

¿MODIFICA EL HIGADO LA ANTIGENICIDAD DE UN ORGANISMO?

* Manuel H. Castillo, MD.
 * Eduardo A. Santiago-Delpín, MD.
 * Estéban Moreno, MD.

Quizás el problema más importante con el cual se enfrenta el médico que trabaja con trasplantes es la forma en que el organismo maneja los tejidos injertados que se obtienen de un donante cuya composición genética es distinta de la del huésped. Se han desarrollado maneras múltiples de bregar con el mecanismo de rechazo, pero todas tienden a alterar de una manera sustancial la inmunocompetencia del huésped, haciéndolo susceptible a problemas de infección y tumores, entre otras complicaciones. Por esta razón la experimentación en trasplantes es muy grande ya que se trata de obtener una manera eficaz de vencer el rechazo sin eliminar del todo las defensas inmunológicas del organismo.

Recientemente algunas observaciones han hecho pensar que el hígado puede de alguna manera modificar la antigenicidad de los tejidos. Observaciones pertinentes incluyen: a)— a algunos antígenos administrados por vía oral son tolerogénicos¹ en vez de inmunogénicos; b)— islotes de células pancreáticas injertados intraesplénico o intraportal sobreviven por mayor tiempo que aquellos que se implantan por vía sistémica²; c)— los trasplantes de hígado son menos inmunogénicos y la respuesta de rechazo suele ser menor que la de otros órganos³; d)— trasplante de paratiroides dentro de la sustancia del hígado se rechazan con menor vigor inmunológico⁴; e)— incubación de antígeno con membrana de célula hepática, lo puede convertir en tolerógeno⁵. Estas observaciones nos motivan a cuestionarnos si algún grado de modificación de los antígenos es responsable de esta aceptación inmunológica.

DISEÑO DEL EXPERIMENTO

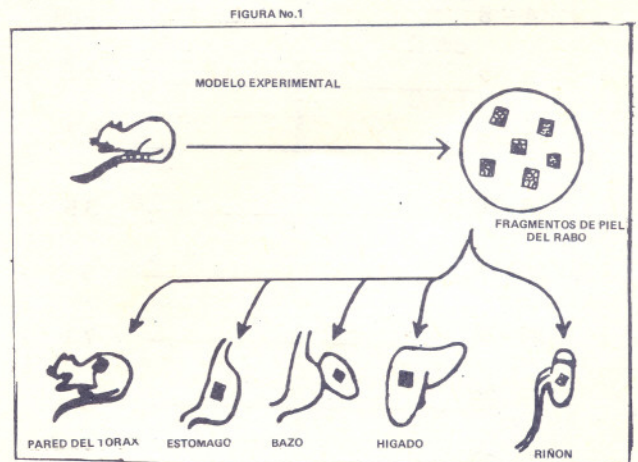
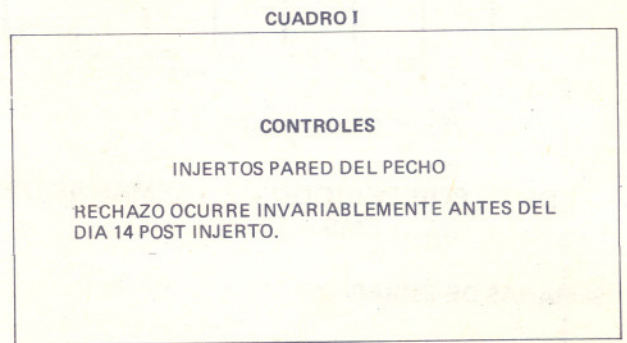
La idea de este experimento era utilizar en primer lugar un antígeno más completo que los previamente estudiados en la literatura, y por esta razón seleccionamos injertos de piel. La segunda razón era comparar la sobrevivencia del tejido injertado en localizaciones anatómicas cuyo drenaje venoso era hacia el hígado. Injertos alogénicos de piel fueron entonces puestos en la parte dorsal de la caja torácica de ratones, sobre la superficie de un riñón, sobre la superficie del bazo, del estómago o del hígado.

MATERIALES Y METODOS:

Usamos ratones de las cepas C3H, CBAJ, BALB/C, de aproximadamente tres meses de edad y pesando entre 20 y

25 gramos. El animal donador se sacrificó utilizando anestesia de éter, y se preparó piel de la cola después de limpiarla apropiadamente, cortándola en pequeños cuadros de menos de un centímetro cuadrado. El recipiente se durmió con anestesia de éter y en un primer grupo control compuesto de veinte ratones de cepa diferente a la del donante se le excindió parte de la piel de la caja torácica izquierda, lugar en el cual se le posicionaba delicadamente el cuadrado de piel de la cola del donador. Se cubrió la piel con gasa vaselinada y yeso por un período de ocho días. Luego se removió el yeso y se observó la piel diariamente para evidencia del rechazo. (Cuadro I). Todos los grupos subsiguientes sufrían bajo anestesia general una laparotomía y, dependiendo del grupo, cada uno de veinte ratones sufría una disección del riñón, del bazo, o del estómago y se injertaba una pequeña porción de piel encima de cada uno de estos órganos fijándolo en su sitio con una o dos suturas de polipropileno 6-0. Figura No.1.

Del día post-operatorio 14 en adelante se sacrificaban



* Del Laboratorio de Cirugía Experimental, Departamento de Cirugía; Departamento de Patología; Universidad de Puerto Rico; y Departamento de Cirugía, Hospital de Veteranos, San Juan, Puerto Rico.

varios animales cada tres días hasta los 30 días. El órgano a donde se había transplantado la piel se removía y se fijaba en formalina para estudio de microscopio de luz. Los criterios del examen macroscópico incluían el grado de inflamación y la presencia de tejido viable a simple vista. Los criterios de viabilidad al examen microscópico eran cuantificados de acuerdo a la escala que se ilustra en la Tabla I.

TABLA I

PARAMETROS HISTOLOGICOS DE RECHAZO

1. INFILTRACION CELULAR.
2. DESTRUCCION PARCIAL LIMITADA A EPIDERMIS.
3. DESTRUCCION DE LA EPIDERMIS.
4. NECROSIS DE LA DERMIS.
5. DESTRUCCION INCLUYENDO GLANDULAS SEBACEAS.
6. INFILTRACION DE CELULAS GIGANTES, PRESERVACION SOLO DEL PELO.

CUADRO II

RESULTADOS EXAMEN MACROSCOPICO

INJERTOS EN BAZO Y ESTOMAGO: NORMALES
INCLUYENDO PRESERVACION DEL PELO HASTA 60 DIAS POSTERIOR AL
INJERTO (30/30 INJERTOS).

INJERTOS EN RIÑON E HIGADO: DELGADOS Y PLEGABLES PARA EL DIA 30
POSTERIOR AL INJERTO (13/16 INJERTOS).

$P < .001$

CUADRO III

CONCLUSIONES

1. LOS INJERTOS DE PIEL SOBREVIVEN MAS PROLONGADAMENTE CUANDO SON TRANSPLANTADOS EN BAZO O ESTOMAGO QUE EN HIGADO O RIÑON.
2. ESTOS RESULTADOS SUGIEREN UN EFECTO DE PROCESAMIENTO DE ANTIGENOS A NIVEL HEPATICO.

RESULTADOS

En todos los animales cuyo trasplante se hacía sobre el bazo, se encontró piel aparentemente normal a simple vista hasta el día 60. Incluía ésto la presencia de vello visible. La piel transplantada encima del hígado o del riñón solía ser más fina y blanda que aquellas transplantadas encima del bazo o del estómago. (Cuadro II).

Al examinar microscópicamente estas muestras se encontró que había infiltración celular ya en el día 14, grados 1, 2, 3 (Tabla I), en todos los grupos estudiados irrespectivo del lugar. Hacia el día 30 después del injerto, variaba el grado de infiltración, de rechazo y de necrosis, pero se encontraba mejor conservado la arquitectura del injerto en los grupos injertados en el estómago o en el bazo que aquellos encima del hígado o del riñón (Grado 4 vs. 5 y 6; $P < .05$).

COMENTARIOS

Cuando se transplanta un órgano a un huésped alogéneo, el sistema inmunológico se activa de manera que el órgano transplantado se reconoce, el huésped se sensibiliza, y una reacción inflamatoria parcialmente específica pero eventualmente inespecífica y de grado muy intenso, se establece hacia el órgano hasta que es destruido. Experimentos recientes sugieren que el hígado puede alterar la inmunogenicidad de algunas substancias injertadas por vía oral o injertadas por la ruta portal. Ejemplo de ésto son nuestros datos preliminares según aquí presentados que sugieren que sistemas de antígenos más complejos tales como los tejidos de piel pueden comportarse de manera diferente si se transplantan sobre órganos que drenen al hígado viz-a-viz que sobre órganos que drenen sistémicamente. Aunque ésta data es preliminar, promete arrojar cierta luz sobre mecanismos de sensibilización. De comprobarse esta hipótesis podríamos entre otras cosas reconsiderar el lugar en el que actualmente colocamos algunos de los trasplantes, y así mismo sugeriría una vía de pre-tratamiento con antígenos antes del trasplante.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la valiosa ayuda durante estos experimentos de Yolanda Padilla, Benjamín Dieppa, Manuel Caloca, Luis Román, Jorge Oliver, Mildred Ramírez y Juan A. Ramírez Sánchez.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Ferguson, A., Mac Sween, R. N. M., Eds., Immunological Aspects of the Liver and Gastro Intestinal Tract, University Park Press, Baltimore, 1976.
- 2.— Goetz, F. C., Metabolism, 23:875, 1974.
- 3.— Calne, R. Y., Allografting in the Pig, in Calne, R. Y., Ed. Immunological Aspects of Transplantation Surgery, J. Wiley & Sons, New York, 1976, p. 296.
- 4.— Pfefferman, R., Sakai, A., Auda, S., Kountz, S. L., The Liver as a Privileged Site for Parathyroid Alloimplantation in the Rat, 79:182, 1976.
- 5.— Nimelstein, S. H., Hotti, A. R., Holman, H. R., Transformation of a Histocompatibility Immunogen into a Tolerogen, J. Exp. Med. 138, 723, 1973.