

GENES, HEPATITIS Y ANTIGENO AUSTRALIA¹

MARIO SALAZAR-MALLÉN,^{2,3} ALEJANDRO ESCOBAR³
Y JUAN SOMOLINOS-PALENCIA⁴

Se encontró un anticuerpo "EA" en el suero de una persona muchas veces transfundida y cuyas características de especificidad y de sensibilidad son comparables al anti-Australia "anti-Au(1)". Mediante la técnica de doble difusión en agar, el suero "EA" produjo precipitación en 8.75% de 80 casos de hepatitis infecciosa, en 5% de 80 casos de lepra lepromatosa y en 4% de 20 casos ambulatorios de síndrome de Down.

Se observó en los casos de hepatitis infecciosa una positividad de 23.80%, tratándose de enfermos con más de 500 U de transaminasa glutámico-pirúvica, en comparación de sólo 3.22% en quienes tenían de 100 o menos unidades. No se obtuvieron resultados positivos en 104 muestras de la población normal del Distrito Federal. (GAC. MÉD. MÉX. 100: 1053, 1970).

EN 1964, Blumberg, utilizando la técnica de inmunoprecipitación en agar, descubrió en el suero de un aborigen australiano el antígeno desde entonces conocido como "Australia".¹

La ulterior investigación del factor "Australia" en el suero de individuos de Cebu, Rongelap y del Perú y el hallazgo de su distribución en familias, hizo pensar a Blumberg y cols.² que su presencia estaba condicionada genéticamente mediante la presencia de un par de alelos recesivos, resultando "Austra-

lia" positivo el fenotipo Au,¹ que corresponde al genotipo Au¹/Au¹ y negativos los heterocigotos Au¹/Au.

Sabido lo anterior, Blumberg y cols.³ estudiaron sueros de enfermos, verificando la presencia del antígeno "Australia" en una proporción importante de casos de leucemias, lepra lepromatosa, hepatitis viral y síndrome de Down y emitieron la opinión de que se trataba de un virus.

En la actualidad el significado patológico del factor "Australia" está fuera de duda, ya que mientras que en la población general de los Estados Unidos su frecuencia apenas llega al 0.1%,⁴ Wright y cols.⁵ lo vieron en el 52% de 88 pacientes con hepatitis viral aguda y en 38% de 29 casos de la forma pro-

¹ Trabajo presentado en la sesión ordinaria de 8 de abril de 1970.

² Académico titular.

³ Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

⁴ Clínica Núm. 61, Instituto Mexicano del Seguro Social.

longada, señalando el comportamiento paralelo de su hallazgo con los niveles elevados de transaminasa glutámica-oxalacética.

Por otra parte, Prince⁶ encontró en 8 de 10 casos de hepatitis sérica, un antígeno, al que denominó "SH", y Shulman y Barker⁷ empleando una técnica muy sensible de fijación del complemento, obtuvieron resultados positivos en el 98% de 4 000 sueros obtenidos de 130 voluntarios experimentalmente expuestos al virus de la hepatitis sérica.

Blumberg y cols.⁴ consideran que el antígeno "SH" de Prince y el "Australia" son la misma cosa, pero todavía está por decidirse si en la hepatitis infecciosa intervienen uno solo o diferentes virus, ya que desde los trabajos de Krugman y cols.,⁶ confirmados por Giles y cols.,⁹ han de distinguirse cuando menos dos cepas virales infectantes por "MS-1", productora tras un corto período de infección de la hepatitis infecciosa ("IH") e independiente del antígeno "Australia", y la "MS-2", asociada con éste último y productora, tras un período de incubación más largo, de la hepatitis sérica ("SH").

En favor de la hipótesis unicista estaría la verificación de Millman y cols.,¹⁰ del antígeno que nos ocupa mediante el empleo de suero anti-Australia fluorescente, en los núcleos de las células hepáticas de cuatro pacientes con las formas infecciosa, posttransfusional y crónica de hepatitis, pero un reciente trabajo de Levene y Blumberg,¹¹ hace presumir la existencia de un mosaico antigénico viral complejo, con especificidades idénticas "a" y diferentes "c"

tes con hepatitis infecciosa. Uno de éstos sueros, el "EA", produjo la esperada y "b", que se identifican con los sueros anti-Au¹ y anti-Au².

En otro aspecto, Almeida y Watson,⁴ haciendo observaciones con el microscopio electrónico, proponen una hipótesis patogénica de la hepatitis infecciosa, análoga a la que se ofrece para la enfermedad del suero. Señalan éstos autores que en caso de infección y faltando anticuerpos circulantes los corpúsculos virales circulan libres, se trataría entonces de los portadores asintomáticos de la enfermedad; al haber anticuerpos con un exceso de antígeno, sea el caso de la hepatitis crónica, se verían virus libres y agrupados, mientras que de existir un exceso de anticuerpos solo circularían complejos antígeno-anticuerpo, produciendo en el tejido hepático un daño severo.

Tomando en cuenta lo dicho y más en particular el hecho de que el factor "Australia" se encuentra con mayor frecuencia en los habitantes del trópico, en el Japón y en Perú⁴ y que la hepatitis infecciosa es común en nuestro medio, pareció interesante buscar al antígeno de Blumberg en población sana y enferma, tanto para ahondar en el conocimiento de su universal significado, como para saber, ya que se trata de un ejemplo de polimorfismo genético, su presencia en los habitantes de la ciudad de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Suero precipitante "anti-Australia": se buscó, como lo hiciera Prince,⁶ ensayando en agar los sueros de 22 individuos multitransfundidos frente a

muestras problema obtenidas de pacien-banda de precipitación y fue el utilizado en el curso del presente estudio.

2. Sueros problema: se examinaron un total de 331, incluyendo 104 de personas normales; 105 de leprosos con los diferentes tipos de lepra, en su mayoría lepromatosos; 80 de casos con hepatitis infecciosa; 25 con síndrome de Down* y 17 con hepatopatías diversas, excluyendo la infecciosa.

3. La técnica de inmunoprecipitación fue la de Ouchterlony, con la modificación de Prince,⁶ que consiste brevemente en el empleo de agar al 1% en amortiguador de tris 0.01 M, con cloruro de sodio 0.1 M, EDTA al 0.001 M, pH de 7.6 y 1 mg de sulfato de protamina por mililitro. Las lecturas se hicieron diariamente y durante cinco días y las bandas se tiñeron con azocarmín.

RESULTADOS

Las bandas de precipitación se vieron dentro de las primeras 48 horas. En la tabla 1 se enseña cómo la máxima

TABLA 1
FRECUENCIA DEL FENOTIPO AU1
EN MEXICO

Casos:	Núm.	Positivos %
Normales	104	0
Lepra lepromatosa	80	5
Lepra tuberculoide	15	0
Síndrome de Down	25	4
Hepatitis infecciosa	80	8.75
Otras hepatopatías	17	0

frecuencia de precipitaciones positivas correspondió a la hepatitis infecciosa,

* Bondadosamente proporcionados por el Dr. Salvador Armendares.

siguiéndole la lepra lepromatosa y el síndrome de Down. En los sueros de personas normales y en casos de hepatopatías no infecciosas no se obtuvo precipitación y sí se registró, como lo hicieron Wright y cols.,⁵ una relación estadísticamente significativa entre la precipitación positiva y los niveles elevados de transaminasa glutámico-pirúvica (Tabla 2).

TABLA 2
HEPATITIS, TRANSAMINASA Y
FENOTIPO Au 1

T.G.P.	Núm.	Au(1) + en %
Más de 500 U	21	23.80
Hasta 100 U	31	3.22
$X^2=5.19$ y "p" cerca del 2%		

DISCUSIÓN

Se desea hacer constar que el empleo del suero "EA" como anti-Australia descansa hasta ahora en las circunstancias de su hallazgo, idénticas a las que reuniera Prince⁶ cuando encontró su suero anti-SH, al que Blumberg y cols.,⁴ identificaron después como anti-Australia, y en especificidad y sensibilidad, ejemplificadas por las tan próximas frecuencias de reacciones positivas, que tratándose de la hepatitis fueron para el suero "EA" del 8.75% en comparación con las de Blumberg y cols.,² del 10.4% en el mismo tipo de casos.

La frecuencia del 4% de positivos en el síndrome de Down es ciertamente inferior a la verificada por Blumberg y cols., en su primera comunicación,² pero este suceso era de esperarse en virtud de ser los pacientes de la presente

serie, en su mayor parte, ambulatorios, factor que ahora sabemos reduce y hasta llega a anular la positividad, pues los enfermos con síndrome de Down aislados en condiciones sanitarias favorables apenas son positivos en el 3% de los casos.⁴

Con la misma suerte se puede comparar la positividad en los leprosos lepromatosos adultos, de 5% en 80 casos, con la obtenida por Blumberg y cols.,¹⁸ en los lepromatosos de Cebú, sabiendo que el exceso de positividad en este último caso, pues Blumberg da valores del 6.6 al 9.6%, es imputable a la presencia de factor "Australia" (del 2.4 al 6.2%) en la población no leprosa que ese autor examinó.

Se comprobó, pues, el antígeno Australia en el mismo tipo de padecimientos y en proporciones comparables a las que fueron motivo de comunicación por parte de Blumberg y cols.,^{3, 13} y la ausencia del mismo en 104 sueros de personas normales indica que ni el componente asiático de nuestro genotipo mestizo, ni el hecho de que México sea un país en desarrollo¹⁴ se tradujeran en una frecuencia del genotipo Au¹/Au¹ que se acercara a la hallada en el Japón (1%) y menos todavía a la que se conoce para algunas poblaciones del trópico (6.25%).⁴ Queda, sin embargo, pendiente para un próximo trabajo, la exploración con sueros de indígenas mexicanos, el estudio de nuestras obtenidas de la población normal de zonas tórridas del país.

REFERENCIAS

1. Blumberg, B. S.: *Polymorphism of serum proteins and the development of*

- iso-precipitins in transfused patients.* Bull. N. Y. Acad. Med. 40: 377, 1964.
2. Blumberg, B. S.; Melartin, L.; Guinto, R. A., y Werner, B.: *Family studies of a new human serum isoantigen system (Australia antigen).* Amer. J. Hum. Genet. 18: 594, 1966.
3. Blumberg, B. S.; Gerstley, B. J. S.; Hungerford, D. A.; London, W. T., y Sutnick, A. I.: *A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis.* Ann. Int. Med. 66: 924, 1967.
4. Blumberg, B. S.; Friedlaender, J. S.; Woodside, A.; Sutnick, A. I. y London, W. T.: *Hepatitis and Australia antigen: autosomal recessive inheritance of susceptibility to infection in humans.* Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.) 62: 1108, 1969.
5. Wright R.; McCollum, R. W. y Klatskin, G.: *Australia antigen in acute and chronic liver disease.* Lancet 2: 117, 1969.
6. Prince, A. M.: *An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis.* Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.) 60: 814, 1968.
7. Shulman, N. R. y Barker, L. F.: *Virus-like antigen, antibody and antigen-antibody complexes in hepatitis, measured by complement fixation.* Sc.ence 165: 304, 1969.
8. Krugman, S.; Giles, J. P. y Hammond, J.: *Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection.* J.A.M.A. 200: 95, 1967.
9. Giles, J. P.; McCollum, R. W.; Bernston, L. W., y Krugman, S.: *Viral hepatitis. Relation between Australia SH antigen in the Willowbrook MS-2 strain.* New Engl. J. of Med. 281: 119, 1969.
10. Millman, I.; Zavatone, B.; Gerstley, B.J.S., y Blumberg, B. S.: *Australia antigen detected in the nuclei of liver cells of patients with viral hepatitis by the fluorescent antibody technique.* Nature 222: 181, 1969.
11. Levene, C. y Blumberg, B. S.: *Additional specificities of Australia antigen and the possible identification of hepatitis carriers.* Nature 221: 195, 1969.
12. Almeida, J. y Watson, A. P.: *Immune complexes in hepatitis.* Lancet 2: 987, 1969.
13. Blumberg, B. S.; Melartin, L.; Lechat, M., y Guinto, R. S.: *Association between lepromatous leprosy and Australia antigen.* Lancet 2: 173, 1967.
14. Bang, F. B.: *Genesis of hepatitis.* New Engl. J. of Med. 281: 1190, 1969.