

# HEPATITIS CRONICAS E INMUNIDAD (\*)

Prof. Rafael Alcalá Santaella,  
Catedrático de Patología Médica.  
Jefe Servicio Aparato Digestivo. C.S.F.F.  
Madrid

## Clasificación y nomenclatura.

Si indudable, aunque discutible en su cuantía, parece la influencia que las reacciones inmunitarias juegan en las hepatitis agudas, lo que ningún clínico duda hoy en día es la gran importancia que dichos fenómenos inmunitarios tienen en el problema de la persistencia de las hepatitis. SUMMERSKILL, ha emitido el concepto de enfermedad crónica del hígado activa, que denomina con las iniciales C. A. L. D. (*chronic active, liver, disease*). Este concepto de que existe una serie de hepatopatías crónicas, con actividad lesional progresiva, o casi estacionaria, pensamos que es un concepto fructífero desde el punto de vista conceptual, aunque desde el punto de vista clínico preferimos, tal como hemos discutido en extenso en un trabajo reciente, la clasificación de los hepatólogos europeos, reunidos recientemente en Zurich [DEGROOTE y colaboradores], que es la que con algunas modificaciones adoptamos en nuestro Servicio.

Más adelante discutiremos las características de cada una de las formas de la hepatopatía crónica, pero lo que es indudable y queremos subrayar aquí, es que uno de los factores de persistencia que mayor importancia tienen es, sin duda alguna, el problema inmunitario.

La cuestión de la influencia inmunitaria en las hepatopatías crónicas, no es sólo importante desde el punto de vista conceptual, sino que es problema de gran trascendencia en la práctica clínica, puesto que las hepatitis no pueden considerarse como un problema trivial. Ciertamente, muchas de ellas curan incluso con muy poca terapéutica, pero no son raras, desgraciadamente, ni mucho menos, aquellas que llevan una evolución distinta de la curación. Cuantitativamente, no es ni mucho menos despreciable la evolución desfavorable, y así, BUHLMAN, opina que nada menos que del 15 al 30 por 100 de las hepatitis pueden encronizarse. WILDHIRT y su grupo, afirman que el 14 por 100 de las hepatitis crónicas se transforman en cirrosis, y que el 51 por 100 de las hepatitis crónicas persisten con actividad indefinidamente.

---

(\*) Conferencia pronunciada Seminario Médico. 24 mayo 1974.

Nosotros clasificamos las hepatopatías crónicas activas en el sentido de SUMMERSKILL, en cuatro estadios clínicos distintos. Es de hacer notar que estos estadios son, en muchas ocasiones intercambiables, y, además de ello, en otras muchas ocasiones, no existe delimitación clara entre uno y otro de los cuadros, y, por consiguiente, cabe la posibilidad de que un mismo proceso que participa de caracteres intermedios entre dos cuadros clínicos puede ser incluido dentro del mismo por dos observadores distintos en dos estadios diferentes.

Siendo todo ello cierto, juzgamos que, para profundizar en los problemas que plantean las hepatitis crónicas, es necesario adoptar una terminología aun con todas las limitaciones a que hubiere lugar. Nosotros aceptamos los siguientes tipos de hepatopatías crónicas:

- a) Hepatitis crónica persistente.
- b) Hepatitis crónica agresiva.

La hepatitis crónica agresiva la subdividimos a su vez en dos grupos: hepatitis crónica agresiva tipo A y hepatitis crónica agresiva tipo B, según la gravedad anatomopatológica y de fenómenos acompañantes sobre los que recaeremos en su momento. Las cirrosis constituidas las dividimos a su vez en dos grandes grupos: cirrosis constituidas clínicamente compensadas y cirrosis constituidas clínicamente descompensadas. Esta última descompensación puede ser con predominio de descompensación hidroiónica, con predominio de descompensación icterica o con predominio de descompensación hepatocelular, o bien disfunción global hidroiónica hepatocelular y/o icterica. Más que describir pormenorizadamente cada uno de estos conceptos en este momento, preferimos incidir sobre ellos en los momentos en que describamos las influencias inmunitarias en cada uno de estos cuadros.

Otro aspecto de clasificación en el que hemos de insistir es el hecho de que no juzgamos lo mismo una hepatitis crónica persistente que una hepatitis aguda prolongada. En este último caso, se trata de una hepatitis aguda que se prolonga en el tiempo más allá de los cuatro o seis meses que se da de plazo para la curación, mientras que en el caso de la hepatitis crónica persistente se trata de una hepatitis aguda cuya fase aguda se ha curado, pero en la que persiste alguna sintomatología y/o algún hallazgo anatomopatológico o analítico aislado.

Por otra parte, tendríamos que discutir dónde se incluyen aquellos casos de «portadores sanos de hepatitis», en los cuales no queda absolutamente ningún rasgo clínico, ni en ocasiones anatomopatológico ni analítico, y que, sin embargo, continúan con antígeno Australia positividad. Esta situación de portadores sanos se ha demostrado en ocasiones que dura hasta veinte años, como en 1969 publicaron ZUKERMAN y TAYLOR. Ya vimos, anteriormente, que estos mismos autores afirman que esta situación estudiada con microscopia electrónica demuestra una situación simbiótica entre el antígeno Australia y el huésped en que está situado, sin producción de anticuerpos por parte de éste, pero, evidentemente, con capacidad infestante para otras personas.

Lo que no cabe duda es que, la hepatitis infecciosa tipo A, tiene menor tendencia a producir portadores sanos que la hepatitis tipo B. Por otra parte, también se sabe, por los estudios de BARKER y MURRAY, en 1971, que parece demostrado que la situación de «portador sano persistente», es más frecuente en las formas de hepatitis sérica subaguda o mejor dicho subclínica, y de poca intensidad, que en las formas con cuadro agudo clásico.

Se ha dicho que no sólo el grado de la infección puede ser importante en el pase de los pacientes a esta situación, sino también el sexo, y así, los estudios de HAWKES, en 1970; de LOUS y colaboradores en 1970, y de COSSARD y colaboradores, en 1970, parecen llevar a la conclusión de que en los varones la hepatitis aguda presenta con más frecuencia antígeno Australia positividad que en las mujeres. Estudios más recientes, de MOSLEY, en 1972, parecen llevar a la misma conclusión; aunque otros autores, como LOMDOM y colaboradores, no admiten esta diferencia entre los dos sexos.

Sea de ello lo que fuere, el hecho es que hay casos de indudable persistencia de antígeno Australia positividad en sujetos que, por todos los demás signos, pueden considerarse sanos. Recientemente, parece admitirse que este hecho sería debido a una pérdida total o cuando menos parcial de la tolerancia inmunológica a este antígeno. La explicación es totalmente convincente desde el punto de vista conceptual, pero que no ha podido ser demostrada. Otros factores que influyen en la facilidad de permanencia de antígeno Australia positividad, son menos claros y así, ZUCKERMAN, recientemente, ha podido demostrar que es mayor la persistencia de «portadores sanos» en muchos países tropicales, atribuyéndolos a cambios en la respuesta inmunológica, y, así mismo, se sabe que la persistencia de antígeno Australia positividad es mucho más frecuente en enfermos con respuesta inmunológica deficitaria, por ejemplo, leucemia linfocítica y lepra lepromatosa, y que, así mismo, la presencia de portadores sanos de antígeno Australia es más frecuente en enfermos en los cuales el mecanismo inmunológico ha sido afectado terapéuticamente. En nuestros estudios sobre antígeno Australia, hemos podido ver, tal como mostraremos en el capítulo correspondiente del Curso, que la administración de esteroides a las hepatopatías crónicas aumenta el tiempo de duración de antígeno Australia positividad en los pacientes.

Otra denominación sobre la que conviene hacer algunas aclaraciones es sobre el concepto de la llamada «hepatitis crónica activa». En principio, parecería un concepto superponible al de la llamada «enfermedad hepática crónica activa de Summerskill». Sin embargo, los conceptos no son exactamente superponibles. En esta última veíamos que se englobaban desde las hepatitis persistentes, hasta la cirrosis activa, mientras que la llamada «hepatitis crónica activa», siguiendo textualmente lo que indica MACKAY, en 1971, tendríamos que describirla como «una forma de enfermedad crónica del hígado que procede, coexiste y, finalmente, termina en una cirrosis macronodular». Este autor las separa claramente de la hepatitis persistente, y tanto por la definición antes indicada, como por las características que se señalan para este tipo de hepatitis de niveles elevados de gammaglobulina, presencia de «piecema necrosis», reacciones serológi-

cas autoinmunes, valores extremadamente altos de la gammaglobulina, etc..., parece superponerse con toda claridad al concepto de «hepatitis crónica agresiva de tipo B». Por consiguiente, todo cuanto en la literatura se refiere a la hepatitis crónica activa, será descrito, por nosotros, bajo la denominación de hepatitis crónica agresiva.

### Hepatitis crónica persistente e inmunidad

Hablamos de hepatitis crónica persistente en nuestro medio, cuando la enfermedad hepática llena una serie de criterios clínicos y anatomopatológicos. Para mayor claridad, hemos resumido en la *tabla 1* los criterios clínicos y anatomopatológicos que en nuestro Servicio es necesario llenar para hablar de hepatitis crónica persistente.

La clínica de estas hepatitis, consiste en la persistencia de algún síntoma o de algún análisis durante más de seis meses del principio de la fase aguda. En ocasiones, sin embargo, no existe sodio agudo clínico. Hay que distinguirla de las hepatitis prolongadas, y de los síndromes poshepatitis. Las primeras son aquellas en las cuales persisten todos los síntomas de la hepatitis en la fase aguda durante un tiempo superior a seis meses, y estas últimas son aquellas en que, según el criterio de SHERLOCK, aparece algún síntoma residual distinto de los existentes en la fase clínica aguda habitual.

---

## HEPATITIS PERSISTENTE

### CLÍNICA

Síntomas o analítica más de seis meses.

- A) Después de hepatitis aguda clínica.
- B) Sin episodio agudo clínico.

Es diferente de: Hepatitis prolongada.

Gilbert adquirido.

Síndrome poshepatitis.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Infiltrado inflamatorio crónico portal de células redondas.

Arquitectura conservada.

Poca o ninguna fibrosis.

Necrosis parcelar (P. M.) discreta o nula.

A veces, se añade anatomía patológica de hepatitis aguda.

---

*Tabla 1.—Criterios para clasificar una hepatitis como «crónica persistente».*

También hay que distinguir la hepatitis crónica persistente, de las hipercolelemias residuales de reacción indirecta, lo que habitualmente se llama «síndrome de Gilbert adquirido», del cual recientemente hemos hecho una revisión, y en el que hemos visto que ni a la microscopia óptica ni a la microscopia electrónica se apreciaban lesiones específicas de hepatitis apareciendo solamente unas alteraciones morfológicas sin conexión con el cuadro originario y presencia de megamitocondrias. En relación con la anatomía patológica, hay que subrayar la arquitectura que está conservada, que prácticamente no hay fibrosis, que la necrosis parcelar (piece-meal) es prácticamente inexistente, y que lo único que persiste es un infiltrado inflamatorio crónico portal de células redondas.

En este tipo de hepatitis persistente, no se han descrito en la literatura la existencia de probados factores inmunitarios. Algunos autores, recientemente, tratan de adscribirla a una determinada hipersensibilidad de tipo tardío, pero, sin embargo, esta opinión carece, a nuestro juicio, al menos por el momento, de fundamento sólido.

Por otra parte, la hepatitis crónica persistente tiene en nuestro medio, según hemos podido observar, una evolución muy favorable, en lo cual coincidimos con VIDO y colaboradores. A pesar de que estos autores, para hablar de hepatitis crónica persistente, exigen que en el curso por lo menos de dos años y al menos con tres biopsias, se pueda reconocer una actividad inflamatoria persistente. Si embargo, no han podido encontrar ninguna evolución progresiva con transformación cirrótica del parénquima. Afirmación parecida hace SECHAUB, aunque uno de sus enfermos evolucionó hacia la cirrosis. Sin embargo, de la lectura detallada de su protocolo cabe pensar que existiera previamente una afectación hepática en dicho paciente, que fue la causante de su evolución desfavorable.

Hay que tener presente, sin embargo, que a pesar de estas perspectivas favorables, es posible tras una evolución de varios años, su transformación en una hepatitis agresiva.

### **Hepatitis crónica agresiva**

Aspecto totalmente distinto, tanto clínica como inmunológicamente, presentan las hepatitis crónicas agresivas. Al estudiar las relaciones entre estas afecciones y la inmunidad, no se puede hablar unitariamente de todas las hepatitis crónicas agresivas como una sola entidad, sino que es necesario tener presente que, dentro del concepto de hepatitis crónica agresiva, caben varios grupos. En nuestro medio, hablamos de hepatitis crónica agresiva cuando una hepatitis crónica tiene una serie de criterios clínicos y anatomopatológicos. Desde el punto de vista clínico, prácticamente pueden servirnos los mismos criterios que indicábamos en la hepatitis crónica persistente, pero los síntomas o análisis positivos residuales son mucho más intensos y numerosos y el conjunto de diversos síntomas y análisis pueden llevar, como veremos más adelante, a la clasificación de la hepatitis crónica agresiva en una serie de tipos evolutivos especiales.

En lo que respecta a la clínica, es interesante señalar, como indican recientemente DUBOIS y colaboradores, que en los niños la hepatitis crónica persistente es, a veces, indistinguible de la hepatitis crónica agresiva.

Desde el punto de vista anatomopatológico, nosotros valoramos, para hablar de hepatitis crónica agresiva, la naturaleza de los infiltrados, la cuantía de las necrosis, la situación de la arquitectura y las características de la fibrosis. Desde el punto de vista de los infiltrados, éstos tienen, como carácter más importante, el ser infiltrados en cuña, que se introducen entre los hepatocitos y que se acompañan de células plasmáticas. La necrosis es una necrosis fragmentaria difusa y marcada; la arquitectura está alterada, pero no hay imágenes marcadas de regeneración que permitan hablar de cirrosis, y la fibrosis presenta solamente aspectos intralobulillares.

En la *tabla II* mostramos los criterios que adoptamos para catalogar una hepatitis como agresiva. Es de notar que tal como indican los propios autores de la introducción del término de hepatitis crónica agresiva, no hay que considerarla como totalmente distinta de la hepatitis crónica persistente. No se trataría de dos enfermedades distintas, sino de dos procesos evolutivos diferentes. Quizá la diferencia vendría dada por el hecho de que en la hepatitis crónica persistente no hay situación inmunitaria sobreañadida, mientras que a la hepatitis crónica agresiva se suman fenómenos inmunitarios que matizan la evolución clínica, que la hacen progresiva y que empeoran el pronóstico

En este sentido hay que tener presente que la hepatitis crónica agresiva evoluciona con frecuencia hacia la cirrosis, y que en ella los fenómenos inmunológicos son bastante claramente perceptibles.

No debemos, sin embargo, aquí hablar de la hepatitis crónica agresiva como de una sola entidad clínica, sino que dentro del concepto de hepatitis crónica agresiva se agrupan en el momento actual una serie de entidades que antes se definían con varios nombres, y así, por ejemplo, dentro de él podemos distinguir lo que antes llamaban «hepatitis crónicas activas», «hepatitis lupoides», cirrosis juveniles disproteinémicas y hepatopatías hiperglobulinémicas monoclonales. Cuadros incluibles dentro de la denominación de hepatitis crónica persistente, han sido etiquetados en la literatura médica con los nombres más diversos. Así se ha hablado de «hepatitis crónica activa», «hepatitis tipo Kunkel», «hepatitis tipo Mackay», «hepatitis progresiva», «cirrosis activa juvenil», «hepatitis de células plasmáticas», «enfermedad hepática en mujeres jóvenes», «hepatitis con hiperglobulinemia», «necrosis hepática subaguda», «cirrosis criptogenética», «hepatitis crónica activa viral», «hepatitis lupoides», «hepatitis y cirrosis en mujeres con L. E. positivo», etc., etc.

## HEPATITIS CRONICA AGRESIVA

## CLÍNICA

Igual que la persistente, pero más intensa, con aparición de fenómenos inmunitarios. Si se suma fenómeno L. E. = Hepatitis lupoides.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

	Zurich	Popper	Clínica Mayo
<i>Infiltrados</i>	En cuña con células plasmáticas.	La necrosis no diferencia agudas de crónicas.	C.A.L.D.
<i>Necrosis</i>	P.M. marcada.	Divide en:	Engloba entre otras a la persistente, agresiva y cirrosis con actividad inflamatoria.
<i>Arquitectura</i>	Alterada. No hay regeneración.	Portal. Periportal. Parenquimatosa.	A. P. de inflamación con necrosis progresiva.
<i>Fibrosis</i>	Septos intralobulillares.		
<i>Formas</i>	A) Alteraciones moderadas.  B) Alteraciones intensas.		
	A veces, la A. P. es igual que en la C. B. P.		
	A veces, se suma A. P. de hepatitis aguda.		

Todas estas denominaciones pueden llevar a una gran confusión conceptual y terminológica. Sin embargo, pensamos que el problema queda bastante aclarado aceptando las directrices generales expuestas anteriormente al hablar del concepto actual de hepatitis crónica agresiva. Por ello, en la exposición de este apartado, juzgamos que es útil agrupar todas estas enfermedades en tres grandes grupos. El primero de ellos en el cual los síntomas anatomopatológicos, aunque presentes, no son excesivamente marcados, y los síntomas clínicos tampoco son excesivamente virulentos que correspondería a lo que DEGROOTE llamó «hepatitis crónica agresiva tipo A»; un segundo grupo (que podría en principio parangonarse con el tipo B de Degroote), en el cual los datos anatomopatológicos son bastante más intensos, y los datos clínicos son también importantes, y en el que como dato distintivo desde el punto de vista inmunológico incluimos la presencia de gammaglobulinas muy elevadas que nos llevaría a dividir este segundo grupo en dos subgrupos: el primero de ellos, en el que existiría una hipergammopatía policlonal, y el segundo de ellos, en el que existiría

una hipergammopatía monoclonal. Y un tercer grupo que, desde el punto de vista inmunológico, presentaría el dato distintivo de aparecer en ellos una positividad al fenómeno L. E.

### **Hepatitis crónicas agresivas tipo A**

Primer grupo de hepatitis crónicas agresivas. Hepatitis crónicas agresivas de evolución benigna y con escasos fenómenos inmunológicos. Aunque SECHAUB afirmaba, en 1970, como conclusión principal de su estudio retrospectivo de cuatro mil setecientas punciones biopsia de hígado realizadas en diez años, que la distinción en dos subgrupos de la hepatitis crónica agresiva es poco útil, puesto que una punción biopsia hepática no representa una muestra suficiente del daño hepático y la evolución del caso no es previsible en vista únicamente la imagen histológica, este criterio es cierto si para la clasificación de las hepatitis crónicas agresivas solamente se utiliza la imagen anatomopatológica. Nosotros, por el contrario, utilizamos tres aspectos distintos, es decir, de una parte la imagen anatomopatológica, de otra la sintomatología clínica y de otra los datos analíticos e inmunológicos. Utilizando estos criterios, podremos observar que, dentro de la hepatitis crónica agresiva, hay un gran grupo que VITO y colaboradores estiman en el 39 por 100 de su total de trescientos once casos. Nuestra estadística anda alrededor del 40 por 100 de los casos observados, en los que la evolución clínica es favorable. En este primer grupo de hepatitis crónicas agresivas hay, como rasgos distintivos, un aspecto anatomopatológico en el que si bien las lesiones son las mismas cualitativamente en las hepatitis crónicas agresivas que evolucionan mal, cuantitativamente son menos importantes. Por otra parte, la persistencia de los síntomas clínicos es menos marcada, y, finalmente, en este primer grupo de hepatitis crónicas agresivas, los datos inmunológicos se encuentran presentes, pero en muchísima menor cantidad que en la hepatitis crónica agresiva del segundo grupo. Así, la hipergammaglobulinemia es menor cuantitativamente, no aparece fenómeno L. E., las inmunoglobulinas están menos aumentadas, no suele haber anticuerpos antimúsculo liso ni anticuerpos antimitocondrias, y cuando aparece la reacción de Rose es mucho menor su título.

### **Hepatitis crónica agresiva tipo B.**

Segundo grupo de las hepatitis crónicas agresivas. Existen dentro de las hepatitis crónicas agresivas, un grupo desgraciadamente elevado de pacientes, cuya evolución a la larga va a ser mala. Un reciente grupo de trabajo interhospitalario belga, encabezado por PIROTTE, opina que ninguno de sus treinta y cuatro casos de hepatitis crónica agresiva se ha curado, y en un tercio de ellos ha habido una evolución clara hacia la cirrosis. Para este grupo de trabajo belga, todas las hepatitis crónicas agresivas se englobarían dentro del segundo grupo de los propuestos por nosotros, sin que acepten ellos, según se desprende de sus trabajos, hepatitis crónicas agresivas de las que nosotros incluimos como primer grupo.

Realizan un estudio de las correlaciones entre el aspecto histológico, el cuadro clínico y los datos biológicos e inmunológicos, y dan como caracteres distintivos de este grupo de hepatitis crónicas agresivas, los siguientes: afectar preferentemente a mujeres entre cuarenta y sesenta años, aparecer en el curso de la evolución signos sistémicos y un síndrome biológico inflamatorio con velocidad de sedimentación moderadamente elevada, una elevación de la gammaglobulina superior a veinte gramos por litro, un aumento de IgM superior a 200 miligramos por 100 y de la IgG superior a 2.000 miligramos por 100, presencia de anticuerpos séricos diversos y, sobre todo, de anticuerpos antinucleares. Los datos clínicos e inmunológicos observados en nuestro Servicio, coinciden, en líneas generales, con el trabajo de PIROTTE, con las únicas salvedades de que en los pacientes que nosotros llamamos del Grupo B la velocidad de sedimentación no está aumentada por encima de veinte de índice como indican los autores belgas, y de que si bien es cierto que es muy frecuente en mujeres, no existe el gran predominio en el sexo femenino que afirman estos autores. Nuestra estadística estaría más cerca del criterio sustentado por RUITER y PIROTTE, en el segundo de los trabajos que comentamos, que el sustentado por PIROTTE en el primero de los mismos. Podemos decir que el rasgo en que están de acuerdo todos los autores que permite agrupar este tipo B de hepatitis crónicas agresivas, es la gran hipergammaglobulinemia. Por ello, nosotros damos como características de este segundo grupo la presencia de unas cifras de gammaglobulinas elevadas por encima de veinte gramos por litro.

A efectos de aclarar toda la discordancia en nomenclatura, es importante tener presente dos hechos. El primero, es que lo que anteriormente se llamaba «hepatitis crónica activa», es un concepto perfectamente superponible al de hepatitis crónica agresiva tipo B. El segundo hecho importante, es el de que esta hepatitis crónica agresiva tipo B puede evolucionar con arreglo a muchas formas clínicas. Todas ellas no son más que manifestaciones externas diversas de un mismo proceso. Y así, recientemente, MARTIN y KRAHENBUHL, afirman, textualmente, que «la hepatitis crónica agresiva corresponde a diversas afecciones en lo que se refiere a la etiología y a la patogenia». Y más adelante, dice: «dentro de este marco se deben situar, en la actualidad, las entidades antes definidas con los términos de hepatitis crónica activa de hepatitis lupoide, de cirrosis juveniles disproteinémicas, etc., y se distingue más particularmente la enfermedad descrita por WALDENSTRÖM».

En este mismo año de 1972, SOLOWAY, SUMMERSKILL y el grupo de la Clínica Mayo, afirman textualmente que la hepatitis «lupoide» no indica la existencia de una entidad nosológica diferente entre las enfermedades hepáticas, sino solamente que la presencia del fenómeno L. E. positivo indica una hepatitis crónica activa más severa y más activa. Para aclarar todas las confusiones terminológicas y ordenar los conceptos, juzgamos que puede ser interesante hacer la exposición de la inmunología en estos procesos en dos partes. En la primera, haremos un breve recuerdo clínico de algunas de las distintas entidades que se pueden agrupar dentro de la clasificación de hepatitis crónica agresiva tipo B, y en la segunda, daremos todos los fenómenos inmunológicos que en este grupo heterogéneo, cier-

tamente desde el punto de vista etiológico y patogénico, pero agrupadas desde el punto de vista de clasificación y didáctica, se pueden presentar.

Las principales formas evolutivas clínicas de esta hepatitis crónica agresiva tipo B, que antes se describían en la literatura como entidades independientes, son las siguientes, por orden cronológico:

En primer término, la enfermedad descrita por WALDENSTRÖM, en el año 1950, por la coexistencia de cirrosis, con gran hipergammaglobulinemia e infiltración del hígado por células plasmáticas, ocurriendo todo ello en mujeres jóvenes y que ulteriormente tuvo amplia difusión en la literatura con el nombre de hepatitis de Waldenström o cirrosis de Waldenström.

Un año después, en 1951, KUNKEL y asociados, describieron otra enfermedad que denominaron extrema hipergammaglobulinemia en mujeres jóvenes. Enfermedad hepática de etiología desconocida, y que también tuvo amplia difusión en la literatura con el nombre de «hepatitis tipo Kunkel».

El que la enfermedad se presentara también en varones fue descrito en el año 1953 por SAINT, que de treinta y cuatro enfermos vio que trece pertenecían al sexo masculino. Denominó la enfermedad hepatitis crónica activa.

Unos años después, en 1956, BEARN y colaboradores, utilizan el término de enfermedad crónica hepática en mujeres jóvenes y la diferencian de las hepatopatías de Waldenström y Kunkel, por el hecho de que en ellas aparecía amenorrea, artralgias y estrías.

En ese mismo año de 1956, aparece una denominación que es extremadamente interesante a nuestro objeto y que incluso persiste en la actualidad, y es la de «hepatitis autoinmune» o «hepatitis lupoide». Estas denominaciones fueron introducidas por MACKAY y colaboradores, los cuales observaron que en una serie de enfermos, particularmente mujeres, tenía lugar la aparición de células L. E. Pensaron que se trataría de una forma especial de hepatitis en la cual los fenómenos inmunitarios fueran la causa del proceso. Trataron de individualizar con ello una enfermedad que se presentaba con mayor frecuencia, pero no exclusivamente en mujeres, y que se presentaba a cualquier edad, y que se caracterizaba por hepatomegalia, esplenomegalia y todo un conjunto de síntomas clínicos serológicos y analíticos. De entre los síntomas clínicos sobresalían la amenorrea, la presencia de *spiders*, la presencia de acné, las artralgias y las estrías abdominales, todo ello, pensaban, expresión de una alteración de la destrucción hepática de hormonas. Existía hepatomegalia al principio de la enfermedad, pero, ulteriormente, el hígado se presentaba atrófico. Entre los síntomas serológicos figuraban la alteración de los test funcionales hepáticos, sobre todo una persistencia del aumento de las transaminasas, una hipergammaglobulinemia, aumento de la velocidad de sedimentación e hiperbilirrubinemia, y entre los test inmunoserológicos figuraban el de la fijación del complemento y el de la hemaglutinación a anticuerpos antihígado y a otros extractos de órgano, positividad de los anticuerpos antimitocondrias, valor elevado del factor reumatoide, positividad falsa en las reacciones serológicas de Lues, anticuerpos antinucleares, anticuerpos

antidúctulis, anticuerpos anticanalículos biliares, anticuerpos antihepatocitos, anticuerpos antimúsculo liso, anticuerpos antiglomerulos renales, baja cantidad del complemento y presencia de un test positivo del fenómeno L. E. Como vemos, todo un arsenal de pruebas inmunológicas positivas.

Una serie de autores pretenden recientemente, en 1962 y 1963 e incluso en el momento actual, separar esta hepatitis «lupoide» como una entidad nosológica aparte. Tan es así que, en el año 1970, BULKLY, propone que hay diferentes causas y terapéuticas de la hepatopatía crónica según que exista positividad o negatividad de ambas reacciones inmunológicas L. E. y antígeno Australia.

Sim embargo, ya en tiempos anteriores, 1960 a 1963, READ y PAGE, postularon que no es posible establecer diferencias entre las hepatopatías con positividad del L. E. y con negatividad del L. E., y pensaron que el fenómeno L. E. reflejaría más bien la lesión hepática que sería indicio de una causa específica de enfermedad hepática. Todo ello basado en el hecho clínico de que la hepatitis lupoide casi nunca tiene lesiones morfológicas de lupus eritematoso sistematizado y que por el contrario, los enfermos que tienen lupus eritematoso disseminado, con mucha rareza desarrollan hepatitis lupoide.

Pero, además, tal como indicó el propio WHITTINGAN, colaborador de MACKAL, se ha podido ver que los anticuerpos antimúsculos liso son positivos en muchos enfermos con hepatitis lupoide, pero no lo son en los enfermos con lupus eritematoso sistematizado.

Si a ello añadimos que, como ha visto ALARCÓN-SEGOVIA, la administración de varias medicaciones puede producir un fenómeno L. E. positivo con o sin daño hepático, y que, como ha demostrado, en 1971, REYNOLDS, la oxifenisatina puede producir hepatopatía crónica con un fenómeno L. E. positivo, y si tenemos presente por otra parte, el hecho conocido desde hace tiempo y recogido por SCHENKER y colaboradores de que existe un fenómeno L. E. positivo en otras enfermedades hepáticas que no tienen origen autoinmune. Podremos concluir que la «hepatitis lupoide» no debe considerarse, hoy en día, como un grupo segregable del concepto de hepatitis crónica agresiva, en el sentido que nos ocupa.

Un reciente estudio de SOLOWAY Y COLABORADORES, DE LA Clínica Mayo, llega a conclusiones similares, haciendo una comparación clínica, bioquímica, inmunoquímica e histológica, de ochenta y ocho enfermos por hepatitis crónica activa. Encuentran que, aunque hay algunas diferencias clínicas y analíticas entre los casos que tienen positividad del fenómeno L. E. y los que no lo tienen, el hecho no tiene ninguna significación evolutiva ni terapéutica.

Un estudio reciente de HOLTZ y colaboradores, demuestra que el factor antinuclear es más frecuente en las hepatitis que el fenómeno L. E., aunque con el mismo significado.

Pero, con esto, no se han terminado todavía las denominaciones distintas que han recibido y que continúan recibiendo las modalidades de evolu-

ción clínica especial de la hepatitis crónica agresiva tipo B. Y así, en 1958, KLATSKINS, introdujo el término de necrosis subhepática aguda, para designar unas hepatopatías crónicas de evolución rápida. Realmente se trataría del caso extremo de las hepatitis crónicas agresivas.

En 1960, PAGE, utilizó el término de «hepatitis de células plasmáticas», al observar que en estos casos que hoy catalogamos de hepatopatías crónicas agresivas se producía, en el estudio anatomopatológico, un gran aumento de la infiltración del hígado por dicho tipo de células. Insistiendo, cuatro años más tarde, sobre su denominación y características.

En 1962, JONES, no quiere comprometerse dando ningún nombre nuevo, pero habla de enfermedad hepática en mujeres jóvenes con hipergammaglobulinemia; ni tampoco, en el año siguiente, 1963, TISDALE, se quiere comprometer y denomina al proceso «hepatitis subaguda», término sobre el que insistirá tres años más tarde.

En 1963, READ, habla de «cirrosis juvenil activa», nombre prácticamente superponible con el de hepatitis crónica activa, por lo cual no insistimos en su consideración.

Finalmente, para terminar esta rápida visión de nomenclatura, en el año 1967, MIESCHER, habla de «hepatitis hipergammaglobulinémica progresiva».

Todas estas denominaciones y otras denominaciones secundarias que se han utilizado hasta el año 1967, llevaron a una gran confusión terminológica, por lo cual, en dicho año, se reunió en Göteborg y en el año 1968 en Moderna, la «European Association for the Study of the Liver»; en el año 1968, en Praga y en Suiza, tuvo lugar el Congreso de la «International association for the Study of the Liver», para intentar ponerse de acuerdo. Finalmente, en dicho año, una Comisión de expertos, reunidos en Zurich, surgió una clasificación de la hepatitis crónica, que fue publicada en las revistas alemanas y anglosajonas, en las que introducían los términos de hepatitis crónica persistente y hepatitis crónica agresiva tipo A y tipo B, como únicos tipos de hepatitis de evolución crónica, incluyendo en el tipo B todos los arriba descritos. Con ello, a nuestro juicio, se dio una pauta de denominación que, al unificar los criterios, debe ser útil para terminar con las diferencias de denominación existentes. Esta pauta terminológica es aceptada en la actualidad por la gran mayoría de los autores.

Unificados, por consiguiente, los criterios de nomenclatura y diagnóstico, veamos, en este grupo de las hepatitis crónicas agresivas tipo B, cuáles son los datos serológicos que nos inducen a pensar que se trata de un proceso que en muchas ocasiones cursa de forma progresiva debido a la instauración de fenómenos autoinmunes.

No es fácil sistematizar todos los hallazgos serológicos habidos en la hepatitis crónica agresiva. Para su mejor orden expositivo, hemos intentado sistematizarlos basándonos en el análisis de los factores que intervienen en la reacción inmuniológica básica, de forma que estudiaremos primero aquellos factores dependientes del antígeno; ulteriormente, aquellos factores dependientes del anticuerpo, y después, aquellos factores depen-

dientes del complemento, añadiendo, ulteriormente, los factores relacionados más o menos directamente con dichos aspectos.

Estudiaremos, por consiguiente:

- I) Factores dependientes del antígeno, entre ellos el antígeno Australia.
- II) Factores dependientes de la presencia de anticuerpos, entre ellos:
  - En primer término, la hipergammaglobulinemia.
  - En segundo término, la presencia de anticuerpos antigamma.
  - En tercer término, la presencia de anticuerpos organoespecíficos, entre ellos, los antitiroideos, antigástricos y antihepatocitarios, y antimúsculo liso.
  - En cuarto término, la presencia de anticuerpos que pudiéramos llamar no organoespecíficos, sino anticelulares, como son los anticuerpos anticitoplásmicos y los anticuerpos antinucleares.
  - En quinto término, la disminución del complemento que pueda ocurrir en estos procesos.
  - En sexto término, las anormalidades de la inmunidad celular, es decir, la hipersensibilidad tardía.
  - Finalmente, en séptimo término, algunas reacciones misceláneas como pueda ser, entre otras, la reacción de Coombs.

### **Antígeno Australia y hepatitis crónicas.**

Veamos, en primer término, qué relación existe entre la antígeno Australia positividad y los casos de hepatitis crónica persistente. La existencia de antígeno Australia positividad en las hepatitis crónicas agresivas, se acepta en general, aunque su incidencia es bastante baja. En nuestra estadística actual de veintiocho casos de hepatitis crónica agresiva seguidos durante períodos largos de tiempo, solamente hemos encontrado positividad del antígeno Australia en seis casos, de los cuales, en la evolución ulterior, se ha negativizado en varios, siendo los otros veintidós completamente negativos en reiterados estudios realizados.

Opinión similar expresa MATHEWS, para el cual la incidencia de antígeno Australia positividad en hepatitis crónicas activas es menor que el 4 por 100.

En su reciente visión, MACKAY, pretende que la positividad de antígeno Australia en estos casos de hepatitis crónica agresiva servirán para dividir esta hepatitis en dos tipos patogénicamente diferentes, uno de ellos que sería el tipo autoinmune o lupoide en el cual el autoanticuerpo es positivo y el antígeno Australia es negativo y el otro que denomina «hepatitis viral persistente», en el cual el autoanticuerpo es negativo y el antígeno Australia es positivo. Ya anteriormente discutimos el problema, nuestra experien-

cia no concuerda con la de estos autores, y en cambio estamos más acordes con lo que, sobre este particular, indican WRIGHT y los autores de la Clínica Mayo, que niegan también esta separación.

### **Anticuerpos detectados en las hepatitis crónicas. Métodos indirectos.**

Dos grupos distintos haremos en el estudio del factor anticuerpos. De una parte, la presencia de pruebas indirectas, por así llamarlas, de anticuerpos, como pueden ser los aumentos de gammaglobulinas, los aumentos de inmunoglobulinas e incluso la aparición de inmunoglobulinas anormales, y de otra parte, las pruebas directas, como son la demostración de anticuerpos organoespecíficos y la demostración de anticuerpos no organoespecíficos.

Se sabe hoy que los anticuerpos humorales son proteína del suero y que si las analizamos electroforéticamente, son prácticamente todas gammaglobulinas. Estos anticuerpos humorales son, pues, las proteínas del suero que llamamos hoy inmunoglobulinas. Pertenecen las inmunoglobulinas humanas a cinco tipos distintos: la IgG, la IgA, la IgD, la IgE y, finalmente, la IgM.

De estas cinco, la IgM es una macroglobulina con un peso molecular cercano a novecientos mil y está formada por cinco subunidades, cada una de ellas similar en estructura a las inmunoglobulinas de bajo peso molecular. La IgE es de menor peso molecular, oscilando alrededor de los doscientos mil, y, finalmente, las otras tres son de peso molecular menor, situándose alrededor de los ciento cincuenta mil.

Se sabe también que la mayor parte de los anticuerpos pertenecen a las inmunoglobulinas del tipo IgG, y que una pequeña parte pertenecen a las inmunoglobulinas IgA. En relación con el aparato digestivo, es interesante hacer constar que este hecho no es cierto, puesto que las IgA forman la mayor parte de los anticuerpos de la saliva y de las secreciones intestinales, y sirven para inmunizar al sujeto contra todos los antígenos que se encuentran en la superficie de las membranas mucosas. Sin embargo, en lo que hace referencia a la patología hepática, su importancia es bastante menor.

En lo que respecta al aumento de gammaglobulinas, la hipergammaglobulinemia se admite, por todos los autores, que es un acompañante casi invariable de la hepatitis crónica activa y de la hepatitis lupoide. Lo único que varía, según los autores, en los niveles alcanzados. Así, por ejemplo, ZIMMERMAN, llega a obtener valores tan elevados como diez gramos por cada cien centímetros cúbicos, mientras que WHITTINGHAM obtiene valores medios de 3,3 gramos por cada cien centímetros cúbicos en las hepatitis lupoides y de 2,9 gramos por cien centímetros cúbicos en las hepatitis crónicas activas. La media de nuestros últimos quince casos fue de 2,7 gramos por cien centímetros cúbicos.

En las hepatitis crónicas agresivas, el aumento de las inmunoglobulinas suele ser «policlonal». Si en algún momento hay una tendencia monoclonal, suele ser una fase transitoria y ulteriormente se elevan las otras Ig,

constituyendo así la fase primera de la «policlonalidad». Este aumento policlonal de las Ig es, por otra parte, una respuesta normal a un estímulo antigénico fuerte, participando en la respuesta múltiples clones diferentes de células plasmáticas.

En realidad, la causa de la hipergammaglobulinemia en las enfermedades crónicas del hígado es desconocida, pero se puede sospechar, de lo dicho hasta aquí, que se debería a una liberación continua de antígenos del hígado dañado que causaran una respuesta prolongada de anticuerpos.

Respecto a la significación clínica de esta elevación, nuestra experiencia concuerda con la de MACKAY, en el sentido de que al disminuir la actividad de la hepatitis crónica agresiva, fluctúa paralelamente a su grado de agresividad de forma que puede servir como un valor más para deducir la «actividad del proceso». De las tres inmunoglobulinas, IgG, IgA e IgM, que se encuentran en mayor cuantía en la especie humana, sobre cuya descripción y constitución no es el momento de entrar, hemos podido observar que el aumento es difuso de las tres, pero que realmente el aumento principal en este tipo de hepatitis crónicas agresivas es de la IgG. En nuestros casos aumenta aproximadamente hasta alrededor de 3,5, cuantitativamente. Nuestros valores son comparables con los de FEIZY y son los de MISTILIS.

Este aumento de las IgG, en las hepatitis crónicas agresivas, lleva a un aumento paralelo de células plasmáticas en el estudio de las biopsias. Es de notar, sin embargo, que tal como indica SCHAFFNER, no todas las células productoras de IgG presentan la morfología característica de las células plasmáticas, sino que algunas de ellas parecen ser derivadas de las células litorales reticuloendoteliales fagocitarias que limitan los sinusoides y otras parecen ser, al mismo tiempo, fagocíticas y secretoras.

Que éstas son las células responsables del aumento de la IgG, se puede demostrar mediante la comprobación de fluorescencia específica cuando se tratan secciones congeladas de hígado con suero que lleva antoglobulina conjugada con fluoresceína, tal como ha hecho COHEN. Estas células que infiltran el hígado y son las responsables del aumento de la IgG son pironinofílicas con la tinción de Unna-pappenheim, según indica PAGGE.

La presencia de esta hipergammaglobulinemia en las hepatitis crónicas activas representa, por supuesto, un exceso de síntesis de anticuerpos. El problema estriba en aclarar para qué se produce este exceso de anticuerpos. Podría pensarse, tal como indica BONOMO, que el aumento podría ser debido a la presencia de las reacciones autoinmunes a que luego haremos referencia, tal como son los anticuerpos antigammaglobulina, antinúcleo, anticitoplasma, antimúsculo liso, etc. Sin embargo, tal como indica MACKAY, parece claro que el exceso de gammaglobulina del suero no se debe sólo a los anticuerpos antitejidos, y de ahí surge la cuestión de si alguna parte de este aumento de «anticuerpo» no representaría la reacción contra un virus que persista, pero que no se pueda demostrar, o bien que se trate de una «globulina no específica», formada como resultado de una función desenfrenada de las células del sistema linfoide. Todos estos puntos necesitan ulterior estudio por el momento.

### **Demostración directa de anticuerpos en las hepatitis crónicas.**

El tercero de los factores, de estirpe inmunológica, detectado en las hepatitis crónicas agresivas, decíamos, que estaba constituido por aquellas reacciones que demuestran con prueba directa la existencia de anticuerpos y, entre ellos, hacemos dos subgrupos: el de los anticuerpos organoespecíficos y de los anticuerpos no organoespecíficos.

Entre los anticuerpos organoespecíficos nos encontramos, en primer término, con los anticuerpos antitiroideos. BONIACH, ha demostrado claramente la existencia de anticuerpos antitiroideos en las hepatitis crónicas agresivas. El mismo autor ha mostrado la presencia en el 20 por 100 de los casos de hepatitis crónicas agresivas, de una positividad a la presencia de anticuerpos anticélulas de la pared gástrica.

Es curioso que, por el contrario y al revés de lo que cabría esperar, los anticuerpos anticélula hepática son muy difíciles o imposibles de demostrar en las hepatitis crónicas agresivas y así, PARONETTO y POPPER, indican que los resultados de sus estudios experimentales son completamente desilusionantes. Y en el mismo sentido se manifiestan ZARCEL y colaboradores.

Cierto que algunos autores, como BRASAD y colaboradores, SCHEIFARTH y colaboradores y JOHNSON, han indicado que, en ocasiones, se encuentran, respectivamente, anticuerpos antihígado demostrables por la hemoaglutinación de células marcadas por inmunofluorescencia, pero, sin embargo, el consenso general, tal como indican DONIACH y colaboradores y sobre todo MACKAY, que tanto se ha ocupado de estos problemas, es el de que no existen anticuerpos antihígado en los casos de hepatitis crónicas agresivas.

Dentro de estos anticuerpos que, de una manera genérica, se podrían llamar tejidos específicos, figuran los anticuerpos antimúsculo liso, cuya presencia en las hepatopatías es ya conocida desde antiguo, puesto que JOHNSON, en 1965, ya describió su presencia. Toda vez que, además, estos anticuerpos antimúsculo liso tienen la propiedad de ser negativos, tal como ha indicado WHITTINGHAN, en el lupus eritematoso sistematizado, se comprende que su determinación puede ser valiosa en los casos de duda. Las positividads obtenidas son muy grandes, y así, por ejemplo, el ya referido WHITTINGHAN, lo encuentra positivo nada menos que en el 70 por 100 de los casos, mientras que BONIATH y colaboradores lo encuentran positivo en el 67 por 100 de los casos de hepatitis crónica activa.

Es interesante hacer constar que los anticuerpos antimúsculo liso reaccionan *in vitro* por inmunofluorescencia con los citoplasmas y la membrana basal del glomérulo renal, tal como indican los autores antes citados y que quizá ésta sería una de las explicaciones de la glomerulitis membranosa que aparece en la hepatitis lupoide, pudiendo así, esta última, ser el resultado de la reacción de los anticuerpos antiglomerulares *in vivo* o bien ser la glomerulitis el resultado del depósito del complejo antígeno anticuerpo que se forme en otro sitio y que se deposite en el riñón.

Si interesantes son estas pruebas directas de la presencia de anticuerpos organo específicos, todavía son más importantes si cabe la presencia de anticuerpos no organoespecíficos en la hepatitis crónica agresiva. Entre ellos, debemos citar los anticuerpos antimitocondrias, los anticuerpos anticitoplasma, los anticuerpos antinucleares y los anticuerpos antigammaglobulina. En lo que hace relación a los anticuerpos anticitoplasma, hay que hacer constar que se conoce desde principio de siglo y que ya, en 1944, se encontraron en el 30 por 100 de los casos de la hepatitis sérica. En el año 1958, se pudo demostrar que se obtenían resultados positivos con su exploración en una serie de casos de enfermedades crónicas del hígado. Su positividad parece cifrarse en el 25 por 100, aproximadamente, de los casos de hepatitis crónica agresiva, tal como indican los autores que de ello se han ocupado. Nosotros nos los estudiamos sistemáticamente, pero de tres casos elegidos al azar de nuestra estadística de enfermos con hepatitis crónica agresiva, sólo uno de ellos nos permitió obtener positividad.

Si interesantes son estas pruebas directas de la presencia de anticuerpos anticitoplasma permite demostrar la existencia de un proceso autoinmune, la demostración de estos autoanticuerpos no es necesariamente patogénica hasta el extremo que algunos autores han sugerido que puede incluso ser una reacción de protección, y, además, tal como veremos ulteriormente, se presenta en algunas afecciones hepáticas, como puede ser la intoxicación por tetracloruro de carbono y otras similares en las que no puede aceptarse su mecanismo autoinmune.

Los anticuerpos antigammaglobulinas que representan el factor reumatoide, fueron descritos hace mucho tiempo en las hepatopatías. En los veintiocho casos de MACKAY, el test fue positivo en catorce.

Nosotros hemos investigado la reacción reumatoide en veinte casos de hepatitis crónica agresiva, obteniendo positivities en doce de ellos. Respecto de su significación patogénica cabe decir consideraciones similares.

El anticuerpo no organoespecífico que mayor literatura ha levantado es, sin duda alguna, el anticuerpo antinúcleo. Debido a la hipótesis de que la hepatitis «lupoide» representara una entidad específica dentro de la variabilidad de las enfermedades crónicas activas del hígado. La demostración de este anticuerpo es fácil mediante el procedimiento clásico del estudio del fenómeno L. E. Ya explicábamos, sin embargo, anteriormente, los estudios de SOLOWAY y colaboradores, estudiando ochenta y ocho enfermos con enfermedad crónica activa hepática, concluyen que la presencia de un fenómeno L. E. indica una enfermedad hepática más activa y más grave más bien que una entidad diferente con una causa o pronóstico específicos.

Nosotros, sistemáticamente, lo pedimos en todos los casos de hepatitis crónica en que sospechamos que pueda ser hepatitis crónica de tipo agresivo, y solamente hemos obtenido positivities entres de los casos de nuestra serie.

#### **El complemento.**

El tercero de los factores que influye en la reacción inmunitaria, es decir el complemento, no ha mostrado estar bajo en ningún caso de hepati-

tis lupoide ni de cirrosis biliar primaria, esto, según MACKAY, contrasta grandemente con lo que aparece en las nefritis lúpicas y con lo que posteriormente veremos en algunos tipos de cirrosis.

Otro grupo de factores reaccionales que podrían explorarse en estos pacientes, es el de la positividad al test de Coombs. Algunos autores la encuentran positiva en el 12 por 100 de la llamada «hepatitis lupoide».

Nosotros, en nuestro Servicio, la hemos estado practicando sistemáticamente durante un cierto tiempo en aquellos pacientes en los que sospechábamos por los datos clínicos y analíticos la existencia de una hepatitis crónica agresiva. Ciertamente la hemos encontrado positiva en algunos casos, particularmente en alguno en los que existía una hiperbilirrubinemia de reacción indirecta residual después de una hepatitis aguda, proceso que sería similar a algún otro descrito en la literatura. Pero no hemos podido observar ninguna utilidad en relación con el diagnóstico y con el pronóstico de la acepción.

#### **Inmunidad celular y hepatitis crónica.**

Nos quedaría por estudiar los factores dependientes, no de la inmunidad plasmática, como hemos visto hasta ahora, sino dependientes de la inmunidad celular (los de la hipersensibilidad tardía), que pudieran tener influencia en la hepatitis crónica agresiva. Estos factores son difíciles de estudiar, fundamentalmente por la dificultad de las técnicas para demostrarlos. Recientemente, TOBIAS, ha estudiado la estimulación *in vitro* de los linfocitos con tejido hepático autólogo, encontrándola positiva en algún caso de hepatitis crónica activa. Sin embargo, estos factores son poco claros.

La hipersensibilidad tardía en las enfermedades hepáticas ha sido muy bien estudiada recientemente por PARONETTO, el cual indica que el aspecto histológico de algunas enfermedades hepáticas sugiere un mecanismo de hipersensibilidad tardía, en especial cuando hay infiltración por linfocitos, grandes células pironinofílicas e histiocitos, y, así mismo, parece evidente, por una serie de reacciones cutáneas del tipo de la hipersensibilidad tardía en enfermos con hepatitis crónica.

Pero, además de estos dos argumentos de análisis y de anatomía patológica, también se sugiere que existe un mecanismo de hipersensibilidad tardía por el hecho descrito por algunos autores, de que existe una asociación de enfermedades crónicas hepáticas y agammaglobulinemia que es un defecto en el cual la hipersensibilidad tardía no está alterada y en el que, con frecuencia, se observan alteraciones de los mecanismos inmunes.

#### **Reproducción experimental de la hepatitis crónica por procedimientos inmunitarios.**

La reproducción experimental animal mediante fenómenos inmunitarios de hepatitis crónicas, ha intentado estudiarse de dos maneras: la primera, mediante la producción de daño hepático por la administración de

complejos antígeno anticuerpo, y la segunda, mediante el estudio de procesos espontáneos animales, con fondo inmunológico que pudieran tener alguna semejanza con la infección humana. En lo que respecta al intento de producir daño hepático, nos encontramos con que BLACKWELL obtiene lesión hepática crónica por inyección repetida de albúmina a ratas sensibilizadas durante períodos de cuatro a treinta y siete semanas, y lesiones que parecen cirrosis en el 70 por 100 de animales, cuando en su opinión aparecen ciclos recurrentes de lesión tisular inmunológica.

En lo que respecta a los estudios de enfermedades hepáticas animales espontáneas que se parecen a la humana y que puedan tener una causa inmunitaria, citaremos los estudios de DUBOIS, el cual ha encontrado en una raza especial de ratones, concretamente la N Z B, la aparición de lesiones hepáticas similares a lo que él denomina «hepatitis lupoides». Esta raza especial de ratones se sabe que son muy sensibles a las reacciones autoinmunes y, aunque la experiencia no es conclusiva, parece ser que cuando menos es una teoría posible la de que esta enfermedad espontánea animal estuviera producida por factores inmunitarios.

### **Granulomas.**

En algunos estados patológicos humanos, aparecen formación de granulomas. No vamos a describir ahora los granulomas, cosa que se realizará más adelante, al hablar de algún paciente. Los granulomas son reacciones inflamatorias crónicas, asociadas con la proliferación de histiocitos tisulares que crecen en tamaño y persisten por largos períodos de tiempo.

Varios autores (POPPER y MACKAY) opinan que en la formación de granulomas intervienen factores inmunitarios. Estos factores inmunitarios serían del tipo de la reacción inmunitaria mediada por células. El problema, sin embargo, dista de estar completamente aclarado. Por ello, y porque en otro capítulo hablaremos más extenso de la granulomatosis hepática, no profundizamos aquí en la misma.

**NOTA INFORMATIVA.**

Con objeto de dar cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 24 de la vigente Ley de Prensa e Imprenta, se hace constar que este «Boletín» es editado por su propietario, el Instituto de Estudios Giennenses, perteneciente al Patronato José María Quadrado del C. S. I. C., quien anualmente, y con cargo a los correspondientes presupuestos del Instituto, financia los gastos de edición.

No existen, por lo tanto, personas físicas que tengan relación alguna en la propiedad de este «Boletín».

Se acabó de imprimir esta Revista Médica, en los Talleres Gráficas Nova, S. A., de Jaén, el día 24 de diciembre de 1974, vispera de la Natividad del Señor.

LAUS DEO