

# El Antígeno Australia en la Enfermedad de Hodgkin

Emilio Montserrat Costa

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Cirilo Rozman Borstnar, Catedrático de  
Patología y Clínica Médicas de la Facultad de Medicina de la  
Universidad de Barcelona

CERTIFICA: que la tesis doctoral: "El  
Antígeno Australia en la Enfermedad de Hodgkin" presentada  
por D. Emilio MONTSERRAT COSTA está en condiciones  
de ser leída en la convocatoria de septiembre.

Lo que hace constar a los oportunos efec-  
tos y a petición del interesado.

Barcelona, 2 de septiembre de 1974



EL ANTIGENO AUSTRALIA EN LA ENFERMEDAD  
DE HODGKIN

A Pilar y Cristina

## AGRADECIMIENTOS:

- Al Prof. C. Rozman, mi maestro. Ejemplo y estímulo constantes.
- A todos los que guiaron mis primeros pasos por el apasionante camino de la Medicina.
- Al Prof. J. Bernard, por su cordial acogida en su Servicio del Hospital San Luis, en Paris.
- Al "Grupo Hodgkin" del Hospital San Luis, y en especial a François Teillet, Chantal Weisgerber, Marie Jose Grange y France Thiebaud, por su amistosa ayuda.
- A los componentes de la Unidad de Hepatología del Hospital Beaujon, Clichy, Francia, que estudiaron la histología hepática de nuestros pacientes.
- A Miguel Brugera, de la Unidad de Hepatología del Hospital Clínico de Barcelona. Sus opiniones me han sido de gran valor mientras me hallaba escribiendo este trabajo.
- A mi compañero José Manuel Fernández-Huerta que, pacientemente, me ha ayudado en los cálculos estadísticos.

## I N D I C E

1. INTRODUCCION	Página
a) Motivación biográfica	1
b) Motivación bibliográfica	3
2. EL ANTIGENO AUSTRALIA (Ag Au)	
a) Introducción	8
b) Nomenclatura	8
c) Composición y propiedades	10
d) Naturaleza del Ag Au	11
e) Subtipos antigénicos del Ag Au	13
f) Genética del Ag Au	15
g) Transmisión del Ag Au	15
3. EL ANTIGENO AUSTRALIA EN PATOLOGIA	
a) Hepatitis tipo B	17
b) Otras hepatopatías	19
c) Periarteritis nodosa	21
d) Glomerulonefritis	21
e) Acrodermatitis papulosa	21
f) Síndrome de Down	25
g) Lepra lepromatosa	27
h) Insuficiencia renal crónica	28
i) Hemopatías	28
j) Portadores crónicos del Ag Au	31

4. RELACION ENTRE LAS CARACTERISTICAS DEL ANTIGENO AUSTRALIA, EL HUESPED Y LA PATOLOGIA HEPATICA	34
5. COMPLICACIONES EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN (E.H.)	
a) Introducción	37
b) Complicaciones en la E.H. relacionadas con la radioterapia	37
c) Complicaciones en la E.H. relacionadas con la quimioterapia	45
d) Infecciones oportunistas en la E.H.	52
e) Complicaciones de la laparotomía y esplenectomía en la E.H.	59
6. PROPOSITO DEL TRABAJO: EL ANTIGENO AUSTRALIA EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN	63
7. MATERIAL Y METODOS	67
8. RESULTADOS	
1) Frecuencia del Ag Au en la E.H. tratada y sin tratar	89
2) Persistencia del Ag Au en la E.H.	89
3) Características clínicas, histológicas e inmunológicas de los enfermos con Ag Au y E.H.	90

	Página
4) Traducción clínica, biológica. e histológica del Ag Au en la E.H.	94
5) Aspectos epidemiológicos	103
9. DISCUSION Y COMENTARIOS	105
10. RESUMEN Y CONCLUSIONES	132
11. BIBLIOGRAFIA	137.

o = o = o = o = o = o = o



**UNIVERSIDAD DE BARCELONA**

SECRETARIADO DE PUBLICACIONES,  
INTERCAMBIO CIENTIFICO Y EXTENSION UNIVERSITARIA

# **El antígeno Australia en la enfermedad de Hodgkin**

Resumen de la Tesis presentada para aspirar  
al grado de Doctor en Medicina

por

**EMILIO MONTSERRAT COSTA**

**UNIVERSIDAD DE BARCELONA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Tesis doctoral del Dr. D. EMILIO MONTSERRAT COSTA

Tema:

**EL ANTIGENO AUSTRALIA EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN**

**TRIBUNAL DE TESIS**

Presidente: Dr. D. VICTOR CONILL SERRA  
Catedrático de Obstetricia y Ginecología  
Facultad de Medicina  
Universidad de Barcelona

Vocales: Dr. D. ALFONSO BALCELLS GORINA  
Catedrático de Patología General  
Facultad de Medicina  
Universidad de Barcelona

Dr. D. MANUEL CRUZ HERNANDEZ  
Catedrático de Pediatría y Puericultura  
Facultad de Medicina  
Universidad de Barcelona

Dr. D. CIRILO ROZMAN BORSTNAR  
Catedrático de Patología y Clínica Médicas  
Facultad de Medicina  
Universidad de Barcelona

Dr. D. JUAN A. MOLINA FONT  
Prof. Agregado de Pediatría y Puericultura  
Facultad de Medicina  
Universidad de Barcelona

Director: Dr. D. CIRILO ROZMAN BORSTNAR  
Catedrático de Patología y Clínica Médicas  
Facultad de Medicina  
Universidad de Barcelona

Realizada la presentación y lectura de la Tesis, en fecha 15 de noviembre de 1974, obtuvo la calificación de SOBRESALIENTE «cum laude» por unanimidad.

Barcelona, 10 de septiembre de 1975.

(Sello de Facultad)

El Decano,  
JUAN OBIOLS VIE

## INTRODUCCION

Desde el descubrimiento del antígeno Australia (Ag Au; Ag SH; Ag HB; Ag HB<sub>s</sub>) por BLUMBERG y cols. (1), dicho antígeno ha sido exhaustivamente estudiado en patología. Su relación con la hepatitis vírica tipo B está fuera de toda duda (2, 3), pero además el antígeno Australia (Ag Au) puede hallarse en otras enfermedades, algunas de las cuales, como el síndrome de Down, lepra lepromatosa, insuficiencia renal crónica tratada con diálisis y leucemias, parecen dotadas de una especial afinidad para adquirir dicho antígeno (4). La presencia del Ag Au en tales procesos estaría en relación con anomalías de la inmunidad celular, transfusiones o con hospitalizaciones prolongadas.

La enfermedad de Hodgkin, por su parte, ha experimentado en los últimos años profundos avances, pasándose de lo que podría calificarse como de «era pesimista de la enfermedad de Hodgkin» a otra, mucho más optimista, en la que se vislumbra la posibilidad de su curación (5), aunque ello se acompañe de un coste tóxico y complicaciones nada deseñables (6, 7).

SUTNICK y cols. (8) fueron los primeros en mencionar la asociación del Ag Au con la enfermedad de Hodgkin (E.H.), y sugirieron una correlación entre la antigenemia y el antecedente de transfusiones sanguíneas. GRANGE y cols. (9), del Hospital Saint Louis, en un grupo seleccionado de pacientes con E.H. sugirieron la relación entre la positividad del Ag Au y el efecto inmunosupresor de algunos tratamientos.

En este trabajo presentamos la experiencia actual del Grupo de Estudios sobre la Enfermedad de Hodgkin del Hospital Saint Louis, sobre el significado del Ag Au en la E.H. analizada y puesta al día durante la estancia del autor en aquel centro. Nuestros objetivos han sido:

1. Averiguar la frecuencia real del Ag Au en la E.H. tratada y sin tratar.
2. Comprobar si la positividad del Ag Au en la E.H. es fugaz o persistente.
3. Relacionar la positividad del Ag Au con las características clínicas, histológicas, evolutivas e inmunológicas de la E.H.
4. Comprobar la traducción clínica, biológica e histológica del Ag Au en la E.H., sobre todo en el sentido de determinar si a las complicaciones ya conocidas de la E.H. habrá que añadir la infección crónica por el virus de la hepatitis B y, eventualmente, una hepatitis crónica persistente o alguna otra forma de daño hepático.

## MATERIAL Y METODOS

Se ha investigado el Ag Au en 347 enfermos con E.H. diagnosticados y tratados en el Servicio de Hematología del Hospital Saint Louis (Prof. J. Bernard), de París. En todos los casos el diagnóstico de E.H. se hizo por biopsia y fue clasificado según los criterios de las reuniones de Paris-Rye (10) y Ann Arbor (11).

De los 347 enfermos estudiados, 239 habían sido tratados con radioterapia y/o diversos regímenes de quimioterapia, mientras que en los 108 restantes la búsqueda del Ag Au se efectuó antes de todo tratamiento. La técnica empleada es la de inmunodifusión radial según PRINCE (12). El Ag Au se ha buscado una sola vez. Caso de no detectarse, el paciente se ha considerado Ag Au negativo y no se ha vuelto a investigar. Además, en todos los enfermos se ha obtenido: numeración y fórmula sanguíneas, sideremia, fibrinógeno, proteinograma, transaminasas glutámico pirúvicas, fosfatasa alcalina y bilirrubina sérica. En 16 de los 70 enfermos Ag Au positivo y 11 de los Ag Au negativos se efectuó biopsia hepática para determinar las lesiones relacionadas con el Ag Au en el primer grupo, y a efectos comparativos en el segundo. La interpretación de las biopsias hepáticas (J. BARGE, Hospital Beaujon, Clichy) se ha efectuado a «ciegas», es decir, ignorando el resultado de la determinación del Ag Au, calificándose en tres grupos: a) normales; 2) inespecíficas y 3) compatibles con una hepatitis crónica persistente (H.C.P.), según los criterios aceptados internacionalmente (15) y discutidos en otra publicación (16).

Para los cálculos estadísticos se ha utilizado la *t* de Student para diferencias de porcentajes y tablas para el cálculo de significado estadístico (*p*).

## RESULTADOS

### 1. Frecuencia del antígeno Australia en la enfermedad de Hodgkin tratada y sin tratar

De los 239 pacientes con E.H. tratados, 69 resultaron Ag Au positivos (28,9 %), mientras que sólo uno de los 107 enfermos antes de ser tratados fue Ag Au positivo (0,9 %). La diferencia posee alto significado estadístico ( $p < 0.0001$ ).

### 2. Persistencia del antígeno Australia en la enfermedad de Hodgkin

En 56 de los 70 pacientes Ag Au positivos, el estudio de la antigenemia ha podido repetirse seriadamente con intervalos no superiores a los tres meses. Cinco enfermos negativizaron su Ag Au al cabo de 1 a 9 meses. Por el contrario, los 51 restantes conservaban el Ag Au positivo en el momento de concluir este estudio por períodos de tiempo comprendidos entre 3 meses y más de tres años. La diferencia entre los sujetos con Ag Au fugaz (5/56, 9 %) y persistente (51/56, 91 %) es altamente significativa ( $p < 0.001$ ).

### 3. Características de los enfermos antígeno Australia positivos

En la tabla I se recogen los datos más importantes de los setenta enfermos Ag Au positivo y se comparan a un grupo de 40 enfermos con E.H. tratada y Ag Au negativo tomados al azar. Como puede verse, ambos gru-

pos son comparables. No existen diferencias significativas en cuanto a la distribución por edad, sexo, estadio clínico de la enfermedad, formas histológicas, actividad de la enfermedad en el momento de determinarse el Ag Au y lapso de tiempo transcurrido entre la búsqueda del Ag Au y la práctica de la biopsia hepática.

En la tabla II se muestran los resultados del estudio inmunológico a que fueron sometidos 16 de los 70 enfermos Ag Au positivos y 11 de los 40 con Ag Au negativo. No hay diferencias valorables entre uno y otro grupo. Todos los pacientes se hallaban en remisión completa en el momento de practicar las pruebas. Once de los pacientes con Ag Au positivo presentaban lesiones compatibles con una H.C.P. y cinco tenían un hígado histológicamente normal. De los 7 enfermos con Ag Au negativo que fueron biopsiados, dos presentaban lesiones de H.C.P. y los cinco restantes un hígado normal.

#### 4. Traducción clínica, biológica e histológica del antígeno Australia en la enfermedad de Hodgkin

Sólo 5 de los 70 enfermos Ag Au positivo (7 %) presentaron un cuadro clínico característico de hepatitis aguda que se resolvió favorablemente en todos menos en uno, el cual sigue con transaminasas altas y Ag Au positivo después de 32 meses del inicio del cuadro.

TABLA I

	<u>Enfermos Ag Au POSITIVO</u>	<u>Enfermos Ag Au NEGATIVO</u>
Número	70	40
Varones	34	21
Hembras	36	19
Edad media	26	27
Extremos	(3-54)	(5-61)
Estadios		
I	16	66
II	40	21
III	7	9
IV	7	4
Tipo histológico		
PL	12	5
EN	38	25
CM	14	7
DL	6	3
Estadio clínico en el momento de determinar el Ag Au		
RC	57	32
RIC	10	6
EVOLUTIVO	2	2
SIN TRATAR	1	0
Intervalo entre la determinación del Ag Au y P.B.H.	6 meses (1-36)	4 meses (1-22)

PL=predominio linfocítico; EN=esclerosis nodular; CM=celularidad mixta; DL=deplección linfocítica; RC=remisión completa; RIC=remisión incompleta.

**TABLA II**

	<u>Ag Au POSITIVO</u>	<u>Ag Au NEGATIVO</u>
CANDIDINA	12/16	9/11
VARIDASA	14/16	7/11
TUBERCULINA	9/16	5/11
DNCB	6/10	4/9

En cuanto a las alteraciones de laboratorio (Tabla III), los sujetos con Ag Au muestran SGPT más elevadas que aquellos con Ag Au negativo, aunque con una gran dispersión en los valores (rango: 20 a 1.500 unidades) y sin significado estadístico.

**TABLA III**

	<u>Ag Au POSITIVO</u>	<u>Ag Au NEGATIVO</u>
SGPT * (unidades Wroblewski)	140	43.7
Fosfatasa alcalina (u. Bodansky)	10.5	11.8
Bilirrubina ** (mg %)	0.78	0.70
Gammaglobulina (mg %)	13.5	12.5

\* Se excluyen enfermos con hepatitis aguda.

\*\* Se excluyen enfermos con ictericia franca.

En el resto de los exámenes practicados no se observan variaciones valorables.

Por lo que respecta a la histología hepática, los resultados obtenidos en las biopsias de 48 enfermos (29 Ag Au positivo y 19 Ag Au negativo) se exponen en la tabla IV.

**TABLA IV**

	<u>Enfermos Ag Au POSITIVO</u>	<u>Enfermos Ag Au NEGATIVO</u>
NORMAL	8	14 p < 0.01
INESPECIFICA	5	2 N.S.
Compatible H.C.P.	15	2 p < 0.01
Otras	1 *	1 **

\* Metástasis adenocarcinoma gástrico.

\*\* Cirrosis hepática.

Como puede verse, existe una clara relación entre la presencia del Ag Au y las lesiones compatibles con una H.C.P. así como entre su ausencia y la normalidad histológica del hígado. Si consideramos los resultados de las biopsias hepáticas en los sujetos con Ag Au positivo pero según tengan o no la cifra de transaminasas por encima de 40 unidades Wroblewski, obtenemos los resultados que se expresan en la tabla V.

**TABLA V**

	<u>Enfermos Ag Au POSITIVO SGPT &gt; 40 uu.</u>	<u>Enfermos Ag Au NEGATIVO SGPT ≤ 40 uu.</u>
NORMAL	5	3 p < 0.05
INESPECIFICA	5	0 p < 0.01
Compatible H.C.P.	14	1 p < 0.001

Es decir, los pacientes con transaminasas elevadas tienen mayores probabilidades de presentar lesiones hepáticas que aquellos con Ag Au positivo pero transaminasas normales.

### 5. Aspectos epidemiológicos

Sólo cuatro de los setenta enfermos Ag Au positivo habían recibido transfusiones entre cinco y diez meses antes de detectárseles el Ag Au, aunque conviene señalar que los donantes Ag Au positivo se excluyen como medida de rutina en el Hospital Saint-Louis al igual que en la gran mayoría de centros hospitalarios en la actualidad. Por otra parte, en dos de los restantes enfermos se registraron antecedentes de contacto con ictericos 5 meses y pocas semanas antes del desarrollo de la hepatitis, respectivamente.

Una encuesta forzosamente limitada sugiere que la mayoría de los pacientes con Ag Au positivo han sido tratados en el Hospital Saint Louis, donde las posibilidades de contagio son mayores. Sin embargo, la búsqueda del Ag Au entre el personal médico y auxiliar que habitualmente está al cuidado de los hodgkinianos no ha revelado la existencia de ningún portador entre ellos.

### DISCUSION Y COMENTARIOS

El Ag Au se halla en el 28,9 por cien de los casos de E.H. tratada y sólo en el 0,9 por cien de las E.H. sin tratar ( $p < 0.00001$ ). Así, pues, el Ag Au se encuentra en la E.H. tratada con la misma frecuencia que en el síndrome de Down, considerando los casos de mongolismo que viven en grandes instituciones para subnormales (17). Paralelamente, la frecuencia del Ag Au en la E.H. sin tratar es del 0,9 por cien, es decir, la que se registra en la población aparentemente normal de la mayoría de países occidentales (17) y aproximadamente la de los mongólicos que viven con sus familias (18).

Entre nuestros enfermos con E.H. tratada y Ag Au positivo se hallan representados miembros tratados con muy diversos protocolos terapéuticos del «Grupo Hodgkin», por lo que la hipótesis establecida por GRANGE y cols. del mismo grupo (9) de que la presencia del Ag Au estaría ligada a un tipo particular de tratamiento (vinblastina) no se confirma. De igual modo, al emprender este estudio pensábamos que quizá nos encontrásemos entre los enfermos Ag Au positivo un gran número de casos tratados de forma masiva, con abundantes complicaciones que hubiesen obligado a un sobretratamiento, ya que es precisamente en este tipo de enfermos donde las complicaciones suelen ser más frecuentes (6). Ello no ha sido así. La cantidad de tratamiento recibido no guarda relación con la frecuencia con que se detecta el Ag Au. Al contrario de SUTNICK y cols. (19) no podemos invocar las transfusiones como factor primordial en la adquisición del Ag Au en nuestros enfermos. Sólo cuatro de los pacientes con Ag Au habían recibido transfusiones en las que, además, se verifica de forma sistemática la ausencia del Ag Au.

El Ag Au es en la E.H. persistente. DUDLEY y cols. (19) han sugerido que la persistencia o fugacidad del Ag Au en las hepatopatías estaría en directa relación con el estado inmunitario del huésped. Cuando la inmunidad celular estuviese intacta, el enfermo desarrollaría una enérgica respuesta frente al Ag Au, con hepatitis aguda y pronta eliminación del agente extraño. Por el contrario, en caso de alteraciones de la inmunidad celular, la respuesta del enfermo a la invasión por el virus de la hepatitis B no podría ser tan enérgica, cronificándose la presencia del Ag Au y las lesiones hepáticas.

Tal hipótesis ha sido rebatida con argumentos de gran solidez por otros grupos (20). Nuestros propios resultados del estudio inmunológico llevado a cabo, no apoyan la hipótesis del grupo de SHERLOCK. En efecto, no hemos hallado diferencias significativas entre el estado inmunitario de los hodgkinianos con y sin Ag Au, aunque es forzoso reconocer lo elemental del estudio practicado en una enfermedad que se caracteriza por sus muchas alteraciones inmunitarias. En cualquier caso, debemos subrayar que los sujetos con E.H. tratada no sólo contraen con gran frecuencia el Ag Au, sino que una vez lo han adquirido lo conservan.

No hemos hallado tampoco ningún rasgo clínico, histológico ni evolutivo que se encuentre con mayor frecuencia en los pacientes Ag Au positivos. Aunque tal resultado no sorprende, la investigación no podía considerarse *a priori* ociosa, ya que son conocidos los ejemplos de correlación entre determinados datos clínicos, histológicos y evolutivos en la E.H. La positividad del Ag Au en la E.H. sólo se relaciona con el tratamiento y posiblemente con el ingreso en medio hospitalario que éste conlleva en muchos casos.

La aparición de una hepatitis aguda tras la adquisición del Ag Au es en la E.H. una eventualidad poco frecuente (5/70 enfermos). La traducción clínica y biológica de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en la E.H. es anodina y fácilmente puede pasar inadvertida si no se practican de rutina determinaciones seriadas de las transaminasas y del Ag Au. El simple ascenso de las transaminasas no permite asegurar la existencia de una hepatopatía ligada al Ag Au, es decir, al virus de la hepatitis B, ya que en la E.H. es frecuente asistir a ascensos de las transaminasas, fosfatasa alcalina e incluso retención de la B.S.P. al inicio de la enfermedad, anomalías que ceden después con el tratamiento (21, 22). Asimismo, tras la irradiación supradiafragmática con la técnica de «mantle» hemos asistido a aumentos pasajeros de la cifra de transaminasas, probablemente en relación a hepatitis radiógenas reversibles (23). Todo ello hace que la interpretación de las pruebas del funcionalismo hepático en la E.H. sea particularmente difícil. Asimismo, es interesante señalar que la evolución de la cifra de transaminasas es caprichosa y no sigue un curso paralelo al Ag Au. En efecto, es frecuente asistir a normalizaciones pasajeras de las transaminasas mientras el Ag Au continúa positivo y cuando las transaminasas se normalizan «definitivamente» el Ag Au puede aún continuar positivo largo tiempo. Todas las combinaciones evolutivas son posibles.

En cuanto a la histología hepática, existe una clara relación entre la presencia del Ag Au y las lesiones compatibles con una H.C.P. (tabla IV) y más aún si en el análisis se introduce como factor adicional el valor de las transaminasas (tabla V): los enfermos con Ag Au persistente y SGPT superiores a las 40 unidades tienen grandes probabilidades de presentar una H.C.P.; pero no siempre el Ag Au se acompaña de alteraciones hepáticas demostrables con la histología convencional. La presencia del Ag Au no significa *per se* que haya lesiones hepáticas demostrables. La posibilidad de que los pacientes hodgkinianos con Ag Au positivo presenten lesiones hepáticas de H.C.P. reviste un gran interés. La dificultad para interpretar la histología hepática en la E.H. es conocida. Buen número de biopsias hepáticas de pacientes afectos de E.H. quedan sin etiquetar o son calificadas de «inespecíficas», «no diagnósticas», o de «compatibles con...». Tal dificultad diagnóstica fue repetidamente puesta de relieve en el symposium de Ann Arbor de 1971 (11, 23, 25) y simplemente eludida en el Stanford de 1973. Por el momento la enorme frecuencia de lesiones inespecíficas de los hígados hodg-

kinianos no han sido explicadas satisfactoriamente y continúan intrigando a los patólogos y a los clínicos. OEHLERT y cols. (26) mencionan la presencia casi constante de lesiones inespecíficas en el hígado de la E.H. que intentan relacionar con la fiebre y eosinofilia. MUSSHOF (27), en la reunión de Ann Arbor, abundó sobre este mismo hecho. BAGLEY y cols. (22), en un trabajo ya clásico, consideran que las lesiones hepáticas inespecíficas de la E.H. son una manifestación a distancia del proceso base, como acontece en algunos casos de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (28, 29). La diferencia histológica entre lesiones inespecíficas («hepatitis reactiva inespecífica») y la H.C.P. es sutil y sujeta en muchos casos a la interpretación personal del anatomopatólogo. La confusión terminológica que todavía impera dentro de las hepatitis no ayuda en nada a que los criterios concuerden. La hepatitis reactiva inespecífica se caracteriza por la existencia de infiltrados mononucleares en los espacios porta, degeneración grasa del parénquima y aumento de las células de Kupffer (30). La H.C.P., a su vez, por la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico, sobre todo portal, con conservación de la arquitectura hepática, ligera o nula fibrosis y necrosis, con o sin signos sobreañadidos de hepatitis aguda (15), pero hay que notar que la «H.C.P. tal y como se ve en los enfermos con trastornos moderados del funcionalismo hepático de larga duración y sin que presenten otras enfermedades puede ser indistinguible de las hepatitis reactivas inespecíficas o de las hepatitis agudas en curso de resolución normal o lento» (15). De nuestros resultados se desprende que, además de una reacción a distancia del proceso de base, en la interpretación de los infiltrados «inespecíficos» portales en la E.H. tratada, debe tenerse en cuenta la posibilidad de una H.C.P. ligada a la presencia del Ag Au.

Por último, parece aconsejable determinar el Ag Au en todos los pacientes con E.H. de manera seriada, no sólo por su eventual valor indicativo en la interpretación de la histología hepática, sino por el interés que tiene el conocer a los portadores crónicos del Ag Au a fin de intentar limitar al máximo el contagio por el virus de la hepatitis B de todos aquellos que mantienen contacto con dichos portadores.

## RESUMEN

Se estudia la presencia del antígeno Australia (Ag Au) en el suero de 347 enfermos con enfermedad de Hodgkin (E.H.) (239 tratados y 108 antes de todo tratamiento). El Ag Au se halla en el 28,9 por cien de los pacientes con E.H. tratada y en sólo el 0,9 por cien de los casos sin tratar ( $p < 0.00001$ ). El Ag Au es en la E.H. persistente ( $p < 0.001$ ). La traducción clínica de la presencia del virus de la hepatitis B en la E.H. es anodina. Sólo cinco de los 70 enfermos con Ag Au presentaron hepatitis clínicamente franca que evolucionó hacia la normalidad con negativación del Ag Au en cuatro de ellos y a la cronicidad con persistencia del Ag Au en uno. La cifra de transaminasas se encuentra más elevada en el grupo con Ag Au positivo que el negativo. Los pacientes con Ag Au positivo presentan con notable frecuencia lesiones hepáticas de H.C.P. ( $p < 0.01$ ) sobre todo cuando su cifra de transaminasas es alta. No se ha hallado ningún rasgo clínico, histológico, evolutivo ni inmunológico dependiente de la E.H. que se asocie de manera particular con la presencia del Ag Au. Por último, la determinación seriada del Ag Au debiera formar parte de la rutina de estudio y control de la E.H. debido al eventual valor que su presencia puede tener en la interpretación de biopsias hepáticas difíciles y a la importancia de evitar el contagio por el virus de la hepatitis B de los contactos de los portadores.

## BIBLIOGRAFIA

1. BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J., y VISNICH, S.: A new antigen in leukemia sera. *J. Amer. med. Ass.*, 191: 541, 1965.
2. SHULMAN, N. R.: Hepatitis-associated antigen. *Amer. J. Med.*, 49: 669, 1970.
3. BLUMBERG, B. S.; SUTNICK, A. I., y LONDON, W. T.: Australia antigen and hepatitis. *J. Amer. med. Ass.*, 207: 1995, 1969.
4. BLUMBERG, B. S., SUTNICK, A. I., y LONDON, W. T.: Australia antigen as a hepatitis virus (variation in host response). *Amer. J. Med.*, 48: 1, 1970.
5. EAASSON, E. y RUSSELL, M.: The cure of Hodgkin's disease. *Brit. J. Med.*, 29: 1704, 1963.
6. JACQUILLAT, C.; BELPOMME, D.; WEIL, M.; AUCLERC, G.; TEILLET, F.; WEISGERBER, C.; TANZER, J.; BOIRON, M., y BERNARD, J.: Les néoplasies simultanées et successives. A propos de 18 observation d'affections malignes compliquant l'évolution de la maladie de Hodgkin. *Nouv. Presse Méd.*, 2: 3089, 1973.
7. SMITHERS, D. W.: Hodgkin's disease: closing summary. Goals and future. *Natl. Cancer Inst. Monograph.*, 36: 576, 1973.
8. SUTNICK, A. I.; LONDON, W. T.; BLUMBERG, B. S.; YANKEE, R. A.; GERSTLEY, B. J. S., y MILLMAN, I.: Australia antigen (a hepatitis associated antigen) in leukemia. *J. Natl. Cancer Inst.*, 44: 1241, 1970.
9. GRANGE, M. J.; ERLINGER, S.; TEILLET, F.; SCHLEGEL, N.; BARGE, J., y DEGOTT, C.: A possible relationship to treatment between hepatitis associated antigen and chronic persistent hepatitis in Hodgkin's disease. *Gut*, 14: 433, 1973.
10. LUKES, R. J.: Report of nomenclature committee. *Cancer Res.*, 26: 1311, 1966.
11. LUKES, R. J.: Criteria for the involvement of lymph node, bone marrow, spleen and liver in Hodgkin's disease. *Cancer Res.*, 31: 1755, 1971.
12. PRINCE, A. M.: An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*, 60: 814, 1968.
13. DUPUY, J. M. y PREUD'HOMME, J. L.: Exploration de l'hypersensibilité retardée par le 2,4 dinitrochlorobenzène (DNCB). *Presse Méd.*, 76: 123, 1968.
14. YOUNG, R. C.; CORDER, M. P.; HAYNES, H. A., y DE VITA, V. T.: Delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease. A study of 103 untreated patients. *Amer. J. Med.*, 52: 63, 1972.
15. DE GROOTE, J.; DESMET, V. J.; GEDICK, P.; KORB, G.; POPPER, H.; POULSEN, H.; SCHEUER, P. J.; SCMID, M.; THALER, H., y UEHLINGER, E.: A classification of chronic hepatitis. *Lancet*, 2: 626, 1968.
16. BARGE, J., DEGOTT, C.; ERLINGER, S., y POTET, F.: Discussion anatomopathologique des rapports entre les lésions hépatiques non spécifiques de la maladie de Hodgkin et la découverte de l'antigène Australie. *Path. Europ.*, 4: 325, 1973.
17. COSSART, Y. E.: Australia antigen and hepatitis. A review. *J. Clin. Path.*, 24: 394, 1971.
18. 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: 984, 1967.
19. DUDLEY, F. J.; FOX, R. A., y SHERLOCK, S.: Hypothesis: cellular immunity and hepatitis-associated, Australia antigen in liver disease. *Lancet*, 1: 723, 1972.
20. NIELSEN, J. O.; REINICKE, V.; DIETRICHSON, O.; ANDERSEN, V.; THOMSEN, M., y ANDERSEN, E.: Immunological studies of Australia antigen carriers with and without liver disease. *Clin. exp. Immunol.*, 15: 9, 1973.
21. AISENBERG, A. C.; KAPLAN, M. H., RIEDER, S. V., y GOLDMAN, J. M.: Serum alkaline phosphatase at the onset of Hodgkin's disease. *Cancer*, 26: 318, 1970.
22. BAGLEY, C. M.; ROTH, J. A., THOMAS, L. B., y DE VITA, V. T.: Liver biopsy in Hodgkin's disease. Clinicopathological correlations in 127 patients. *Ann. Int. Med.*, 76: 219, 1972.
23. DIEBOLD, J., y CAMILLERI, J. P.: Foie et maladie du sang. Ed. Masson et Cie., páginas 196-198, París, 1974.
24. RAPPAPORTH, H.; BEARD, C. W.; BUTLER, J. J., R. F.; LUKES, R. J., y THOMAS, L. B.: Report of the Committee on histopathological criteria contributing to staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res.*, 31: 1864, 1971.
25. THOMAS, L. B.: Summary of informal discussion on histological criteria for diagnosis of the extent of Hodgkin's disease. *Cancer Res.*, 31: 1799, 1971.
26. OEHLERT, W.; MUSSHOF, K.; WUNSCH, B.; WILLMAN, H., y BECK, K.: Unspezifische Mesenchymreaktionen und Parenchyschäden der Leber bei Patienten mit Morbus Hodgkin. *Klin. Wochenschr.*, 48: 126, 1970.
27. Citado por THOMAS, L. B. (125).
28. EADE, M. N.: Liver disease in ulcerative colitis. Analysis of operative liver biopsy in 128 consecutive patients having colectomy. *Ann. Int. Med.*, 72: 475, 1970.
29. EADE, M. N.; COOKEN, W. T.; BROOKE, B. N., y THOMPSON, H.: Liver disease in Crohn's colitis. A study of 21 consecutive patients having colectomy. *Ann. Int. Med.*, 74: 518, 1971.
30. SCHEUER, P.: Liver biopsy interpretation. Ed. Ballière, Tindall and Cassell, pág. 108. Londres, 1968.

**EDICIONES DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA**

**Depósito Legal: B. 50854-1975 — Imp. Fidel. Bot, 13. Barcelona, 1975**

## INTRODUCCION

### Motivación biográfica

Desde 1969, formo parte de la Clínica de Patología y Clínica Médicas y Escuela de Hematología "Farreras Valentí" de la Universidad de Barcelona que dirige el Prof. C. ROZMAN. La dedicación y entrega de dicha Escuela a la Hematología, tanto desde el punto de vista clínico como docente e investigador, son bien conocidas. Dentro del amplio campo de las hemopatías malignas, la Enfermedad de HODGKIN (E.H.) ocupa desde antiguo un lugar preferente en el interés de dicho grupo. En 1945, PEDRO-PONS y FARRERAS VALENTI publicaban una monografía sobre la "Linfogranulomatosis maligna" (1). Desde entonces, los cambios operados en la concepción y tratamiento de la E.H. han sido espectaculares, sobre todo en los últimos años. La Escuela de Hematología "Farreras Valentí" ha sabido incorporar a su práctica diaria los adelantos que en el estudio y tratamiento de la E.H. existen, y participar en el desarrollo de los mismos. Fruto de todo ello han sido los múltiples trabajos que sobre

la E.H. se han efectuado, los cuales han culminado recientemente con la aparición de una monografía sobre los "Aspectos actuales de la Enfermedad de Hodgkin" (2). Como aconteciera, hace ya casi treinta años, con la monografía de PEDRO-PONS y FARRERAS VALENTI, estamos convencidos de que ésta que ha visto recientemente la luz servirá para proseguir en el estudio ilusionado de la E.H.. Para mi sería una gran satisfacción poder contribuir a ello.

En el pasado año, he tenido la fortuna de trabajar en el "Institut de Recherches sur les Léucemies et Maladies du Sang" del Hospital San Luis, en Paris, que dirige el Prof. J. BERNARD, participando sobre todo en las actividades del Grupo de Estudio de la Enfermedad de Hodgkin que formara, hará ya una decena de años, el maestro francés, no en balde uno de los pioneros del moderno tratamiento de la E.H. (3).

El llamado más familiarmente "Grupo Hodgkin" constituye un modelo de trabajo y estudio oncológico. Formado por distintos miembros del Hospital San Luis: internistas, hematólogos, radio

terapéutas, quimioterapéutas, anatomopatólogos... especialmente interesados en la E.H., el grupo coordina y supervisa el estudio y tratamiento de todos los pacientes con E.H. que son vistos en a qué Hospital. Las ventajas de un grupo así son evidentes. Por un lado, la labor coordinada de diversos médicos altamente competentes en sus dis tintas ramas permite la elaboración de protocolos de estudio y tratamiento que están en la avanzada de su campo. Por otro, las reuniones periódicas que mantienen los componentes del Grupo permiten adoptar con el mejor criterio las decisiones de orden diagnóstico y terapéutico que se plantean. La investigación clínica y de laboratorio ocupa también un lugar importante entre sus activida-- des.

#### Motivación bibliográfica

La fascinación que la E.H. despierta en todos los núcleos médicos del mundo se debe a las pecu liares características de esta enfermedad. En efecto, pocos procesos han sufrido cambios tan ra dicales en el curso de los últimos años como la E.H.. Del mal irremediable de hace tan sólo unas

décadas, la E.H. ha pasado a ser uno de los pocos procesos neoplásicos potencialmente curables (4). Ello ha sido posible gracias al trabajo de muchos grupos oncológicos apoyados en el perfeccionamiento de la radioterapia, la existencia de fármacos más potentes y eficaces y la posibilidad de establecer con exactitud la extensión de la enfermedad. Se ha pasado así, en poco tiempo, de una era pesimista de la E.H. a otra mucho más optimista. Día a día, las técnicas diagnósticas de esta afección son más exhaustivas y sus tratamiento más agresivo, en un intento justificadísimo de dominar la antaño fatal enfermedad. Tal actitud no está exenta de riesgos, y el precio que pagarán los hodgkinianos tratados con los métodos más actuales en un futuro más o menos próximo se nos escapa. A este respecto, podemos decir que no sólo las complicaciones en la E.H. son muy frecuentes y en ocasiones graves, sino que estamos asistiendo ya a los primeros casos de neoplasias en enfermos hodgkinianos atribuibles a un tratamiento abusivo (5, 6). Un autor tan cualificado como SMITHERS señalaba en el último symposium internacional sobre la

E.H. que tuvo lugar en Stanford en 1973, la imperiosa necesidad de averiguar cuándo en la E.H. se había dado el tratamiento suficiente ("when enough is enough") (7).

Por el momento, sin embargo, el precio que pagan los hodgkinianos por añadir tiempo a su vida - y vida a su tiempo - es inevitable y aún podríamos decir razonable ya que, en conjunto, su esperanza de vida ha aumentado notablemente. Bajo este prisma, y habida cuenta de los límites que nuestros actuales conocimientos nos trazan, el riesgo que corren es a todas luces aceptable.

El estudio de las complicaciones que acontecen en la E.H. no es por ello menos interesante, antes al contrario: el descubrir el porqué y el cómo de las mismas no sólo nos ayudará a evitarlas - lo que ya de por sí sería un precioso beneficio - sino que es posible que a través de ellas consigamos penetrar un poco más en el origen y naturaleza de la E.H.

El Grupo Hodgkin del Hospital San Luis ha comprobado que el Antígeno Australia (Ag Au) se encuentra con gran frecuencia en la E.H. y que éste

puede acompañarse de lesiones hepáticas del tipo de la hepatitis crónica persistente (H.C.P.). La trascendencia y significado de estos hechos, poco menos que inadvertidos hasta ahora, se desconocen. No deja de ser curioso que con la atención que tanto la E.H. como el Ag Au merecen dichos hechos no se hayan puesto de relieve antes. Convencidos de su importancia, y ante la inexistencia de un estudio sistematizado sobre los mismos, hemos llevado a cabo nuestro trabajo con las siguientes finalidades:

- 1) Averiguar la frecuencia del Ag Au en la E.H. tratada y sin tratar.
- 2) Comprobar si la positividad del Ag Au en la E.H. es persistente o efímera.
- 3) Establecer las posibles relaciones existentes entre la positividad del Ag Au y las características de la E.H.
- 4) Comprobar la traducción clínica, biológica e histológica de la presencia del Ag Au en la E.H., sobre todo en el sentido de averiguar si la ya mencionada H.C.P. con Ag Au positivo puede o no considerarse una "nueva compli

cación" de la E.H.

Antes de proseguir, revisemos qué es el Ag Au, en qué enfermedades se encuentra, y las complicaciones hasta ahora conocidas de la E.H.



## EL ANTIGENO AUSTRALIA

### a) INTRODUCCION

Desde que en 1965 BLUMBERG y cols (8) descubrieran un nuevo antígeno en la sangre de un aborigen australiano, el Ag Au se ha convertido en uno de los asuntos favoritos de toda clase de investigadores. Pocos temas, tan debatidos y escudriñados. Sin embargo, transcurridos casi diez años desde aquél hallazgo, la auténtica naturaleza de lo que llamamos "Antígeno Australia" queda por desvelar. No es nuestro propósito revisar aquí exhaustivamente el estado actual de los conocimientos sobre el mismo, pero ya que el Ag Au es uno de los protagonistas de este trabajo nos parece oportuno comentar qué es (o qué parece ser) a la luz de nuestros conocimientos actuales y su significado en la patología.

### b) NOMECLATURA

Es amplísima. Además del término original de Antígeno Australia (Ag Au), existen otros equivalentes, como antígeno de la hepatitis sérica (Ag SH), antígeno de la hepatitis B (Ag BH), antígeno relacionado con la hepatitis (H.A.A.),

antígeno Au/SH..., utilizados según la moda y preferencias de los autores. Aunque quizá sería mejor emplear el de antígeno de la hepatitis B (Ag HB) por ser más descriptivo, preferimos continuar con la denominación primitiva de Antígeno Australia (Ag Au) sancionada ya por el uso y tan buena como cualquier otra.

Recientemente, el "National Research Council" de los Estados Unidos ha propuesto una terminología unitaria para la investigación en este terreno que recogemos brevemente (9):

1) Ag HB<sub>s</sub>: antígeno de la hepatitis B que se halla en la superficie de las partículas de DANE y sobre las partículas de 200 Å de diámetro que se encuentran en el suero de algunos enfermos con Ag Au.

2) Ag HB<sub>c</sub>: antígeno de la hepatitis B que se halla en el núcleo ("core") de las partículas de DANE.

3) Partículas de DANE: partículas de 420 Å de diámetro con Ag HB<sub>s</sub> en su superficie y Ag HB<sub>c</sub> en su núcleo.

4) VHB ("HBV"): virus de la hepatitis B.

5) Ag HB<sub>s</sub> / adr (δ adw, ayr ó ayw): distintos subtipos antigénicos del Ag HB<sub>s</sub>.

6) Anticuerpos anti HB<sub>s</sub> (ó HB<sub>c</sub>): anticuerpos que se detectan en el suero de los pacientes contra el Ag HB<sub>s</sub> (ó Ag HB<sub>c</sub>).

c) COMPOSICION Y PROPIEDADES DEL ANTIGENO AUSTRALIA

El Ag Au está compuesto por proteínas y una pequeña fracción de lípidos y sustancias hidrocarbonadas. En electroforesis se desplaza con la banda de las alfa-2-globulinas. Su densidad es de unos 1,9 g./cm<sup>3</sup>, su constante de sedimentación es de 110 unidades Svedberg y su peso molecular de 2 a 3 millones de daltones. El Ag Au es muy estable resistiendo diversos agentes físicos y químicos (10).

En los estudios con microscopia electrónica (11, 12, 13) los sueros con Ag Au pueden mostrar tres tipos de partículas: 1) esféricas (probablemente icosaédricas) con un diametro de unos 200 Å; 2) alargadas, con un diametro de unos 200 Å y longitud variable, a menudo ligeramente incurvadas y con expansiones en sus extremos. No rara vez se observan en su interior finos tabiques separados entre sí por unos 3 ó 4 Å; 3) las partículas de DANE (13),

de 420 Å, formadas por un núcleo ("core") de unos 200 Å rodeados de una cubierta cuyas características antigénicas son distintas a las del núcleo. En la composición de todas estas partículas intervendrían las mismas "subunidades".

Hasta la fecha no ha podido demostrarse claramente que el Ag Au contenga ácidos nucleicos (10) aunque algunos hechos así lo sugieren (14).

#### d) NATURALEZA DEL ANTIGENO AUSTRALIA

La hipótesis de que el Ag Au es - o está relacionado - con un virus no ha sido confirmada aunque hay muchos datos que así lo hacen pensar. Si se inyecta material rico en Ag Au a voluntarios (15) o a ciertos primates (16) es posible producir de este modo una hepatitis en el receptor. Por otra parte, utilizando anticuerpos anti Ag Au marcados con ferritina puede demostrarse, con la ayuda de la inmunofluorescencia, la presencia del Ag Au en el interior de los hepatocitos en los casos de hepatitis con Ag Au positivo (17). El empleo de sangre en la que se ha verificado la ausencia del Ag Au para las transfusiones ha hecho disminuir de forma notable los casos de hepatitis postransfusional en todo el mundo (18).

El tamaño de las partículas del Ag Au, tal y como se ven con la microscopía electrónica, es el mismo que el de algunos virus (picornavirus, arbovirus) pero sus características fisicoquímicas son distintas (10). La existencia de ácidos nucleicos en las partículas del Ag Au es algo dudosa, siendo ésta una de las características imprescindibles para admitir cualquier semejanza entre el Ag Au y un virus. Es interesante consignar que MILLMAN y cols (19) consideran que el Ag Au no es más que la aposición de elementos séricos normalmente presentes en todo individuo: albúmina, inmunoglobulinas, ferritina, fracción 3 del complemento, etc., por lo que en tales circunstancias su capacidad antigénica sería muy difícil de explicar, tanto más cuando - como veremos más adelante - el Ag Au puede detectarse en sujetos aparentemente normales. Para salvar todas las dificultades que los mencionados hechos conllevan para poder explicar el poder patógeno del Ag Au, BLUMBERG (20) propone el concepto de "icron" (neologismo formado a partir de las iniciales del "Institut for Cancer Research"); el "icron" sería un elemento patógeno constituido por elementos extraños al individuo ("virus") y otros pertenecientes a él

matizados por las características genéticas del huésped (20). La tendencia actual, empero, es la de considerar a las partículas de DANE como el virus de la hepatitis B mientras que el Ag Au no sería más que un subproducto de las mismas. su cubierta externa o el resultado de su colonización en las células hepáticas (13, 21). En efecto, el núcleo de las partículas de DANE posee actividad DNA polimerasa por lo que se considera que representa la nucleocápside del virion, virus de la hepatitis B (21)

e) SUBTIPOS ANTIGENICOS DEL ANTIGENO AUSTRALIA

Las características antigénicas del núcleo de las partículas de DANE (Ag HB<sub>c</sub>) difieren de las que se hallan en su superficie y en las demás partículas que pueden descubrirse en los individuos con Ag Au (Ag HB<sub>s</sub>). A su vez, el Ag HB<sub>s</sub> posee un antígeno específico de grupo, a, y o ---tros antígenos subespecíficos que se excluyen mutuamente: d ó y, w ó r. Las cuatro combinaciones antigénicas posibles dan lugar a cuatro subtipos antigénicos del Ag Au (ó Ag HB<sub>s</sub>): adw, ayw, adr y ayr (22, 23). LE BOUVIER, pionero de estos estudios, propone llamar a dichos antígenos D, Y y R respectivamente. El cuarto aún no ha recibi-

do nombre. Todavía es prematuro otorgar a los distintos subtipos antigénicos del Ag Au la capacidad de ocasionar lesiones hepáticas de índole y gravedad diferentes (24), aunque algún trabajo así deje entreverlo (25, 26, 27). Las relaciones entre tales subtipos antigénicos y la patología halladas hasta la fecha podrían ser más fruto de la distinta distribución geográfica de los subtipos antigénicos que de su especificidad lesional (24, 28). Así, el antígeno D predomina en Sudáfrica y Suramérica. El Y, en los países mediterráneos, norte de Africa y Oriente próximo. El R, en Oceanía. Es probable, sin embargo, que en el futuro el interés de los subgrupos antigénicos del Ag Au no se limite tan sólo a su distribución geográfica e implicaciones epidemiológicas, y que pronto haya que añadir una variante más a los factores que determinan las características de las lesiones hepáticas asociadas al Ag Au. Parece ser que mientras el subtipo antigénico "ay" (Y) se halla, sobre todo, en los enfermos con hepatitis aguda, el "ad" (D) prevalece en los portadores crónicos del Ag Au (26, 27).

De igual modo, la importancia que en la patología hepática pueda tener el complejo antigénico

"e" (29) - y su relación con el Ag Au - resta por ver. Los enfermos con antígeno e tendrían hepatopatías crónicas y aquellos con anticuerpo e, no (30).

f) GENETICA DEL ANTIGENO AUSTRALIA

BLUMBERG y cols (31, 32) consideran que existe una predisposición hereditaria, transmitida como un carácter autosómico recesivo, para adquirir el Ag Au. Dicha idea, basada en los estudios de familias en regiones donde el Ag Au es "endémico" no es admitida por todos los autores (33). En los casos estudiados por BLUMBERG la gran frecuencia del Ag Au en individuos de una misma familia podría deberse a la proximidad y facilidades para el contagio (facilitado incluso por artrópodos vectores (34)). Las minorías raciales que viven en los Estados Unidos presentan el Ag Au con la misma frecuencia que los norteamericanos, lo que va muy en contra de una determinación genética de la frecuencia del Ag Au (35).

g) TRANSMISION DEL ANTIGENO AUSTRALIA

Se efectúa tanto por vía parenteral (transfusiones, inyecciones, cepillo de dientes, tatuajes...) como no parenteral (15). La presencia de material rico en Ag Au en los emunctorios

de los sujetos Ag Au positivo es un hecho bien establecido (36,37,38). La transmisión horizontal es sin duda la más frecuente; la transmisión vertical, a través de la placenta, propuesta por BLUMBERG y cols (31) parece más dudosa ya que la sangre del cordón umbilical en recién nacidos de madres Ag Au positivas sólo excepcionalmente presenta el Ag Au (39). De 129 casos recopilados por SUTNICK (40), sólo tres presentaron el Ag Au en la sangre del cordón. El contagio debe efectuarse muy probablemente después de nacer, quizá a través de la leche materna (41).

En los casos de transmisión oral, la cantidad de material Ag Au positivo necesaria para ocasionar una hepatitis es muy superior a la precisa para el contagio parenteral, y en tales casos la incubación es más larga y las hepatitis anictéricas más frecuentes (15, 33).

Recientemente el grupo de SHERLOCK (42) ha sugerido la posibilidad de que el Ag Au pueda transmitirse por contacto sexual, posibilidad ésta que se investiga en la actualidad.



EL ANTIGENO AUSTRALIA EN PATOLOGIA

a) HEPATITIS TIPO B

La relación entre el Ag Au y la hepatitis vírica tipo B es indudable (33, 43, 44, 45). Su ejemplo clásico es la hepatitis postransfusional. Según la técnica utilizada, el momento del examen y el número de muestras analizadas, la frecuencia del Ag Au en la hepatitis postransfusional va del 13 (46) al 95 (33) por ciento, con un valor "promedio" del 38 por cien (45). Tal como demostró PRINCE (44), la transfusión de sangre Ag Au positiva va seguida al cabo de un período de 4 a 13 semanas de una antigenemia en el receptor y casi siempre de una hepatitis aguda franca poco después. HOOFNAGLE y cols (47) han demostrado, a su vez, la presencia de anticuerpos anti HB<sub>c</sub> (antígeno del núcleo de las partículas de DANE) en todos los enfermos con hepatitis Ag Au positiva. Cuando el curso de la hepatitis es normal, hacia la resolución, el título de anticuerpos anti Ag HB<sub>c</sub> desciende gradualmente, pero si la hepatitis se cronifica persiste elevado. Asimismo, tras la del Ag Au (ó Ag HB<sub>s</sub>) aparece actividad DNA polimerasa en el suero de los enfermos que en los ca sos agudos sólo dura algunos días o semanas,

mientras que en los casos crónicos persiste. La actividad DNA polimerasa traduciría la fase de máxima replicación viral del virus de la hepatitis B al tiempo que los anticuerpos anti HB<sub>c</sub> reflejarían la replicación continuada del mismo (48).

Existen además de la transfusional otros tipos de hepatitis séricas, tal como las registradas en grupos de adictos a drogas que comparten agujas y jeringas (49) y tras tatuajes en malas condiciones higiénicas (50). El fibrinógeno y crioprecipitado del suero conservan el Ag Au, al contrario que la albúmina e inmunoglobulinas (51), por lo que su administración puede ir seguida de una hepatitis. Pero en la mayor parte de las hepatitis con Ag Au positivo no se registra ningún antecedente que pueda explicar la entrada en el organismo del Ag Au por vía parenteral: son los llamados casos esporádicos, frecuentes sobre todo entre los varones que habitan grandes núcleos de población (52). La frecuencia del Ag Au en tales formas es del 25 al 47 por cien (33).

En el pasado, el desconocimiento de que el Ag

Au puede transmitirse tanto por vía oral como parenteral produjo una notable confusión en la interpretación de las hepatitis con Ag Au positivo en el contexto clásico de las hepatitis "sérica" e "infecciosa". Tales confusiones no debieran ya producirse (53). Todas las hepatitis con Ag Au positivo deben considerarse como hepatitis B (antigamente "séricas"), de incubación larga o producidas por el virus de la hepatitis B (cepa MS-2). Por el contrario, no puede afirmarse que todas las hepatitis Ag Au negativo sean hepatitis A (antiguamente "infecciosas"), de incubación corta o producidas por el virus de la hepatitis A (cepa MS-1), ya que es posible que en el momento del estudio del Ag Au éste se haya ya negativizado. La antigenemia del Ag Au puede ser sumamente fugaz, de un sólo día en algunos casos (45).

#### b) OTRAS HEPATOPATIAS

Además de en la hepatitis B, el Ag Au puede hallarse en otras hepatopatías (ver tablas del I al VI). La frecuencia del Ag Au en dichos casos varía mucho de un país a otro. Ello puede ser debido no sólo a los distintos métodos de estudio sino también a diferencias raciales y geográficas. SHERLOCK y cols (54) han podido seguir el pa

de una hepatitis aguda a una cirrosis hepática, con pruebas histológicas, en el plazo de diez meses. Es posible que la persistencia del Ag Au tenga alguna relación con la evolución de una hepatitis aguda hacia formas de hepatopatía más graves, pero no como factor fundamental ya que el Ag Au puede permanecer positivo durante muchísimo tiempo (veinte años en un caso de ZU -- CKERMAN (55)) sin que se acompañe de ninguna le sión hepática. Con respecto a la hepatitis crónica agresiva, la presencia del Ag Au serviría según SHULMAN (33) para distinguir los casos de hepatitis crónica agresiva sin Ag Au, "lúpicas", con predilección por las mujeres jóvenes y con presencia de fenómenos autoinmunes, y las hepatitis crónicas agresivas con Ag Au positivo que afectarían sobre todo a varones adultos. Los complejos antígeno-anticuerpo descritos por ALMEIDA (56) podrían intervenir en la etiopatogenia de las hepatitis crónicas agresivas. Por otro lado, NIELSEN y cols (57) constatan la presencia de partículas de DANE en 11 de 13 casos de hepatitis crónica con Ag Au persistente pero en ninguno de 6 portadores sanos del Ag Au por

lo que sugieren que la presencia de partículas de DANE en los enfermos con hepatitis puede tener significado pronóstico, y que son las características del virus de las hepatitis más que las del huésped (45) las que determinarían la evolución de la hepatitis aguda.

c) PERIARTERITIS NODOSA

En algunos casos de periarteritis nodosa se ha descubierto el Ag Au (58, 59) con depósito de complejos autoinmunes (56) en las paredes de los vasos de pequeño calibre y hepatitis concomitante.

d) GLOMERULONEFRITIS

Se han descrito glomerulonefritis con depósito de complejos antígeno-anticuerpo en las membranas basales de los glomérulos tras hepatitis agudas con Ag Au (60).

e) ACRODERMATITIS PAPULOSA INFANTIL (Enfermedad de GIANOTTI y CROSTI)

En este proceso que afecta a niños de corta edad y se caracteriza por la aparición de pápulas en las extremidades, nalgas y cara, con adenomegalias y hepatomegalia, puede encontrarse el Ag Au, reflejo de una hepatitis que rara vez produce ictericia (61).



TABLA I

ANTIGENO AUSTRALIA EN HEPATITIS CRONICAS AGRESIVAS

Autor y referencia	Pais	Casos estudiados	Casos positivos	%
ALARCON-SEGOVIA (62)	México	15	9	60
BRUGUERA y cols (63)	España	6	2	33
FOX y cols (64)	Inglaterra	32	0	0
GITNICK y cols (65)	U.S.A.	31	3	9
HADZIYANNIS y c. (66)	Grecia	15	6	40
KRASSNITZKY y c. (67)	Austria	15	9	60
REINICKE y cols (68)	Suecia	12	0	0
SANWALD y cols (69)	Alemania	38	13	34

TABLA II

ANTIGENO AUSTRALIA EN CIRROSIS POSNECROTICAS

Autor y referencia	Pais	Casos estudiados	Casos positivos	%
ANTHONY y cols (70)	Uganda	91	30	32
FABER y cols (71)	Dinamarca	39	7	18
GUARDIA y cols (72)	España	10	5	50

TABLA III

ANTIGENO AUSTRALIA EN CIRROSIS CRIPTOGENICAS

Autor y referencia	Pais	Casos estudiados	Casos positivos	%
BRUGERA y cols (73)	España	38	4	10
HADZIYANNIS y c. (66)	Grecia	24	5	21
REINICKE y cols (68)	Suecia	14	0	0

TABLA IV

ANTIGENO AUSTRALIA EN HEPATITIS CRONICAS\*

Autor y referencia	Pais	Casos estudiados	Casos positivos	%
MATHEWS y cols (70)	Australia	53	2	3,5
MEYERS y cols (71)	Sudafrica	15	4	26
MIGNECO y cols (72)	Italia	5	2	40
NEWMAN y cols (73)	U.S.A.	9	2	22
OKOCHI y cols (46)	Japón	191	21	10
VELASCO y cols (72)	Chile	30	0	0

\*Series en las que no se especifica el tipo de hepatitis crónica.

TABLA V

ANTIGENO AUSTRALIA EN LA CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Autor y referencia	Pais	Casos estudiados	Casos positivos	%
ALARCON-SEGOVIA (62)	México	7	5	71
FOX y cols (64)	Inglaterra	39	0	0
KAPLAN y cols (79)	U.S.A.	10	0	0
KROHN y cols (80)	U.S.A.	12	11	91

TABLA VI

ANTIGENO AUSTRALIA EN LOS HEPATOMAS

Autor y referencia	Pais	Casos estudiados	Casos positivos	%
ALPERT y cols (81)	U.S.A.	51	3	5,8
ANAND y cols (82)	India	11	7	63
PRINCE y cols (83)	Senegal	210	88	42
TERES y cols (84)	España	26	9	34,5
VOGEL y cols (85)	Uganda	45	18	40

f) SINDROME DE DOWN

En los sujetos con síndrome de Down es muy frecuente descubrir el Ag Au. BLUMBERG y cols (86) lo hallaron en el 30 por ciento de 84 enfermos. Posteriormente, SUPNICK y cols (87) comprobaron que la frecuencia del Ag Au es mucho mayor en los pacientes con síndrome de Down ingresados en centros grandes que en los que residen en instituciones más pequeñas y que en los mongólicos que viven con sus familias, donde no se detectan casos de Ag Au positivo (véase tabla VII)

TABLA VII

ANTIGENO AUSTRALIA EN EL SINDROME DE DOWN

Instituciones	Sind. Down	Otros retra- sados mentales	Normales
Grandes			
(> 1.000 enfermos)	86/310 (28%)	6/188 (3%)	0/114 (0%)
Pequeñas			
(≤ 50 enfermos)	1/33 (3%)		
No ingresados	0/45 (0%)	0/10 (0%)	2/2.412 (< 0,1%)

La frecuencia del Ag Au es mayor en los varones que en las mujeres, y en los niños que en los adultos. Como puede verse en la tabla VII, el Ag Au es más frecuente en los mongólicos que en los otros minusválidos ingresados en el mismo centro. En los casos de síndrome de Down con Ag Au positivo es posible registrar un aumento significativo de las transaminasas (87) y lesiones compatibles con una hepatitis crónica en algunos casos (87, 88). El Ag Au del mongolismo es persistente. El grupo de BLUMBERG considera que la persistencia del Ag Au en el síndrome de Down se debe a factores ambientales (higiene más difícil en las instituciones para minusválidos y en consecuencia mayores probabilidades de contagio) y a una especial susceptibilidad de dichos enfermos para contraerlo (los otros enfermos de las mismas instituciones no presentan el Ag Au con tanta frecuencia como los mongólicos), relacionadas quizá con un déficit de la inmunidad celular (89, 90).

KRUGMAN y GILES (15) y SZMUNESS y cols (91) no hallan diferencias entre la frecuencia del Ag Au en sujetos adultos con síndrome de Down y la de individuos con distintos trastornos ingresados en los mismos centros, y consideran que la mayor frecuencia hallada en los niños por BLUMBERG y cols (86) se debe a que los

niños son ingresados antes y, por tanto, están expuestos al contagio mucho más tiempo.

g) LEPRA LEPROMATOSA

También en la lepra lepromatosa el grupo de BLUMBERG ha encontrado con bastante frecuencia el Ag Au (92, 93) (véase tabla VIII)

TABLA VIII

ANTIGENO AUSTRALIA EN LA LEPRA LEPROMATOSA  
=====

<u>Grupo</u>	<u>Positivos/Total</u>	<u>Por ciento</u>
LEPRA LEPROMATOSA	54/584	9,4
LEPRA TUBERCULOIDE	13/337	3,4
NORMALES	37/764	4,8

Al igual que en el síndrome de Down, el Ag Au es persistente y pueden observarse elevaciones de las transaminasas (45). Las lesiones hepáticas son aquí de difícil valoración ya que la lepra puede ocasionar per se distintas formas de hepatopatía.

Los trastornos de la inmunidad que acompañan la lepra lepromatosa (45, 94) son invocados por BLUMBERG y cols para explicar la elevada frecuencia del Ag Au en estos enfermos.

SHULMAN (33), en permanente desacuerdo con BLUMBERG en estos procesos, rechaza la interpretación expuesta y da importancia prioritaria a los factores ambientales.

#### h) INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

Las epidemias de hepatitis con Ag Au entre los enfermos con insuficiencia renal crónica sometida a diálisis y el personal encargado de su cuidado constituye un grave quebradero de cabeza para la mayoría de centros de diálisis (95, 96, 97). Los trastornos de la inmunidad de los enfermos urémicos (98) serían los responsables del curso prolongado, anictérico y con persistencia del Ag Au de las hepatitis que presentan dichos enfermos. Por el contrario, en el personal sanitario que los atiende, sin trastornos inmunológicos, las hepatitis suelen ser agudas, con ictericia franca y pronta eliminación del Ag Au, aunque se han descrito casos fatales (97).

#### i) HEMOPATIAS

Recordemos que BLUMBERG descubrió el Ag Au en el suero de un enfermo leucémico (8) y que en sus trabajos iniciales llegó a acariciar la idea de que se hallaba ante el agente causal de la misma. La frecuencia del Ag Au, que también es aquí persistente, varía según los tipos de leucemia (99,100) (véase tabla IX).

TABLA IX

ANTIGENO AUSTRALIA Y LEUCEMIAS

Tipo leucemia	Positivos/Total	Por ciento
L.L.A.	22/225	9,8
L.M.C.	11/133	8,3
L.L.C.	7/105	6,7
L.M.C.	5/180	2,7

SUTNICK y cols (99) comprueban que la presencia del Ag Au en las leucemias está en relación con el tratamiento, y concretamente con las transfusiones pero no con la radioterapia o quimioterapia. Asimismo, observan que la frecuencia del Ag Au en la leucemia linfática aguda es superior a la de otros enfermos no leucémicos pero igualmente transfundidos ( $p < 0,005$ ) por lo que en los leucémicos habría además algún factor adicional que facilitase la adquisición del Ag Au (99).

En la leucemia las cifras de transaminasas de los enfermos con Ag Au no difiere de la encontrada en los casos Ag Au negativos. No conocemos ningún estudio histológico de las alteraciones hepáticas que en la leucemia pueda ocasionar el Ag Au.

Los estudios efectuados hasta la fecha sobre el Ag Au en los linfomas son escasos y fragmentarios. SUT-

NICK y cols (99, 100) incluyen a sus enfermos con E.H. dentro de los estudios del Ag Au en las leucemias. En dichos trabajos no se especifica ningúna característica clínica ni histológica de la E.H., no se dice si los enfermos estudiados habían recibido tratamiento o no, no se mencionan las posibles alteraciones hepáticas acompañantes ni se aclara si el Ag Au es o no persistente. Como veremos más adelante, podemos afirmar sin ningún género de dudas que no existe en la literatura médica un estudio amplio y completo sobre la frecuencia del Ag Au en la E.H. y su significado en dicha enfermedad.

Para acabar con esta miscelánea sobre las enfermedades en que puede hallarse el Ag Au digamos que la enorme frecuencia del mismo en las hemofilias y talasemias (hasta el 96 por cien en algunos casos) está en relación con el número de transfusiones que reciben tales enfermos (101).

PORTADORES CRONICOS DEL ANTIGENO AUSTRALIA

De un modo un tanto superficial, los portadores crónicos del Ag Au podrían dividirse en dos grupos. En primer lugar, los sujetos aparentemente sanos que presentan el Ag Au en su suero. Su frecuencia varía mucho de un país a otro; mientras en los países occidentales es del orden del 0,1 por cien, puede llegar a ser del 20 por cien en algunas regiones del Pacífico (45). En segundo lugar, los enfermos que tras presentar una hepatitis aguda Ag Au positiva conservan el antígeno indefinidamente.

Como hemos visto, en condiciones normales, tras el contagio con material Ag Au positivo aparece una antigenemia seguida muy a menudo de una hepatitis aguda (44). El Ag Au suele negativizarse al cabo de pocos días o semanas. Cuando continúa positivo después de 1 a 4 meses de haberse descubierto, ya no suele desaparecer (15, 33, 45, 102) y las lesiones hepáticas tienden a cronificarse (33, 45, 102, 103). Se ha comprobado experimentalmente que el Ag Au es persistente sobre todo en los casos de hepatitis anictéricas, subclínicas, que pueden pasar fácilmente inadvertidas (15, 33,

96). Se sabe además que los portadores "sanos" del Ag Au pueden presentar discretas elevaciones de las transaminasas que traducen en ocasiones la existencia de una hepatitis (104), comprobada incluso por biopsia (105). Han sido sin duda observaciones de este tipo las que han empujado a algunos autores (106) a considerar el Ag Au como la mejor prueba de la existencia de una hepatitis. Sin embargo, la presencia del Ag Au no significa forzosamente la existencia de una hepatitis -en el sentido de lesiones demostrables con la microscopía convencional- ya que se conocen casos muy bien estudiados de presencia y persistencia del Ag Au sin lesiones hepáticas en el estudio histológico (107).

Se deslindan así dos tipos distintos de portadores del Ag Au. El primero, constituido por los sujetos con Ag Au positivo sin lesiones hepáticas (auténticos portadores sanos del Ag Au). La hipótesis de BLUMBERG de una transmisión vertical (materno-fetal) -por demás improbable (40)- con tolerancia inmunológica del Ag Au, proporcionaría de confirmarse una explicación válida a la presencia del Ag Au sin lesiones hepáticas en este grupo. El segundo, estaría formado por los enfermos que tras ad--

quirir el Ag Au presentan una hepatitis clínicamente aparente o subclínica (falsos portadores sanos que ignoran haber padecido una hepatitis) y no se desprenden ya del Ag Au a causa de factores todavía mal conocidos, unos dependientes del "huésped" y otros del "virus" responsable de la infección. De ellos vamos a ocuparnos a continuación.

RELACION ENTRE LAS CARACTERISITICAS DEL ANTIGENO AUSTRALIA, EL HUESPED Y LA PATOLOGIA HEPATICA.

La presencia en el suero del Ag Au es testimonio de la infección por el virus de la hepatitis B pudiendo acompañar a diversas lesiones hepáticas, sobre todo hepatitis agudas, y más rara vez hepatitis crónicas, cirrosis y hepatomas. Asimismo, hay un grupo de enfermedades con una afinidad especial para el Ag Au (mongolismo, lepra lepromatosa, insuficiencia renal crónica dializada) en las que con alguna frecuencia se observan diversas formas de hepatitis. El Ag Au puede ser positivo durante algunos días o semanas, y después desaparecer (lo que suele ser la norma cuando de hepatitis agudas se trata), o persistir indefinidamente en el sujeto (lo que es mucho más común en los casos de hepatitis crónicas). ¿Cuáles son los factores que determinan tan diversos comportamientos?. Por desgracia, tales factores no nos son conocidos más que parcialmente y en muchos aspectos son todavía especulativos. Consideremos por separado los propios del Ag Au (en realidad del virus de la hepatitis B) y los del huésped.

a) Antígeno Australia. La vía de contagio y la cantidad de material Ag Au positivo que entra en

contacto con el huésped son importantes. La cantidad de material infeccioso, Ag Au positivo, necesario para causar una hepatitis por vía oral es cincuenta veces superior por dicha vía que por vía parenteral (98 días en vez de 65, como media), y las hepatitis subclínicas son muy frecuentes (15).

Aunque sea prematuro afirmar que los distintos subtipos antigénicos del Ag Au poseen la capacidad de ocasionar lesiones hepáticas de características y gravedad diferentes, existen algunos trabajos que así lo sugieren (26, 27, 28). Quizá sea éste uno de los campos más prometedores en la investigación del Ag Au.

La intervención de complejos autoinmunes en la sintomatología de las hepatitis parece muy probable, pero todavía se ignora bastante sobre sus circunstancias de aparición. Igual podemos decir del complejo antigénico e.

b) Huésped. BLUMBERG y cols (32) han postulado la existencia de una predisposición transmitida como un carácter autosómico recesivo para adquirir el Ag Au, pero dicha posibilidad no se ha confirmado. Asimismo, la transmisión placentaria del Ag Au (20, 108), que nos ayudaría a entender la tolerancia



cia inmunológica de algunos sujetos al Ag Au (auténticos portadores sanos del Ag Au), parece poco probable (41). Por último, el grupo de SHERLOCK (109, 110) considera como muy verosímil el que la persistencia del Ag Au y el tipo de lesiones hepáticas que le acompañan dependan del estado inmunitario del sujeto. En presencia de una inmunidad celular intacta, la llegada al organismo de material Ag Au positivo iría seguida de una enérgica respuesta inmunológica con aparición de una hepatitis aguda y pronta eliminación del Ag Au. Por el contrario, cuando la inmunidad celular es defectuosa, el organismo no podría eliminar el Ag Au quedando éste acantonado en los hepatocitos, cronificando su presencia y las lesiones hepáticas que produce. El estado de portador crónico del Ag Au sin lesiones hepáticas demostrables se explicaría por un fallo total de los mecanismos inmunológicos. Esta hipótesis, aunque atractiva, no explica muchos de los hechos conocidos en relación con el Ag Au y su patología, y se apoya en resultados experimentales (110) que han sido rebatidos elegantemente por otros autores (111), como habremos de ver más adelante.

COMPLICACIONES EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

a) INTRODUCCION

En el curso de la E.H. las complicaciones son muy frecuentes. Aunque toda esquematización en este terreno es artificiosa, no nos vamos a referir a las complicaciones de la E.H., entendiéndolo por tales las debidas a su evolución y propagación, sino a las que acontecen en la E.H., facilitadas por la enfermedad y en relación con el tratamiento, puedan o no considerarse efectos secundarios del mismo.

Ya que entendemos que de nuestro trabajo se desprende que debe añadirse una complicación más a la ya larga lista de las complicaciones en la E.H., una revisión de las mismas nos parece oportuna.

Nos ocuparemos sucesivamente de las complicaciones relacionadas con la radioterapia y quimioterapia, de las infecciones oportunistas y de las que conlleva la laparotomía con esplenectomía.

b) COMPLICACIONES EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN RELACIONADAS CON LA RADIOTERAPIA (112, 113, 114, 115).

APARATO RESPIRATORIO. La neumonitis por irradiación es una de las complicaciones más frecuentes y conocidas. Suele aparecer a los dos o tres meses de

concluida la radioterapia supradiafragmática, pero en ocasiones mucho antes o incluso muchos años después (116). El enfermo puede aquejarse de tos seca y disnea. La radiografía de torax muestra infiltrados difusos, sobre todo apicales, con borramiento de la silueta cardíaca y retracción de los hilios hacia arriba. Muy a menudo hay ensanchamiento mediastínico que traduce la existencia de una mediastinitis. La frecuencia y gravedad de las neumonitis radiógenas dependen en gran parte de la cantidad de irradiación administrada y del volumen de los campos tratados, aumentando considerablemente cuando se hace preciso volver a irradiar el mediastino. Por fortuna, la mayoría de neumonitis por irradiación son asintomáticas y regresan sin tratamiento en el plazo de tres a cuatro meses. Las formas graves deben ser tratadas con corticoides, oxígeno y, si hay infecciones sobreañadidas, antibióticos. Los corticoides deben retirarse lentamente para evitar el peligro de agravación de una neumonitis aparentemente silente pero que todavía no ha curado (112).

SISTEMA CARDIOVASCULAR. La complicación más clásica es la pericarditis que suele aparecer varios meses después de acabado el tratamiento, por lo ge

neral alrededor de seis. Las manifestaciones clínicas van desde una simple cardiomegalia acompañada quizá de bajo voltaje en el E.C.G. a una pericarditis crónica constrictiva crónica tributaria de una pericardiectomía. La forma más habitual es la de una pericarditis aguda. Como en el caso de las neumonitis, las pericarditis son dosis dependientes, siendo tanto más probables cuanto mayor sea la dosis administrada, y más si ésta es dada en su mayor parte por el plano anterior del torax. Las pancarditis y fibroelastosis endocárdicas son excepcionales.

SISTEMA NERVIOSO. La complicación más temible es la mielitis transversa, debida casi siempre a la superposición de los campos irradiados en el "mantle" y la región paraórtica de la "Y" invertida, con suma ción de dosis. Si se utiliza una técnica correcta, dicha complicación es excepcional. En ocasiones, a los dos o tres meses de completada la irradiación, aparece un síndrome de Lhermitte (112, 117). (parestias en forma de "descarga eléctrica" de las extremidades al flexionar la cabeza) el cual regresa espontáneamente al cabo de unos meses. Se cree debido a la desmielinización pasajera de las fibras nerviosas (117). La irradiación repetida de una territorio puede ocasionar fibrosis del tejido subcutáneo con compresión nerviosa y neuropatía periférica.

TUBO DIGESTIVO. Cuando se efectúa la irradiación supradiafragmática, es frecuente que el enfermo se queje de disfagia y sequedad de boca, que ceden rápidamente. Aunque las náuseas y diarreas son frecuentes en el curso de la irradiación infradiafragmática, las enteritis radiógenas parecen poco comunes (112, 114).

HIGADO. La irradiación del hígado se acompaña siempre de alteraciones. Durante la irradiación mediastínica, que frecuentemente alcanza parte del lóbulo izquierdo del hígado, hemos observado frecuentes elevaciones transitorias de las transaminasas que probablemente reflejan cierto grado de hepatitis radiógena. La irradiación masiva (por encima de 2.500 a 3.000 rads) origina casi invariablemente una enfermedad venoclusiva del hígado (112), mal llamada hepatitis por irradiación, que puede ser fatal, con hepatomegalia, ascitis, ictericia, elevación de la fosfatasa alcalina, transaminasas y aumento de la retención de la bromosulfaleína. Aunque el grupo de Stanford (112) ha propuesto la irradiación del hígado combinando la irradiación externa con la interna, mediante oro coloidal radioactivo, dicha técnica tampoco parece exenta de

de riesgos y no ha sido aceptada como medio de rutina en el tratamiento de las lesiones hodgkinianas hepáticas.

APARATO URINARIO. La irradiación del riñón izquierdo (118) es frecuente cuando se debe irradiar el pedículo esplénico y bazo a dosis que sobrepasan los 2.500 rads a razón de 1.000 rads por semana. Al parecer, su aparición podría prevenirse dando la dosis en dos tiempos (112). Una de las ventajas de la laparotomía con esplenectomía es que evita la necesidad de irradiar el bazo.

APARATO GENITAL. La azoospermia transitoria (o más rara vez permanente) y la castración ovárica son una enojosa complicación de la radioterapia infradiafragmática. La práctica de una ovariopexia durante la laparotomía exploradora permite salvar de la irradiación los ovarios, y en algunos casos enfermas así tratadas han podido tener descendencia (112).

La quimioterapia puede ocasionar los mismos problemas. Otra complicación de la radioterapia es la impotencia coeundi que presentan algunos enfermos una vez finalizado el tratamiento durante varios meses (115).

PIEL Y TEJIDO SUBCUTANEO. Con el empleo de los aparatos de megavoltaje, las alteraciones cutáneas

(hiperpigmentación, descamación, depilación, etc.) son poco frecuentes, pero en cambio se observan más trastornos del tejido subcutáneo, en forma de fibrosis, sobre todo en los enfermos tratados varias veces sobre la misma zona (112).

**ESQUELETO.** La aparición de fracturas patológicas y atrofia ósea es muy rara. Un peligro mucho mayor es el de provocar alteraciones del crecimiento en los niños ya que la irradiación inhibe el desarrollo óseo (112, 115, 119). La irradiación unilateral ("involved field"), aunque rara vez empleada en la actualidad, es particularmente propensa a producir cifoescoliosis por lo que deberá evitarse en los niños. Tales alteraciones surgen sobre todo tras radioterapia mediatínica realizada por el campo posterior y a partir de los 1.000 rads.

**SISTEMA ENDOCRINO.** La aparición de hipotiroidismo a los cinco o seis meses de efectuada la irradiación supradiafragmática es una complicación bien conocida y clásica de la radioterapia (112). En muchos casos, tras la irradiación se asiste a un aumento de la T.S.H. con tiroides normofuncional, prueba de que el tratamiento ha lesionado la glándula pero sin llegar a producir hipotiroidismo (120).



SISTEMA HEMATOPOYETICO. La aparición de citopenias en el curso del tratamiento y poco después del mismo es un efecto secundario de la irradiación nada sorprendente habida cuenta de la agresión que para la médula ósea significa la irradiación. Rara vez, sin embargo, se observan citopenias prolongadas o de aparición tardía, y aún en tales casos habrá que pensar más en una invasión hodgkiniana de la médula ósea que una complicación del tratamiento (121). Mucho más preocupantes son los casos de leucemias y otras neoplasias que cada vez en mayor número se observan después del tratamiento (y muchas veces sobretratamiento) de la E.H. (3, 4, 122, 123, 124). El efecto cancerígeno de las radiaciones ionizantes es de sobra conocido (125, 126). Al efecto de la radioterapia puede sumarse, como veremos más adelante, el de la quimioterapia.

PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD  
DE HODGKIN RELACIONADAS CON LA RADIOTERAPIA

	PRECOCES	INTERMEDIAS	TARDIAS
APARATO RESPIRATORIO		Neumonitis	Fibrosis
APARATO CIRCULATORIO		Pericarditis	Pericarditis
SISTEMA NERVIOSO		Sind. Lhermitte	Mielitis trans-versa.
HIGADO	Hepatitis radiógena transitoria (?)	Enf. venoclusiva	
TUBO DIGESTIVO	Sequedad mucosas, disfagia, vómitos, diarreas.		Enteritis necrosantes
APARATO URINARIO			Nefropatía
APARATO GENITAL		Impotencia, amenorrea, azoospermia.	
PIEL y S.C. SUBCUTANEO	Hiperpigmentación, depilación...		Fibrosis
ESQUELETO			Trastornos crecimiento.
SISTEMA HEMATOPOYETICO	Citopenias	Citopenias	Hemopatías malignas

COMPLICACIONES EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN  
RELACIONADAS CON LA QUIMIOTERAPIA.(127, 128, 129).

Nos referiremos a los efectos secundarios y complicaciones que acompañan el empleo de los fármacos más utilizados en la actualidad en el tratamiento de la E.H.

AGENTES ALQUILANTES. Las mostazas nitrogenadas producen invariablemente náuseas y vómitos que la administración de antiéméticos puede aliviar. En ocasiones, provoca lesiones cutáneas de tipo urticariforme. No es raro que las enfermas tratadas con mostazas nitrogenadas presenten alteraciones de la menstruación. En animales de laboratorio se han descrito anomalías fetales. Las mostazas nitrogenadas son también importantes depresores de la médula ósea. Localmente, su extravasación ocasiona tromboflebitis y necrosis del tejido subcutáneo. Se han descrito raros casos de coma tras su administración. (130).

La ciclofosfamida ocasiona alopecia, náuseas, vómitos, úlceras bucales, vértigo, pigmentación cutánea y alteraciones ungueales. Con todo, la complicación más temible es la cistitis hemorrágica que la ingesta de líquidos en abundancia puede prevenir.

Es un fármaco de empleo más cómodo que la mostaza nitrogenada clásica por su mejor tolerancia digestiva y porque respeta más la médula ósea.

El clorambucil puede ocasionar molestias intestinales y dermatitis. Debido a sus moderados efectos sobre la médula ósea (131), puede darse con un gran margen de seguridad en tratamientos prolongados.

DERIVADOS DE LA VINCA ROSACEA. La vinblastina y vincristina son dos fármacos muy utilizados en el tratamiento de la E.H.. Sus efectos secundarios se manifiestan sobre todo en forma de trastornos neurológicos (sobre todo la vincristina): polineuropatía que puede obligar a suspender su administración, retención urinaria, trastornos visuales, alteraciones de los III, V, VI y VII pares craneales, estreñimiento, íleo paralítico. Se han descrito casos de coma (132) y de inadecuada secreción de ADH (133) en el curso de tratamientos con vincristina. Nosotros hemos podido observar un caso de parálisis facial bilateral y otro de un recurrente imputables a la vincristina. La vincristina, además, produce alopecia.

La vinblastina se tolera mucho mejor desde el punto de vista neurológico, por lo que es preferida por algunos grupos en el tratamiento de la E.H. (134, 129). En cambio, sus efectos sobre la

medula ósea son más marcados que los de la vincristina.

ANTIBIOTICOS. La bleomicina (135) es un antibiótico incorporado recientemente al arsenal contra la E.H. cuyo mecanismo de acción no se conoce por entero. Su toxicidad es sobre todo cutánea, con estomatitis, alopecia, eritemas, descamación, hiperpigmentación en las zonas de roce, edema y eritema de las extremidades, alteraciones ungueales e hiperqueratosis. En el lugar de la inyección algunos enfermos refieren dolor. No es rara la aparición de fiebre durante algunas horas coincidiendo con su administración. Se han descrito algunos casos de reacciones agudas en enfermos tratados con dosis altas, con hiperpirexia y colapso, por lo que es prudente dar una dosis de "prueba", de 1 mg., en los enfermos linfomatosos antes de emprender la terapia a dosis plenas. La complicación más grave de la bleomicina es su toxicidad pulmonar, frecuente sobre todo en los enfermos de más de setenta años y tratados con dosis superiores a los 450 mg. (dosis total). Los pacientes presentan disnea, taquipnea y tos seca. En las bases pulmonares pueden auscultarse algunos estertores. La radiografía de torax muestra un patrón de fibrosis intersticial difusa a la que pue-

den sobreañadirse en las bases algunas imagenes nodulares. Las pruebas funcionales respiratorias, a excepción hecha de la capacidad vital, no guardan relación con el estado clínico del enfermo. La anatomía patológica muestra metaplasia escamosa de los bronquiolos, aumento del número de macrófagos, edema fibrinoso y fibrosis intersticial. Los esteroides han resultado eficaces en algunos casos. Por lo que respecta a la médula ósea, los efectos de la bleomicina son prácticamente nulos.

La adriamicina (136) es un antibiótico empleado preferentemente en el tratamiento de los linfomas no hodgkinianos pero que también puede ser útil en la E.H. cuando los preparados de "primera línea" (mostazas nitrogenadas, derivados de la vinca, procarbazona y corticoides) fracasan. Sus manifestaciones tóxicas más importantes son la estomatitis, intolerancias digestivas, alopecia, mielosupresión (leucopenias severísimas) y las cardíacas que aparecen cuando se sobrepasan los 550 mg. por m<sup>2</sup> de dosis total y pueden ser fatales.

NITROSOUREAS. Se trata de un grupo de nuevos fármacos entre los que se cuentan el BCNU, CCNU y metil CCNU (137, 138, 139). Si su infusión es rápida, a las dos o tres horas aparecen reacciones vasomo-



toras en piel y conjuntivas. Su mayor inconveniente es la depresión medular tardía (alrededor de los 20 ó 25 días de administradas) que ocasionan, efecto éste que habrá de tenerse muy en cuenta cuando se empleen y que limita las posibilidades de uso en combinación con otros fármacos.

PROCARBAZINA. La probacarbazina (Natulan, Matulane) es un producto muy eficaz en la E.H.. Entre sus efectos indeseables se cuentan las náuseas y vómitos, las no raras lesiones cutáneas, crisis vasomotoras potenciadas por el alcohol, depresión nerviosa y mielosupresión considerable. También se han descrito casos de hipersensibilidad pulmonar con infiltrados difusos y derrames pleurales (140), y lo que es más importante, su efecto cancerígeno está demostrado en los animales (141).

CORTICOIDES. Sus múltiples efectos secundarios (cushingismo, ulcus, desmineralización, atrofiás musculares, trastornos psíquicos, etc.) se observan muy rara vez en la E.H. donde los corticoides acostumbran a darse de forma intermitente. Sin embargo, hemos podido observar algún caso de necrosis de la cabeza femoral en enfermos tratados con corticoides de forma continua, y como veremos más

adelante, se han implicado en la aparición de algunas infecciones.

Comentaremos tan sólo dos fármacos -la Thio TEPA y la Rufocromomicina- que si bien no son muy utilizados en la actualidad en la E.H., forman parte de un protocolo de poliquimioterapia empleado en alguno de nuestros enfermos. Dicho protocolo (H6-67) comporta la administración de vinblastina 6 mg. por  $m^2$  e.v., Thio TEPA, 6 mg. por  $m^2$  e.v., Rufocromomicina 140 gammas por  $m^2$  e.v. y Prednisona 40 mg. por  $m^2$  per os una vez a la semana, durante seis semanas, con reinducciones ulteriores según tolerancia.

La Thio TEPA es un agente alquilante muy parecido a la mostaza nitrogenada en su forma de acción. Al igual que ella, pero con menos frecuencia e intensidad, produce náuseas y vómitos.

La Rufocromomicina (142) es un antibiótico difícil de utilizar por su gran toxicidad: molestias digestivas, lesiones cutáneas, alopecia, y, sobre todo, graves lesiones hepáticas y trombopenias muy marcadas.

Mencionemos por último -en orden que no en importancia- como efecto general de los fármacos empleados en el tratamiento de la E.H. su acción inmunodepresora y aún para algunos autores leucemígena (143), así como los posibles efectos teratogénicos (144).

PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD  
DE HODGKIN RELACIONADAS CON LA QUIMIOTERAPIA

<u>Mostaza nitrogenada:</u>	NAUSEAS, VOMITOS, DEPRESION MEDULAR
<u>Ciclofosfamida:</u>	ALOPECIA, CISTITIS HEMORRAGICA.
<u>Vincristina:</u>	NEUROTOXICIDAD
<u>Vinblastina:</u>	DEPRESION MEDULAR
<u>Bleomicina:</u>	TOXICIDAD PULMONAR
<u>Adriamicina:</u>	TOXICIDAD CARDIACA DEPRESION MEDULAR
<u>BCNU, CCNU, Me CCNU:</u>	DEPRESION MEDULAR TARDIA
<u>Procarbazona:</u>	INTOLERANCIA DIGESTIVA DEPRESION MEDULAR CANCERIGENO (?)
<u>Corticoides:</u>	NECROSIS OSEAS FACILITAN INFECCIONES
<u>Thio-TEPA:</u>	INTOLERANCIA DIGESTIVA
<u>Rufocromomicina:</u>	LESIONES HEPATICAS DEPRESION MEDULAR
<p style="text-align: center;">= . = . = . = . = . = . =</p>	
Efectos generales:	INMUNOSUPRESION ONCOGENESIS TERATOGENESIS

INFECCIONES OPORTUNISTAS EN  
LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

a) INTRODUCCION

Se entiende por infecciones oportunistas las facilitadas por ciertas enfermedades (hemopatías malignas, enfermedades metabólicas y anemias crónicas, sobre todo) y el empleo de determinados agentes terapéuticos (145). El concepto de oportunismo microbiano implica que la capacidad patogénica de los microorganismos que en condiciones normales no suelen causar enfermedades graves se ve incrementada por la disminución de las defensas del paciente, de forma que pueden causar infecciones sumamente graves (146). En la E.H. existe un déficit de la inmunidad celular, cuantitativo, desde las fases más precoces (147, 148, 149) y el tratamiento particularmente agresivo de esta enfermedad conlleva también una disminución de la inmunidad (150, 151) por lo que no es sorprendente que las infecciones oportunistas sean en ella muy frecuentes y graves.

b). INFECCIONES VIRICAS

Las infecciones víricas más banales en otras circunstancias pueden ser graves e incluso mortales en la E.H.

El herpes zoster es con mucho la infección más frecuente en la E.H., hallándose en el 9 al 30 por ciento de los casos (152, 153, 154, 155, 156, 157) mientras que en la población general oscila entre un 0,2 (152) y un 2 por cien (158). El herpes zoster es más frecuente en la E.H. que en cualquier otra neoplasia. SCHIMPF y cols (154) lo hallan en el 25 por cien (25/102) de los casos de E.H., el 8,7 por cien (6/69) de los linfomas no hodgkinianos, el 1,2 por cien (1/81) de las leucemias agudas y el 1,8 por cien (2/114) de diversos tumores sólidos. El herpes zoster puede aparecer antes que cualquier otra manifestación de E.H., durante el tratamiento o una vez finalizado el mismo. Es excepcional que surja uno ó dos años después de iniciada la terapia (154). Si aparece después de los seis meses de concluida la misma, implica mal pronóstico (159), al igual que si es generalizado (154, 156). Su localización más habitual es en los segmentos torácicos, sobre zonas irradiadas (154), o en relación con una recidiva próxima al dermatoma correspondiente (156). La esplenectomía, al parecer, podría facilitar la aparición de herpes zoster (157).

Con frecuencia se observan lesiones generalizadas de varicela que pueden acompañarse de encefalitis. Se ha descrito una angeitis granulomatosa que afecta de preferencia los vasos del sistema nervioso central y ocasiona trombosis e infartos cerebrales en enfermos con herpes zoster y varicela (160).

También es posible que aparezcan lesiones generalizadas y muy graves de herpes simple (161), encefalitis y neumonias. La afectación del esófago por herpes simple plantea el diagnóstico diferencial con la esofagitis por monilias e incluso la invasión hodgkiniana del esófago (162).

Las infecciones por citomegalovirus, de escasa trascendencia en los sujetos normales, pueden ser fatales en la E.H. (163) donde no rara vez acompañan las infecciones por *Pneumocystis carinii* (164).

Es muy posible que en el futuro algunos de los cuadros neurológicos que venimos llamando, de forma poco comprometedor, paraneoplásicos (o neuromiopatías carcinomatosas) pasen a engrosar la lista de infecciones oportunistas de las neoplasias (165). Tal ha sido el caso con la leucoencefalopatía multifocal progresiva. En 1958, ASTROM y cols (166) describían una enfermedad desmielinizante, de etiología desconocida, en enfermos con hemopa-

tías malignas (uno de los tres enfermos en que describieron la enfermedad padecía una E.H.) que llamaron leucoencefalopatía multifocal progresiva. En la actualidad, su etiología vírica es prácticamente irrefutable. Se han aislado varios virus del grupo papova y SV 40 que probablemente son la causa de esta enfermedad (167, 168). El cuadro clínico es de curso subagudo, con manifestaciones neurológicas muy variadas y de focalidad asimétrica: disartria, diplopia, ceguera, ataxia, alteraciones psíquicas, coma y muerte en unos meses. La anatomía patológica pone de relieve focos de desmielinización perivascular con indemnidad de las células y fibras nerviosas; alrededor de estos focos hay astrocitos gigantes y reacción de la oligodendroglía con alteraciones nucleares y estructuras parecidas a cuerpos de inclusión que a la ultraestructura corresponden a partículas víricas (167).

#### 6) INFECCIONES BACTERIANAS

La relación entre la tuberculosis y la E.H. suscitó en el pasado grandes controversias debido a que para algunos autores la E.H. no era más que una forma especial de aquella. La tuberculosis puede observarse en los estadios terminales de la E.H. cuando la claudicación inmunológica es más pronunciada.

En tales casos, las lesiones tuberculosas pueden ser atípicas, sin apenas células epitelioides ni células gigantes de Langhans alrededor de los focos de caseosis.

Como veremos al hablar de las complicaciones relacionadas con la laparotomía y esplenectomía, hay cierta relación entre éstas y la aparición de sepsis por neumococo y haemophilus, sobre todo en niños.

Los estafilococos, pseudomonas, klebsiellas y proteus también pueden producir infecciones graves (153). Las enteritis por salmonellas son particularmente peligrosas (169). La listeria monocytogenes puede ocasionar diferentes cuadros neurológicos, como meningitis, meningoencefalitis y abscesos cerebrales (170).

#### d) INFECCIONES POR PROTOZOOS

El Toxoplasma gondii puede causar infecciones fetales y neonatales graves, pero en los niños mayorcitos y en los adultos no suele ocasionar grandes problemas. Sin embargo, en los enfermos inmunodeprimidos la toxoplasmosis puede revestir una especial gravedad (171). Se han descrito casos de encefalitis necrosante por toxoplasma gondii en la E.H. (172, 173).

El Pneumocystis carinii causa neumonias en prematuros y niños con hipogammaglobulinemia y déficits inmunológicos. Los casos descritos en adultos asientan en enfermos neoplásicos avanzados y tratados las más de las veces con corticoides (174, 175). La neumonía que suele producir es particularmente disneizante, con imagen miliar hilio basal que puede preceder al resto de la sintomatología, como ocurrió en un caso vivido por nosotros. Rara vez hay derrames pleurales y la semiología física es escasa o nula. El diagnóstico se establece por biopsia pulmonar. La identificación del agente causal en el jugo gástrico o aspirados bronquiales tiene un valor más dudoso. El isotianato de pentamidina ha resultado eficaz en el tratamiento de algunos casos.

e) INFECCIONES POR HONGOS

Los hongos que con más frecuencia producen infecciones en la E.H. son el histoplasma capsulatum, la nocardia asteroides y el cryptococcus neoformans. También pueden intervenir las monilias, aspergillus, actinomyces y coccidioides immitis (176).

La histoplasmosis (177) reviste especial gravedad en los sujetos con mal estado general e inmunodeprimidos, pudiendo causar fiebre, infiltrados pulmonares de tipo miliar, hepato-esplenomegalia, endocarditis y meningitis que puede confundirse con la de ori

gen tuberculoso.

En las nocardiosis (178) es frecuente la aparición de un absceso cerebral a partir de un foco pulmonar, dando lugar a un cuadro gravísimo.

En la criptococosis, el *cryptococcus neoformans* suele penetrar en el organismo por vía respiratoria, ocasionando lesiones basales a menudo silentes, para invadir después otros territorios: piel, hígado, sistema nervioso (179). En un caso nuestro se observaron criptococos hasta en la médula ósea.

El tratamiento de estos procesos es muy difícil. La anfotericina y 5-fluorocitosina pueden resultar beneficiosos algunas veces.

COMPLICACIONES DE LA LAPAROTOMIA Y  
ESPLENECTOMIA EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN.

La introducción de la laparotomía exploradora con esplenectomía en el protocolo de estudio de la E.H. (180) ha permitido conocer con gran exactitud la ex ten sión de la enfermedad y acomodar el tratamiento a la misma. Sin embargo, la laparotomía y esplenectomía no son procedimientos inocuos. Las primeras publicaciones de esplenectomías en la E.H. (181, 182, 183) arrojan resultados particularmente malos pero ello es debido a que los enfermos estaban en su mayoría en muy malas condiciones y se trataba ca si siempre de esplenectomías efectuadas con afán te ra pé u tico y no diagnóstico (184). El disponer de un equipo quirúrgico motivado, competente y acostumbrado a explorar el abdomen del hodgkiniano y a practica r esplenectomías ofrece un máximo de garantías pa ra que dicha intervención no se acompañe de complicaciones desagradables. Con todo, las complicaciones existen, y es por ello que la laparotomía explora do ra no puede considerarse una exploración de rutina en la E.H. sino que su indicación debe meditarse cuidadosamente en cada caso, teniendo en cuenta el beneficio que puede aportar al enfermo, en particu lar con respecto al tratamiento. Si el resultado

de la laparotomía no va a modificar el tratamiento, ésta no debiera efectuarse (185). Por otro lado, en los niños es mejor no llevar a cabo esplenectomías debido al riesgo de infecciones y septicemias (por neumococo y hemofilus, sobre todo) que comportan (186, 187). Recientemente, se ha descrito un caso de sepsis por pseudomonas en un paciente con E.H. esplenectomizado (188). Asimismo, esta intervención tampoco es aconsejable en los enfermos de mucha edad, aunque no puede establecerse un límite preciso, sino que habrá de tomarse en cuenta el estado general y la existencia o no de contraindicaciones.

Sobre un total de 1.550 enfermos laparotomizados y esplenectomizados recopilados por GAZET (189) (1.349 con E.H. y 209 con linfomas no hodgkinianos), se hallan 31 casos (1,9 por cien) de infecciones graves, 18 (1,2 por cien) de complicaciones no infecciosas y 18 (1,2 por cien) exitus. Conviene señalar que la mayoría de muertes relacionadas con la laparotomía corresponden a grupos de enfermos intervenidos con fines terapéuticos o con muy mal estado general, antes de la época de las laparotomías como exploración para establecer la extensión de la enfermedad.

A continuación recogemos las complicaciones observadas en una serie de 65 laparotomías con esplenecto

mía del propio GAZET (189) y que a nuestro juicio reflejan de forma muy exacta las complicaciones más habituales de dicho proceder.

Número de laparotomías.....	65
Número de complicaciones.....	33
TIPO DE COMPLICACIONES:	
Fiebre postoperatoria.....	29
Neumopatías infecciosas.....	20
Infección herida.....	3
Empiema.....	1
Abscesos subfréncieos.....	2
Ileo paralítico.....	1
Obstrucción intestinal.....	1
Anemias postoperatorias.....	4
Exitus.....	1

El único enfermo que falleció lo hizo a los dos meses de la intervención quirúrgica y a consecuencia de un infarto de miocardio.

En los 56 casos laparotomizados y esplenectomizados de ROZMAN y cols (190), uno falleció al mes de la laparotomía a consecuencia de una enteritis necrosante, a otro fue preciso reintervenirle debido

a una suboclusión por bridas peritoneales, se registraron dos casos de neumonias postoperatorias y varios casos más de heridas quirúrgicas infectadas.

Como ya hemos mencionado, la esplenectomía facilitaría también la aparición de herpes zoster en los enfermos hodgkinianos (157).

En resumen, la laparotomía y esplenectomía en la E.H. se acompañan de complicaciones que no por ser poco frecuentes puedan desdeñarse. La indicación de la laparotomía deberá meditarse para cada caso en particular, en función del beneficio que pueda aportar al enfermo. En los niños y sujetos con procesos invalidantes la laparotomía está contraindicada.

PROPOSITO DEL TRABAJO: EL ANTIGENO  
AUSTRALIA EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN.

Como hemos visto, las complicaciones de la E.H. son numerosísimas y el Ag Au ha sido hallado en múltiples enfermedades, entre ellas la E.H.. Sin embargo, la relación que pueda existir entre el Ag Au y la E.H. sólo ha sido objeto de estudios fragmentarios, a veces contradictorios, de tal modo que el significado del Ag Au en la E.H. prácticamente se ignora.

SUTNICK y cols (99) en 80 enfermos con E.H. hallan el Ag Au en 5 (6,3 por cien) y consideran que la causa de la antiginemia son las transfusiones. En dicho trabajo se consideran conjuntamente los pacientes con leucemia y E.H. pero se hace énfasis tan sólo en los hallazgos del Ag Au en las leucemias mientras que en los enfermos hodgkinianos apenas se repara. No se especifica ninguna característica clínica ni histológica de los mismos, no sabemos si estaban en remisión completa o en actividad, si tratados o no, si tenían lesiones hepáticas o el hígado indemne... en realidad, lo único que se nos dice es que de los 80 enfermos estudiados 44 eran varones y 36 mujeres. Bastante poco. El mismo SUTNICK (100) posteriormente no en --

cuentra ningún caso de Ag Au positivo en 76 hodgkinianos de Canadá, Dinamarca y Finlandia, y sugiere que la distinta frecuencia entre uno y otro grupo podría deberse a diferencias ambientales y al empleo de sangre procedente de donantes pagados en las transfusiones de los pacientes norteamericanos.

GRANGE (191), del "Grupo Hodgkin" del Hospital San Luis de Paris, recogía hace poco la experiencia inicial de dicho grupo con respecto al Ag Au en la E.H.. Destacaba el hallazgo del Ag Au en 16 de 50 enfermos con E.H. seleccionados (33 por cien), sometidos al mismo tratamiento, y la presencia en el hígado de 12 de ellos de lesiones compatibles con una hepatitis crónica persistente (H.C.P.). Acogiéndose a la ya mencionada hipótesis de DUDLEY (véase pág., 36) y SHERLOCK (109), sugería que la presencia del Ag Au y las lesiones hepáticas podrían estar relacionadas con un déficit de la inmunidad celular facilitado quizá por la vinblastina que recibían los enfermos.

Al mismo tiempo, BARGE y cols (192) se han ocupado con más detalle de las lesiones halladas en el hígado de estos enfermos. Como es sabido, la interpretación de las lesiones histológicas del

hígado en la E.H. es sumamente difícil. La masa de un cilindro de biopsia hepática normal equivale a la 1/60.000 parte del hígado (193). Se comprende lo difícil y aleatorio que es hacer un diagnóstico certero y con más razón aún cuando se considera que las lesiones en la E.H. son polimorfas y focales (194, 195). Tal dificultad fue repetidamente puesta de relieve en el symposium de Ann Arbor de 1971 (196, 197, 198) y simplemente eludida en el de Stanford de 1973. Por el momento, la enorme frecuencia de de lesiones "inespecíficas", "atípicas", "no diagnósticas", etcétera de los hígados hodgkinianos no han sido explicadas satisfactoriamente, y continúan dejando perplejos a los anatomopatólogos e in--tranquilos a los clínicos. Ha sido con estas di--ficultades in mente que GRANGE (191) y BARGE (192) se han aproximado al estudio del hígado en los hodgkinianos portadores del Ag Au para apuntar la posibilidad de que algunas de las citadas lesiones inespecíficas podrían correspon--der a lesiones de H.C.P.

Fue en pleno desarrollo de estos trabajos cuando entré en contacto con el "Grupo Hodgkin" del Hospital San Luis, y François TEILLET y Chantal

WEISGERBER me animaron a profundizar en el significado del Ag Au en la E.H., revisando su experiencia, actualizándola e investigando los puntos más oscuros.

Nuestro propósito ha sido:

- 1) Averiguar la frecuencia real del Ag Au en la E.H. tratada y sin tratar.
- 2) Comprobar si el Ag Au en la E.H. es persistente o no.
- 3) Relacionar la positividad del Ag Au con las características clínicas, histológicas e inmunológicas de la E.H.
- 4) Comprobar la traducción clínica, biológica e histológica del Ag Au en la E.H., sobre todo en el sentido de determinar si a las complicaciones ya conocidas de la E.H. había que añadir la H.C.P. y, en caso afirmativo, su interés dentro de la patología hepática hodgkiniana.

## MATERIAL Y METODOS

Se ha buscado el Ag Au en 347 enfermos con E.H. diagnosticados y tratados en el Servicio de Hematología del Hospital San Luis (Prof. J. Bernard), de Paris. En todos los casos el diagnóstico de E.H. se hizo por biopsia y clasificado según los criterios de la reunión de Ann Arbor (1966). El Prof. N. Chelloul ha revisado recientemente todas las biopsias de los enfermos con linfoma del Hospital San Luis, con el concurso del Prof. H. Rappaport, por lo que la uniformidad de criterio en el diagnóstico histológico queda asegurada.

De los 347 enfermos estudiados, 239 habían sido tratados con radioterapia y/o diversos regímenes de mono y poliquimioterapia; mientras que en los 108 restantes la búsqueda del Ag Au se efectuó antes de todo tratamiento.

Las exploraciones complementarias han variado con el tiempo y la posibilidad de efectuarlas. Sin embargo, en todos ellos se ha obtenido:

1) Historia clínica detallada precisándose los siguientes aspectos: a) fecha de aparición del primer síntoma y su naturaleza; b) localización exacta de la primera adenopatía o tumoración percibida por el enfermo; c) existencia o

o no de síntomas de afectación general (sudores, fiebre inexplicada, pérdida de peso); d) antecedentes de amigdelectomía y/o apendicectomía; e) antecedentes demostrados de mononucleosis infecciosa; f) existencia de hemopatías o enfermedades neoplásicas en los allegados al paciente; g) antecedentes de transfusiones y contactos con enfermos ictericos.

La extensión o estadio de la enfermedad se ha determinado sin la ayuda de la laparotomía exploradora en la mayoría de los casos (estadio clínico o "clinical staging" de la clasificación de Ann Arbor (198)) y tras laparotomía exploradora en algunos (estadio patológico o "pathological staging"). A no ser que se especifique lo contrario nos referimos siempre al estadio clínico a fin de que los datos sean uniformes y comparables.

En cuanto a las pruebas de laboratorio, el Ag Au se ha determinado por inmunodifusión radial según la técnica de PRINCE (44) y counterelectroforesis según la técnica de ALTER y cols (199). El Ag Au se ha buscado una sola vez. Caso de no detectarse, el paciente se ha considerado Ag Au negativo y no se ha vuelto a investigar.



Además, se han obtenido: a) V.S.G.; b) numeración y fórmula sanguíneas; c) sideremia; d) fibrinógeno; e) proteinograma; f) transaminasa glutámico pirúvica (método de REITMAN y FRANKEL (200); g) fosfatasa alcalina (método de BESSEY y cols (201)) y bilirrubina sérica (método de WEBER y SCHALM (202)). En la tabulación de los datos se han tomado siempre los datos analíticos efectuados al mismo tiempo que la determinación del Ag Au.

Otras pruebas como el aclaramiento de bromosulfaleína, anticuerpos antitejido, etc. sólo se efectuaron en un número reducido de enfermos por lo que no se han tomado en consideración.

Con C. WEISGERBER hemos estudiado la inmunidad celular de 16 de los 70 enfermos Ag Au positivo y 11 de los 40 enfermos Ag Au negativo, tomados al azar, como grupo control, empleando los siguientes antígenos: a) candidina; b) varidasa; c) tuberculina y d) DNCB, según la metodología de DUPUY y PREUD'HOMME (203) y YOUNG y cols (204).

En 29 de los 70 enfermos Ag Au positivo y 19 de los 40 enfermos Ag Au negativo se efectuó una biopsia hepática para determinar las lesiones relacionadas con el Ag Au en el primer grupo, y a efectos comparativos en el segundo. En ningún caso se ha

considerado justificado repetir la biopsia hepática para comprobar la evolución de las lesiones, pero en dos enfermos (números 6 y 54) la necesidad de descartar una afectación hepática una vez realizada la primera biopsia, nos ha permitido comprobar dicha evolución mediante una nueva biopsia hepática.

En 25 (25/29) de los enfermos con Ag Au positivo la biopsia se obtuvo por punción transparietal con la aguja de Menghini, y en los cuatro restantes en ocasión de una laparotomía por sospecha de recidiva en uno de ellos (con aguja de Menghini) (enfermo nº 5); en el transcurso de una colecistectomía por colecistitis intercurrente en otro (biopsia quirúrgica) (enfermo nº 8); en una laparotomía por infarto enteromesentérico (quirúrgica) (enfermo nº 51) y en el estudio necropsico en el último (nº 70). En el grupo control, tomado al azar entre los enfermos tratados y Ag Au negativos, todas las biopsias se efectuaron con la aguja de Menghini por vía transparietal. El tiempo transcurrido entre el hallazgo, o búsqueda infructuosa, del Ag Au y la práctica de la biopsia hepática estuvo comprendido entre 1 y 36 meses (media, 6 meses) en el grupo Ag Au positivo y 1 y 22 meses en el grupo Ag Au negativo (media, 4 meses).

La interpretación de las biopsias hepáticas ha sido realizada gentilmente por J. BARGE, de la "Unité de Recherches de Physiopathologie Hépatique" del Hospital Beaujon, Clichy, Francia, con desconocimiento del resultado de la búsqueda del Ag Au y bajo métodos y criterios que han sido ampliamente expuestos en una publicación reciente (192). Los fragmentos de biopsia fueron teñidos con hematoxilina-eosina-safrán, cromotropo 2 R azul de anilina, tinción argéntica de Gordon-Sweets y Perls. Las biopsias hepáticas han sido clasificadas en tres grupos: 1) Normales; 2) Inespecíficas y 3) Compatibles con hepatitis crónica persistente (H.C.P.). Los criterios exigidos para clasificar a una biopsia hepática como compatible con una H.C.P. han sido los aceptados internacionalmente (205, 206) de presencia de infiltrado inflamatorio crónico en los espacios porta sin apenas fibrosis ni necrosis ni invasión del parénquima, con o sin lesiones de hepatitis aguda sobreañadidas. Dentro del grupo de inespecíficas se han incluido aquellas biopsias que sin poderse considerar normales (esteatosis, infiltrados mononucleares, etc.) no permiten un diagnóstico preciso.

En los cálculos estadísticos se ha utilizado la regla de STUDENT de diferencias de porcentajes y tablas t.

H-9 Protocolo para los estadios I y II utilizado desde 1969 a 1972. Consta de dos opciones a las que los enfermos entran por randomización. La primera, H-9 Q, consiste en administrar tres tandas de poliquimioterapia tipo MOPP (6 H-2) (209) seguida de irradiación supra o infradiafragmática según las directrices de KAPLAN (208). La segunda, H-9 Rx, consta de la práctica de radioterapia supra o infradiafragmática sin quimioterapia previa. Además en ambos brazos del protocolo se efectúa una segunda randomización al acabar el tratamiento base según la cual los enfermos reciben o no tratamiento de mantenimiento (V-2 ó V-1), concretamente vinblastina (VBL), 10 mg. e.v. cada mes durante seis meses.

H-2 Corresponde a la poliquimioterapia tipo MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona) dada según el esquema original de DE VITA y cols (209).

VBL Abreviatura que significa vinblastina

H-6 Protocolo de poliquimioterapia que comprende la administración de rufocromomicina, Thio-TEPA, vinblastina y prednisona (véase pág., 50).

GNX Abreviatura que significa ciclofosfamida.



Entre paréntesis - ( ) - se indica el número de tandas terapéuticas recibidas.

Por lo que respecta al tipo histológico, las abreviaturas empleadas son: PL (predominio linfocítico), EN (esclerosis nodular), CM (celularidad mixta) y DL (deplección linfocítica).

En cuanto a la extensión o estadio de la enfermedad se constata la extensión clínica, salvo que se indique lo contrario, y siempre de acuerdo con las normas establecidas en la reunión de Ann Arbor (210).

Para la actividad de la enfermedad, RC significa remisión completa (ausencia total de síntomas y signos de la enfermedad), RIC, remisión incompleta (respuesta al tratamiento pero persistencia de algunas de las manifestaciones clínicas), y EVOLUTIVO implica la presencia de manifestaciones activas y en progresión del proceso morboso.

Paciente, sexo, edad.	Diagn. mes/año.	Estadio e histología	Tratamiento y evolución	Estado último control	Ag Au mes/año.	Bilirr.	SGPT	Fosf. alcal.	gamma glob.	P.B.H.
1 B.R. V, 24	1/68	IIB (CM)	H-1 Recidiva pulmo. 5/69 H-2 (6) y reciducciones.	RIC 1/74	7/71 9/72 1/74	8 8 6	70 81 40	8 8 5	12 17 14	
2 B.M. V, 38	4/67	IA (EN)	H-1	RC 1/74	9/71 9/72	8 9	58 55	6 9	11 13	Normal 9/71
3 B.M. H, 39	5/68	IIB (EN)	H-1 Recidiva abdomi. 11/68 H-2 Exitus 4/72	Exitus 4/72 RIC en el momen. deter. Ag Au.	10/71 3/72	6 8	86 40	5 6	8 12	
4 B.F. H, 27	5/68	IIB (EN)	H-1	RC 3/74	6/71 1/72 7/73 3/74	5 8 6	37 59 30	7 7 10	12 15 14	Normal 9/71
5 B.C. H, 14	10/66	IIA (EN)	H-1 Recidiva abdomi. 5/73 Laparo IIIB H-2 (6)	RC 1/74	11/71 3/72 4/73	8 8 8	57 30 40	6 7 7	13 10 12	Inespecifica 6/73 (Laparotomía) enfer. en recidiva.

Paciente, sexo, edad,	Diagn. mes/a-ño.	Estadio e histología	Tratamiento y evolución	Estado último control	Ag Au mes/a-ño.	Bilirr.	SGPT	Fosf. alcal. glob.	gamma glob.	P.B.H.	
6	B.M. H, 47	6/67	IIA (EN)	H-1 Laparo exploradora 10/71	RC 11/73	5/71 10/72 8/73	5	83	9	15	H.C.P. 10/71 H.C.P. 1/74
7	C.M. H, 19	2/67	IIA (PL)	H-1	RC 10/73	10/71 12/72	12	40	12	17	
8	C.F. H, 24	11/66	IIB (EN)	H-1 Recidiva abdom, 1/70 Laparo III B H-2 (6)	RC 2/74	1/71 1/72 6/73 2/74	7	37	4	13	<u>Normal</u> (6/70) en ocasión laparo - tomia por recidiva <u>Inespecífica</u> (1/74) biopsia en el curso colescistotomía.
9	C.M. V, 39	11/66	IA (EN)	H-1	RC 12/73	8/71 5/72 2/73	9	80	4	9	
10	C.C. H, 17	12/67	IIB (EN)	H-1	RC 10/73	3/72 11/72 8/73	7	58	8	10	
									6	14	
									4	13	

Paciente, sexo, edad.	Diagn. mes/a-ño.	Estadio e histología	Tratamiento y evolución.	Estado último control	Ag Au mes/a-ño.	Bilirr.	SGPT	Fosf. alcal.	gamma glob.	P.B.H.
11	F.A. H,25	10/65	IA (PL)	H-1	RC 1/74	8	46	6	19	
					12/73	4	160	5	15	
12	G.J. H,21	7/68	IB (EN)	H-1	RC 2/74	7	65	7	12	
					10/72	6	33	6	14	
13	H.M. H,23	11/67	IIA (CM)	H-1	RC 2/74	4	170	5	17	H.C.P. 5/71
					10/70	6	460	4	16	
					5/71	9	120	7	20	
					10/72	4	36	5	12	
					7/73					
14	K.N. H,25	11/66	IA (PL)	H-1	RC 10/73	9	87	4	15	H.C.P. 6/71
					5/71	7	61	6	11	
					3/72	6	45	6	12	
					9/72					
15	L.M. V,34	3/68	IA (EN)	H-1	RC 11/73	10	130	5	8	
					9/71	12	168	5	12	
					9/72					
16	M.I. H,14	10/67	IIB (PL)	H-1 Recidiva abdominal H-2 (6)	RIC 2/74	6	60	5	11	
					11/72	8	66	5	11	

Paciente, sexo, edad.	Diagn. mes/a-ño.	Estadio e histología	Tratamiento y evolución	Estado último control	Ag Au mes/a-ño.	Bilirr.	SGPT	Fosf. alcal.	gamma glob.	P. B. H.	
17	M. J. H, 30	10/67	IIA (EN)	H-1	RC 3/74	8/71 10/72 9/73	1'0 0'8 0'9	33 72 70	9 10 8	13 13 18	H. G. P. 10/71
18	N. E. H, 24	4/67	IIB (EN)	H-1	RC 2/74	2/71 10/71	0'8 0'6	360 16	5 7	17 14	H. C. P. 5/71
19	P. G. H, 24	9/67	IIB (EN)	H-1	RC 10/73	5/71 2/72 9/73	0'6 0'6 0'9	41 160 72	4 5 5	13 17 15	H. C. P. 6/71
20	P. F. H, 24	12/65	IIB (EN)	H-1	RC 12/73	5/71 9/71	0'8 0'6	30 20	5 6	11 13	Normal 9/71
21	R. J. H, 31	7/67	IA (PL)	H-1	RC 10/73	4/71 9/72 12/72 10/73	0'7 0'7 0'9 0'8	150 250 280 224	4 9 7 5	15 17 20 21	H. C. P. 7/71
22	R. M. V, 26	2/68	IA (EN)	H-1	RC 1/74	4/71 8/72 6/73	1'0 0'8 1'2	61 66 61	5 8 5	12 11 10	Normal 6/71

Paciente, sexo, edad.	Diagn. mes/año.	Estadio e histología	Tratamiento y evolución.	Estado último control	Ag Au mes/año.	Bilirr.	SGPT	Fosf. alc.	gamma glob.	P. B. H.	
23	R.C.V, 28	11/67	IIA (EN)	H-1	RC 11/73	7/71 11/72 11/73	1'0 1'1 0'6	70 97 90	11 11 9	13 15 14	H.C.P. 1/72
24	S.A. H, 16	5/67	IIA (EN)	H-1	RC 12/73	10/71 9/72 8/73	0'6 0'7 0'4	45 40 12	10 8 6	19 21 17	
25	S.M. H, 32	1/67	IB (CM)	H-1 Recidiva 10/67 Láparo IVB. H-2 (10) Invasión medu- lar. Exitus 6/71	Evolutivo en el mo- mento del Ag Au	5/71	12	220	14	9	Hodgkin hepáti- co. (10/67) Enfermo trans- fundido 6-12/70
26	S.M. H, 23	6/68	IIA (EN)	H-1	RC 10/73	2/72 12/72 9/73	1'3 1'3 1'4	81 156 168	9 <sup>4</sup> 6 8	14 13 14	
27	S.R. H; 30	11/66	IIA (EN)	H-1	RC 12/73	1/73	1'5	41	10	19	

Paciente, sexo e- dad.	Diagn. mes/a- ño.	Estadio e histologia	Tratamiento y evolución	Estado último control	Ag Au mes/a- ño.	Bilirr.	SGPT	Fosf. alcal.	gamma glob.	P. B. H.	
28	T.M. V, 49	3/68	IIA (PL) infradia- fragmático	H-1	RC 1/74	4/71 4/72	0'6 0'8	86 46	7 9	6 6	H.C.P. 6/71
29	V.A. H, 17	1/67	IIA (EN)	H-19	RC 12/73	6/71 1/73 9/73	0'7 0'8 0'9	24 66 61	6 7 5	14 16 12	Normal 9/71
30	G.J. H, 42	11/69	IIB (PL) infradia- fragmático	H-1 y VBL mensual (2años)	RC 3/74	6/71 10/72 12/73	0'7 1'0 0'5	27 68 95	13 15 7	12 11 13	Normal 9/71
31	G.M. H, 19	3/67	IIB (EN)	H-1 y Rx en Y invertida por recidiva en 10/69	RC 1/74	9/73 11/73 1/74	0'7 0'6 0'6	760 960 130	27 15 12	11 19 14	
32	C.G. , 24	1/69	IIA (EN)	H-9 Rx	RC 1/73	9/72	0'8	39	7	11	



Paciente, sexo, edad.	Diagn. mes/a-ño.	Estadio e histología	Tratamiento y evolución	Estado último control	Ag Au mes/a-ño.	Bilirr.	SGPT	Fosf. alcal.	gamma glob.	P. B. H.
33 L.G. V, 24	1/69	IIA (EN)	H-9 Rx	RC 1/74	10/71 2/72 10/73	0'8 0'7 0'6	22 69 48	10 9 5	11 10 10	
34 P.B. V, 38	10/69	IIB (EN)	H-9 Rx	RC 3/73	8/70 6/71 4/73	5'0 0'6 0'8	976 309 215	13 7 14	12 13 11	Cuadro clínico de Hepatitis vírica
35 D.D. V, 17	11/69	IIA (EN)	H-9 Q.	RC 11/73	4/72 4/73	1'3 1'2	46 75	7 4	9 10	
36 G.M. H, 15	6/70	IIA (EN)	H-9 Q.	RC 2/74	9/73	0'5	70	6	13	
37 J.M. H, 17	2/69	IIA (EN)	H-9 Q.	RC 10/73	5/71 10/72 10/73	0'9 0'6 0'6	11 47 12	8 6 5	10 11 10	Transfusiones el 2/71

Paciente, sexo, edad.	Diagn. mes/año.	Estadio e histología	Tratamiento y evolución.	Estado último control	Ag Au mes/año.	Bilirr.	SGPT	Fosf. alcal.	gámma glob.	P. B. H.
38 M.M. V, 25	8/71	IIB (PL)	H-9 Q.	RC 2/74	11/71 6/72	9'0 0'7	1.500 19	6 7	15 11	Cuadro clínico de hepatitis vírica.
39 V.J. V, 16	1/71	IIA (EN)	H-9 Q.	RC 12/73	6/72 1/73	0'6 0'9	44 18	16 8	13 12	
40 M.S. H, 21	12/68	IB (PL)	H-9 Q.	RC 1/74	8/72 12/73	0'8 0'5	102 62	7 5	16 15	
41 B.D. V, 22	12/68	IIA (CM)	H-9 Rx VBL	RC 1/74	4/71 10/72 2/73	1'2 1'0 1'3	86 200 50	5 7 7	10 13 12	H.C.P. 9/71
42 D.M. H, 10	1/69	IIA (EN)	H-9 Rx VBL	RC 1/74	3/71 12/71 3/72	1'5 1'0 1'0	10 18 20	15 19 9	11 12 14	Normal 5/71
43 L.M. H, 30	7/69	IIA (EN)	H-9 Rx VBL	RC 12/73	8/69 5/71 10/72	0'5 0'3 0'4	22 40 53	6 3 6	15 13 11	H.C.P. 11/69

Paciente, sexo, edad.	Diagn. mes/a-ño.	Estadio e histología	Tratamiento y evolución,	Estado último control	Ag Au mes/a-ño.	Bilirr.	SGPT	Fosf. alcal.	gamma glob.	P. B. H.
44 L. B. H, 35	2/69	IIB (EN)	H-9 Rx VBL recidiva 2/70 laparo III B VBL. (24) <sup>s</sup>	RC 12/73	4/71 8/72 12/73	0'6 0'5 0'7	90 57 86	9 11 5	19 17 14	H.C.P. 6/71
45 C.M. V, 18	8/70	IIB (EN)	Láparo y espl. IIB (II) H-2 (3) Rx VBL recidiva 2/71 IIIB Rx Y inv. H-2 (6) Cloraminof.	RIC 1/74	2/73 11/73	0'6 0'3	31 22	10 12	18 13	
46 R.F. V, 10	10/71	IIB (CM)	Láparo y espl. IIB (III) H-2 (3) Rx VBL	RC 1/74	7/73 1/74	0'4 0'6	440 70	28 21	7 9	
47 C.G. V, 6	4/64	IA (EN)	H-9 Rx recidiva lumbar 2/67 Rx lumbar, H-2 (5) recidiva espé- nica 10/71, la- paro IIIB (II) H-2	RC 10/73	9/71 9/72	0'3 0'6	40 41	26 32	13 14	Normal 10/71

Paciente, sexo, edad.	Diagn. mes/año.	Estadio e histología	Tratamiento y evolución.	Estado último control	Ag Au mes/año.	Bilirr.	SGPT	Fosf. alcal.	gamma glob.	P.B.H.
48 G.E. H, 29	7/71	IB (CM)	Rx VBL	RC 1/74	3/73	0'6	300	21	13	
49 M.J. V, 25	10/68	IA (PL) cervical alto.	Rx suprad. VBL	RC 1/74	7/70 4/71 7/72 7/73	1'3 1'0 0'8 1'0	540 105 80 170	8 7 8 6	13 13 11 14	
50 B.M. V, 15	4/70	IIIB (DL)	H-2 (6)	RC 8/73	9/71 9/72	0'6 0'5	17 42	23 12	14 12	
51 D.MmV, 21	1/70	IV B (DL)	H-2 (6) y reinducciones.	RC 1/74	10/71 9/72	0'5 0'9	26 55	9 7	9 6	INESPECIFICA 9/73 biopsia en ocasión láparο inf. enteromesenterico.
52 F.M. V, 33	5/69	IIIB (CM)	H-2 (6)	RC 1/74	2/72 3/73 11/73	1'0 0'7 0'6	120 70 58	7 5 4	10 11 12	

Paciente, sexo, edad.	Diagn. mes/a-ño.	Estadio e histología.	Tratamiento y evolución.	Estado último control	Ag Au mes/a-ño.	Bilirr.	SGPT	Fosf. alcal.	gamma glob.	P. B. H.	
53	M. J. V, 25	9/70	IVB (DL)	H-2 (6) y rein- ducciones.	RC 1/74	5/71 6/72 11/73	0'7 0'7 0'5	46 24 104	4 9 3	8 8 9	H. C. P. 6/71
54	N. W. V, 10	2/70	IVB (CM)	H-2 (6) y Rx suprad. con reinducciones	RIC 12/73	11/70 7/71 8/72 1/74	0'6 0'6 0'7 0'5	1000 700 57 57	33 24 17 7	15 19 16 13	H. C. P. 11/71 H. C. P. 1/74
55	P. J. V, 31	7/68	IVB (DL)	H-2 (6) y rein- ducciones.	RC 12/73	5/71	1'5	76	4	12	
56	M. M. H, 25	9/70	III B (EN)	H-2 (6) VBL (10) H-2 reinduccio- nes.	RC 3/74	11/73 1/74 3/74	0'6 0'6 0'4	380 440 348	8 9 7	14 14 17	
57	N. J. H, 27	3/70	IB (CM)	H-2 (6) VBL	RC 3/74	1/74 3/74	3'0 0'7	2600 35	12 4	11 12	Inespecifica 3/74 clínica de hepa- titis vírica.

Paciente, sexo, edad.	Diagn. mes/año.	Estadio e histología	Tratamiento y evolución.	Estado último control	Ag Au mes/año.	Bilirr.	SGPT	Fosf. alcal.	gamma glob.	P. B. H.
58 P.G. V, 54	9/71	IVB (CM)	H-2 (6)	RIC 1/74	10/72 1/73 1/74	5'0 1'0 0'4	2400	30 9 5	13 13 11	Clinica de hepatitis vírica transfundido 1/72
59 J.F. V, 26	6/73	IVB (CM)	H-2 (6) y reind.	RC 3/74	6/73 3/74	0'6 0'7	82 45	9 6	19 16	Ag Au positivo <u>ANTES</u> del tratamiento.
60 T.S. H, 47	1/67	IIA (EN)	Rx y VBL (2 años)	RC 12/73	6/70 8/70 4/71	6'0 1'5 0'5	1800	27 10 6	19 17 17	Clinica de hepatitis vírica.
61 C.J. V, 34	5/68	IIIB (DL) (1.970)	En 1.968 pancitopenia y esplenomegalia. Esplenectomía en 1.970 E.H. IIIB.	RIC 12/73	3/70 3/71 6/72 10/73	0'7 0'5 0'7 0'5	174 270 85 180	8 8 10 7	12 15 12 30	
62 C.S. V, 12	2/68	IIB (DL)	Rx y VBL	RC 10/73	12/71 7/73	0'9 0'5	140 244	11 6	18 14	

Paciente, sexo, edad.	Diagn. mes/a-ño.	Estadio e histología	Tratamiento y evolución.	Estado último control	Ag Au mes/a-ño.	Bilirr.	SGPT	Fosf. alcal.	gamma glob.	P. B. H.
63 C. P. V, 25	6/71	IA (DL)	Rx	RC 1/74	1/72 5/73 1/74	0'6 1'1 0'6	20 44 43	6 5 4	12 10 9	Y caso H. V. en compañero tra- bajo al mismo tiempo.
64 D. S. V, 20	7/62	IIIA (EN)	Rx y H-2 (2) Recidiva 1969 Rx (abdominal) H-2 (6)	RC 12/72	3/71 9/71 3/72	1'0 0'9 0'8	60 23 31	7 10 9		
65 D. M. V, 25	12/67	III <sub>S</sub> B (CM)	H-2 (3) Rx VBL	RC 9/73	6/72	0'7	82	16	12	
66 D. B. V, 3	3/66	IIA (EN)	Rx y VBL H-6 (6)	RC 12/73	9/71	0'7	24	22	12	
67 M. A. H, 25	2/68	IIB (CM)	H-2 (3) y Rx VBL	RC 10/73	8/71 12/72	0'9 0'6	80 40	4 5	15 8	

Paciente, sexo, edad.	Diagn. mes/a-ño.	Estadio e histología	Tratamiento y evolución.	Estado último control	Ag Au mes/a-ño.	Bilirr. fno.	SGPT	Fosf. alcal.	gamma glob.	P. B. H.
68	P. M. V, 20	5/63 IVB (DL)	VBL (1963-65) Rx VBL GNX H-2 (4)	<u>Evolutivo</u> en el momento del Ag Au EXITUS 3/71	11/70	5'0	59	18	11	Transfundido el 6/70 RIC en el momento de hallarse el Ag Au.
69	G. G. H, 23	9/55 IIIA (EN)	Rx Cloraminof Recidiva en 10/63 Rx (abdominal) y H-2 (6)	RC 12/73	3/71 9/72	0'5 0'7	108 195	12 15	12 12	
70	S. C. V, 41	3/64 IA (EN)	Rx Cloraminof Recidiva en 11/68 H-2 y Rx (abdominal) H-6. Paciente fallecido a consecuencia de car cinoma gástrico	<u>Evolutivo</u> en el momento del Ag Au EXITUS 8/73	4/73	0'8	49	4	11	METASTASIS ADENO. GASTRICO. (necro 8/73)

RESULTADOS

1. FRECUENCIA DEL ANTIGENO AUSTRALIA EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN TRATADA Y SIN TRATAR.

De los 239 enfermos con E.H. tratados con distintos regimenes de radioterapia y/o quimioterapia, 69 resultaron Ag Au positivos, es decir, un 28,9 por cien. Por el contrario, sólo uno de los 107 enfermos estudiados antes de ser tratados fue Ag Au positivo, es decir, un 0,9 por cien. La diferencia posee alto significado estadístico ( $p < 0,0001$ ).

POBLACION	Ag Au POSIT.	Ag Au NEGAT.	TOTAL	Positivos por cien.
E.H. Tratados	69	170	239	28,9
E.H. Sin tratar	1	107	108	0,9

$p < 0,0001$

2. PERSISTENCIA DEL ANTIGENO AUSTRALIA EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

Siempre que ha sido posible se ha controlado el Ag Au a fin de comprobar si su presencia era persistente o no. En catorce enfermos ello no ha



sido posible por diversas causas. De los 56 restantes, cinco negativizaron el antígeno. Uno de ellos (nº 42) tras haberlo mantenido positivo nueve meses, y en los demás (nº 18, 37, 39, 58) se halló negativo al efectuar la primera determinación de control.

Por el contrario, los 51 enfermos restantes conservaban en el momento de concluir este estudio el Ag Au positivo por periodos de tiempo comprendidos entre 3 meses y más de tres años. Cuarenta y uno de ellos son Ag Au positivos desde hace ya más de un año.

### 3. CARACTERISITICAS CLINICAS DE LOS ENFERMOS ANTIGENO AUSTRALIA POSITIVOS.

En la tabla X se recogen los datos más importantes de los setenta enfermos Ag Au positivo y se comparan a un grupo de 40 enfermos con E.H. tratada y Ag Au negativo tomados al azar. Como puede verse, ambos grupos son comparables. No existen diferencias significativas en cuanto a la distribución por edad, sexo, estadio clínico, formas histológicas, actividad de la enfermedad en el momento de determinarse el Ag Au y lapso de tiempo transcurrido entre la búsqueda del Ag Au y la práctica de la biopsia hepática.

TABLA X

	Enfermos Ag Au POSITIVO	Enfermos Ag Au NEGATIVO
Número	70	40
Varones	34	21
Hembras	36	19
Edad media	26	27
Extremos	3 - 54	5 - 61
Estadios		
I	16	6
II	40	21
III	7	9
IV	7	4
Tipo histo- lógico		
PL	12	5
EN	38	25
CM	14	7
DL	6	3
Estado clínico en el momento de determinar el Ag Au		
RC	57	32
RIC	10	6
EVOLUTIVO	2	2
SIN TRAT.	1	0
Intervalo entre la determinación del Ag Au y PBH.	6 meses (1 - 36)	4 meses (1 - 22)

DISTRIBUCION DE LOS ENFERMOS ANTIGEN AUSTRALIA

POSITIVO Y NEGATIVO

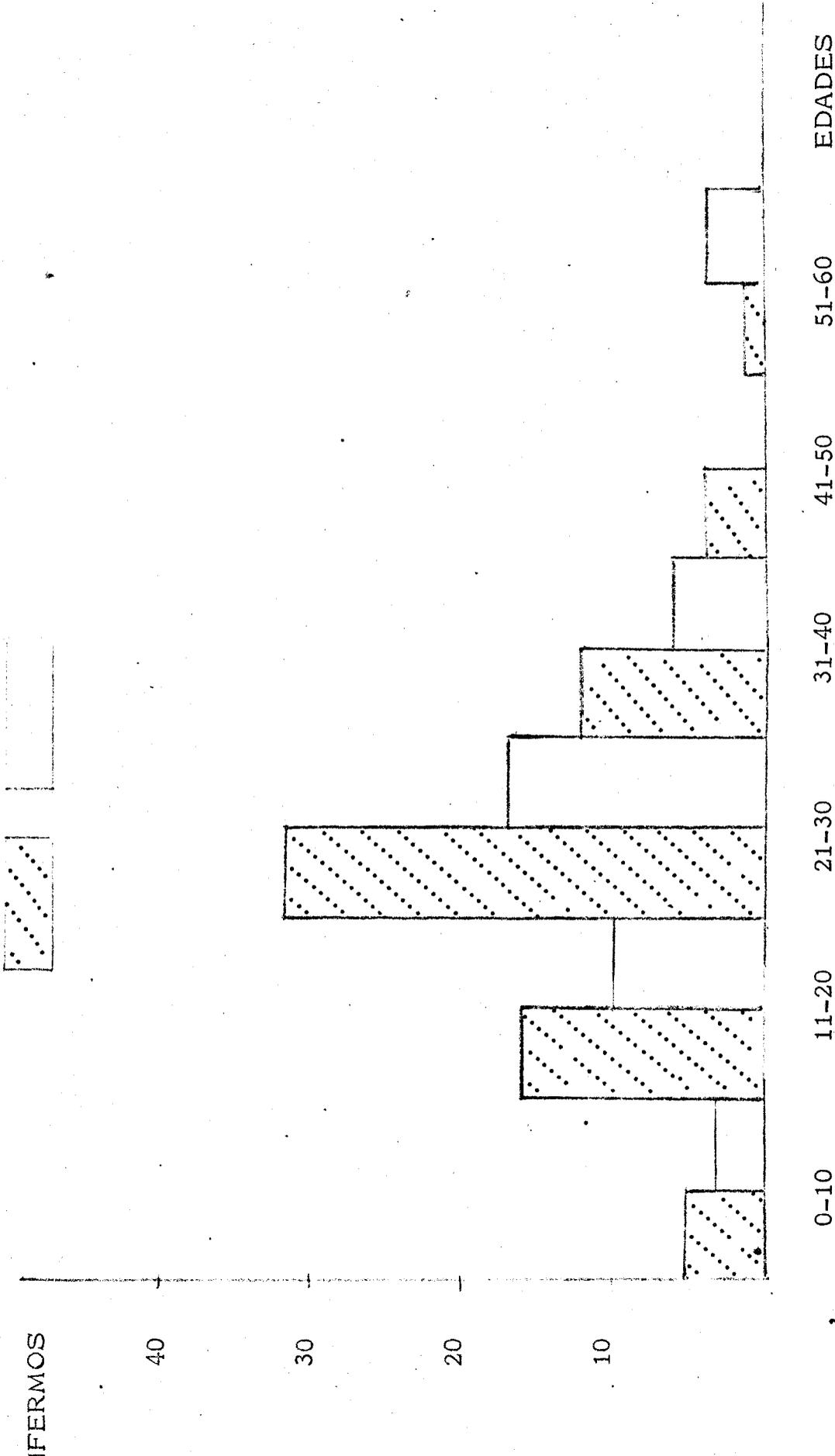


FIGURA 1

En la fig. 1 de la página anterior se representa la distribución por edades de los enfermos Ag Au positivo y negativo.

En la tabla XI se recogen los resultados del estudio inmunológico a que fueron sometidos 16 de los 70 enfermos Ag Au positivo y 11 de los 40 Ag Au negativo. Como puede observarse, no hay diferencias significativas entre uno y otro grupo. Todos los pacientes se hallaban en remisión completa en el momento de practicar las pruebas. Once de los pacientes Ag Au positivo presentaban lesiones compatibles con una H.C.P. a la biopsia hepática y 5 tenían un hígado normal. Por el contrario, sólo 7 de los 11 enfermos Ag Au negativo fueron biopsiados. Dos de ellos presentaban lesiones de H.C.P. y los otros cinco un hígado histológicamente normal.

TABLA XI

Pruebas	Ag Au POSITIVO			Ag Au NEGATIVO		
	P	N	T	P	N	T
CANDIDINA	12	4	16	9	2	11
VARELASA	14	2	16	7	4	11
TUBERCULINA	9	7	16	5	6	11
DNCB	6	4	10	4	5	9

N.S.

P = Positivo; N = Negativo; T = Total

#### 4. TRADUCCION CLINICA, BIOLOGICA E HISTOLOGICA DEL ANTIGENO AUSTRALIA EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN.

Sólo 5 de los 70 enfermos Ag Au positivo (7 por cien) presentaron un cuadro clínico característico de hepatitis aguda (nº 34, 38, 57, 58 y 60), que se resolvió normalmente en todos menos en uno (nº 34), el cual sigue con transaminasas elevadas y el Ag Au positivo después de treinta y dos meses del inicio del cuadro. En los demás pacientes, la presencia del Ag Au no se reveló por ninguna manifestación clínica aunque cabe la posibilidad de que ligeras manifestaciones de astenia y quebrantamiento del estado general no se valoraran adecuadamente en pa -- cientes afectados de E.H.. Además de los cinco enfermos con hepatitis aguda, otros tres (nº 25, 68 y 70) presentaron en algun momento de su evolución ic tericia franca, pero todos ellos tenían una E.H. estadio IV con invasión hepática o graves procesos intercurrentes.

En la página 96 recogemos en una tabla (tabla XII) los resultados de laboratorio tenidos en cuenta en el estudio comparativo de los enfermos Ag Au positivo y negativo. Los valores que se consideran corresponden a los obtenidos en el momento de determinar-se el Ag Au. En ningún caso se han tabulado los aná

lisis efectuados en pleno tratamiento de la enfermedad por radioterapia ya que ello en nuestra experiencia produce en ocasiones cifras de transaminasas elevadas (¿hepatitis radiógena transitoria?).

TABLA XII

	Enfermos Ag Au POSITIVO	Enfermos Ag Au NEGATIVO	
SGPT <sup>★</sup> (unidades Vroblewski)	140	43,7	N.S.
Fosfatasa alcalina (unidades Bodansky)	10,5	11,8	N.S.
Bilirrubina <sup>★★</sup> (mg. por cien)	0,78	0,70	N.S.
Gammaglobulina (g. por mil)	13,5	12,5	N.S.

★ Se excluyen los enfermos con hepatitis aguda

★★ Se excluyen los enfermos con ictericia franca

En la fig. 2 (página 98) se recogen gráficamente los valores de las SGPT en los pacientes con Ag Au positivo y Ag Au negativo. Como puede verse, la distribución es muy irregular para los enfermos Ag Au positivo, con una gran dispersión, mientras que en los pacientes con Ag Au negativo las más de las veces las SGPT no superan las 50 unidades Vroblewski, y sólo uno está por encima de 100. Por el contrario, 35 de los 70 enfermos Ag Au positivo presentan SGPT por encima de 80 unidades ( $p < 0,01$ ). Con todo, y como veremos más adelante, el comportamiento de las SGPT es muy irregular incluso en un mismo enfermo, con valores en "acordeón" a lo largo de su evolución.

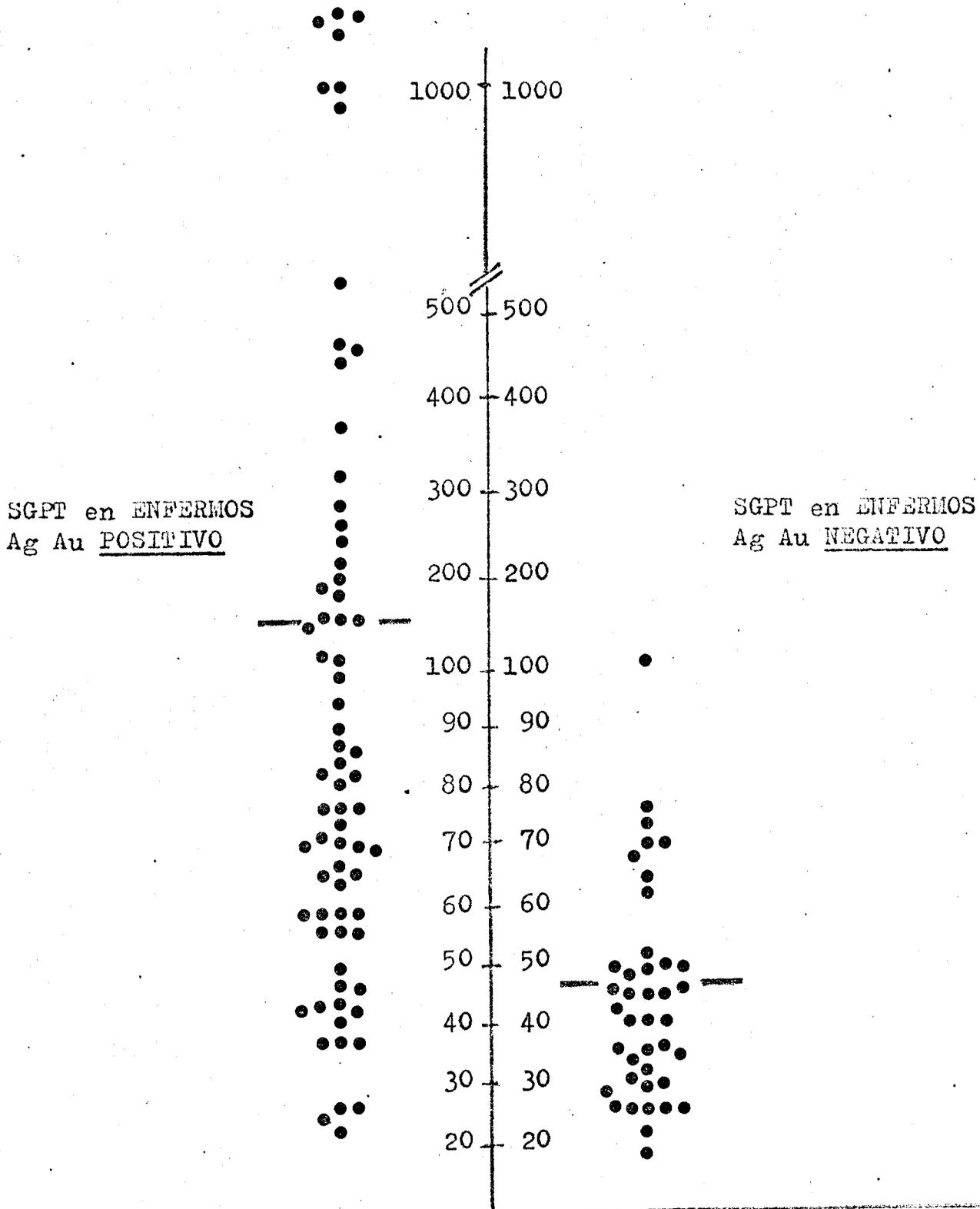


FIGURA 2



Por lo que respecta a la histología hepática, los resultados obtenidos en las biopsias de 48 enfermos (29 Ag Au positivo y 19 Ag Au negativo) se exponen en la tabla XIII.

TABLA XIII

	Enfermos Ag Au POSITIVO	Enfermos Ag Au NEGATIVO	
NORMAL	8	14	p < 0,01
INESPECIFICA	5	2	N.S.
Compatible H.C.P.	15	2	p < 0,01
Otras	1 <sup>☆</sup>	1 <sup>☆☆</sup>	N.S.

☆ Metástasis adenocarcinoma gástrico

☆☆ Cirrosis hepática

Como puede verse, existe una clara relación entre la presencia del Ag Au y las lesiones compatibles con una H.C.P. así como entre su ausencia y la normalidad histológica del hígado. En ambos grupos hay

biopsias que el anatomopatólogo debio conformarse con calificar de "inespecíficas".

Si consideramos los resultados de las biopsias hepáticas en los sujetos Ag Au positivo pero segun tengan o no la cifra de transaminasas por encima de 40 unidades Vroblewski obtenemos los resultados que se expresan el la siguiente tabla.

TABLA XIV

<u>Enfermos Ag Au POSITIVO</u>			
	<u>SGPT 40 uu.</u>	<u>SGPT 40 uu</u>	
NORMAL	5	3	p < 0,05
INESPECIFICA	5	0	p < 0,01
Compatible H.C.P.	14	1	p < 0,01

Es decir, como cabría esperar, los pacientes con anomalías en la cifra de transaminasas y Ag Au positivo tienen mayores probabilidades de presentar lesiones hepáticas que aquellos con Ag Au positivo pero normalidad en las transami-

nasas. Por otra parte la presencia del Ag Au no significa que existan forzosamente lesiones hepáticas.

En la fig. 3 (página 102) se expresan los mismos datos de forma más gráfica y considerando también los enfermos Ag Au negativos biopsiados. El paciente con SGPT superiores a 100 unidades e histología hepática normal presentaba clínicamente una E.H. estadio IV B con sospecha de afectación hepática que, sin embargo, la biopsia no pudo demostrar.

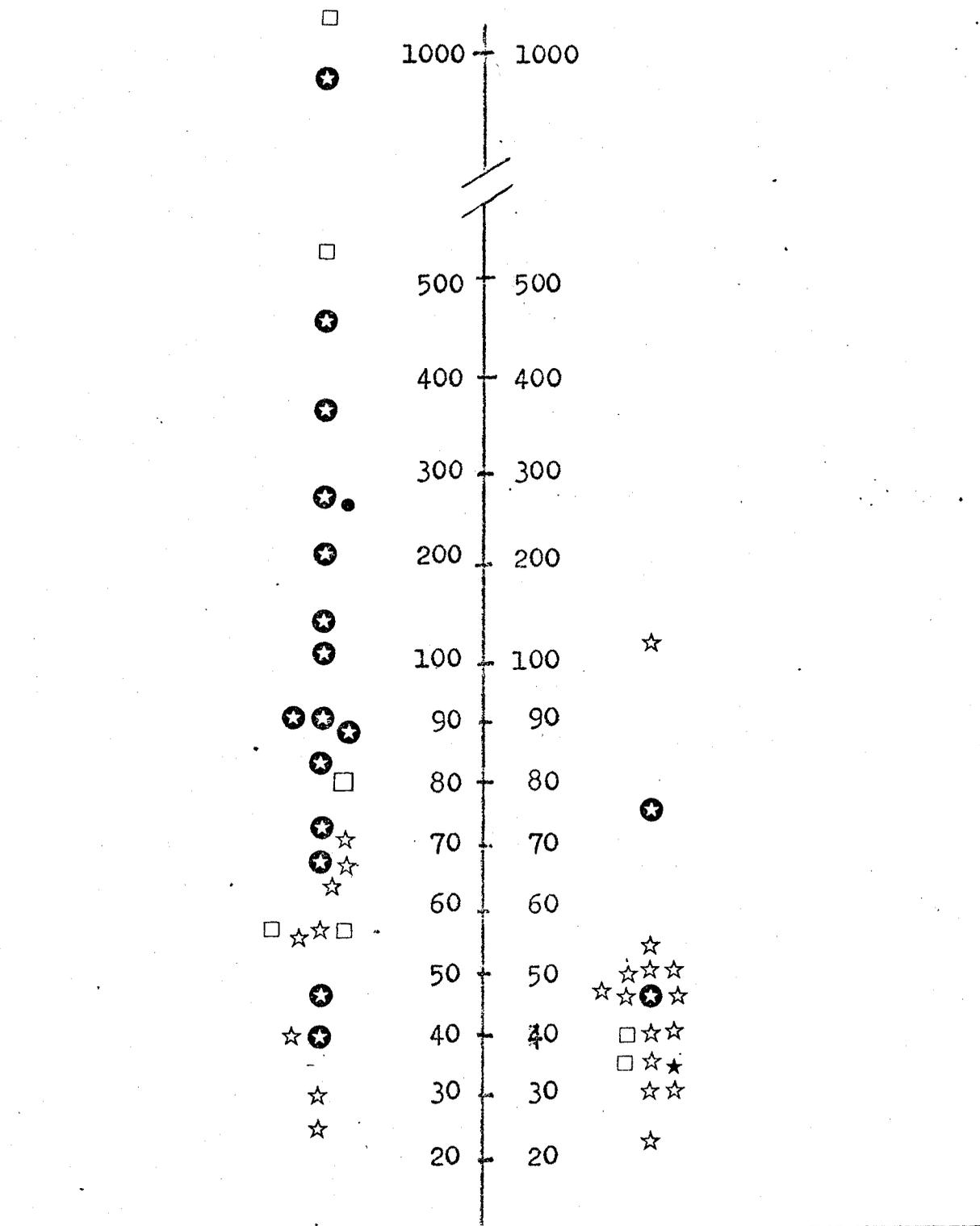


FIGURA 3

- ☆ normal
- inespecifica
- ★ H.C.P.
- ★ cirrosis
- metástasis adenocarcinoma gástrico

## 5. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

En todos los casos se ha investigado la práctica de transfusiones en los enfermos con Ag Au positivo, así como sus posibles contactos con enfermos ictericos. Sólo cuatro de los setenta enfermos Ag Au positivo habían recibido transfusiones entre cinco y diez meses antes de detectárseles el Ag Au (nº 25, 37, 58, 68). Conviene señalar que la búsqueda del Ag Au en cualquier donante de sangre es una medida de rutina en el Hospital San Luis, al igual que en la gran mayoría de centros hospitalarios en la actualidad. Por otra parte, sólo en dos de los restantes enfermos (nº 22 y 63) se registraron antecedentes de contactos con ictericos 5 meses y pocas semanas antes, respectivamente, de que se les descubriera el Ag Au.

Una encuesta forzosamente limitada sugiere que la mayoría de los pacientes con Ag Au positivo han sido tratados y seguidos en el Hospital San Luis, en regimen ambulatorio o bien ingresados, donde las posibilidades de contagio son teóricamente mayores. Sin embargo, la búsqueda del Ag Au entre el personal médico y auxiliar que habitualmente está al cuidado de los hodgkinianos no ha revelado la

existencia de ningún portador entre ellos. El material que se emplea para la práctica de las perfusiones así como las agujas y jeringas son de empleo único, desechables. Así pues no existe ningúna razón evidente para explicar la adquisición del Ag Au por tales enfermos, sólo el hecho ya mencionado de que la mayoría de ellos parecen ser tratados en el mismo hospital y no en su domicilio.

DISCUSION Y COMENTARIOS

1. FRECUENCIA DEL ANTIGENO AUSTRALIA EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN TRATADA Y SIN TRATAR.

Como hemos visto, el Ag Au se halla en el 28,9 por cien de los casos de E.H. tratada y sólo en el 0,9 por cien de las E.H. sin tratar (p 0,0001).

Así, pues, el Ag Au se encuentra en la E.H. tratada con la misma frecuencia que en el síndrome de Down, considerando los casos de mongolismo que viven en grandes instituciones para subnormales (ver pág., 25) (45). Paralelamente, la frecuencia del Ag Au en la E.H. sin tratar es del 0,9 por cien, es decir, la que se registra en la población aparentemente normal de los países occidentales (45) y aproximadamente la de los mongólicos que viven con sus familias (86).

Nuestra serie de enfermos con E.H. en los que se ha estudiado el Ag Au es, que sepamos, la más cuantiosa que hasta hoy se ha publicado en la literatura médica, y establece claramente una relación entre el tratamiento y la positividad del Ag Au. En principio, GRANGE (191), del "Grupo Hodgkin" del Hospital San Luis, supuso que la positividad del



Ag Au estaba directamente relacionada con el tratamiento que habían recibido los enfermos y quizá concretamente con la vinblastina que habían recibido el grupo por ella estudiado. Sin embargo, GRANGE en su estudio preliminar no analizó el tratamiento que habían recibido otros enfermos igualmente Ag Au positivos ni estableció un grupo control tomado al azar y suficientemente amplio como para comparar las características de la población de hodgkinianos Ag Au positivos y negativos. Como puede verse en las tablas que resumen las características de los enfermos Ag Au positivo (págs 75 a 88), sólo 27 de los 69 pacientes tratados con Ag Au positivo recibieron vinblastina (VBL) como parte de su tratamiento. En realidad, en los enfermos con E.H. y Ag Au positivo se hallan representados todos los protocolos de tratamiento que sucesivamente se han venido utilizando por el "Grupo Hodgkin". En otras palabras, no parece probable que la positividad del Ag Au se halle relacionada con ningun tipo particular de tratamiento.

De igual modo, al emprender este estudio pensábamos que quizá nos encontrásemos entre los enfermos Ag Au positivo un gran número de casos tratados de forma masiva, con abundantes complicaciones que hu--

biesen obligado a un sobretretamiento, ya que es precisamente en este tipo de enfermos donde las complicaciones suelen ser más frecuentes (5, 6). Basta repasar las tablas resumen de los enfermos Ag Au positivos para percibirse de que ello no ha sido así.

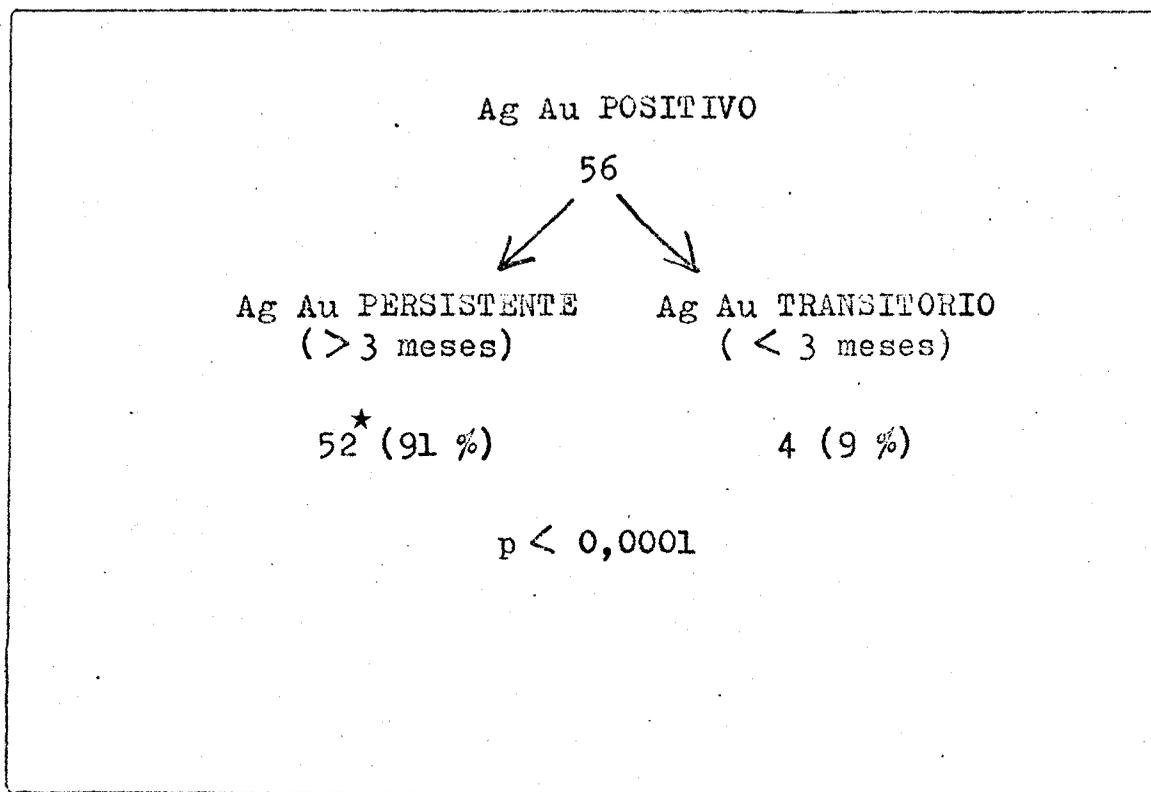
La frecuencia con la que hemos hallado el Ag Au es muy superior a la registrada por SUTNICK y cols (99) en los 80 enfermos que estudió, un 6,3 por cien, y, por supuesto, no concuerda en absoluto con los hallazgos del mismo autor en 78 hodgkinianos no norteamericanos, en los que no halló ningún caso de Ag Au positivo (100). Asimismo, nosotros no podemos invocar como el citado autor a las transfusiones como factor primordial en la presencia del Ag Au en los hodgkinianos. Sólo cuatro de los pacientes con Ag Au positivo habían recibido transfusiones en las que, además, se verifica la ausencia del Ag Au de forma sistemática.

## 2. PERSISTENCIA DEL ANTIGENO AUSTRALIA EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN.

Al igual que en otras enfermedades (ciertas hepatopatías crónicas, mongolismo, lepra lepromatosa, insuficiencia renal dializada) (54, 87, 92, 95), el Ag Au es en la E.H. persistente (véase tabla XV, pág., 108).

TABLA XV

PERSISTENCIA DEL Ag Au en la  
ENFERMEDAD DE HODGKIN<sup>•</sup>



• Sólo se consideran los 56 casos podidos seguir durante suficiente tiempo.

\* Uno de ellos se hizo negativo a los nueve meses.

El grupo de SHERLOCK ha propuesto que la persistencia o fugacidad del Ag Au estaría condicionada al estado inmunológico del receptor (109, 110). Así, cuando la inmunidad celular del huésped estuviese intacta, la llegada del material Ag Au positivo (en realidad del virus de la hepatitis B) desencadenaría una enérgica respuesta con aparición de una hepatitis aguda (o fulminante) y rápida eliminación del Ag Au. En sujetos con la inmunidad celular alterada, la reacción frente al intruso no sería tan marcada permitiendo que el virus se alojase en el organismo por una larga temporada y cronificase las lesiones que produce. Por último, el estado de portador crónico del Ag Au con hígado indemne se explicaría por un fracaso total de la inmunidad del sujeto. La base en que se apoya tal hipótesis parece bastante incierta: el trastorno de la inmunidad celular valorada por el test de transformación linfoblástica (TTL) con fitohemaglutinina (PHA) hallado en un reducido número de enfermos con distintas formas de hepatopatía, portadores algunos de ellos, como correctamente los autores señalan de procesos capaces por sí mismos de alterar la inmunidad (110). Por otra parte, la existencia de trastornos de la

inmunidad celular en el curso de hepatopatías es sabida, pero los autores que más se han ocupado de este tema suelen ponerla de relieve mediante el TTL frente al Ag Au (211) y no con PHA (212), o mediante el test de inhibición de la movilidad de los leucocitos (211), pruebas éstas mucho más sensibles. Más aún, desde un punto de vista meramente clínico cuesta aceptar la hipótesis de DUDLEY, FOX y SHERLOCK (109) cuando se considera el caso de los portadores sanos del Ag Au sin lesiones hepáticas (págs. 32 y 99) en los que se--gun los mencionados autores el fracaso de la in--munidad debería ser total (!). Experimentalmente, NIELSEN y cols (111) han estudiado un grupo de enfermos Ag Au positivos con lesiones hepáticas y otro sin ellas, demostradas en ambos casos por biopsia, sin que hayan podido encontrar diferen--cias significativas en la inmunidad de uno y otro grupo, concluyendo que la "presencia del Ag Au no se acompaña per se de una disminución de la transformación linfoblástica frente a la PHA" y que "el trastorno del funcionalismo de las células T hallado por GIUSTINO y cols en enfermos con hepa--topatías crónicas y antigenemia persistente podría

estar relacionado con la hepatopatía y no con la persistencia del Ag Au, ya que se conocen las alteraciones inmunológicas de los enfermos con hepatopatías crónicas", tal y como, ciertamente, han demostrado SMITH y cols (213).

No es nuestro propósito extendernos más sobre esta interesante cuestión, pero sí que nos parece oportuno manifestar que el resultado de nuestro estudio inmunitario en los hodgkinianos con y sin Ag Au, así como nuestros hallazgos biópsicos (véanse tablas XI, XIII y XIV), no apoyan la hipótesis de DUDLEY y cols (109). En efecto, no hemos hallado diferencias significativas en la inmunidad de uno y otro grupo, y la existencia entre los pacientes con E.H. de portadores del Ag Au con hígado normal no implica la constatación de una debacle inmunológica en tales enfermos. Reconozcamos, empero, que dicho estudio es bastante elemental si se considera que el déficit de la inmunidad celular de los hodgkinianos es de tipo cuantitativo y difícil de poner de relieve si no es con métodos muy complejos (147).

Sea como fuere, dejemos constancia de la alta frecuencia con que el Ag Au persiste en la E.H.

tratada una vez se ha adquirido. Así, mientras en un impecable estudio prospectivo de NIELSEN y cols(102) de 99 sujetos normales con hepatitis aguda Ag Au positiva sólo un 11 por cien (11/99) fueron Ag Au persistentes (antigenemia superior a 13 semanas), en nuestra serie de pacientes con E.H. un 91 por cien (51/56) lo son (p<0,0001). Es decir, los sujetos con E.H. tratada no sólo contraen con gran frecuencia el Ag Au sino que una vez lo han adquirido lo conservan.

### 3. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS ENFERMOS ANTIGENO AUSTRALIA POSITIVOS.

No hemos hallado ningún rasgo clínico, histológico ni evolutivo que se encuentre con mayor frecuencia en los pacientes Ag Au positivos.

Aunque dicho resultado no sorprende, la investigación no podía considerarse a priori ociosa ya que son conocidos los ejemplos de correlación entre determinados datos clínicos, histológicos y evolutivos en la E.H.

Del análisis estadístico efectuado entre los 70 enfermos Ag Au positivos y el grupo con-

trol de 40 enfermos Ag Au negativos, considerando como parametros comparativos la edad, sexo, extensión clínica del mal, tipo histológico y caracteres evolutivos, se desprende que la presencia del Ag Au en la E.H. no guarda relación con ninguno de tales patrones.

Como señalabamos al principio, la única diferencia valorable es la elevada frecuencia del Ag Au en los enfermos tratados (28,9 por cien) mientras que sólo se halló en el 0,9 por cien de los casos sin tratar, o sea, con la misma frecuencia que en las poblaciones "normales" de los países occidentales (45).

Asimismo, tal como hemos visto en el apartado anterior tampoco hay diferencias valorables entre el grupo Ag Au positivo y negativo por lo que a la inmunidad celular se refiere.

#### 4. TRADUCCION CLINICA, BIOLOGICA E HISTOLOGICA DEL ANTIGENO AUSTRALIA EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN.

Segun nuestros resultados, la aparición de una hepatitis aguda tras la adquisición del Ag Au es en los hodgkinianos una eventualidad rara. Sólo cinco de los setenta enfermos Ag Au positivos



(7 por cien) sufrieron una hepatitis aguda clínicamente evidente (ictericia franca, elevación notable de las transaminasas, orinas hiperpigmentadas, etcétera). Sólo uno de ellos había sido transfundido (nº 58), pero diez meses antes de la eclosión de la hepatitis. La evolución ha sido satisfactoria en todos los casos salvo en uno (nº 34), el cual sigue con las transaminasas elevadas y el Ag Au positivo después de treinta y dos meses del inicio del cuadro. Por último, uno de estos cinco enfermos (nº 57) presentaba el Ag Au desde hacía tres meses en el momento de concluir este estudio. La biopsia hepática que se le efectuó -a los tres meses del inicio de la hepatitis- fue considerada por el anatomopatólogo como inespecífica.

En resumen, la aparición de una hepatitis aguda tras la adquisición del Ag Au es en la E.H. poco frecuente.

Por lo que respecta a las determinaciones de laboratorio, es sabida la dificultad que existe para valorar adecuadamente las pruebas del funcionalismo hepático en la E.H.. El diagnóstico clínico de afectación hepática hodgkiniana es virtualmente imposible y ello en buena parte se debe a la poca fiabilidad de las pruebas hepáticas en la E.H. (214, 215, 216).

En las fases iniciales de la enfermedad es frecuente asistir a una elevación de la fosfatasa alcalina y retención de la bromosulfaleína que regresan con el tratamiento (214, 216). Con F. TEILLET hemos observado, por otra parte, elevaciones no despreciables de las transaminasas durante y una vez finalizada la radioterapia supradiaphragmática, con la consiguiente alarma para el práctico inadvertido. Tal elevación corresponde probablemente a cierto grado de hepatitis radiógena (217). La confianza puesta en la ornitina-carbamil-transferasa como enzima capaz de revelar la afectación hepática en diversas hemopatías malignas (218) no se ha confirmado. El valor y significado de las pruebas hepáticas en la E.H. es, pues, sumamente incierto, sobre todo en las fases iniciales del proceso y en las que acompañan y siguen al tratamiento radioterápico. Nosotros no hemos tomado en consideración las determinaciones llevadas a cabo en dichos periodos. De los 110 enfermos estudiados (70 del grupo Ag Au positivo y 40 Ag Au negativo), 89 estaban en remisión completa desde periodos de tiempo variables, 16 estaban en remisión incompleta, sólo cuatro estaban en actividad y uno no había recibido ninguna terapia en el momento del estudio.

Al igual que SUTNICK y cols en sus enfermos leucémicos (99), la cifra de transaminasas, con todo y ser la más indicativa, no nos ha servido para distinguir los enfermos Ag Au positivos de los negativos. Sólo valores por encima de 80 unidades tienen significado estadístico ( $p < 0,001$ ). La falta de significado estadístico en la cifra media de transaminasas en los enfermos Ag Au positivos ha sido una sorpresa. GRANGE (191), en su estudio preliminar, halló que los datos biológicos que con más constancia acompañaban al Ag Au eran la elevación de las transaminasas ( $p < 0,001$ ) y la retención de la BSP ( $p < 0,002$ ). La uniformidad de los valores hallados por nuestra compañera puede deberse a que estudió un grupo muy reducido y seleccionado de enfermos. Si sólo se consideran los valores situados por encima de 80 unidades, la diferencia sí es valorable y posee significado estadístico ( $p < 0,001$ ) (véase también fig. 2, pág., 98) y más si se considera que el único enfermo Ag Au negativo con transaminasas por encima de 80 presentaba una E.H. estadio IV B aunque la biopsia hepática no consiguió evidenciar invasión hodgkiniana del hígado. Este caso creemos que ilustra cumplidamente las dificultades de las que hablabamos al principio para valorar las prue--

bas hepáticas en la E.H..

Es interesante señalar que la evolución de la cifra de transaminasas es caprichosa y no sigue un curso paralelo al Ag Au. En efecto, es frecuente asistir a normalizaciones pasajeras de las SGPT con elevaciones ulteriores, y mientras las SGPT pueden normalizarse "definitivamente" el Ag Au puede continuar positivo. Todas las combinaciones evolutivas son posibles.

En la fig., 4 ilustramos la evolución de las SGPTs y del Ag Au en un enfermo que viene a representar bastante fielmente el "modelo" evolutivo de la mayoría de nuestros enfermos.

EVOLUCION DE LAS TRANSAMINASAS y Ag Au  
EN UN CASO DE E. H. con Ag Au POSITIVO  
y H.C.P. DEMOSTRADA.

Paciente: H.M. H., 23 años

Enf. de HODGKIN IIA (GE) Diagnóstico: noviembre 67

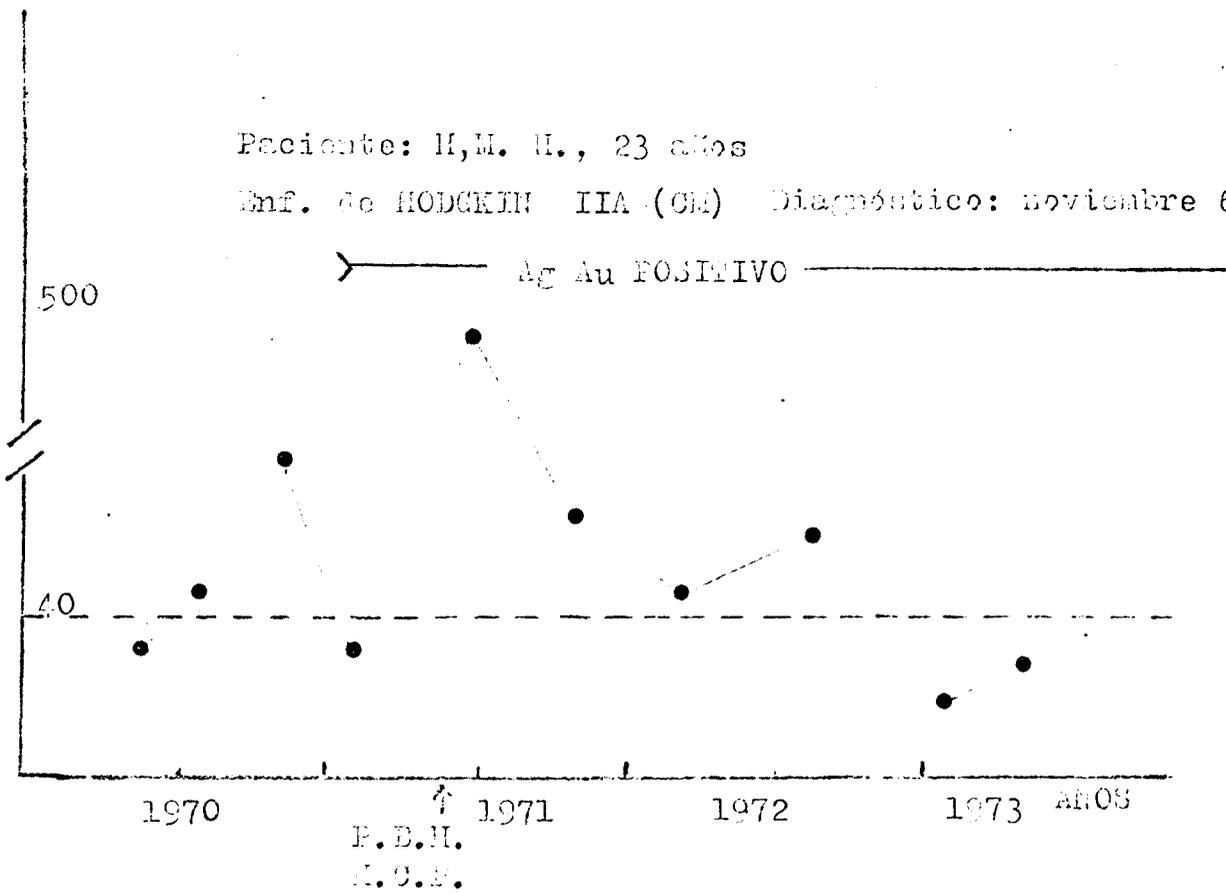


FIGURA 4

En cuanto a la histología hepática, existe una clara relación entre la presencia del Ag Au y las lesiones compatibles con una H.C.P. (tabla XIII y fig., 3) y más aun si en el análisis se introduce como factor adicional el valor de las transaminasas: los enfermos con Ag Au persistente y SGPT superiores a las 40 unidades tienen grandes probabilidades de presentar una H.C.P. (tabla XIV), pero no siempre el Ag Au se acompaña de alteraciones hepáticas demostrables histológicamente. La presencia del Ag Au no significa "per se" que hayan lesiones hepáticas demostrables.

El pronóstico de la H.C.P. se considera bueno aunque no abundan los trabajos prospectivos al respecto. BECKER y cols (219) en un estudio controlado de 20 enfermos a lo largo de cinco años no hallaron progresión a cirrosis en ninguno de ellos, doce de los cuales fueron sometidos a biopsias hepáticas seriadas. A nosotros no nos ha parecido oportuno hacer biopsias hepáticas repetidas a fin de comprobar la evolución histológica de las lesiones en nuestros pacientes. Sin embargo, en dos casos (nº 6 y 54) la necesidad de descartar una afectación hodgkiniana hepática nos



permitió comprobar la evolución de las lesiones de H.C.P. diagnosticadas 26 y 24 meses antes, respectivamente, sin que se objetivaran cambios sensibles en el aspecto histológico del hígado. También es interesante consignar que otro enfermo (nº 44) había sido biopsiado 14 meses antes de que se descubriera el Ag Au siendo considerada la histología hepática como estrictamente normal. Dieciseis meses después, cuando ya llevaba dos con el Ag Au positivo, una nueva biopsia deparó lesiones de H.C.P.

Creemos que dichos resultados encierran un interés doble. Por un lado, el de la traducción histológica de la presencia del Ag Au en los Hodgkinianos portadores de dicho antígeno. Por otro, el de la interpretación del aspecto de H.C.P. del hígado de algunos de estos enfermos a la luz -acaso sería mejor decir penumbra- de nuestros conocimientos sobre la histología hepática en la E.H.

En cuanto a las lesiones hepáticas de los portadores del Ag Au, los estudios sistemáticos a la búsqueda de la correlación entre la histología hepática y la presencia en el suero del Ag Au en los enfermos o portadores "sanos" del antígeno son escasos.

SINGLETON y cols (105) en un grupo de 25 portadores del Ag Au hallaron signos de hepatitis aguda, crónica o cirrosis en los 10 casos que biopsiaron, pero los sujetos que estudiaron eran en su mayoría adictos a drogas, es decir personas con grandes probabilidades de contraer una hepatitis (49). SIMON y PATEL (220) en nueve donantes de sangre Ag Au positivo del Canadá descubrieron 6 casos de hepatitis reactiva inespecifica, 1 caso de hepatitis lobulillar y 2 de hepatitis crónica agresiva, pero también estos portadores del Ag Au eran adictos a drogas o habían residido en zonas donde el Ag Au es muy frecuente. REINICKE y cols (107), por su parte, en 24 donantes de sangre Ag Au positivo biopsiados hallaron una cirrosis, ocho casos de cambios inflamatorios inespecíficos, dos compatibles con una H. C.P. y trece en los que la histología hepática podía considerarse normal. KLINGE y cols (221) obtienen resultados muy parecidos. Así, mientras para SINGLETON y cols (105) "una gran mayoría, sino todos, de los donantes de sangre Ag Au positivo tendrían lesiones hepáticas", para REINICKE y cols (107) "el Ag Au puede ir sin lesiones hepáticas". Ambas posibilidades no se excluyen, según nuestros propios resultados aunque estos no han sido obtenidos en portadores sanos sino en sujetos afectados de

de E.H.. Para nosotros es posible la coexistencia de una antigenemia persistente con un hígado indemne a la histología convencional. Por ello, y habida cuenta de que con la ayuda de la inmunofluorescencia pueden demostrarse partículas del Ag Au en los hepatocitos de todos los sujetos Ag Au positivos (222), hay que pensar que las lesiones que ocasiona el Ag Au tienen lugar a través de algun mecanismo intermediario o dependen en definitiva de las características del sujeto así como del propio virus de la hepatitis B (véase pág., 34). Es interesante además señalar que la distribución en el hígado de las partículas del Ag Au tal y como se observan en inmunofluorescencia no es la misma para los sujetos Ag Au positivo con histología hepática normal que en aquellos con hepatitis agudas o crónicas. En efecto, en los primeros se observan muy pocos hepatocitos cargados de material Ag Au positivo mientras que en la mayoría de células de Kupffer se hallan acúmulos de dicho material; en el caso de los enfermos con hepatitis agudas o crónicas son los hepatocitos los que muestran mayor densidad de partículas Ag Au.

Desde hace algún tiempo se viene prestando atención al aspecto en "empedrado" ("cobblestone arran

gement") y a la presencia de células hepáticas de aspecto hinchado, con citoplasma acidófilo finamente granuloso, halo periférico claro y núcleo rechazado hacia la periferia ("células esmeriladas" o "ground glass cells") que pueden presentar los hígados de los sujetos portadores del Ag Au (223, 224, 225). Según REDECKER (223), el aspecto en "empedrado" sería característico de las hepatitis víricas sin resolver ("unresolved viral hepatitis"). Junto al aspecto en "empedrado" con "células esmeriladas" puede haber un discreto infiltrado linfocitario de los espacios porta y células de Kupffer poco prominentes. Cuando las lesiones son mínimas predominan los cambios del parénquima siendo los del espacio porta casi nulos. Ello y la relativa focalidad y escasez de las lesiones parenquimatosas hace que puedan pasar fácilmente inadvertidas. Para REDECKER (223) las hepatitis víricas sin resolver son muy frecuentes entre los portadores del Ag Au. Conviene subrayar que los términos de hepatitis vírica sin resolver y hepatitis crónica persistente son en realidad equivalentes.

Como ya hemos mencionado, el estudio histológico del hígado en nuestros enfermos ha sido efec--

tuado por BARGE y cols (192) del Hospital Beaujon, Clichy, Francia. La interpretación de las biopsias se ha hecho a ciegas, es decir, ignorando el resultado de la determinación del Ag Au y los resulta-- dos (véase tabla XIII, pág., 99) son concluyentes en el sentido de que los pacientes Ag Au positivo presentan con gran frecuencia lesiones compatibles con una H.C.P.. Sin embargo -y siempre segun BARGE y cols (192)- "no existe ningún dato que permita distinguir entre los sujetos Ag Au positivo y ne-- gativo, salvo quizá la infiltración linfohistioci-- taria parenquimatosa" que presentan con cierta fre-- cuencia los individuos Ag Au positivos. Discutir los hipotéticos puntos de contacto entre tales in-- filtrados y los patrones histológicos de la hepati-- tis vírica sin resolver de REDECKER escapa a nues-- tra competencia y de los límites de este trabajo.

Pasemos a continuación a analizar el significado de las lesiones compatibles con una H.C.P. y Ag Au persistente en el contexto de las lesiones hepáticas de, y en, la E.H.. La dificultad para interpre-- tar la histología hepática en la E.H. es conocida y a ella hemos aludido ya anteriormente (véase pág., 64 y siguientes). Buen número de biopsias hepáti--

cas en la E.H. quedan sin etiquetar por lo que cualquier nuevo elemento en la comprensión y valoración de las mismas tiene que ser bienvenido. Así ha de ocurrir, creemos, con el Ag Au y las lesiones compatibles con una H.C.P.

Hasta ahora, sólo el "Grupo Hodgkin" del Hospital San Luis en Paris había reparado en ello y estudiado este aspecto. Que sepamos, aparte del mencionado grupo, sólo el de la Universidad de YALE determina como prueba de rutina el Ag Au en los pacientes hodgkinianos y ello sólo antes del tratamiento (225), como parte de las pruebas previas al estudio de la extensión, pero su experiencia al respecto no ha sido publicada. ABT y cols (226), acaban de publicar un trabajo sobre las lesiones hepáticas en la E.H.. De 128 enfermos estudiados han podido determinar el Ag Au en 54 (48 de ellos sin tratar), hallando el Ag Au en 5 casos (9 por cien), 2 de los cuales son enfermos sin tratar (4 por cien). Ninguno de ellos había sido transfundido. En 2 de los casos tratados las lesiones hepáticas se califican de inespecíficas y en el tercero se

detectan lesiones hodgkinianas. De los dos enfermos sin tratar Ag Au positivos, 1 presentaba una hepatitis crónica agresiva y el otro una esteatosis. Creemos que estos hallazgos -a pesar de que en cierta forma confirman los nuestros- deben ser interpretados con sumo cuidado ya que la investigación del Ag Au se llevó a cabo por radioinmunoensayo, método poco específico en el que son frecuentes los falsos positivos (227; 228)

Como hemos mencionado, SURNICK y cols (99) no practicaron biopsias hepáticas en sus 5 enfermos (5/80) con E.H. y Ag Au.

La diferencia histológica entre lesiones inespecíficas ("hepatitis reactiva inespecífica") y la H.C.P. es sutil y sujeta en muchos casos a la interpretación personal del anatomopatólogo. La confusión terminológica que todavía impera dentro de las hepatitis (229) no ayuda en nada a que los criterios sean concordantes.

La hepatitis reactiva inespecífica se caracteriza por la existencia de infiltrados mononucleares en los espacios porta, degeneración grasa del parénquima y aumento de las células de Kupffer (230).

La H.C.P., a su vez, y según un Comité de exper--

tos (205), por la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico , sobre todo portal , con conservación de la arquitectura hepática, ligera o nula fibrosis y necrosis, con o sin signos sobreañadidos de hepatitis aguda.

El mismo Comité (205), sin embargo, advierte que "la H.C.P. tal y cómo se ve en los enfermos con trastornos moderados del funcionalismo hepático de larga duración y sin que presenten otras enfermedades puede ser indistinguible de las hepatitis reactivas inespecíficas o de las hepatitis agudas en curso de resolución normal o lento" (el subrayado es nuestro).

El problema es, pues, en gran parte terminológico, siendo quizá uno de los datos histológicos más útiles para sentar el diagnóstico la presencia de células de Kupffer engrosadas y prominentes en las hepatitis reactivas inespecíficas y su ausencia en las H.C.P. (223, 230, 231).

La existencia de lesiones inespecíficas, dudosas o nodiagnósticas en la E.H. es muy habitual.

OEHLERT y cols (232) mencionan la presencia casi constante de lesiones inespecíficas en el hígado de la E.H. que intentan relacionar con la fiebre y eo-

sinofilia. MUSSHOF, en la reunión de Ann Arbor, abundó sobre este mismo hecho (233). BAGLEY y cols. (216), en un trabajo ya clásico, consideran que las lesiones hepáticas inespecíficas de la E.H. son una manifestación "a distancia" del proceso base, como acontece en algunos casos de colitis ulcerosas y enfermedad de Crohn (234, 235). ABT y cols (226), en su reciente publicación hallan cambios inespecíficos en el 32 por cien de los casos (33/103) sin tratar, y en el 24 por cien (6/25) de los tratados. En 21 de ellos determinaron el Ag Au siendo positivo en dos de los enfermos tratados, pero sobre la fiabilidad de su técnica para determinar el Ag Au (radio-inmunoensayo) ya hemos expresado las reservas que existen (227).

No hay duda, pues, de la enorme frecuencia con que se hallan cambios histológicos inespecíficos en las biopsias hepáticas de los hodgkinianos, tanto tratados como no.

Habida cuenta de nuestros resultados, ¿cabe pensar -como ya apuntara GRANGE (191)- que algunas de tales lesiones puedan corresponder en realidad a H.C.P. ?. Dicha posibilidad creemos que



prácticamente puede descartarse por lo que a las biopsias efectuadas antes del tratamiento se refiere, ya que, como hemos visto, la frecuencia de sujetos Ag Au positivo en tales casos es despreciable. En los casos ya tratados, por el contrario, sí que creemos que es una posibilidad a tener en cuenta en la interpretación de las biopsias hepáticas de los enfermos sometidos a terapia, y más ahora en que tales biopsias empiezan a prodigarse a fin de reclasificar en algunos casos a enfermos con formas iniciales muy diseminadas tratados con aparente éxito.

BRUGUERA, en nuestro Hospital Clínico, ha hallado recientemente lesiones de H.C.P. con el patrón descrito por REDEKER (212) y HADZYANWIS (211) en una de nuestras pacientes con E.H. sometida a tratamiento y con Ag Au positivo, enferma ésta que, por otra parte, jamás ha recibido transfusiones ni ha entrado en contacto con enfermos ictericos. A este caso cabe añadir otro más antiguo, en un varón, con Ag Au positivo y lesiones hepáticas no diagnósticas desde 1971.

Creemos que estos casos ilustran, al igual que los descritos por ABT (226), la "reproducibilidad" de nuestros hallazgos en los enfermos estudiados en el Hospital San Luis.

#### 4. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

Tal reproducibilidad dependerá probablemente del tratamiento de los enfermos, y sobre todo de las condiciones en que lo reciban.

Como hemos visto, la mayoría de pacientes con E.H. y Ag Au positivo han sido tratados y controlados en regimen hospitalario, donde las posibilidades de contraer el Ag Au son mayores. El paralelismo con los enfermos mongólicos, los cuales sólo presentan el Ag Au con gran frecuencia cuando están ingresados en centros grandes mientras que los que viven con sus familias lo tienen con la misma frecuencia que la población normal, es evidente (véanse pág., 25 y 26). No creemos demasiado aventurado suponer que la transmisión se efectúa por vía oral, ya que sólo 5 de nuestros enfermos (5/70) habían recibido transfusiones antes del hallazgo del Ag Au, transfusiones en las que, por otra parte, se decarta de rutina la presencia del Ag Au. Además, el material que se emplea pa---

ra las perfusiones e inyecciones es estéril, de uso único. La transmisión por vía oral concordaría con la escasa frecuencia con que hemos visto hepatitis agudas en nuestros pacientes e incluso con la persistencia del Ag Au (15, 33).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Desde el descubrimiento del Ag Au por BLUMBERG y cols (8), este antígeno ha sido estudiado exhaustivamente en patología. En la actualidad, la tendencia es admitir que las partículas de DANE corresponden al virus de la hepatitis B y que el Ag Au no es más que la cubierta que rodea dicho virus (236).

El Ag Au se ha hallado en múltiples enfermedades, algunas de las cuales (mongolismo, lepra, insuficiencia renal) parecen conferir a los enfermos una especial susceptibilidad para adquirirlo. La posibilidad de que la E.H. fuera una de estas enfermedades fue suscitada por SUTNICK y cols (99, 100) pero hasta la fecha no existía ningún trabajo que abordara sistemáticamente la relación entre el Ag Au y la E.H., así como su traducción clínica, biológica e histológica. Nuestra estancia en el Servicio de Hematología del Prof. J. BERNARD, en Paris, nos ha permitido abordar este estudio en un gran número de enfermos.

Nuestro propósito ha sido:

- 1) Averiguar la frecuencia real del Ag Au en la E.H. tratada y sin tratar.

- 2) Comprobar si el Ag Au es en la E.H. persistente o fugaz.
- 3) Relacionar la positividad del Ag Au con las características clínicas, histológicas, evolutivas e inmunológicas de los pacientes con E.H.
- 4) Comprobar la repercusión clínica, biológica e histológica de la presencia del Ag Au en la E.H., y su relación con la patología hepática hasta ahora conocida de, y en, la E.H.

En resumen, nuestros resultados han sido los siguientes:

- 1) El Ag Au se halla en un 28,9 por cien (69/239) de casos de E.H. tratada y en un 0,9 por cien (1/108) de los casos sin tratar (p 0,0001). De los 70 enfermos Ag Au positivo sólo 4 habían recibido transfusiones y dos estado en contacto directo con enfermos ictericos, por lo que estos factores son difícilmente incriminables. Por otra parte, la mayoría de enfermos Ag Au positivo ha--

bían sido tratados en el Hospital San Luis, donde las posibilidades de contagio son mayores. Así, pues, la presencia del Ag Au en la E.H. está relacionada con el tratamiento ( $p < 0,0001$ ), pero no con ningún tipo particular del mismo, ya que entre los sujetos Ag Au positivo los hay tratados con muy diversos protocolos, y sí probablemente con el medio o ambiente en que la terapia se lleva a cabo.

2. El Ag Au es en la E.H. persistente. De los 56 enfermos con Ag Au que han podido ser controlados repetidamente, sólo cuatro han negativizado el antígeno en menos de tres meses (9 por cien), mientras que de los 52 restantes, uno negativizó el Ag Au al cabo de nueve meses y los demás lo conservan positivo por periodos de tiempo que abarcan en la actualidad desde cuatro meses a más de dos años, por lo que pueden considerarse Ag Au persistentes el 91 por cien. La diferencia posee alto significado estadístico. ( $p < 0,0001$ ).

3. La presencia del Ag Au en la E.H. no está en relación con ningún rasgo clínico, histológico ni evolutivo de la E.H., como se deduce del análisis estadístico de di--

versos parámetros en los 70 sujetos Ag Au positivos y los 40 negativos tomados al azar. (tablas X, XI y fig., 1).

4. De los datos de laboratorio estudiados: transaminasas glutámico pirúvicas, fosfatasa alcalina, bilirrubina y gammaglobulina, ninguno presenta diferencias con significado estadístico en los dos grupos, Ag Au positivo y negativo. Sólo las transaminasas poseen cierto valor indicativo. Valores de SGPT por encima de 80 unidades, si poseen significado estadístico ( $p < 0.001$ ) para el grupo Ag Au positivo y en relación con la mayor frecuencia con que en este grupo se observan -como veremos a continuación- lesiones hepáticas.

5. En cuanto a la histología hepática, 15 de los 29 enfermos biopsiados del grupo Ag Au positivo presentaron lesiones compatibles con una H.C.P., mientras sólo dos de los 19 enfermos biopsiados del grupo Ag Au negativo tenían lesiones iguales ( $p < 0,01$ ). Así, en el grupo Ag Au positivo es frecuente observar lesiones de H.C.P., sobre todo cuando existen además transaminasas altas (tabla XIV).

6. Sin embargo, la presencia del Ag Au no implica forzosamente la existencia de lesiones he

náticas (tablas XIII y XIV).

7. Clínicamente, la aparición de una hepatitis aguda en la E.H. tras la adquisición del Ag Au es poco frecuente (5/70 enfermos)

8. Algunas lesiones "inespecíficas", "no diagnósticas", "dudosas", etcétera, del hígado en pacientes con E.H. tratada, podrían corresponder en realidad a H.C.P. con Ag Au persistente. Creemos importante considerar esta posibilidad y buscar sistemáticamente el Ag Au en la E.H. como una nueva vía en el estudio y comprensión de las lesiones hepáticas en los hodgkinianos.

9. Por último, parece evidente que a la ya larga lista de complicaciones de la E.H. hay que añadir una más: la presencia del Ag Au de forma persistente acompañada en muchas ocasiones de H.C.P.

BIBLIOGRAFIA

1. PEDRO-PONS, A. y FARRERAS VALENTI, P.: Patología y Clínica de la Linfogranulomatosis maligna. Ed. Usón. Barcelona, 1945.
2. ROZMAN, C., ESTAPE, J., GARCIA SAN MIGUEL, J., HERNANDEZ NIETO, L., RIBAS MUNDO, M., ROMAGOSA, V., SANS SABRAFEN, J. y WOESSNER, S.: Aspectos actuales de la Enfermedad de Hodgkin. Ed. Salvat. Barcelona, 1974.
3. CHEVALIER, P. y BERNARD, J.: La Maladie de Hodgkin. Ed. Masson. Paris, 1932.
4. EASSON, E. y RUSSELL, M.: The cure of Hodgkin's disease. Brit. J. Med., 29: 1704, 1963
5. DE VITA, V.T., ARSENEAU, J.C., SHERINS, G.P., CANELLOS, G.P. y YOUNG, R.C.: Intensive chemotherapy for Hodgkin's disease: long-term complications. Natl. Cancer Inst. Monograph., 36: 447, 1973
6. JACQUILLAT, C., BÉLÉPOMME, D., WEIL, M., AU CLERC, G., TEILLET, F., WEISGERBER, C., TANZER, J., BOIRON, M. y BERNARD, J.: Les néoplasies simultanées et sucesives. A propos de 18 observations d'affections malignes compliquant l'évolution de la maladie de Hodgkin. Nouv. Presse Méd., 2: 3089, 1973

7. SMITHERS, D.W.: Hodgkin's disease: Closing summary. Goals and future. Natl. Cancer Inst. Monograph.: 36: 576, 1973.
8. BLUMBERG, B.S., ALTER, H.J. y VISNICH, S.: A new antigen in leukemia sera. J. Amer. med. Ass., 191: 541, 1965.
9. News. New nomenclature proposed for antigen work hepatitis. J. Amer. med. Ass., 227: 1374, 1974.
10. MILLMAN, I., LOEB, L.A., BAYER, M.E. y BLUMBERG, B.S.: Australia Antigen (A hepatitis-associated antigen) purification and physical properties. J. exp. Med., 131: 1190, 1970.
11. BAYER, M.E., BLUMBERG, B.S. y WERNER, B.: Particles associated with Australia Antigen in the sera of patients with leukemia, Down's syndrome and hepatitis. Nature (London), 218: 1057, 1968.
12. ALMEIDA, J.D., ZUCKERMAN, A.J., TAYLOR, P.E. y WATERSON, A.P.: Immune-electron microscopy of the Australia - SH (serum hepatitis) antigen. Microbios., 2: 117, 1969.
13. DANE, D.S., CAMERON, C.H. y BRIGGS, M.: Virus-like particles in serum of patients with Australia Antigen associated hepatitis. Lancet, 1: 695, 1970.

14. JÓZWIAK, W., KOSCIELACK, J., MADALINSKI, K., BRZOSKO, N.J., NOWOSLAWSKI, A. y KOCZEWIAK, M.: RNA of Australia antigen. Nature New Biol., 229: 92, 1971.
15. KRUGMAN, S.K. y GILES, J.P.: Viral hepatitis. New light on an old disease. J. Amer. med. Ass., 212: 1019, 1970.
16. MAYNARD, J.E., BERQUIST, K.R. y KRUSHAK, D.H.: Experimental infection of chimpanzees with the virus of hepatitis B. Nature (London), 237: 514, 1972.
17. MILLMAN, I., ZAVATONE, V., GERSTLEY, B.J.S. y BLUMBERG, B.S.: Australia antigen detected in the nuclei of the liver cells of patients with viral hepatitis by the fluorescent antibody technique. Nature (London), 222: 181, 1969.
18. GOESER, E., DAHLKE, M.B., LONDON, W.T., SUPNICK, A.J., BLUMBERG, B.S. y SENIOR, J.R.: Reduced hepatitis after blood transfusion by Australia Antigen testing donor blood. Ann. Int. Med., 74: 834, 1971
19. MILLMAN, I., HUTANEN, H., MERINO, F., BAYER, M.E. y BLUMBERG, B.S.: Australia antigen: Physical and chemical properties. Res. Communic. Chem. Path. and Pharmacol., 2: 667, 1971.



20. BLUMBERG, B.S.: Editorial. Nouv. Presse Méd., 3: 859, 1971.
21. LOEB, L.A., RICHARD, O.W., SUTNICK, A.I., O'CONNELL, A. y MILLMAN, I.: DNA polymerase activity in human serum: studies with Australia antigen. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 143: 519, 1973
22. LE BOUVIER, G.L.: The heterogeneity of Australia Antigen. J. Infect. Dis., 123: 671, 1971.
23. BANCROFT, W.H., MUNDON, F.K. y RUSSELL, P.K.: Detection of additional antigenic determinants of Hepatitis B antigen. J. Immunol., 109: 842, 1972.
24. LE BOUVIER, G.L.: Subtypes of hepatitis B antigen. Clinical relevance. Ann. Int. Med., 79: 894, 1973.
25. NIELSEN, J.O., LE BOUVIER, G.L. y el "Copenhagen Hepatitis Acute Program".: Subtypes of Australia antigen among patients and healthy carriers in Copenhagen: A relation between the subtypes and the degree of liver damage in acute viral hepatitis. New Engl. J. Med., 288: 1257, 1973.
26. SAMA, S.K., KRISHNA-MURTHY, C. y GURDEEP, S.: Subspecificities of Australia antigen. Amer. J. Dig. Dis., 19: 533, 1974.

27. KLATSKIN, G.: Australia antigen in acute and chronic liver disease. En *Australia Antigen*. Editado por Prier, J.E. y Friedman, H.. University Park Press, págs 125 - 131. Baltimore, 1973.

28. FEINMAN, S.V., BERRIS, B., SINCLAIR, J.C., WROBEL, D.M., ALTER, H.J. y HOLLAND, P.V.: Relation of Hepatitis B antigen subtypes in symptom-free carriers to geographical origin and liver abnormalities. Lancet, 2: 867, 1973.

29. MAGNIUS, L.D. y ESPMARK, J.A.: New specificities in Australia antigen positive sera distinct from Le Bouvier determinants. J. Immunol., 109: 107, 1972.

30. MAGNIUS, L.D.: citado por LE BOUVIER, G.L. (24)

31. BLUMBERG, B.S., GERSTLEY, B.J.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.

32. 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. (USA), 62: 1108, 1969.

33. SHULMAN, N.R.: Hepatitis-associated antigen. Amer. J. Med., 49: 669, 1970.
34. PRINCE, A.M., METSELAAR, D., KAFUKO, G.W., MUKWAYA, L.G., LING, C.M. y OVERBY, L.R.: Hepatitis B antigen in wild-caught mosquitoes in Africa. Lancet, 2: 247, 1972.
35. COSSART, Y.E.: Australia antigen and hepatitis. A review. J. Clin. Path., 24: 394, 1971.
36. WARD, R., BORCHERT, P., WRIGHT, A. y KLINE, E.: Hepatitis B antigen in saliva and mouth washings. Lancet, 2: 726, 1972.
37. GROB, P.J. y JEMECKA, H.: Fecal SH (Australia) antigen in acute hepatitis. Lancet, 1: 206, 1971.
38. APOSTOLOV, K., BAVER, D.J., SELWAY, J.W.T., FOX, R.A., DUDLEY, F.J. y SHERLOCK, S.: Australia antigen in urine. Lancet, 1: 1274, 1971.
39. FUJITA, K., YAMADA, T., MAYUMI, M., YAMASHITA, Y. e IMAI, M.: Materno-fetal transport of Australia/SH antigen and antibody. Lancet, 2: 378, 1972.
40. SUTNICK, A.I.: Australia Antigen. Progress Report. Med. Clin. of North Amer., 57: 1029, 1973.
41. LINNEMAN, Cl. y GOLBERG, S.: HB Ag in breast milk. Lancet, 2: 155, 1974.

42. HEATHCOTE, J. y SHERLOCK, S.: Spread of acute type B hepatitis in London. Lancet, 1: 1468, 1973.
43. BLUMBERG, B.S., SUTNICK, A.I. y LONDON, W.T.: Australia antigen and hepatitis. J. Amer. med. Ass., 207: 1895, 1969.
44. PRINCE, A.M.: An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. Proc. Nat. Acad. Sci (USA), 60: 814, 1968.
45. BLUMBERG, B.S., SUTNICK, A.I., LONDON, W.T.: Australia antigen as a hepatitis virus. Variations in host response. Am. J. Med., 48: 1, 1970.
46. OKOCHI, K. y MURAKAMI, S.: Observations on Australia antigen in Japanese. Vox Sang., (Basel), 15: 374, 1968.
47. HOOFNAGLE, J.H., GERETY, R.J., NI, L.Y. y BARKER, L.F.: Antibody to hepatitis B core antigen: A sensitive indicator of hepatitis B virus replication. New Engl. J. Med., 290: 1336, 1974.
48. KRUGMAN, S., HOOFNAGLE, J.H., GERETY, R.J., KAPLAN, P.M. y GERIN, J.L.: Viral hepatitis B, DNA polymerase, and antibody to HB core antigen. New Engl. J. Med., 290: 1331, 1974.
49. CHERUBIN, C.E., HARGROVE, R.L. y PRINCE, A.M.: The serum hepatitis related antigen in illicit drug users. Clin. Res., 17: 367, 1969.

50. HOWAT, N.A.G., ALBERT-RECH, F., BRUNT, P.W., WALKER, W.: Outbreak of serum hepatitis associated with tattooing. Lancet, 1: 33, 1973.
51. ANDRASSY, K., RITZ, F. y SANWALD, R.: Australia antigen in various plasma fractions. Vox Sang., (Basel), 19: 357, 1970.
52. COSSART, Y.E. y VAHRMAN, J.: Studies of Australia-SH antigen in sporadic viral hepatitis in London. Brit. med. J., 1: 403, 1970.
53. PRINCE, A.M., HARGROVE, R.L., SZMUNESS, W., CHERUBIN, C.E., FONTANA, V.J. y JEFFRIES, G.H.: Immunologic distinction between infectious and serum hepatitis. New Engl. J. Med., 282: 987, 1970.
54. SHERLOCK, S., FOX, R.A., NIAZI, S.P. y SCHEUER, P.J.: Chronic liver disease and primary liver cell cancer with hepatitis associated (Australia) antigen in serum. Lancet, 1: 1243, 1970.
55. ZUCKERMAN, A.J.: Virus hepatitis and the Australia/SH antigen. Nature (London), 223: 569, 1969.
56. ALMEIDA, J.D., RUBENSTEIN, D. y STORT, E.J.: New antigen-antibody system in Australia positive hepatitis. Lancet, 2: 1225, 1971.

57. NIELSEN, J.O., NIELSEN, M.H. y ELLING, P.: Differential distribution of Australia antigen-associated particles in patients with liver diseases and normal carriers. New Engl. J. Med., 288: 484, 1973.
58. GOCKE, D.J., HSU, K., MORGAN, C., BOMBARDIERI, S., LOCKSHIN, M. y CHRISTIAN, C.L.: Association between polyarteritis and Australia Antigen. Lancet, 2: 1144, 1970.
59. KOHLER, P.F.: Clinical immune complex disease. Manifestations in systemic lupus erythematosus and hepatitis B virus infection. Medicine, 5: 419, 1973.
60. COMBES, B., STASNY, P., SHOREY, J., EIGENBRODT, E.H., BARRERA, A., HULL, A.R. y CARTER, N. W.: Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. Lancet, 2: 234, 1971.
61. Editorial. Australia antigen in papular acrodermatitis of childhood. Brit. med. J., 1: 407, 1974.
62. ALARCON-SEGOVIA, D. y FISHBEIN, E.: Detecting HAA in small quantities. Lancet, 1: 702, 1971.

63. BRUGUERA, M., CABALLERIA, J., MARAGALL, S., TERES, J. y RODES, J.: El Antígeno Australia en las hepatitis agudas y crónicas. An. Med., 58: 29, 1972.
64. FOX, R.A., NIAZI, S.P. y SHERLOCK, S.: Hepatitis associated antigen in chronic liver disease. Lancet, 2: 609, 1969.
65. GITNICK, G.L., GLEICH, G.J. y SCHOENFIELD, L.J.: Australia Antigen in chronic active liver disease with cirrhosis. Lancet, 2: 285, 1969.
66. HADZIYANNIS, S.J., MERIKAS, G.E. y AFROUDAKIS, A.P.: Hepatitis-associated antigen in chronic liver disease. Lancet, 2: 100, 1970.
67. KRASSNITZKY, D., PESENDORFER, F. y WEWALKA, F.: Australia/SH antigen und lebererkrankungen. Dtsch. med. Wschr., 95: 249, 1970.
68. REINICKE, V. y NORDENFELT, E.: Hepatitis associated antigen in chronic liver disease. Lancet, 1: 141, 1970.
69. SANWALD, R., SAVERBRUCH, T. y LEHMAN, E.: Australia antigen in patients with acute and chronic liver disease, in blood donors and recipients. Vox Sang. (Basel.), 19: 412, 1970.
70. MATHEWS, J.D. y MACKAY, I.R.: Australia antigen in chronic hepatitis in Australia. Brit. med. J., 1: 259, 1970.

71. MEYERS, O.L., DOWDESWELL, I.R.G., GITLIN, N. y KERAAN, M.: The incidence of Australia Antigen/Antibody in acute and chronic liver disease. S. Afr. med. J., 45: 1164, 1971.
72. MIGNECO, G., MANSUETO, S. y TRIPI, S.: Antigen Australia in epatopatie varie (exclusa la epatite acuta). Nota III. G. Mal. infett., 23: 1125, 1971.
73. NEWMAN, S.J., MADDEN, D.L., GITNICK, G.L. y SEVER, J.L.: A serological survey for Australia Antigen and antibody. Amer. J. Dis. Child., 122: 129, 1971.
74. VELASCO, M. y KATZ, R.: Hepatitis-associated antigen in chronic liver disease. Lancet, 1: 779, 1970.
75. ANTHONY, P.P., VOGEL, C.L., SADIKALI, F., BARKER, L.F. y PETERSON, H.R.: Hepatitis-associated antigen and antibody in Uganda: correlation of serological testing with histopathology. Brit. med. J., 1: 403, 1972.
76. FABER, V., CHRISTOFFERSEN, P., NIELSEN, P.E., NIELSEN, J.O. y FOULSEN, H.: An antigen in liver cirrhosis. Lancet, 2: 825, 1970.
77. GUARDIA, J., BACARDI, R., GRAS, J., CANADAS, E. y VIDAL, M.T.: Antigeno y anticuerpo Au/SH en las hepatopatías crónicas. Med. Clín., 55: 327, 1970.

78. BRUGUERA, M., MARAGALL, S., CABALLERIA, J., RODES, J., TERES, J. y CASTILLO, R.: El Antígeno Australia en la cirrosis hepática. Rev. clín. Esp., 124: 249, 1972.
79. KAPLAN, M.M. y GRADY, G.: Serum hepatitis antigen in chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. Lancet, 1: 159, 1971.
80. KROHN, K., FINLAYSON, N.D.C., JOKELAINEN, P. T., ANDERSON, K.E. y PRINCE, A.M.: Electron microscopic and immunologic observations in the serum hepatitis (SH) antigen in primary biliary cirrhosis. Lancet, 2: 374, 1970.
81. ALPERT, E. e ISSELBACHER, K.J.: Hepatitis-associated antigen and hepatoma in the U.S.: Lancet, 2: 1087, 1971.
82. ANAND, S. y MALAVIYA, A.N.: HAA in primary liver cell carcinoma. Lancet, 2: 1032, 1971.
83. PRINCE, A.M., LEBLANC, L., KROHN, K., MASSEYEFF, R. y ALPERT, M.E.: SH Antigen and chronic liver disease. Lancet, 2: 717, 1970.
84. TERES, J., GUARDIA, J., BRUGUERA, M. y RODES, J.: Hepatitis-associated antigen and hepatocellular carcinoma. Lancet, 2: 215, 1971.

85. VOGEL, C., ANTHONY, P.P., MODY, N. y BAKER, L.F.: Hepatitis-associated antigen in Uganda patients with hepatocellular carcinoma. Lancet, 2: 621, 1970.

86. 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: 984, 1967.

87. SUTNICK, A.I., LONDON, W.T., GERSTLEY, B.J.S., CRONLUND, M.M. y BLUMBERG, B.S.: Anicteric hepatitis associated with Australia antigen. J. Amer. med. Ass., 205: 670, 1968.

88. SUTNICK, A.I., LONDON, W.T., BLUMBERG, B.S. y GERSTLEY, B.J.S.: Persistent anicteric hepatitis with Australia Antigen in patients with Down's syndrome. Amer. J. Clin. Path., 57: 2, 1972.

89. AGARNAL, S.S., BLUMBERG, B.S. y GERSTLEY, B.J.S.: DNA polymerase activity as an index of lymphocyte stimulation studies in Down's syndrome. J. Clin. Invest., 49: 161, 1970.

90. SUTNICK, A.I., RAUNIO, V.K., LONDON, W.T., MILLMAN, I. y BLUMBERG, B.S.: New immunologic relationship of Australia Antigen. Vox Sang. (Basel.), 19: 296, 1970.

91. SZMUNESS, W., PICK, R. y PRINCE, A.M.: The serum hepatitis virus specific antigen (SH): a preliminary report of epidemiologic studies in a institution for mentally retarded. Amer. J. Epidem., 92: 51, 1970.
92. BLUMBERG, B.S., MELARTIN, L., LECHAT, M. y GUINTO, R.S.: Association between lepromatous leprosy and Australia Antigen. Lancet, 2: 173, 1967.
93. BLUMBERG, B.S. y MELARTIN, L.: Australia antigen and hepatitis studies in asymptomatic people and lepromatous leprosy patient. Arch. intern. Med., 125: 287, 1970.
94. WALDORF, O.S., SHEAGREN, J.N., TRAUMMAN, J.R. y BLOCK, J.B.: Impaired delayed hipersensitivity in patients with lepromatous leprosy. Lancet, 2: 773, 1966.
95. LONDON, W.T., DI FIGLIA, M., SUTNICK, A.I., ZIEGENFUSS, J. y BLUMBERG, B.S.: Australia antigen associated hepatitis epidemic in a hemodialysis unit. The Au test. Clin. Res., 16: 567, 1968.
96. LONDON, W.T., DI FIGLIA, M., SUTNICK, A.I. y BLUMBERG, B.S.: An epidemic of hepatitis in a chronic hemodialysis unit. Australia antigen and differences in host response. New Engl. J. Med., 281: 571, 1969.



97. Editorial. Hepatitis in dialysis units. Brit. med. J., 4: 255, 1970.
98. WILSON, W.E., KIRKPATRICK, C.G. y TALMADGE, D. W.: Suppression of immunologic responsiveness in uremia. Ann. Int. Med., 62: 1, 1965.
99. SUTNICK, A.I., LONDON, W.T., BLUMBERG, B.S., YANKEE, R.A., GERSTLEY, B.J.S. y MILLMAN, I.: Australia antigen (a hepatitis-associated antigen) in leukemia. J. Natl. Cancer Inst., 44: 1241, 1970.
100. SUTNICK, A.I., LEVINE, P.H., LONDON, W.T. y BLUMBERG, B.S.: Frequency of Australia antigen in patients with leukemia in different countries. Lancet, 2: 1200, 1971.
101. LEVENE, C. y BLUMBERG, B.S.: Additional specificities of Australia antigen and the possible identification of hepatitis carriers. Nature (London), 221: 195, 1969.
102. NIELSEN, J.O., DIETRICHSON, O., ELLING, P. y CHRISTOFFERSEN, P.: Incidence and meaning of persistence of Australia antigen in patients with acute viral hepatitis: development of chronic hepatitis. New Engl. J. Med., 285: 1157, 1971.
103. PUJALS-FERRUS, J.M. y SALA MARCH, I.: Valor pronóstico del Antígeno Australia (Au) en la hepatitis vírica del niño. Med. Clín., 62: 38, 1974.

104. OKOCHI, K., MAYUMI, M., HAGUINO, Y. y SAITO, N.: Evaluation of frequency of Australia Anti -- gen in blood donors of Tokyo by means of immune adherence hemagglutination technique. Vox Sang., (Basel.)19: 332, 1970.
105. SINGLETON, J.W., FITCH, R.A., MERRILL, D.A., KOHLER, P.F. y RETTBERG, W.A.H.: Liver disease in Australia Antigen positive blood donors. Lancet, 2: 785, 1971.
106. BARKER, L.F. y MURRAY, R.: Acquisition of hepatitis-associated antigen. Clinical features in young adults. J. Amer. med. Ass., 216: 1970, 1971.
107. REINICKE, V., DYBKJAER, E., POULSEN, H., BANKE, O, LYLLOF, K. y NORDENFELT, E.: A study of Australia antigen positive blood donors ant their recipients, with special reference to liver histology. New Engl. J. Med., 286: 367, 1972.
108. SCWEITZER, I.L., WING, A., MC PEAK, C. y SPEARS, R.L.: Hepatitis and hepatitis-associated antigen in 56 mother-infants pairs. J. Amer. med. Ass., 220: 1092, 1972.
109. DUDLEY, F.J., FOX, R.A. y SHERLOCK, S.: Hypothesis: cellular immunity and hepatitis-associated, Australia antigen in liver disease. Lancet, 1: 723, 1972.

110. GIUSTINO, V., DUDLEY, F.J. y SHERLOCK, S.:  
Thymus dependent lymphocyte function in patients  
with hepatitis associated antigen. Lancet, 2: 850,  
1972.
111. NIELSEN, J.O., REINICKE, V., DIETRICHSON, O.,  
ANDERSEN, V., THOMSEN, M. y ANDERSEN, E.: Immuno-  
logical studies of Australia antigen carriers with  
and without liver diseases. Clin. exp. Immunol.,  
15: 9, 1973.
112. KAPLAN, H.S.: Complications of Radiotherapy.  
En Hodgkin's disease. Págs. 327 a 339. Harvard U-  
niversity Press, Cambridge (Mass.) 1972.
113. SMITHERS, D.W. y FREEMAN, J.E.: Radiotherapy.  
En Hodgkin's disease. Págs. 211 y 212. Churchill-  
livingstone, Edinburgo y Londres, 1973.
114. GLICKSMAN, A.S.: Acute and late reaction to i-  
rradiation in Hodgkin's disease. Arch. intern. Med.,  
131: 369, 1973.
115. ESTAPE, J.: Tratamiento de la Enfermedad de  
Hodgkin. En (2), págs. 150 a 153.
116. STRUM, S.B. y RAPPAPORT, H.: The persistence  
of Hodgkin's disease. Am. J. Med., 51: 222, 1973.

117. JONES, A.: Transient radiation mielopathy (with reference to Lhermitte's sign of electrical paresthesia). Brit. J. Radiol., 37: 727, 1964.
118. LUXTON, R.W. y KUNKLER, P.B.: Radiation nephritis. Acta Radiol., 2: 169, 1964.
119. DURKOUSKY, J. y KRAJCI, M.: Complication after radiation treatment in Hodgkin's disease. Neoplasma, 19/3: 227, 1972.
120. GLATSTEIN, E., McHARDY-YOUNG, S., BRAST, N., ELTRINGHAM, J.R. y KRISS, J.P.: Alterations in serum thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphomas. J. Clin. Endocrinol. Metab., 32: 8331, 1971.
121. JOHNSON, R.E., KUN, L.E., BELLADONA, J.A., JOHNSON, S.K., BRERETON, H.D. y COHEN, G.A.: Hematologic recovery and deterioration after "successful" radiation for Hodgkin's disease. Ann. Int. Med., 80: 213, 1974.
122. CROSBY, W.H.: Acute granulocytic leukemia: a complication of therapy in Hodgkin's disease. Clin. Res., 17: 463, 1969.
123. STEINBERG, M.H., GEARY, C.G. y CROSBY, W.H.: Acute granulocytic leukemia complicating Hodgkin's disease. Arch. intern. Med., 125: 496, 1970.

124. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Anemia and thrombocytopenia after therapy for Hodgkin's disease. New Engl. J. Med., 290: 1012 1974.
125. BIZZOZERO, O.J., JOHNSON, K.G., CLOCCO, A.: Radiation related leukemia in Hiroshima and Nagasaki 1946 - 1964. I Distribution, incidence and appearance time. New Engl. J. Med., 274: 1095, 1966.
126. COURT-BROWN, W.M.: Radiation induced leukemia in man, with particular reference to the dose-response relationship. J. Chron. Dis., 8: 113, 1958.
127. KAPLAN, H.S.: op. cit. (112), págs. 344 a 348.
128. CALABRESI, P. y PARKS, R.E. Jr.: Chemotherapy of neoplastic diseases. En Pharmacological Basis of Therapeutics. 4<sup>a</sup> ed. Ed. GODDMAN, L.S. y GILMAN, A. Págs. 1344 a 1395. Mc Millan. Londres, 1972.
129. ESTAPE, J.: en op. cit. (2), págs. 159 a 176.
130. BETHLENFALVAY, N.C. y BERGIN, J.C.: Severe cerebral toxicity after intravenous nitrogen mustard therapy. Cancer, 29: 366, 1972.
131. MOORE, G.E., BROSS, I.D.J., AUSLAN, R., NADLER, S., JONES, R. Jr., SLACK, N. y RIMM, A.A.: Effects of chlorambucil (NSC-3088) in 374 patients with advanced cancer. Cancer Chemoth. Rep., 52: 661, 1968.

132. WHITTAKER, J.A., PARRY, D.H., BUNCH, C. y WEATHERALL, D.J.: Coma associated with vincristine therapy. Brit. med. J., 2: 335, 1973.
133. CUTTING, J.O.: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone secondary to vincristine therapy. Am. J. Med., 51: 269, 1971.
134. McELWAIN, T.J.: The chemotherapy of Hodgkin's disease. Brit. J. Hosp. Med., 9: 451, 1973.
135. BLUM, R.H., CARTER, S.K. y AGRE, K.: A clinical review of bleomycin -a new antineoplastic agent. Cancer, 31: 903, 1973.
136. BLUM, R.H. y CARTER, S.K.: Adriamycin. A new anticancer drug with significant clinical activity. Ann. Int. Med., 80: 249, 1974.
137. YOUNG, R.C., DE VITA, V.T., SERPICK, A.A., y CANELLOS, G.P.: Treatment of advance Hodgkin's disease with BCNU. New Engl. J. Med., 285: 108, 1971.
138. DE VITA, V.T., CARBONE, P.P., OWENS, A.B., GOLD, G.L., KRANT, M.J. y EDMONSON, J.: Clinical trials with 1,3 Bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea. NSC-40996. Cancer Res., 25: 1876, 1965.

139. YOUNG, R.C., WALKER, M.D., CANELLOS, G.P., SCHEIN, P.S., CHABNER, B.A. y DE VITA, V.T.: Initial clinical trials with methyl-CCNU-1-(2 - chloroethyl)-3-(4 - methylcyclohexyl) 1 nitroso urea (Me CCNU). Cancer, 31: 1164, 1973.
140. JONES, S.E., MOORE, M., BLAKE, N. y CASTELLINO, R.A.: Hipersensitivity to procarbazine (Matulane) manifested by fever and pleuropulmonary reaction. Cancer, 29: 498, 1972.
141. O'GARA, R.W., ADAMSON, R.W., KELLY, M.G. y DALGARD, D.W.: Neoplasms of the hematopoietic system in nonhuman primates: report of one spontaneous tumor and two leukemias induced by procarbazine. J. Natl. Cancer Inst., 46: 1121, 1971.
142. JACQUILLAT, C., BOIRON, M., WEILL, M., MAZELIER, A. y BERNARD, J.: Résultats du traitement des hémopathies malignes par la rufocromomycine. 5278 RF. Presse méd., 73: 2003, 1965.
143. GALTON, D.A.G. y SPIERS, A.S.D.: Progress in leukemias. En Progress in Hematology, vol. 7 Grune and Stratton. New York y London, 1971, págs. 343-464.
144. GARRET, M.J.: Teratogenic effects of combination chemotherapy. Ann. Int. Med., 80: 667, 1974.

145. WOSTENHOLME, G.E.W. y PORTER, R.: Editor's note on terminology in systemic mycoses. A Ciba Foundation Symposium. Pág., XV. J. y A. Churchill. London, 1968.
146. SYMMERS, W. ST. C.: Histopathologic aspects of the pathogenesis of some opportunistic fungal infections, as exemplified in the pathology of aspergilliosis and the phycomycetoses. Lab. Invest., 11: 1073, 1962.
147. LEVY, R. y KAPLAN, H.S.: Impaired lymphocyte function in untreated Hodgkin's disease. New Engl. J. Med., 290: 181, 1974.
148. AISENBERG, A.C.: Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease. J. Clin. Invest., 41: 1964, 1962.
149. AISENBERG, A.C.: Immunologic status of Hodgkin's disease. Cancer, 19: 385, 1966.
150. AISENBERG, A.C.: Suppression of immune response by "vincristine" and "vinblastine". Nature (London), 200: 484, 1963.
151. HULSE, E.V.: Lymphocyte depletion of the blood and bone marrow of the irradiated rat: a quantitative study. Brit. J. Haemat., 5: 278, 1959.

152. WRIGHT, E.T. y WINER, L.H.: Herpes zoster and malignancy. Arch. Dermat., 84: 242, 1961.
153. CASAZZA, A.R., DUVALL, C.P. y CARBONE, P.P.: Summary of infectious complications occurring in patients with Hodgkin's disease. Cancer Res., 26: 1290, 1966.
154. SCHIMPF, S., SERPICK, A., STOLER, B., RUMACK, B., MELLIN, H., JOSEPH, J.M. y BLOCK, J.: Varicella zoster infection in patients with cancer. Ann. Int. Med., 76: 241, 1972.
155. KAPLAN, H.S.: op. cit. (112), Págs. 335 a 359.
156. SOKAL, J.E. y FIRAT, D.: Varicella-zoster infection in Hodgkin's disease. Clinical and epidemiologic aspects. Am. J. Med., 39: 452, 1965.
157. WILSON, J.F., MARSA, G.W. y JOHNSON, R.E.: Herpes - zoster in Hodgkin's disease. Clinical, histologic and immunologic correlations. Cancer, 29: 461, 1972.
158. BURGOON, C.F., BURGOON, J.S. y BALDRIDGE, G.D.: The natural history of herpes zoster. J. Amer. med. Ass., 164: 255, 1957.
159. BAILEY, P.: Herpes zoster. Postgrad. Med., 12: 127, 1952.

160. ROSENBLUM, W.I. y HALFIELD, M.G.: Granuloma--  
tous angiitis of the nervous system in cases of  
herpes zoster and lymphosarcoma. Neurology, 19:  
367, 1969.
161. MULLER, S.A., HERRMAN, E.C. Jr. y WINKELMAN,  
R.K.: Herpes simplex infections in hematologic ma-  
lignancies. Am. J. Med., 52: 102, 1972.
162. WEIDEN, P.C. y SCHUFFLER, T.W.: Herpes esopha-  
gitis complicating Hodgkin's disease. Cancer, 33:  
1100, 1974.
163. WONG, T.W. y WARNER, N.E.: Cytomegalic inclu-  
sion disease in adults. Arch. Path., 74: 403, 1962.
164. SYMMERS, W. ST. C.: Generalized cytomegalic  
inclusion body disease associated with pneumocys--  
tis pneumonia in adults. J. Clin. Path., 13: 1, 1960
165. WINKILSON, M.I.P.: Nervous system involvement  
En Hodgkin's disease. Ed. por SMITHERS, D.W. op.  
cit. (113) Pág. 149.
166. ÅSTROM, K.E., MANCALL, E.L. y RICHARDSON, E.P.  
Jr.: Progressive multifocal leukoencephalopathy. A  
hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic  
leukemia and Hodgkin's disease. Brain, 81: 93,  
1958.

167. WOODHOUSE, M.A., DAYAN, A.D., BURSTON, J., CALDWELL, I., HUME DAVIS, J., MELCHER, D. y URICH, H.: Progressive multifocal leuko-encephalopathy. Electron microscope study of four cases. Brain, 90: 863, 1967.

168. WEINER, L.P., HERNDON, R.M., NARAYAN, O., JOHNSON, R.T., SHAH, K., RUBINSTEIN, L.J., PREZIOSI, T.J. y CONLEY, F.K.: Isolation of virus related to SW 40 from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. New Engl. J. Med., 286: 385, 1972.

169. SINKOVICS, J.G. y SMITH, J.P.: Salmonellosis complicating neoplastic diseases. Cancer, 24: 631, 1969.

170. LOURIA, D.B., HENSLE, T., ARMSTRONG, D., COLLINS, H.S., BLEVINS, A., KRUGMAN, D. y BUSE, M.: Listeriosis complicating malignant disease. Ann. Int. Med., 67: 261, 1967.

171. BARLOTTA, F.M., OCHOA, M., NEU, H.C. y ULTMANN, J.E.: Toxoplasmosis, lymphoma or both?. Ann. Int. Med., 70: 517, 1969.

172. CHEEVER, A.W., VALSAMIS, M.P. y RABSON, A.S.: Necrotizing toxoplasmic encephalitis and herpetic pneumonia complicating treated Hodgkin's disease. New Engl. J. Med., 272: 26, 1965.

173. VIETZKE, W.M., GELDERMAN, A.H., GRIMLEY, P.M. y VALSAMIS, M.P.: Toxoplasmosis complicating malignancy. Cancer, 21: 816, 1968.
174. ESTERLEY, J.A. y WARNER, N.E.: Pneumocystis carinii pneumonia. Arch. Path., 80: 433, 1965.
175. VOGEL, C.L., COHEN, E.H., POWELL, R.D. y DEVITA, V.T.: Pneumocystis carinii pneumonia. Ann. Int. Med., 68: 97, 1968.
176. GOWING, N.F.C.: Fungal infections. En Hodgkin's disease Ed. por SMITHERS, D.W., op. cit. (113), pág. 23.
177. FURCOLOW, M.L.: Opportunism in histoplasmosis. Lab. Invest., 11: 1134, 1962.
178. SALTZMAN, H.A., CHICK, E.W. y CONANT, N.I.: Neocardiosis as a complication of other diseases. Lab. Invest., 11: 1110, 1962.
179. LITTMAN, M.L. y WALTER, J.E.: Cryptococcosis: current status. Am. J. Med., 45: 922, 1968.
180. GLATSTEIN, E., GUERNSEY, J.M., ROSENBERG, S.A. y KAPLAN, H.S.: The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. Cancer, 24: 709, 1969.

181. SYKES, M.P., KARNOFSKY, D.A., Mc NEER, G.P. y CRAVER, L.F.: Splenectomy in far advanced Hodgkin's disease. Blood, 9: 824, 1954.
182. STRAWITZ, J.G., SOKAL, J.E., GRACE, J.T. Jr., MUKHAR, F. y MOORE, G.E.: Surgical aspects of hypersplenism in lymphoma and leukemia. Surg. Gynec. Obst., 112: 89, 1961.
183. ROUSSELOT, L.M., RELLA, A.J. y ROTTINO, A.: Splenectomy for hypersplenism in Hodgkin's disease. Am. J. Surg., 103: 769, 1962.
184. KAPLAN, H.S.: op. cit. (112), pág., 104.
185. ROSENBERG, S.A.: Splenectomy in the management of Hodgkin's disease. Brit. J. Haemat., 23: 271, 1972.
186. ERAKLIS, A.J., LEVY, S.V., DIAMOND, C.K. y GROSS, R.E.: Hazard of overwhelming infection after splenectomy in childhood. New Engl. J. Med., 276: 1225, 1967.
187. DESSER, R.K. y ULTMANN, J.E.: Risk of severe infection in patients with Hodgkin's disease or lymphoma after diagnostic laparotomy and splenectomy. Ann. Int. Med., 77: 143, 1972.
188. RAJURKAR, M.G.: Pseudomonas septicemia and splenectomy. Ann. Int. Med., 80: 675, 1974.

189. GAZET, J.C.: Laparotomy and splenectomy. En Hodgkin's disease. Ed. por SMITHERS, D.W. (113), págs. 196 a 199.
190. RIBAS-MUNDO, M.: en op. cit. (2) pág., 88.
191. GRANGE, M.J., ERLINGER, S., TEILLET, F., SCHLEGEL, N., BARGE, J. y DEGOTT, C.: A possible relationship to treatment between hepatitis associated antigen and chronic persistent hepatitis in Hodgkin's disease. Gut., 14: 433, 1973.
192. BARGE, J., DEGOTT, C., ERLINGER, S. y POTET, F.: Discussion anatomopathologique des rapports entre les lésions hépatiques non spécifiques de la maladie de Hodgkin et la découverte de l'antigène Australie. Path. Europ., 4: 325, 1973.
193. FENSTER, F. y KLATSKIN, G.: Manifestation of metastasic tumors of the liver. A study of eighty-one patients subjected to needle biopsy. Am. J. Med., 31: 238, 1961.
194. GIVLEY, R.L., BRUNK, S.F., HASS, C.A. y GULESSERIAN, H.P.: Problems of interpretation of the liver in Hodgkin's disease. Cancer, 28: 1335, 1971
195. KADIN, M.E., GLATSTEIN, E. y DOREMAN, R.F.: Clinicopathological studies of 117 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of Hodgkin's disease. Cancer, 27: 1277, 1971.

196. LUKES, R.J.: Criteria for the involvement of lymph node, bone marrow, spleen, and liver in Hodgkin's disease. Cancer Res., 31: 1755, 1971.

197. RAPPAPORT, H., BERNARD, C.W., BUTLER, J.J., DORFMAN, R.F., LUKES, R.J. y THOMAS, L.B.: Report of the Committee on histopathological criteria contributing to staging of Hodgkin's disease. Cancer Res., 31: 1864, 1971.

198. THOMAS, L.B.: Summary of informal discussion on histological criteria for diagnosis of the extent of Hodgkin's disease. Cancer Res., 31: 1799, 1971.

199. ALTER, H.J., HOLLAND, P.V. y PURCELL, R.H.: Counterelectrophoresis for detection of hepatitis-associated antigen: methodology and comparison with gel diffusion and complement fixation. J. Lab. Clin. Med., 77: 1000, 1971.

200. REITMAN, S. y FRANKEL, S.: A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. Amer. J. clin. Path., 28: 56, 1957.

201. BESSEY, O.A., LOWRY, O.H. y BROCK, M.J.: A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum. J. biol. Chem., 164: 321, 1946.

202. WEBER, A.P. y SCHALM, L.: Quantitative separation and determination of bilirubin and conjugated bilirubin in human serum. Clin. chim. Acta, 7: 805, 1962.

203. DUPUY, J.M. y PREUD'HOMME, J.L.: Exploration de l'hypersensibilité retardée par le 2,4 dinitrochlorobenzène (DNCEB). Presse Méd., 76: 123, 1968.

204. YOUNG, R.C., CORDER, M.P., HAYNES, H.A. y DE VITA, V.T.: Delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease. A study of 103 untreated patients. Am. J. M., 52: 63, 1972.

205. DE GROOTE, DESMET, V.J., GEDIGK, P., KORB, G., POPPER, H., POULSEN, H., SCHEUER, P.J., SCHMID, M., THALER, H. y UEHLINGER, E.: A classification of chronic hepatitis. Lancet, 2: 626, 1968.

206. BIANCHI, L., DE GROOTE, J., DESMET, V.S., GEDIGK, P., KORB, G., POPPER, H., SCHEUER, P.J., SCHMID, M., THALER, H. y WEPLER, W.: Morphological criteria in viral hepatitis. Lancet, 1: 333, 1971.

207. JACQUILLAT, C., WEIL, M., DESPREZ-CURELY, J.P., TANZER, J., GEMON, G.F., BLOUIN, R., TEILLET, F., DELOBEL, J., NIKDJOU, LOISEL, J.P., BOIRON, M. y BERNARD, J.: Chimiothérapie de la maladie de Hodgkin par des associations thérapeutiques. Bull. Cancer 58: 221, 1971.

208. KAPLAN, H.S.: The radical radiotherapy of regionally localised Hodgkin's disease. Radiology, 78: 553, 1962.
209. DE VITA, V.T., SERPICK, A. y CARBONE, P.P.: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann. Int. Med., 73: 881, 1970.
210. CARBONE, P.P., KAPLAN, H.S., MUSSHOF, K., SMITHERS, D.W. y TUBIANA, M.: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res., 31: 1860, 1971.
211. YEUNG-LAIWAH, A.A.C., CHAUDHURI, A.K.R. y ANDERSON, J.R.: Lymphocyte transformation and leucocyte migration-inhibition by Australia antigen. Clin. exp. Immunol., 15: 27, 1973.
212. YEUNG-LAIWAH, A.A.C.: Lymphocyte transformation by Australia antigen. Lancet, 2: 470, 1971.
213. SMITH, M.G.M., GOLDING, P.L., EDDLESTON, A.L.W. F., MITCHELL, C.G., KEMP, A. y WILLIAMS, R.: Cell-mediated immune response in chronic liver disease. Brit. med. J., 1: 527, 1972.
214. AISENBERG, A.C., KAPLAN, M.H., RIEDER, S.V., y GOLDMAN, J.N.: Serum alkaline phosphatase at the onset of Hodgkin's disease. Cancer, 26: 318, 1970.

215. JOHNSON, R.E., THOMAS, C.B., JOHNSON, S.K. y JOHNSTON, G.S.: Correlation between abnormal baseline liver tests and long term course in Hodgkin's disease. Cancer, 33: 1123, 1974.
216. BAGLEY, C.M., ROTH, J.A., THOMAS, L.B. y DE VITA, V.T.: Liver biopsy in Hodgkin's disease. Clinicopathologic correlations in 127 patients. Ann. Int. Med., 76: 219, 1972.
217. DIEBOLD, J. y CAMILLERI, J.P.: Foie et maladies du sang. Ed. Masson. Págs. 196-198. Paris, 1974.
218. ERLINGER, S., BROHUON, C., GERARD-MARCHANT, F., MERY, A. y MATHE, G.: Syndrome biologique d'infiltration hépatique au cours des leucémies et hémato-sarcomes. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 118: 2127, 1967.
219. BECKER, M.V., SCHEUER, P.S., BAPTISTA, A. y SHERLOCK, S.: Prognosis of chronic persistent hepatitis. Lancet, 1: 53, 1970.
220. SIMON, J.B. y PATEL, S.K.: Liver disease in asymptomatic carriers of hepatitis B antigen. Gastroenterology 66: 1020, 1974.
221. KLINGE, O., KABOTH, V. y ARNOLD, R.: Liver histology in healthy carriers of Australia/SH antigen or antibodies. Ger. Med., 1: 4, 1971.

222. HADZYANNIS, S., VISSOULIS, CH., MOUSSOUROS, A., y AFROUDAKIS, A.: Cytoplasmic localisation of Australia antigen in the liver. Lancet, 1: 976, 1972.
223. REDEKER, A.G.: Chronic viral hepatitis. En Hepatitis and blood transfusion. Ed. VYAS, G.N., PERKINS, H.A. y SCHMID, R. Grune and Stratton. New York and London, 1972. Pág. 55.
224. HADZYANNIS, S., GERBER, M.A., VISSOULIS, CH y POPPER, H.: Cytoplasmic hepatitis B antigen in "ground glass" hepatocytes of carriers. Arch. Pathol., 96: 327, 1973.
225. PROSNITZ, L.R., NULAND, S.B. y KLINGERMAN, M.M.: Role of laparotomy and splenectomy in the management of Hodgkin's disease. Cancer, 29: 44, 1972.
226. ABT, A.A., KIRSCHNER, R.H., BELLIVEAU, R.E., O'CONNELL, M.O., SKLAWSKY, B.D., GREENE, W.H. y WIERNICK, P.H.: Hepatic pathology associated with Hodgkin's disease. Cancer, 33: 1564, 1974.
227. ALTER, H.J., HOLLAND, P.V., PURCELL, R.H. y GERIN, J.L.: The Ausria test. Critical evaluation of sensitivity and specificity. Blood, 42: 947, 1973.
228. SGOURIS, J.T.: Limitations of radioimmunoassay for hepatitis B antigen. New Engl. J. Med., 288: 160, 1973.

229. POPPER, H. y SCHAFFNER, F.: The vocabulary of chronic hepatitis. New Engl. J. Med., 284: 1154, 1971.
230. SCHEUER, P.: Liver biopsy interpretation. Ed. Baillière, Tindall and Cassell. London, 1968. Pág. 108.
231. BRUGUERA, M.: comunicación personal
232. OEHLERT, W., MUSSHOPF, K., WUNSCH, B., WILLMAN, H. y BECK, K.: Unspezifische Mesenchymreaktionen und Parenchymschäden der Leber bei Patienten mit Morbus Hodgkin. Klin. Wochenschr., 48: 126, 1970.
233. citado por THOMAS, L.B. (189).
234. EADE, M.N.: Liver disease in ulcerative colitis. Analysis of operative liver biopsy in 138 consecutive patients having colectomy. Ann. Int. Med., 72: 475, 1970.
235. EADE, M.N., COOKE, W.T., BROOKE, B.N. y THOMP -- SON, H. Liver disease in Chron's colitis. A study of 21 consecutive patients having colectomy. Ann. Int. Med., 74: 518, 1971.
236. Editorial. New Tests for Hepatitis B virus. New Engl. J. Med., 290: 1373, 1974.

