

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA, LA HABANA
INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA

Alteraciones de las inmunoglobulinas séricas en las hepatopatías agudas y crónicas

Por los Dres.:

VASILIO ONOIKO,* ANTONIO MORENO LUNA,** ARCADIO SOTTO,***
GRACIELA JIMÉNEZ****

Onoiko, V. et al. *Alteraciones de las inmunoglobulinas séricas en las hepatopatías agudas y crónicas*. Rev Cub Med 14 : 2, 1975.

Se realizan análisis inmunoeléctroforéticos de las proteínas con la finalidad de estudiar un total de 180 pacientes, 50 de ellos con hepatopatías agudas y crónicas. Se encontró un aumento significativo de las inmunoglobulinas M y G en las hepatitis agudas. En las hepatitis crónicas y cirrosis el aumento de la IgA fue estadísticamente significativo, comparándolo con el de la hepatitis viral aguda. En varios casos de hepatopatías agudas y crónicas se observaron alteraciones que permiten catalogarlas como gammopatías policlonales. Los resultados permiten apoyar la estrecha relación que existe entre las hepatopatías y los procesos autoinmunes.

INTRODUCCION

El desarrollo intensivo efectuado en la inmunoquímica de las proteínas durante los últimos años ha corroborado la importancia del estudio de las inmunoglobulinas en la patología humana.

Debido a ello las inmunoglobulinas han llegado a ser el objeto de estudio no sólo de la bioquímica e inmunoquímica, sino también de la clínica de diversos grupos de enfermedades y de modo especial de la clínica de las enfermedades del hígado.

El método de análisis inmunoeléctroforético, ideado por *Grabar y Williams*¹ en 1953, abrió amplias posibilidades para el estudio detallado de las inmunoglobulinas, constituyendo un método relativamente simple, que posee considerable sensibilidad y una gran capacidad en la diferenciación de las distintas proteínas. Es precisamente con ayuda de este método que se han logrado conocer las características de las inmunoglobulinas de un modo más preciso.

El primer trabajo dedicado al análisis inmunoeléctroforético de las proteínas séricas y, sobre todo, de las inmunoglobulinas en el curso de las hepatopatías, fue publicado por *Hartmann y col.*² en 1956. Desde aquel momento se ha publicado un considerable número de investigaciones en esta rama. Sin embargo, los resultados obtenidos por diversos autores son bastante

* Consultante inmunólogo. Candidato en ciencias médicas (URSS, Kiev).

** Especialista de 1er. grado en medicina interna.

*** Especialista de 1er. grado en gastroenterología.

**** Especialista de 1er. grado en gastroenterología.

contradictorios, y no se ha obtenido, hasta hoy, una opinión unánime sobre las modificaciones de las inmunoglobulinas en las hepatopatías, ni sobre el mecanismo de producción de las mismas.

En el presente trabajo se ha intentado:

- a) realizar el estudio de las alteraciones de las inmunoglobulinas en enfermos con hepatopatías agudas y crónicas;
- b) comparar las variaciones observadas en las inmunoglobulinas con el cuadro clínico y algunos resultados bioquímicos.

MATERIAL Y METODO

Se ha estudiado un total de 180 pacientes afectados de diversas enfermedades entre las cuales se hallan 50 pacientes con hepatopatías agudas y crónicas (hepatitis viral aguda, 14 casos; hepatitis crónica agresiva, 20 casos; hepatitis cró-

nica persistente, 5 casos; y cirrosis hepática de diversas etiologías, 11 casos). Como control se estudiaron 25 pacientes con otras enfermedades del hígado y vías biliares (hígado metastásico, disqueneia vesicular) y 105 pacientes con patologías extrahepáticas (úlceras duodenales, colitis ulcerativa, gastritis crónica, enfermedad celíaca, etc.). Todos los sueros de pacientes con hepatopatías y de otras patologías fueron comparados paralelamente con patrones de sueros humanos normales.

El diagnóstico de los 50 casos de las hepatopatías agudas y crónicas se estableció por el estudio clínico y bioquímico y en 36 casos en el estudio laparoscópico con o sin biopsia.

Entre los pacientes examinados con hepatopatías había 27 hombres y 23 mujeres.

La distribución de estos enfermos según la edad fue la siguiente:

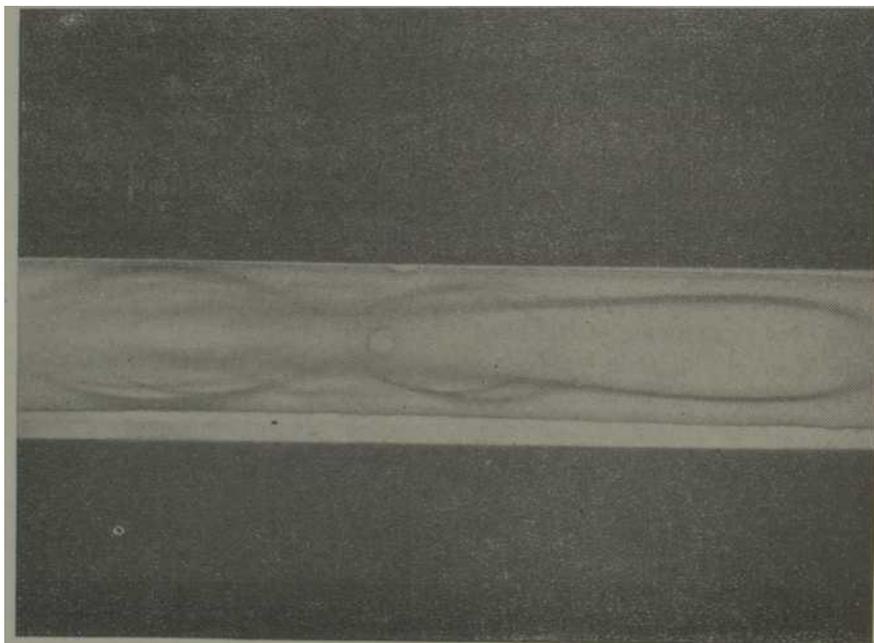


Fig. 1.—Patrón inmunolectroforético de un suero humano normal revelado con un inmunosuero antisuero humano normal.

CUADRO

ALTERACIONES DE LAS INMUNOGLOBULINAS SERICAS EN LOS PACIENTES CON
HEPATOPATIAS AGUDAS Y CRONICAS CON OTRAS PATOLOGIAS HEPATICAS
Y EXTRAHEPATICAS

Patologías	No. de pacientes	ALTERACIONES DE LAS															
		IgA				IgM				IgG				b ₂ C			
		No.	%	±	m%	No.	%	±	m%	No.	%	±	m%	No.	%	±	m%
Hepatitis aguda	14	2	14,3	± 9,6	13	92,9	± 7	8	57,1	± 13,8	8	57,1	± 13				
Hepatitis crónica agresiva	20	10	50	± 11	19	95	± 5	13	65	± 10	8	40	± 11				
Hepatitis crónica persistente	5	1	20	± 20	5	100	± 5	3	60	± 24	0						
Cirrosis hepática	11	5	45,5	± 15	10	90,9	± 9	8	72,7	± 14,5	5	45,5	± 15				
Patologías hepáticas y de vías biliares	25	3	12	± 66	15	60	± 10	13	52	± 10	12	48	± 10				
Patologías extrahepáticas	105	18	17,1	± 3,6	71	67,6	± 4,5	40	38	± 4,7	53	50,5	± 4,8				

niños hasta 9 años, 5: en los enfermos con hepatitis aguda y crónica la mayoría de los enfermos tenían entre 20-40-50 años, y en los enfermos con cirrosis hepática la mayoría se hallaban entre las edades de 50-60 años y más.

Para la determinación de las inmunoglobulinas séricas hemos utilizado el método de análisis inmunolectroforético según *Grabar y Williams*, empleando el semimicrométodo de *Abelev y Tsvetkov*.³

Como inmunosuero empleamos antisuero humano total y parcial (antimunoglobulina G humana) de conejo, elaborados por nosotros en el departamento experimental del instituto.

Los anticuerpos antiantígenos del hígado fijadores del complemento fueron determinados según *Chudomel*,* siguiendo el método de *Komanyuk*.⁵

En todos los enfermos se realizaron concomitantemente otros estudios habituales,

comprendiendo: transaminasa pirúvica, bilirrubina, proteinograma, etc.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos están representados en el cuadro y en las figuras 1, 2 y 3.

Hepatitis viral aguda

Como se observa en el cuadro en una cantidad considerable de pacientes con hepatitis viral aguda (13 de 14, 92,9%) se encontró un aumento de la IgM. En 8 de los 14 pacientes (57,1%) se observó aumento de la IgG. Los cambios de la IgA se hallaron solamente en 2 casos (14,3%). Además, en 8 de 14 pacientes se ha hallado, en la zona de las inmunoglobulinas una banda de precipitación descrita por *Burtin*⁶ y titulada b_2C (fig. 2). Al comparar las alteraciones de las inmunoglobulinas en los casos de hepatitis viral

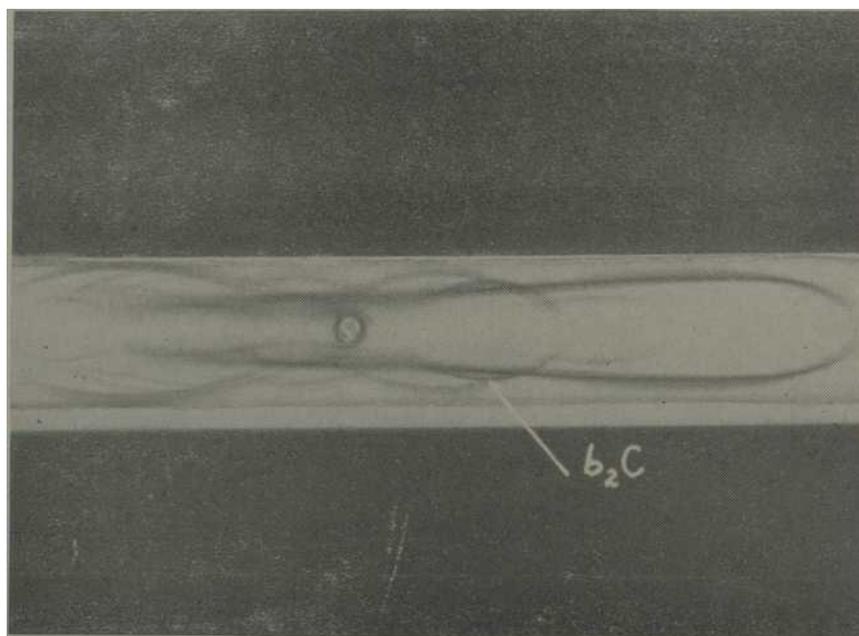


Fig. 2. Análisis inmunolectroforético de un suero de hepatitis aguda viral revelado con el suero de conejo antisuero humano normal. Nótese el aumento de las inmunoglobulinas M G y la presencia del componente b_2C .

aguda con y sin ictericia no encontramos diferencias significativas estadísticamente.

No se observó, asimismo correlación entre la magnitud de las alteraciones de la transaminasa y de las inmunoglobulinas, ni se observó paralelismo en la normalización de las alteraciones o cambios de estos índices.

Por ejemplo, se observó que las cifras de transaminasa llegaron a la normalidad antes de que se normalizaran las alteraciones de las inmunoglobulinas M y G. En los proteinogramas de los enfermos examinados con hepatitis viral aguda no hemos encontrado cambios considerables. Al mismo tiempo, en casi todos estos enfermos se ha observado aumento de la IgM y, en la mayoría, aumento de la IgG.

Hepatitis crónica

En 20 pacientes con hepatitis crónica agresiva, a 16 de los cuales se les realizó el diagnóstico por laparoscopia o biopsia, se han obtenido los siguientes resultados: en 19 (95%) se observó aumento de la IgM y en 13 (65%) aumento de la IgG, hallando en 10 (50%) cambios moderados en la IgA.

La banda de precipitación b_2C se halló en 8 enfermos (40%).

En los grupos de pacientes con ictericia definida y sin ictericia no se observaron diferencias en los cambios de las inmunoglobulinas que tuvieran significación estadística.

El aumento de las globulinas del suero en enfermos de hepatitis crónica coincidió en el proteinograma con aumento de las IgG e IgM.

En los 5 enfermos con hepatitis crónica persistente observamos aumento de la IgM, en 3 aumento de la IgG, y en 1 aumento de la IgA. No se halló la banda de pre-

cipitación del componente b_2C en estos enfermos.

Cirrosis hepática

En 11 enfermos con cirrosis posnecrótica y portal encontramos los datos siguientes:

En 10 enfermos (90,9%) aumento de la IgM, en 8 (72,7%) aumento de la IgG, y en 5 (45,5%) alteraciones de la IgA, la banda b_2C se observó en 5 pacientes.

Al igual que en los casos de hepatitis aguda y crónica, en los pacientes con cirrosis hepática no hubo correlación entre las alteraciones de las inmunoglobulinas y las cifras de bilirrubina.

El aumento de las globulinas en el proteinograma de muchos enfermos con cirrosis coincidió con el aumento de la IgG y de la IgM. A la vez en algunos enfermos se hallaron datos contradictorios: en el proteinograma con globulinas normales se encontró aumento de la IgG en inmunoelectroforesis, y al contrario, en proteinogramas con aumento de globulinas no se halló cambios en la IgG.

En el grupo de controles, que eran pacientes con otras enfermedades hepáticas y de vías biliares, y con patología extrahepática se observaron cambios en las inmunoglobulinas que se manifestaron por aumento de la IgM (respectivamente 60 y 62,6%), IgG (52 y 38%) e IgA (12 y 17%). En estos pacientes se halló también el componente b_2C .

Con más detalle debemos destacar las alteraciones obtenidas en las inmunoglobulinas y, en especial, la IgG en un paciente con colestasis intrahepática poshepatitis viral, en 3 enfermos con hepatitis crónica agresiva severa, y en un enfermo con cirrosis hepática posnecrótica.

En todos ellos la línea de la IgG se destacó mucho sobre la banda de precipitación de la IgG de los sueros normales y de los sueros de otros enfermos con la misma patología.

La porción lenta (catódica) de la banda IgG fue muy intensa y ancha, formando un arco. En 2 de esos 5 pacientes se observaron además alteraciones semejantes de la IgG en la porción rápida (anódica) por lo que la línea IgG en estos casos presentaba dos curvas (anódica y catódica). Conjuntamente con estas alteraciones de la IgG, en los 5 enfermos se halló aumento de la IgM y disminución de la IgA. Estas alteraciones son características de las gammopatías policlonales (fig. 3).

Dos de estos 5 enfermos recibieron tratamiento con inmunosupresores; se observa como hecho a notar que a pesar de

la mejoría clínica se mantuvieron inalteradas las inmunoglobulinas.

Presentan interés los resultados de la determinación de los anticuerpos contratógeno del hígado, fijadores del complemento en los enfermos examinados, con las alteraciones de las inmunoglobulinas.

De los 25 enfermos con hepatopatías agudas y crónicas, en 21 se encontraron los anticuerpos fijadores del complemento.

En 19 enfermos con hepatopatías que presentaban un curso grave de la enfermedad con alteraciones marcadas de las inmunoglobulinas, y que fueron tratados con inmunosupresores (esteroides y antimetabolito) se registró la normalización de las IgG e IgM en 12 pacientes.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en el estudio de las alteraciones de las inmunoglobuli-

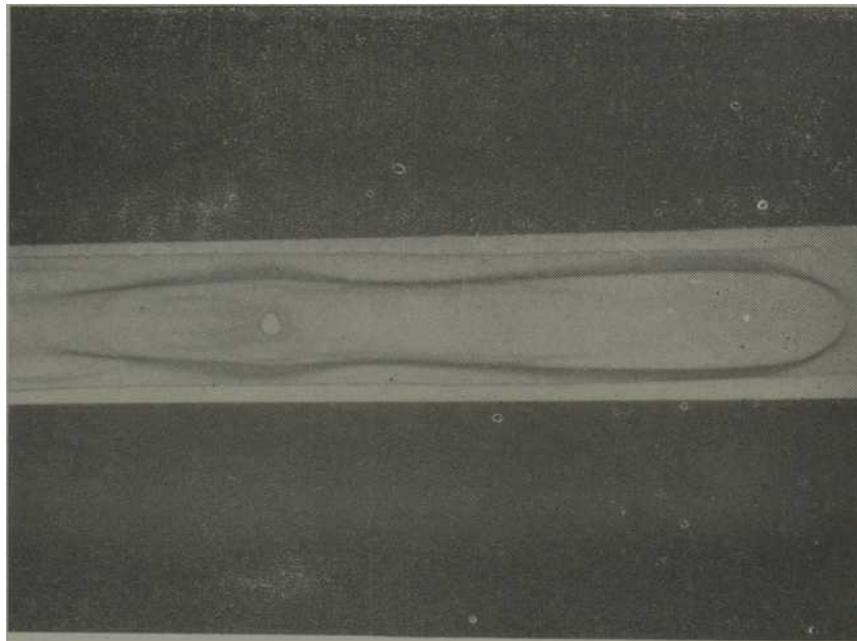


Fig 3. Análisis inmunolectroforético de un suero de hepatitis crónica agresiva revelado con el suero de conejo antisuero humano normal. Se llama la atención el considerable aumento de las IgM e IgG y las modificaciones de la porción rápida y lenta de la banda de IgG.

ñas en hepatitis aguda y crónica fueron corroborados por los resultados obtenidos antes por uno de nosotros⁷ en hepatitis aguda viral, y coinciden con las observaciones de varios autores (*Hartmann y col.*², *Borrone y Cerruti*³ *Ruschko*² *Sotgiu y col.*,¹⁰ *Balanzo y col.*,¹¹ *Mazzei y Artigas*,¹² *Revilla y col.*¹³ etc.).

Las alteraciones de la inmunoglobulina A que se manifiestan predominantemente en su aumento, fueron más características en los enfermos con hepatitis crónica y con cirrosis hepática (post-necrótica y portal).

El aumento de la inmunoglobulina M se registró igualmente con frecuencia mayor, tanto en los enfermos con hepatitis aguda, como en los pacientes con hepatitis crónica (persistente y agresiva) y en cirrosis hepática, y se distinguió significativamente de las alteraciones de esta inmunoglobulina en los enfermos de vías biliares y extrahepática. Estos resultados nos permiten ponernos de acuerdo con otros autores (*Sotgiu y col.*)¹⁰ en que los cambios de IgM son índice significativo del proceso crónico.

No se registraron diferencias en las alteraciones de la IgG en enfermos con hepatopatías agudas y crónicas, pero si, en comparación con los pacientes con patologías extrahepáticas.

Al igual que *Balanzo y col.*¹¹ *Mazzei y Artigas*,¹² no hemos encontrado tampoco relación directa de las alteraciones de las inmunoglobulinas A, M, y G, con las alteraciones de bilirrubina en sangre, de transaminasa y de las globulinas en el proteinograma. La ausencia de correlación directa entre las alteraciones de las inmunoglobulinas en la inmunoelectroforesis y las alteraciones de las globulinas en el proteinograma expresa sin duda, que el examen inmunoelectroforetico permite

revelar alteraciones de más fino que la electroforesis simple.

En los inmunoelectroforegramas de sueros de los enfermos examinados con hepatopatías hemos encontrado la banda de precipitación que se asemeja a la descrita por *Burtin*" (componente b₂C).

Sólo hemos visto mencionar este componente en un trabajo de *Verain y col.*¹⁴ Estos autores encontraron este componente en los enfermos con cirrosis alcohólica. En un trabajo anterior de uno de nosotros, este componente se encontraba en el 4,2% de los enfermos con hepatitis aguda. En el presente trabajo la banda de precipitación b₂C se observó en la mayoría de los pacientes con hepatopatías (40-52,1%). Sin embargo, se observó también en enfermos con otras patologías extrahepáticas. Actualmente sería difícil concluir a qué clase de inmunoglobulinas (IgD o bien IgE) pertenece dicho componente. Este problema exige un estudio más detallado.

De acuerdo con todo lo señalado podemos preguntar, ¿cuál es la importancia real de las alteraciones de inmunoglobulinas observadas en las hepatopatías?

Hasta el presente no existe una opinión al respecto. Según la opinión de *Hartmann y col.*,² estas modificaciones no tienen importancia etiológica y no son específicas de los trastornos hepáticos ya que se encuentran también en otras enfermedades, como poliartritis crónica, esclerosis múltiple progresiva y mononucleosis infecciosa.

Esta opinión parece corroborarse con nuestros datos que informan sobre alteraciones de las inmunoglobulinas en los enfermos con enfermedad celíaca, colitis ulcerativa, úlcera duodenal, gastritis crónica, etc.

Zahnd y Scheidegger,¹⁵ Komova-Gorkina y Frolova,¹⁰ opinan que las alteraciones de las inmunoglobulinas son el resultado de un proceso inespecífico inflamatorio de los órganos y de los tejidos.

Muchos investigadores (Paronetto y Popper,¹¹ Bratkouska-Seniow y col.,¹³ Borrarte y Cerruti,⁸ Ruschkó' y otros) consideran que las alteraciones de las inmunoglobulinas reflejan los procesos de autosensibilización. Tomando en consideración los datos de estas publicaciones, y nuestras observaciones, en los enfermos con hepatopatías por medio de la determinación de los anticuerpos hepáticos fijadores del complemento, y los resultados del tratamiento de estos enfermos con inmunosupresores se puede suponer que las alteraciones de las inmunoglobulinas demuestran una parte cuantitativa, y en ciertos casos, cualitativa de los procesos autoinmunes que se desarrollan en las enfermedades hepáticas agudas y crónicas.

CONCLUSIONES

El método semicuantitativo de determinación de inmunoglobulinas empleado ha permitido solamente obtener una visión general de las alteraciones que ellas experimentan en el curso de hepatopatías agudas y crónicas y de otras afecciones extrahepáticas, que no autoriza a hacer afirmaciones concluyentes. Consideramos que se precisaría de un método cuantitativo puro para definir el valor de estas alteraciones.

No obstante, lo anteriormente señalado, puede decirse según nuestros resultados que:

1. En la hepatitis viral aguda se ha hallado un aumento significativo de las inmunoglobulinas M y G, mientras que la IgA se halló alterada en muy pocos casos.

2. En hepatitis crónica y cirrosis hepática hallamos alteraciones significativas, siguiendo este orden: IgM, IgG e IgA. En el caso de la IgA fue estadísticamente significativo su aumento comparándola con la hepatitis viral aguda.
3. Los hallazgos de otros investigadores y nuestros datos concuerdan, pudiendo añadirse que las alteraciones de la IgM son índice significativo del proceso crónico.
4. En muchos casos de hepatitis aguda y crónica y de otras patologías extrahepáticas. el hallazgo de una línea de precipitación en la zona b₂C, región de las inmunoglobulinas, obligaría a un estudio más minucioso para determinar si, en efecto, puede admitirse a una clase especial de inmunoglobulina (¿I) o E u otra?). Este hallazgo ha sido señalado solamente por 2 autores.⁷⁻¹⁴
5. En varios casos de hepatopatías agudas y crónicas observamos la presencia de alteraciones que nos permiten catalogarlas como gammapatías policlonales.
6. No se ha logrado establecer una correlación directa entre las alteraciones inmunoglobulínicas y los hallazgos de laboratorio, en especial: con las tasas de bilirrubina, de transaminasa pirúvica, y con los hallazgos del proteinograma.
7. Los datos referidos en la literatura y nuestras observaciones, sobre las investigaciones de los anticuerpos antihígado y los resultados de la utilización con inmunosupresores en las hepatopatías permiten afirmar una vez más, la relación estrecha que existe entre las hepatopatías y los procesos autoinmunes.

- rrosis. Liver Research Transactions of the Illrd. International Symposium of the International Asociation for the Study of the Liver. Tokyo and Kyoto, 23, 26 y 27. Sep. 1966, 1967, 273-290. n.—*Balanza, J. et al.* Modificaciones séricas de las inmunoglobulinas en la hepatitis. Rev Clin Esp 114 : 42-46, I, 1969.
12. —*Mazzei, E. y L. Artigas.* Las inmunoglobulinas en el diagnóstico de las hepatopatías (estudio sobre 52 observaciones). Rev Clin Esp 120: 313-318, 4, 1971.
 13. —*De la Revilla, L. et al.* Estudio del comportamiento de las inmunoglobulinas séricas en la cirrosis hepática. Rev Clin Esp 125: 143-148, 2, 1972.
 14. —*Verain, M. et al.* Análisis inmunoelectroforético del suero sanguíneo en los cirróticos y en la hepatitis tóxica. Pathol Biol 9, 21-22, 2087-2092, 1961.
 15. —*Zahnd, G., J. Scheidegger.* Análisis inmunoelectroforético y electroforético de las proteínas séricas en las afecciones hepáticas crónicas. Rev Int Hepatologie 8:49, 1958.
 16. —*Komova-Gorkina, L., L. Frolova.* Estudio inmunoelectroforético de las proteínas séricas en la hepatitis epidémica. Vopr Med Cliim 12: 23-26, 4, 1966.
 - Yj. —*Paronetto, H. Popper.* Observaciones inmunológicas en cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa y animales experimentales. Liver Research Transactions of the Illrd. International Symposium of the International Asociation for the Study of the Liver. Tokyo and Kyoto 23, 26, 27 sept. 1966, 1967.
 - 18.—*Bratkowska-Seniow, B. et al.* El cuadro inmunoelectroforético del suero sanguíneo. Pol Arch Med Wewn 7, 929-933, 1961.