfocitos y los macrófagos.⁽¹¹⁾

En las enfermedades hepáticas existen antígenos específicos que pueden adherirse a los linfocitos y determinan que éstos liberen ciertas linfoquininas que estimulan la fibroplasia.⁽¹²⁾

Independientemente de la etiología del proceso, la necrosis hepática depende en último término de la destrucción de la membrana celular. Dado que el daño celular depende, en gran parte, de fenómenos inmunológicos. Recordemos que existen dos tipos distintos de inmunología: una, mediada por anticuerpos humorales, y la otra, celular, donde los linfocitos juegan un papel muy importante. Ambas fases inmunológicas muchas veces se imbrican y se autoestimulan.

En las enfermedades crónicas activas del hígado se han descrito numerosos anticuerpos, unos organoespecíficos y otros no específicos. Los anticuerpos no organoespecíficos se han descrito en proporción distinta, los más importantes son:

a) Anticuerpos antimitocondriales que son de fundamental importancia en el diagnóstico de la cirrosis biliar primaria y que se los encuentra en dicha enfermedad en casi 100 % de los casos en títulos elevados. En la hepatitis crónica activa se los ha encontrado en 25 a 30 %, aproximadamente. Doniach y col.⁽¹³⁻¹⁴⁾ describen dos tipos de anticuerpos antimitocondriales, M_2 y M_1 , que se diferencian por su afinidad preferencial por las mitocondrias de los túbulos proximales y distales. En el hígado el M_2 es más abundante y se encuentra asociado a una lipoproteína de la membrana interna de las mitocondrias. El antígeno M_2 es, por lo tanto, bastante inaccesible y no puede poseer un efecto patogénico directo, sino que éste puede ser indirecto. La incidencia de dicho anticuerpo es abundante en la cirrosis biliar primaria y escasa en la hepatitis crónica.⁽¹⁵⁾ Es sumamente raro en individuos normales. Se lo encuentra en 3 % de los individuos que sufren de enfermedades del colágeno.

b) Anticuerpo antimúsculo liso. Se trata de sustancias bastante complejas, dado que es un anticuerpo contra seis compuestos distintos, que son la miosina, la actina, la actimiosina, la mero-micina pesada y liviana y la tropomiosina.⁽¹⁶⁾

Las células tienen un aparato contráctil muy importante, especialmente a nivel de los canales biliares, donde se han descrito gran cantidad de microfilamentos de actina y actomiosina.⁽¹⁷⁾ Estos anticuerpos al actuar en este nivel pueden ser responsables de numerosas alteraciones en el polo excretor de la célula. El anticuerpo antimeromicina pesada, por ejemplo, reacciona contra las células epiteliales de los conductos biliares ubicados en el tracto portal y contra las ubicadas en la región basal de las criptas intestinales.

c) Anticuerpos antinúcleo se los encuentra en gran cantidad en las enfermedades del colágeno y un alto porcentaje en las enfermedades crónicas del hígado. Son muy específicos y su valor patogénico es desconocido.

d) Anticuerpos antirreticulinas. Últimamente se han descrito anticuerpos contra las fibras de reticulina. Sin embargo, estos anticuerpos no son de especie específicos, dado que se ha visto reaccionar anticuerpos obtenidos en el conejo con células humanas o de porcino. Se ha demostrado que estos anticuerpos juegan un papel muy importante en la enfermedad celíaca humana y en la dermatitis herpetiforme.⁽¹⁸⁾

Anticuerpos específicos hepáticos

Los primeros en obtener anticuerpos organoespecíficos contra la célula hepática fueron Asherson y Dumond,⁽¹⁹⁾ quienes obtuvieron estos anticuerpos en conejos por inmunización con microsomas hepáticos de ratas. A posteriori se

demostró que éstos no eran totalmente organo-específicos, y no se obtuvieron buenos resultados experimentales con los mismos.

Los primeros antígenos organoespecíficos contra el tejido hepático fueron obtenidos por Meyer zum Büschenfelde,⁽²⁰⁾ que los aisló de los homogeneizados de hígados humanos. En la columna cromatográfica se encontraron tres picos de los cuales solamente el primero contenía antígenos específicos contra el hígado. Aproximadamente 40 % de este primer pico está compuesto por otras proteínas plasmáticas no específicas. El fraccionamiento de este pico dio lugar a la separación de dos proteínas denominadas LP₁ y LP₂. La LP₁ ha sido caracterizada como proteína macromolecular de baja densidad. Es una lipoproteína ubicada a nivel de la membrana. La LP₂ está localizada en el citoplasma, es de mayor volumen que la anterior y su peso es aproximadamente 190.000 d. Es estable y resistente al calor, requiriendo temperaturas de 90° para su total destrucción, mientras que la LP₁ es más inestable, y después de 6 horas se destruye. Hopf y col.⁽²¹⁾ han demostrado que la LP₁ es organoespecífica, pero no especie específica, y está ubicada a nivel de la superficie de los hepatocitos. Estos investigadores tuvieron éxito en producir una hepatitis crónica en conejos, inmunizándolos con dicha proteína en presencia del ayudante completo Freund. La producción de la típica lesión de la hepatitis crónica agresiva, que es la "piecemeal necrosis", requirió en estos casos, varios meses de inmunización.⁽²²⁾ Dos hechos importantes nos hacen pensar que la lipoproteína específica hepática o LSP juega un papel importante en la patogénesis de la injuria hepática. El primero es que la inyección de los conejos con dicho extracto, conteniendo LP₁ y LP₂ o también LP₂ solo, produce una típica inflamación hepática similar a la hepatitis crónica activa del humano. Los linfocitos en más de 90 % de los pacientes con hepatitis aguda o crónica activa, fuesen ellas HbsAg positivas o negativas, eran citotóxicos contra los hepatocitos aislados del conejo. La toxicidad puede ser bloqueada por la adición de extracto crudo de la lipoproteína específica o por el anticuerpo anti LSP.

Tage Jensen y col.⁽²³⁾ estudiaron el suero de 361 pacientes con varias enfermedades hepáticas. El anticuerpo antimembrana (LMA) se encontró en 27 de 72 pacientes con hepatitis crónica activa y antígeno negativo y en 17 de 23 pacientes cirróticos no alcohólicos con antígeno negativo. Solamente 2 pacientes con hepatitis crónica activa tenían anticuerpo antimembrana y eran HbsAg positivo. Ellos encontraron el anticuerpo antimembrana en 16 % de los pacientes con hepatitis aguda, antígeno negativo y en 0 % de aquellos con antígeno positivo.

En la hepatitis crónica activa se lo encontró en 38 % de los antígenos negativos y sólo en 5 % de los antígenos positivos. En la hepatitis crónica persistente, en 11 % de los negativos y en 0 % de los positivos. En la cirrosis, en 61 % de los HbsAg negativos y nunca en los HbsAg positivos. Es interesante destacar que el sexo fe-

menino prevaleció en aquellos pacientes con antígeno antimembrana, siendo éstos también de mayor edad, mientras que, por el contrario, en los que tenían antígeno positivo y anticuerpo antimembrana negativo predominó el sexo masculino, siendo éstos de menor edad. Hubo una mayor proporción de anticuerpos antinúcleos y antimúsculo liso en aquellos pacientes con anticuerpo antimembrana. Los autores creen que mediante el dosaje de anticuerpos antimembranas uno puede diferenciar dos tipos de enfermedad crónica activa del hígado, una con antígeno positivo, o sea en donde las afecciones están iniciadas por el virus, y otra con antígeno negativo, en el cual el mecanismo antigénico que lo inicia no es bien conocido, incluso puede ser otro tipo de virus distinto de la hepatitis B. Los autores creen que los anticuerpos antimembrana son de mucho valor para identificar una enfermedad crónica activa del hígado.

Sin embargo, los estudios efectuados por D. Jensen y col.⁽²⁴⁾ son un poco distintos a los de Tage Jensen y col. Ellos han obtenido una lipoproteína de alto valor específico y emplean el radioinmunoensayo. Estos autores demuestran que los anticuerpos contra la membrana lipoproteica del hepatocito en cooperación con linfocitos citotóxicos son los que juegan un importante papel en el daño hepático observado en la hepatitis crónica activa. Estos autores pudieron demostrar, en pacientes con hepatitis crónica activa, que los linfocitos tienen una acción citotóxica directa contra los hepatocitos de conejos inmunizados con lipoproteínas específicas de membrana. Asimismo demostraron, en la hepatitis aguda viral, la existencia de anticuerpos antilipoproteína contra la lipoproteína específica de la membrana en 20 de 21 pacientes, o sea en 95 %. Cuando se efectuó el estudio en las dos primeras semanas de comenzada la enfermedad, los títulos alcanzaron cifras de 1 en 3.400, con un término medio de 1 en 449. Los títulos de anticuerpo antimembrana obtenidos en pacientes con antígeno positivo no fueron distintos de aquellos obtenidos en pacientes con antígeno negativo. Se observó que dichos títulos disminuían en el transcurso de la enfermedad y se hacían negativos en la mayoría de los pacientes después de la 12ª semana.

En 5 pacientes que tuvieron un curso prolongado, los títulos de anticuerpos antimembrana permanecieron elevados durante más de 3 semanas. Dos pacientes con HbsAg positivo curaron el 4º mes y los títulos bajaron de 1/300 a 1/50 y de 1/600 a 1/120, respectivamente. Un paciente con antígeno positivo mostró un progreso hacia la hepatitis crónica persistente en un lapso de más de 8 meses, bajando el título anticuerpo de 1/3.200 a 1/250. Un cuarto paciente, que era HbsAg negativo, falleció luego de 4 meses por una hepatitis subaguda, teniendo siempre un anticuerpo elevado con títulos de 1/942. El quinto paciente progresó hacia una hepatitis crónica activa tanto clínica, bioquímica como histológicamente después de 5½ meses. El título de anticuerpos permaneció elevado con 1/1.100.

En la hepatitis crónica activa se encontraron anticuerpos antimembrana en 29 de 30 pacientes, o sea en 97 % de los casos que no habían recibido ningún tratamiento inmunosupresor, los títulos oscilaron entre 1/450 a 1/4.000, con un promedio de 1/383. Quince de los pacientes eran HbsAg negativos y 14 eran HbsAg positivos. Los casos con antígeno negativo en su mayoría eran mujeres y tenían un título mayor de aspartato amino transferasa. También se observó en éstos una mayor frecuencia de anticuerpos antinúcleo y antimúsculo liso. Los títulos de anticuerpos antimembranas en este grupo de hepatitis crónica activa fueron mayores (1/458), que en aquellos HbsAg positivos (1/317). Pero no existía una diferencia estadísticamente significativa. No hubo diferencias en los títulos de anticuerpos antimembranas en los casos de hepatitis crónica activa y en los de comienzo de la hepatitis aguda (1/449). En la hepatitis crónica persistente, 58,8 % de los pacientes tenían anticuerpos antilipoproteína de membrana en un rango de 1/40 a 1/1.400, títulos inferior a los observados en la hepatitis aguda y en la crónica activa. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los títulos de anticuerpos antimembranas en los casos con HbsAg positivos y negativos. Tampoco se observó una diferencia en el sexo y edad con respecto a los niveles de transaminasas, IgG o bilirrubina.

En la hepatitis crónica activa se observó una correlación entre el daño histológico y las alteraciones bioquímicas con el título de anticuerpo antimembrana. A mayor título de anticuerpo, mayor lesión. En los mismos casos no se observó ninguna relación entre los títulos de los anticuerpos no específicos, tales como los antinúcleo y antimúsculo liso con el daño histológico o biológico. En la hepatitis aguda no hubo correlación entre el título de anticuerpos antimembrana y la lesión histológica humoral.

Existe una cierta contradicción entre estos resultados y los publicados por Tage Jensen y col. Esto se debe, especialmente, al método usado. Los primeros emplearon el radioinmunoensayo, mientras que los segundos la inmunofluorescencia; el primero es mucho más sensible. Si tenemos en cuenta aquellos casos que con el radioinmunoensayo tienen un título superior a 1/750, prácticamente los resultados coinciden y no se observa hepatitis crónica activa con anticuerpos antimembrana y HbsAg positivo. El momento en que fueron estudiadas las hepatitis agudas son asimismo distintos, y para tener títulos elevados es importante determinarlos en su comienzo.

En el estudio de Tage Jensen y Meyer zum Büschenfelde⁽²³⁾ se incluyen hepatitis crónicas activas tratadas y no tratadas, mientras que en el trabajo de D. Jensen⁽²⁴⁾ sólo se estudiaron aquellos sin terapéutica.

No hay una evidencia directa acerca de la naturaleza de las inmunoglobulinas detectadas en la superficie de los hepatocitos en la hepatitis crónica activa. Hopf⁽²⁵⁾ ha demostrado una muestra diferente, según se trata de pacientes HbsAg negativos o positivos. En los primeros, la inmunofluorescencia revela un "pattern" lineal, similar

al que se produce con los anticuerpos específicos antimembranosos. En los segundos, el "pattern" es granular y se debería a agregados de IgG fijados por los receptores Fc unidos a C₃.⁽²⁵⁾

La incubación de hepatocitos de conejos con suero de pacientes con hepatitis crónica activa, determina la transformación tóxica de los linfocitos periféricos de personas normales. Sin embargo, esta acción citotóxica no estaba presente si los hepatocitos de conejos eran incubados en sueros de personas normales. Este anticuerpo dependiente de la citotoxicidad celular estaba presente en los sueros de hepatitis crónicas activas antígeno positivo o negativo. En ambas situaciones era bloqueado cuando se agregaba la lipoproteína específica de membrana.

Alberti y col.⁽²⁶⁾ demostraron en eritrocitos unidos a HbsAg y marcados con cromo 51 que los linfocitos T de pacientes con hepatitis aguda del tipo B son capaces de lisar dichas células objetivando de esta manera un efecto citotóxico potencial de las células T.

Complejos inmunológicos que contienen el antígeno de superficie y su anticuerpo han sido demostrados en el suero de muchos pacientes con hepatitis crónicas y pueden contribuir en parte a las lesiones hepáticas y extrahepáticas que caracterizan a dicha enfermedad.⁽²⁷⁾

Cochrane y col.⁽²⁸⁾ demostraron que un mecanismo celular T no dependiente está involucrado en la acción citotóxica contra los hepatocitos de conejo en la hepatitis viral aguda y que en este sistema la lipoproteína específica de membrana juega un papel importante. Eddleston y Williams⁽²⁹⁾ han sugerido que la presencia de un nuevo antígeno, tal como el HbsAg, en la superficie de las células, genera células T helper (ayudantes), capaces de estimular la producción de anticuerpos por células B.

En los casos de hepatitis aguda, cuando falla el mecanismo de limpieza y destrucción del virus, la continua exposición ante el antígeno de superficie a nivel de los hepatocitos da lugar a la persistente producción de anticuerpos contra la membrana lipoproteica específica. De esta manera, luego de un período de semanas o meses, se producirán los típicos cuadros histológicos de hepatitis crónica activa, con las correspondientes "piecemeal" necrosis.

La estrecha asociación observada entre el título de anticuerpo y el grado de la necrosis en pacientes con hepatitis crónica activa y antígeno positivo asienta en el concepto que en estos casos la persistente actividad de los linfocitos T contra la infección viral es el estímulo para la producción continua de anticuerpos. Algunos de los pacientes con antígeno negativo y hepatitis crónica activa podrían tener la persistencia de un virus no A no B. La alta incidencia del HLA-B8, la gran frecuencia de anticuerpos y el alto nivel de inmunoglobulinas observados en estos grupos de pacientes hacen pensar en un defecto en la supresión de la producción de anticuerpos.

Se puede concluir que si bien el defecto básico en las hepatitis crónicas con antígeno posi-

tivo puede ser totalmente distinto a los con HbsAg negativo, el hecho de que en ambos tipos de hepatitis los títulos de anticuerpos anti-membrana se relacionan estrechamente con el grado de "piecemeal" necrosis, que es el marcador histológico típico de la lesión hepática, sugiere que el camino final de la necrosis celular es similar en ambos grupos de pacientes. El mecanismo último es la formación de anticuerpos contra la proteína específica de membrana.

Hopf⁽³⁰⁾ demostró la existencia de anticuerpos anti-membrana específicos en el suero de pacientes que reaccionaban contra los cultivos de los hepatocitos de conejos, pero estos anticuerpos no se encontraban en aquellos pacientes que tenían una hepatitis crónica activa con antígeno positivo.

Hüttenroth, Arnold, Hopf y Meyer zum Büschenfelde⁽³¹⁾ estudiaron los inmunocomplejos circulantes en pacientes con hepatitis agudas y crónicas, periarteritis nodosa y en portadores sanos, con la técnica del test de las células de Ray. Estos complejos están compuestos por inmunoglobulinas G y C₃. Los inmunocomplejos fueron positivos en 5 de 7 hepatitis agudas HbsAg negativas y en 6 de 11 HbsAg positivas. En las hepatitis crónicas activas se los encontró en 42 de 43 casos con antígeno de superficie positivo y solamente en uno de 27 con antígeno negativo. En 10 portadores sanos no se halló ninguno de estos inmunocomplejos circulantes. De los 8 pacientes con periarteritis nodosa, 5 eran HbsAg positivos y los 3 restantes negativos. Solamente 3 de los HbsAg positivos mostraron inmunocomplejos.

Los autores creen que estos inmunocomplejos no tienen ningún rol patogénico en la etiología y fisiopatología de la hepatitis aguda o crónica dado que los títulos de los mismos no se correlacionan en absoluto con el grado de lesión de la hepatitis. Las alteraciones de los linfocitos juegan un papel muy importante en la producción de necrosis celulares. Cochrane y col.⁽²⁸⁾ han demostrado, tanto en las hepatitis aguda como en las crónicas, que los linfocitos B están provistos de un gran efecto citotóxico y que esta reacción aparece mediada por células con receptores Fc, constituyendo las células de "Killer" o células K. La reacción puede ser bloqueada con la adición de pequeñas cantidades de la lipoproteína específica de membrana. Esto sugiere que la acción tóxica mediada por estas células es directamente contra este antígeno. Esta acción citotóxica se observa en 93 % de las hepatitis agudas, tanto HbsAg positivas como negativas, cuando el estudio se efectúa en las primeras semanas de comenzar la enfermedad. Luego de este período, dicha citotoxicidad es positiva en 90 % de los HbsAg positivos y sólo en 25 % de los negativos. Las hepatitis que evolucionaron hacia la cronicidad presentaron un efecto citotóxico prolongado. Este efecto de los linfocitos ha sido demostrado en las hepatitis crónicas activas no tratadas.

Probablemente las células B sean activadas por células T que han reaccionado con los componentes virales a nivel de la membrana del hepatocito. En este caso podemos buscar dos caminos para explicarnos la instalación de una

hepatitis crónica activa: 1) puede haber factores genéticos que impiden la inactivación de las células B, aun cuando el virus de la hepatitis haya desaparecido totalmente. Se ha visto que las hepatitis crónicas activas están ligadas a los antígenos de histocompatibilidad HLA B8 y HLA B12, en pacientes con HbsAg negativo, y 2) si el virus persiste, la destrucción de los hepatocitos infectados, por células T, estimularía continuamente a las células B, los que ejercen su efecto citotóxico. Estos fenómenos de citotoxicidad celular mediado por anticuerpos, juega un papel importante en la necrosis celular y en la instauración de las hepatitis crónicas activas.

Dudley⁽³²⁾ en 1972 aventuró la hipótesis acerca de la importancia que tienen los linfocitos T en este tipo de lesión. Como se sabe, el virus de la hepatitis está constituido por la partícula de Dane que tiene un diámetro de 42 mm. Esta partícula consta de una cubierta y de un corpúsculo central de 27 mm. Este autor demostró que una vez que el agente infeccioso ha penetrado en el organismo, invade las células hepáticas, donde prolifera una mayor cantidad de partículas infecciosas. Al salir de las células no produce la necrosis, sino que dichas partículas se fijan a la membrana celular. Los otros antígenos no fijados se transforman en antígenos circulantes extraños y son reconocidos por los linfocitos T. Inmunocomponentes, los que entonces proliferan hasta producir un número considerable de linfocitos sensibilizados. Estos linfocitos reaccionan con los antígenos ubicados a nivel de la membrana. Esta reacción entre los antígenos ubicados en la superficie y los linfocitos T da lugar a la producción de factores de transferencia, factores de transformación, factores citotóxicos así como también al factor de inhibición de la migración macrofágica. El resultado de todas estas acciones, es la destrucción del agente infeccioso y la necrosis de la célula hepática.

El curso clínico de la hepatitis en los casos de sistemas inmunológicos competentes va a depender del número de células infectadas, de la virulencia y de la dosis del agente infeccioso. Cuando todas las células hepáticas están comprometidas, se produce la hepatitis aguda fulminante; en cambio, si el daño es menor, la resultante es la típica hepatitis aguda, y cuando el daño es muy escaso, se estará en presencia de una hepatitis aguda subclínica. En todos estos casos el agente infeccioso puede ser eliminado, dado que el huésped tiene un sistema inmunológico normal. El curso clínico puede ser la muerte, como sucede en la mayoría de las hepatitis fulminantes, o la recuperación total del paciente en los otros casos. En algunos casos de infección con respuesta inmunológica deficiente, se puede observar que existe una proliferación del HbsAg, sin evidencia de daño hepático, y en estas ocasiones se trata de portadores sanos.

Cuando la función de los linfocitos T es cualitativamente imperfecta, ya sea porque no hay una producción normal de linfocitos sensibilizados, o porque ellos no producen los factores solubles que determinan la destrucción del virus,

se producen algunas respuestas inmunológicas con destrucción y eliminación del virus en algunas células, pero en otras no. El virus permanece indefinidamente dando lugar a la producción de antígenos hepáticos específicos los que, a su vez, van determinando la destrucción parcelar de células hepáticas, dando lugar a la producción de hepatitis crónicas, las que según el grado de gravedad de la lesión serán hepatitis crónicas persistentes o activas.

Novogrodsky y col.⁽³³⁾ han demostrado la existencia en la membrana de los hepatocitos de conejos de una proteína, la cual al reaccionar contra los linfocitos periféricos en los que se ha producido la extracción del ácido cítrico determina su transformación blástica o los convierte en citotóxicos. Este efecto depende de la dosis. Es mayor para obtener una transformación blástica. El efecto citotóxico es bloqueado por la acción de la proteína acialo-orosomucosa y no por la orosomucosa. Ello se debe a que la acialo-orosomucosa ocupa los lugares de la membrana, en donde se fijan los linfocitos desacialisados.

Es muy interesante al respecto el hecho de que un virus como el de la influenza produce una neuramidasa, la que destruye el ácido cítrico de los linfocitos y los transforma potencialmente en citotóxicos. Por otro lado, existen numerosos virus en la patología humana, aparte del de la influenza, que producen una neuramidasa. Novogrodsky y Ashwell⁽³³⁾ aventuran la teoría de que una proteína de membrana normal al ponerse en contacto con linfocitos alterados por virus que los desacialisán, los transforma en citotóxicos e induce una injuria celular. Esto puede ser uno de los mecanismos más importantes de la lesión celular en las hepatitis.⁽³⁴⁾

Se ha demostrado la acción tóxica de endotoxinas bacterianas liberadas a nivel del intestino. Normalmente se ha observado, en enfermos que son sometidos a una operación abdominal, que la vena porta transporta una cierta cantidad de endotoxinas, las que en un hígado normal se destruyen totalmente.⁽³⁵⁾

Cuando existe alguna alteración hepática, como se observa por ejemplo en el hígado de los alcohólicos o en la esteatosis hepática, donde la función de las células de Kupffer está disminuida, estas endotoxinas pueden llegar a causar graves problemas hepáticos.

Broitman y col.⁽³⁶⁾ han demostrado que son las endotoxinas y no las bacterias las que causan la fibrosis y la cirrosis en las ratas con deficiencia en colina. La acción de las endotoxinas es muy importante en la necrosis y el daño celular producidos en el hígado por el tetracloruro de carbono. En ratas a las que se administró previamente polimixina B, que es el único antibiótico que tiene una acción antiendotoxina, y luego son sometidas a la acción del tetracloruro de carbono, no se observa ningún daño o éste es pequeño. Inyectando a estos animales gentamicina, que tiene el mismo poder bactericida que la polimixina B, pero no tiene ninguna acción contra la endotoxina, las ratas intoxicadas con tetracloruro de carbono presentan los mismos efectos que aquellas que no han recibido ningún antibiótico. De esto se concluye que la acción de las bacterias no depende de su presencia, sino de sus endotoxinas.

Algunos de los fenómenos extrahepáticos, observados en la insuficiencia hepática grave, son debidos a la acción de estas endotoxinas. Aquí debemos citar al denominado síndrome hepatorenal o insuficiencia renal hemodinámica de la grave insuficiencia hepática; a la coagulación intravascular diseminada, o también, como se ha demostrado últimamente, a algunos de los problemas cardíacos que estos enfermos presentan.

El rol exacto que estas endotoxinas pueden jugar en la producción de necrosis en las hepatitis agudas, o en la enfermedad crónica activa del hígado no está determinado. Tampoco se sabe hasta el momento si tienen una acción directa sobre los linfocitos o determinan la formación de antígenos de membrana. Probablemente estas endotoxinas puedan desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la lesión hepática una vez establecidas.

BIBLIOGRAFIA

- Nowoslawski, A.; Krawizynski, K.; Brzoski, W. J.; Madalinski, K.: "Tissue localization of Australia antigen immune complexes in acute and chronic hepatitis and liver cirrhosis". *Am. J. Pathol.*, 68:31-56, 1972.
- Blumberg, B. S.; Sutnick, A. I.; London, W. T.: "Australia antigen as a hepatitis virus. Variation in host response". *Am. J. Med.*, 48:1-8, 1970.
- Lee, W. M.; Reed, W. D.; Mitchell, C. G., et al.: "Cellular and humoral immunity to hepatitis B surface antigen in active chronic hepatitis". *Br. Med. J.*, 1:705-708, 1975.
- Gudat, F.; Bianchi, L.; Sonnabend, W.; Thiel, G.; Aenishaenslin, W.; Stadler, G. A.: "Pattern of core and surface expression in liver tissue reflects state of specific immune response in hepatitis B". *Lab. Invest.*, 32:1-9, 1975.
- Huang, S. N.: "Hepatitis associated antigen hepatitis. An electron microscopic study of virus-like particles in liver cells". *Am. J. Pathol.*, 64:483-500, 1971.
- Gerber, M. A.; Schaffner, F.; Paronetto, F.: "Immunoelectron microscopy of hepatitis B antigen in liver". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 140:1334-1339, 1972.
- Popper, H.; Schaffner, F.: "Chronic Hepatitis: Taxonomic, Etiologic, and Therapeutic Problems". En "Liver Diseases", H. Popper y F. Schaffner, Grune & Stratton 1976, Nueva York, pág. 531.
- Meyer zum Büschenfelde, K. H.; Knolle, J.; Berger, J.: "Celluläre Immunreaktionen gegenüber homologen Leberspezifischen Antigenen (HLP) bei chronischen Leberentzündungen". *Klin. Wochenschr.*, 52:246-248, 1974.
- Schaffner, F.; Popper, H.: "Capillarization of hepatic sinusoids in man". *Gastroenterology*, 44:239-242, 1963.
- Memorandum: "Viral hepatitis and tests for the Australia (hepatitis-associated) antigen and antibody". *Bull. WHO*, 42:957-992, 1970.
- Popper, H.; Mecker, K. (eds.): "Collagen Metabolism in the Liver". New York, Intercontinental Medical Book Corp. 1975, p. 249.
- Rojkind, M.; Kershenovich, D.: "Hepatic Fibrosis". En "Liver Diseases", de H. Popper y F. Schaffner, Grune & Stratton 1976, Nueva York, pág. 294.
- Berg, P. A.; Roitt, G. M.; Doniach, D.; Horne, R. W.: "Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. III. Characterisation of the inner membrane (F1) antigen". *Clin. Exp. Immunol.*, 4:511-525, 1969.
- Doniach, D.; Walker, G.: "Immunopathology of liver disease". En "Liver Diseases", de H. Popper y F. Schaffner, Grune & Stratton 1972, Nueva York, pág. 381.
- Sherlock, S.: "Immunology of liver disease". *Am. J. Med.*, 49:693-706, 1970.
- Trenchev, P.; Sneyd, P.; Holborow, E. J.: "Immunofluorescent tracing of smooth muscle contractile proteins antigens in tissues other than smooth muscle". *Clin. Exp. Immunol.*, 16:125-136, 1974.
- Ishikawa, H.; Bischoff, K.; Holtzer, H.: "Formation of arrowhead complexes with heavy meromyosin in a variety of cell types". *J. Cell. Biol.*, 43:312-328.
- Seah, P. P.; Fry, L.; Hoffbrand, A. V.; Holborow, E. J.: "Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and adult coeliac disease". *Lancet*, 1:834-836, 1971.
- Asherson, G. L.; Dummond, D. C.: "Characterisation of auto-antibody produced in the rabbit by the injection of rat liver". *Br. J. Exp. Pathol.*, 43:12-20, 1962.
- Meyer zum Büschenfelde, K. H.: "Untersuchungen über die immunobiologische Bedeutung löslichen Leberproteins". *Z. Ges. Exp. Med.*, 148:131-163, 1968.
- Hopf, U.; Meyer zum Büschenfelde, K. H.; Freudenberg, J.: "Liver specific antigens of different species. II. Localisation of a membrane antigen at cell surface of isolated hepatocytes". *Clin. Exp. Immunol.*, 16:117-123, 1974.
- Meyer zum Büschenfelde, K. H.; Kössling, F. K.; Miescher, P. A.: "Experimental chronic active hepatitis in rabbits following immunisation with human liver proteins". *Clin. Exp. Immunol.*, 11:99-108, 1972.
- Tage-Jensen, U.; Arnold, W.; Dietrichson, O., et al.: "Liver-cell-membrane autoantibody specific for inflammatory liver diseases". *Br. Med. J.*, 1:206-208, 1977.
- Jensen, D.; McFarlane, J.; Portmann, B.; Eddleston, A.; Williams, R.: "Detection of antibodies directed against a liver-specific membrane lipoprotein in patients with acute and chronic active hepatitis". *New Engl. J. Med.*, 299:1-7, 1978.
- Hopf, U.; Meyer zum Büschenfelde, K. H.; Arnold, W.: "Detection of a liver-membrane autoantibody in HbsAg-negative chronic active hepatitis". *New Engl. J. Med.*, 294:578-582, 1976.
- Alberti, A.; Realdi, G.; Bortolotti, F., et al.: "T lymphocyte cytotoxicity to HbsAg-coated target cells in hepatitis B virus infection". *Gut* (en prensa).
- Almeida, J. D.; Waterson, A. P.: "Immune complexes in hepatitis". *Lancet*, 2:983-986, 1969.
- Cochrane, A. M. G.; Moussouris, A.; Smith, A., et al.: "Auto-immune reaction to a liver specific membrane antigen during acute viral hepatitis". *Gut*, 17:714-718, 1976.
- Eddleston, A. L.; Williams, R.: "Inadequate antibody response to HbsAg or suppressor T-cell defect in development of active chronic hepatitis". *Lancet*, 2:1543-1545, 1974.
- Hopf, U.; Meyer zum Büschenfelde, K. H.: "Diagnostik der autoimmunen chronisch-aktiven Hepatitis - eine vereinfachte Methode zum Nachweis von Lebermembranauto-antikörpern (LMA)". *Zeit. Gastroent.*, 16:261-265, 1978.
- Hütteroth, T. H.; Arnold, W.; Hopf, U.; Meyer zum Büschenfelde, K. H.: "Zirkulierende Immunkomplexe bei akuter Virushepatitis, chronisch-aktiver Hepatitis und Periarthritis nodosa". *Zeit. Gastroent.*, 16:395-403, 1978.
- Dudley, F. J.; Fox, R. A.; Sherlock, S.: "Cellular Immunity and Hepatitis-associated", Australia Antigen Liver Disease". *Lancet*, 1:723-734, 1972.
- Novogrodsky, A.; Ashwell, G.: "Lymphocyte mitogenesis induced by a mammalian liver protein that specifically binds desialylated glycoprotein". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74:676-678, 1977.
- Vierling, J. M.; Steer, C. J.; Hickman, J. W.; James, S. P.; Jones, A.: "Cell-mediated cytotoxicity of desialylated human lymphocytes induced by a mitogenic mammalian liver protein". *Gastroenterology*, 75:456-461, 1978.
- Nolan, J. P.; Leibowitz, A. I.: "Endotoxin and the liver. III. Modification of acute carbon tetrachloride injury by polymyxin B-an endotoxin". *Gastroenterology*, 75:445-449, 1978.
- Broitman, S. A.; Gottlieb, L. S.; Zamcheck, N.: "Influence of neomycin and ingested endotoxin in the pathogenesis of choline deficiency cirrhosis in the adult rat". *J. Exp. Med.*, 119:633-641, 1964.