

CIRROSIS Y AUTOINMUNIZACION*

DR. FERNANDO MARTÍNEZ CORTÉS

LA CIRROSIS del hígado forma el 11% de las hospitalizaciones en nuestro servicio de Medicina Interna del Hospital General¹ por este solo hecho es explicable que tengamos interés en estudiar dicha enfermedad, desde diversos puntos de vista. El inmunológico no constituye ninguna novedad. Desde 1908 Fiessinger (citado en 2) observó que la inyección de nucleoproteínas hepáticas aplicadas a un animal de la misma especie, provocaba degeneración grasa y reacción esclerosa del hígado. El mismo autor encontró —por medio de la prueba de fijación del complemento— anticuerpos anti-hígado, en 10 de 13 cirróticos.

Recientemente Dausset y Marchal² ha demostrado en un cirrótico, la existencia de una proteína anti-hígado que también aglutinaba los eritrocitos tratados con tripsina. La afinidad de esa substancia por el hígado, se estudió por medio de la prueba del consumo de la antiglobulina. El antígeno empleado se preparó con el hígado desprovisto de sangre, tomado de un individuo recién muerto por motivos que no involucraban a este órgano.

Merece la pena señalar otro hecho observado por Luxton: la coexistencia de tiroiditis de Hashimoto y de cirrosis hepática.³ Se trataba de una paciente con hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, palmas hepáticas telangiectasias en araña y ascitis; la histología hepática sugirió el diagnóstico de cirrosis post-hepatitis; llamaba la atención la abundancia de células plasmáticas y de linfocitos, fenómeno que se observa en la tiroiditis de Hashimoto.

También debemos recordar un tipo de cirrosis que se ha observado en las mujeres jóvenes, existiendo, además de los datos de la insuficiencia hepática y de la hipertensión portal, hematuria, albuminuria, edema y dolor de las articulaciones; fiebre, leucopenia, etc. En todos los casos, la prueba de aglutinación para buscar factor LE era positiva. Dicha prueba, que se hace con partículas de poliestireno o eritrocitos tamizados cubiertos con nucleoproteína, los cuales

* Trabajo leído en la sesión del día 21 de junio de 1961.

se ponen en contacto con el suero del paciente, no es específica del lupus; como tampoco lo es la existencia de gamaglobulina antinúcleo, según lo veremos posteriormente. El estudio histológico del hígado de estos enfermos, reveló que se trataba de cirrosis postnecrótica.⁴ Los informes nada dicen respecto a la existencia de células plasmáticas y linfocitos, como en el caso comunicado por Dausset.²

LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO

El hecho de considerar al LED como una enfermedad por autosensibilización, se basa en los siguientes datos:

Existencia en el suero de estos pacientes de una gamaglobulina que por estudios electroforéticos, de ultracentrifugación, etc., se ha demostrado que es idéntica a la gamaglobulina normal. Esta substancia funciona como un anticuerpo que se fija al núcleo de las células provocando la formación de células LE. Posiblemente otros anticuerpos son los responsables de la anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, así como de la púrpura trombocitopénica que suelen acompañar a algunos casos. En otros más, existe una gamaglobulina que interfiere con el proceso de la coagulación, funcionando como un anticuerpo. Se señala también la existencia de leucoaglutininas que pueden ser las responsables de la leucopenia propia de la enfermedad que nos ocupa,⁵ en fin, se ha demostrado, en casos de nefropatía lúpica, el depósito de gamaglobulina en el glomérulo.⁶

La serie de datos que acabamos de señalar nos permiten suponer la existencia de anticuerpos múltiples, de los cuales los mejor estudiados y más frecuentes, son los que tienen afinidad por el núcleo celular. Estos intervienen en la formación de la célula LE, que hasta ahora se considera como el signo más propio del lupus y cuyo proceso de formación recordaremos brevemente.

El suero de pacientes con lupus, provoca el aumento de volumen del núcleo, tanto de células humanas como de diversas especies animales. Dicho núcleo se transforma en una masa homogénea, con pérdida de la estructura cromática normal; ruptura de la membrana nuclear y, finalmente, salida de la célula, una masa amorfa en la que se ha convertido ese núcleo. Esta masa es fagocitada por un leucocito poliformonuclear, constituyéndose de este modo la célula LE. Los cambios descritos se inician al depositarse en el núcleo una gamaglobulina conocida genéricamente como Factor LE.

La reacción entre el factor LE y algún componente del núcleo en particular, ha sido motivo de interés para muchos investigadores. Los primeros estudios se refieren al ácido desoxirribonucleico. Su destrucción con desoxirribonucleasa impedía, en los trabajos de Holman y Kunkel⁷ la absorción del factor LE por el núcleo así tratado, lo cual no sucedía si era el ácido ribonucleico el excluido. La eliminación de la histona (por medio de ácido cítrico al 0.5%

en NaCl IM) sólo disminuía ligeramente la absorción del factor LE. Las conclusiones de estas investigaciones fueron en el sentido de que era el ácido desoxirribonucleico el único, o por lo menos, el principal antígeno; capaz por lo tanto de fijar o absorber la gamaglobulina o factor LE. La hipótesis se confirmaba con el hecho de que la absorción de dicho factor, se bloqueaba por el tratamiento previo del núcleo con protamina o atebrina, sustancias que al parecer se unen a los grupos fosfato del ácido desoxirribonucleico.⁷ Deicher y colaboradores⁸ usando la prueba de la anafilaxia cutánea pasiva, han demostrado en el suero de las personas con lupus que ellos estudiaron, anticuerpos específicos para el ADN.

Otros estudios más recientes han demostrado que la disminución del ADN hasta más del 93%, llevada a cabo con desoxirribonucleasa, no disminuye la captación de la gamaglobulina del lupus;⁹ tampoco la eliminación de la histona disminuye o suprime su depósito. Por lo tanto, la fijación de la gamaglobulina del lupus, cuando menos en estos experimentos llevados a cabo con hepatocitos de rata y usando la técnica de la antiglobulina humana fluorescente, se fijaría a otros elementos diferentes al ADN y a la histona.⁹ De todos modos, el mayor acúmulo de pruebas está a favor de que es el ADN, el antígeno fundamental o más importante, o por lo menos el lugar donde se va a depositar la gamaglobulina del suero del paciente con lupus. Esto determina la separación del ácido de los compuestos que lo contienen, y su posterior despolimerización.¹⁰ En otras palabras la despolimerización del ADN se considera en la actualidad como un fenómeno secundario al depósito de la globulina extranuclear; ya no se le ve como el factor primario fundamental a resultados del cual el núcleo adquiriría propiedades antigénicas.

La alteración del núcleo que se observa al fijarse en él la gamaglobulina LE es la primera etapa de la formación de la célula LE; la siguiente es la fagocitosis de este material nuclear por polinucleares neutrofilos maduros.¹¹ Para que esta fagocitosis tenga lugar, se requiere de un "factor accesorio" también existente en el suero y que según Aisenberg es distinto del complemento.⁹ Por lo demás diversos estudios demuestran la fijación del complemento en las reacciones entre el suero del lupus y los leucocitos, es decir, en la primera fase del proceso formativo de la célula LE.

En la actualidad se considera que existen dos factores LE: el factor antinuclear o gamaglobulina antinuclear, y el factor formador de células LE.^{12, 13}

El primero es menos específico que el segundo; se encuentra en un porcentaje importante de personas con artritis reumatoide¹² en el 10% de los casos de tiroiditis autoinmune¹⁴ y en individuos normales, pero familiares de personas que padecían LED.¹⁵ Por el contrario, las células LE —que indirectamente señalan la existencia del factor formado de estas células— sólo se encuentran en el LED, salvo una corta proporción de casos de artritis reu-

matocida,¹² algunos de alergia a la penicilina y otros más que por la ingestión de apresolina presentan síntomas indistinguibles del cuadro del lupus.

Aquí vale la pena detenernos un poco para analizar esta diferenciación o distinción entre el factor antinuclear y el factor formador de células LE. En primer lugar, este último no ha podido individualizarse o separarse del primero,¹² de tal modo que su existencia se infiere a través del hallazgo de células LE. Me parece que la formación de células LE depende de otra serie de hechos y que hasta no probar lo contrario no participa ningún factor especial, excepción hecha del complemento y del llamado factor accesorio que Aisenberg⁹ encuentra en sueros normales. El factor antinuclear o gama-globulina antinuclear puede depositarse en núcleos normales; en cambio, la formación de células LE requiere cierta agresión o alteración tisular para que se lleve a cabo, según lo demuestran los procedimientos ideados para producir las in vivo: la abrasión de la piel o la ligadura más o menos fuerte de un dedo.¹⁶ Esta agresión no es de ninguna manera indispensable para que la célula LE se forme, ya que experimentalmente puede producirse con leucocitos normales. Sin embargo, es más rápida y abundante su formación si los leucocitos están alterados. Parece que de lo que depende la formación de células LE es de que el núcleo quede totalmente desprovisto de citoplasma, pues sólo así se acumulan los fagocitos a su alrededor, constituyendo el fenómeno de la roseta; al fagocitar un polinuclear a la masa nuclear, queda constituida la célula LE. Quienes han estudiado cinematográficamente el proceso, consideran este quimiotactismo y la fagocitosis como fenómenos de tipo inmunológico. En suma, la formación de la célula LE sólo sería cuestión del grado de alteración nuclear a condición de su separación del citoplasma.

Los anticuerpos antileucocitos encontrados en el lupus y el depósito de gamaglobulina en los núcleos de las células del riñón y del bazo hablan de que la reacción núcleo gamaglobulina no sólo afecta a los leucocitos. Sin embargo no se sabe qué significación patológica y clínica tiene este hecho; más, resulta difícil tomar al fenómeno LE como punto de partida de todas las manifestaciones histológicas, funcionales y clínicas que se ven en la enfermedad que tratamos. Examinemos lo relativo a los hallazgos anatomopatológicos.

Los cuerpos hematoxilínicos que se encuentran en las verrugas de la Endocarditis de Libman Sacks, en los glomérulos, en las paredes de los vasos, en las células LE; en las "asas de alambre" del riñón y en los trombos hialinos, contienen ácido DRN despolimerizado, y que puede considerarse como la consecuencia de la entrada al núcleo de una proteína extraña. En lo que toca al fibrinoide, material que en un tiempo se consideró como propio de los procesos alérgicos, ahora se le considera inespecífico, y en cuanto a su composición química y origen, hay discrepancias de opiniones.^{17, 18} De cualquier manera, existen otras manifestaciones que no pueden relacionarse con la localización ni grado de los hallazgos

de material hematxilínico o fibrinoide. Por ejemplo, el mal estado general, la fiebre, la astenia, etc., difícilmente pueden explicarse por estos hechos. En algunos casos, las hemorragias pueden tener por causa un anticuerpo específico, que bloquea a alguna de las proteínas que intervienen en la coagulación; los anticuerpos antiplaqueta y antieritrocito que también suelen encontrarse en estos pacientes, no pueden considerarse como anticuerpos antinucleares ya que estos elementos no tienen núcleo.

En vista de todo lo anterior, vamos a invertir el problema. Consideremos como punto de partida en la patogenia del lupus, una "facilidad" del individuo para sensibilizarse hacia sus propios tejidos; éstos dependerían de condiciones especiales, posiblemente condicionadas genéticamente de las células formadoras de anticuerpos, las cuales "amoldarían" su producción de proteínas con actividad inmunológica, bajo agresiones o estímulos mínimos o comunes y corrientes, como son una infección, la exposición a los rayos solares, la menstruación, la ingestión o inyección de medicamentos, etc.

Lo más novedoso dentro de las teorías patogénicas del LED es la de la enfermedad "segunda" u "homóloga".¹⁹ Los ratones injertados con material de su misma especie sufren, al cabo de algunos días, baja de peso, fiebre, anorexia y finalmente la muerte. Todo esto se debe a que las células formadoras de anticuerpos que llevaban el material injertado, producen anticuerpos para los tejidos del huésped, con la alteración general de ese organismo. De alguna manera o por alguna causa que los autores no señalan, en el lupus todo el conjunto de células formadoras de anticuerpos se volverían extrañas para el individuo como si hubieran sido injertadas tornándose el sujeto en una fuente enorme de antígenos.

Las consideraciones que hemos hecho son otras tantas invitaciones para estudiar más el problema del LED, que no es una enfermedad. De cada 200 hospitalizaciones en nuestro servicio de Medicina Interna del Hospital General, donde no existe selección de enfermos, una corresponde a lupus y hasta la fecha en 3,000 autopsias en la Unidad de Patología del propio hospital, ocho corresponden a la enfermedad que nos ocupa.

REFERENCIAS

1. Martínez Cotés, F. Medicina Interna. *Temas más comunes en México*. Impresiones Modernas. México, 1959. p. 97.
2. Dausset, J. y Marchal, G. *Cirrhose hépatique avec une substance sér.que anti-foie*. Immunopathology. Ist. International Symposium. Benno Schwabe. Basilea, 1953. p. 113.
3. Luxton, R. W. *Discussion on Hashimoto's disease*. Proc. Roy. Soc. Med., 50: 943, 1957.

4. Bartholomew, L. G., Cain, J. C., Baggenstoss, A. H. y Hagedorn, A. B. *Further observations on hepatitis and cirrhosis in young women with positive clottests for lupus erythematosus*. Gastroent., 39: 730, 1960.
5. Seligmann, M. *La spécificité des réactions sérologiques du lupus erythémateux*. Ist. International Symposium, Benno Schwabe, Basilea, 1958, p. p. 402, 403.
6. Larson, D. *Systemic lupus erythematosus*. L. Brown, Boston, 1961, p. 85.
7. Holman, H. R. y Knkel, H. G. *Affinity between the lupus erythematosus serum factor and cell nucleo and nucleoprotein*. Science, 126: 162, 1957.
8. Deicher, H. R. G., Holman, H. R., Kunley, H. G. y Ovary, Z. *Passive cutaneous anaphylaxis reactions with a systemic lupus erythematosus serum factor and isolated DNA*. J. Immunol., 84: 106, 1960.
9. Aisenberg, A. *Studies on the mechanism of the lupus erythematosus (LE) phenomenon*. The J. Clin. Invest., 38: 325, 1959.
10. Godman, G. C., Deitch, A. D., y Klemperer, P. *The composition of the L. E. and hematoxylin bodies of systemic lupus erythematosus*. Am. J. Path., 34: 1, 1958.
11. Perillie, P., Calabresi, P. y Finch, S. *Demonstration of L. E. cells a local inflammatory sites in patients with systemic lupus erythematosus*. The New England J. Med., 263: 769, 1960.
12. Hall, A., Bardawil, W., Bayles, T., Mednis, A. y Galins, N. *The relations between the antinuclear rheumatoid and L. E. cell factors in the systemic rheumatic diseases*. New England J. Med., 263: 769, 1960.
13. Baugh, Ch. W., Kirol, Ph. M. y Sanchs, M. V. *Demonstration and tiration of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus*. Canad. M. A. J., 83: 571, 1960.
14. Holborow, E. J. *Serum anti-nuclear factor and auto-immunity*. Proc. Roy. Soc. Med., 53: 625, 1960.
15. Pollak, V., Mandema, E. y Kark, R. *Antinuclear factors in the serum of relatives of patients with systemic lupus erythematosus*. Lancet II: 1061, 1960.
16. Sickley, J. F., Friedman, I. A., Feldhake, Ch. y Schwartz, S. O. *In vivo demonstration of the lupus erytematosus phenomenon*. J. Lab. Clin. Med., 46: 624, 1955.
17. Klemperer, P., Pollack, A. D. y Baher, G. *Pathology of disseminated lupus erythematosus*. Arch. Path., 32: 569, 1941.
18. Pollack, A. D. *Some observations in the pathology of systemic lupus erythematosus*. J. Mount Sinai Hosp., 26: 224, 1959.
19. Dameshek, W. *What is systemic lupus*, A. M. A. Arch. Int. Med., 106: 162, 1960.