

FÍGADO E IMUNOLOGIA

JORGE PEREIRA LIMA *

O autor discute no presente trabalho os principais aspectos imunológicos relacionados às doenças hepáticas em geral. Depois de classificar as reações imunológicas e estudar a natureza celular do sistema imunológico, salienta a importância do fígado, nas condições normais, nos processos defensivos. Revisando as principais alterações imunológicas nas hepatopatias, chama atenção para o fato de que as modificações humorais são apenas índices dos distúrbios, isto é, marcadores de importância diagnóstica. Ao contrário, a patogenia da lesão residiria nas alterações da imunidade celular.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Imunidade inclui todos os mecanismos fisiológicos que concedem ao organismo a capacidade de reconhecer os elementos estranhos a si mesmo, neutralizá-los, metabolizá-los e eliminá-los, com ou sem lesão tecidual conseqüente.

A principal função do sistema imunológico é a defensiva. Entretanto, colabora ele também na manutenção da homeostase, preservando a uniformidade celular e removendo os produtos

catabólicos resultantes quer da degradação celular quer da ação de agentes estranhos. Finalmente, o sistema imunológico exerce uma função importante de vigilância. Julga-se que a todo momento estejam se desenvolvendo células mutantes com neo-antígenos de superfície. Reconhecidos como estranhos pelo sistema imunológico, são estes últimos eliminados do organismo.

A resposta imunológica quando benéfica para o organismo é chamada de imunidade. Se é prejudicial, hipersensibilidade ou alergia. A diferença, pois, entre imunidade e hipersensibilidade resulta de um julgamento clínico, não implicando em diferentes mecanismos fisiopatológicos (27).

As reações imunológicas são agrupadas fundamentalmente em 4 tipos —

1 — Reação anafilática — O anticorpo está preso à superfície celular (basófilo ou mastócito) e o antígeno circula livremente no sangue. A reação antígeno-anticorpo conduziria à desgranulação celular com liberação de histamina, serotonina e outras substâncias vaso-ativas. O anticorpo no caso é a imunoglobulina E (reagína).

* Professor Titular de Gastroenterologia da Fundação Faculdade Católica de Medicina. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Membro efetivo da I.A.S.L.

É esse o mecanismo da asma, urticária, febre do feno, etc.

- 2 — Reação citotóxica — O antígeno, agora, está ligado à própria célula e o anticorpo é circulante. A reação antígeno-anticorpo pode ou não valer se do complemento.

Incluem-se aqui as anemias hemolíticas auto-imunes, a doença hemolítica do recém-nascido, etc.

- 3 — Por complexo imune ou fenômeno de Arthus.

Os complexos antígeno-anticorpo formados na circulação ou nos fluidos intersticiais são os agentes patogênicos, a doença se desenvolvendo em consequência da localização deles nos tecidos e interação com agentes celulares e humorais. O depósito dos complexos é determinado por fatores anatómicos e/ou fisiológicos, podendo não ter qualquer relação imunológica com o antígeno ou anticorpo causal. A patogenia desses complexos depende largamente da ativação do sistema do complemento a que induzem embora também a relação antígeno-anticorpo tenha importância no desencadeamento do processo inflamatório.

Exemplo deste tipo de reação tem-se nas glomerulonefrites agudas, na nefrite do LES, nas vasculites alérgicas, etc.

- 4 — Reações de hipersensibilidade retardada ou de imunidade celular.

Neste tipo de reação imunológica não há participação dos anticorpos humorais. Os linfócitos sensibilizados reagem com os antígenos, liberando numerosas substâncias — as linfoquinas: fator de inibição da migração leucocitária (MIF), linfoquimiotaxina,

linfofotaxina, fator de transferência, fator mitógeno de linfócitos, fator de agregação trombocitária, etc.

NATUREZA CELULAR DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Durante o desenvolvimento embrionológico, as células primitivas do saco vitelino e do fígado fetal se diferenciam em células sensíveis aos antígenos sob a influência dos órgãos linfóides primários: nas aves, o timo e a bursa de Fabricius. Nos mamíferos não existe um órgão análogo à bursa, julgando-se que a estrutura linfóide responsável pela diferenciação seja a medula óssea e/ou amígdalas, apêndice, placas de Peyer do intestino. (37)

Sob a influência provável da medula óssea, as células primitivas se transformam em linfócitos B (bursa) e os precursores das células formadoras de anticorpos humorais (imunoglobulinas).

No timo, formam-se as células T (timo derivado) responsáveis pela imunidade retardada ou celular (rejeição de enxertos, etc) e pelo controle da indução das células B (isto é, as células T cooperam na indução ou na inibição da indução das células B).

As células B elaboram os anticorpos humorais como resultado de uma indução antígeno-específica. Apresentam na sua superfície receptores aos antígenos idênticos aos anticorpos que serão sintetizados e secretados em consequência da indução antigênica.

A Indução da Célula B pelo antígeno requer a cooperação de 2 células: o linfócito T e uma outra célula se-

melhante ao macrófago cuja função não é ainda bem entendida.

Em outras palavras, o antígeno para induzir a formação de anticorpos pela célula B deve ser reconhecido pelos linfócitos B e T. Este apresentaria na sua superfície as unidades de reconhecimento do antígeno —

os anticorpos de associação. E o reconhecimento necessário de 2 determinantes antigênicos — não necessariamente iguais — um pelo linfócito B e outro pelo T para a formação de anticorpos humorais constitui o princípio do «reconhecimento de associação», (fig.: 1) (37).

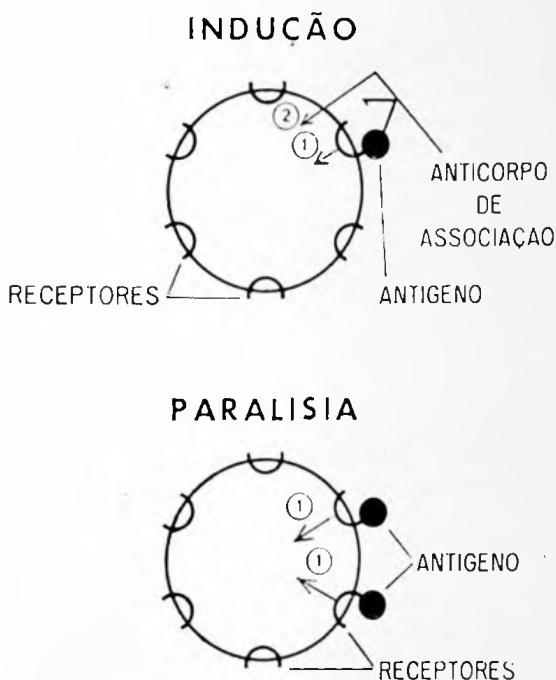


Fig. 1 — Esquema retirado de Kagnoff (38)

Paralisia imunológica ocorre quando somente o antígeno se liga aos receptores da célula sensível ao antígeno (B ou T), liberando, assim, apenas 1 sinal. A indução exige a liberação de 2 sinais — o último gerado

pelo anticorpo de associação (célula T) que reconhece o antígeno. Quando o anticorpo de associação reconhece antígenos na membrana de célula B, diz-se que a indução é anormal.

Em determinadas situações, a célula T «reconhece» determinantes antigênicos estranhos na superfície da célula B e não os determinantes do antígeno. Há, então, uma «indução anormal» de anticorpos uma vez que esses são elaborados por uma ação do antígeno de um lado e da célula T «diretamente» sobre a célula B, de outro lado.

Pode haver populações separadas de células B para cada classe de imunoglobulinas ou então uma só célula B pode ser capaz de, em seqüência, sintetizar mais de uma classe de imunoglobulinas.

Como as anteriores, as células T podem ser induzidas ou paralisadas pelos antígenos e, aparentemente, os mecanismos são os mesmos. Não se conhece ainda a natureza dos receptores antigênicos das células T. Uma vez induzidas, elas podem realizar uma série de funções, inclusive a de citotoxicidade («Killer function») e são essenciais para a indução (função efectora) das células B e T.

Antes de induzidas, as células T podem constituir uma população homogênea — isto é, cada célula ser capaz após a indução, de realizar todas as funções que lhe cabem — ou heterogênea isto é, cada célula ser capaz, uma vez induzida, de exercer apenas uma determinada função.

A heterogeneidade das células T é também apreciada através de sua vida média, sensibilidade aos raios X, sororo anti-linfocítico, etc.

FIGADO E OS PROCESSOS IMUNOLÓGICOS

O fígado, nas condições normais, interfere na imunogenicidade dos antígenos graças à atividade dos seus elementos do S.R.H.

A administração prévia de haptenos por via oral a cobaias seguida da aplicação intra-muscular do mesmo hapteno resulta na impossibilidade do animal de elaborar uma resposta imunológica celular, apreciada por testes cutâneos (13).

A alimentação prévia de dinitroclorobenzeno e a injeção subcutânea ulteriores deste hapteno impediu, em cães, a formação de anticorpos circulantes específicos. Esta diminuição na resposta imunológica (tolerância) não se desenvolvia em animais com anastomose porto-cava. (12)

A contra-prova clínica desses dados experimentais pode ser verificada nos trabalhos de Havens (31,32.) e Bjornhoe (7).

Os pacientes com cirrose alcoólica apresentam uma excessiva formação de anticorpos em resposta a estímulos exógenos, tais como toxóide diftérico e tetânico (32,33). Similarmente, nas hepatopatias crônicas, frequentemente, há títulos elevados de anticorpos a antígenos provenientes do trato gastrointestinal (7). Como nos processos inflamatórios do intestino o teor de anticorpos é normal, não se pode inferir que a concentração elevada de anticorpos nos hepatopatas decorra de uma maior absorção secundária à lesão intestinal. Antes, dependeria de uma dificuldade do fígado em seqüestrar os antígenos adequadamente — (shunts intra e extra-hepáticos).

A injeção repetida de antígenos na veia porta do rato produz uma resposta de anticorpos comparativamente menor àquela resultante da injeção na cava inferior.

A interferência na função fagocitária do fígado (carbono coloidal, tetracloreto de carbono) permitindo o contacto do antígeno com os outros setores do S.R.H., possibilitaria um aumento significativo na resposta do organismo em anticorpos (13).

Ratos tornados experimentalmente cirróticos são menos facilmente tolerantes (diminuição de resposta imunológica) aos antígenos administrados por via oral do que esses animais com função hepática normal. É sabido que agregados de proteínas são mais imunogênicos que a proteína natural. O fígado normal fagocita os agregados protéicos (imunogênicos) mais rapidamente que a proteína natural (tolerogênica). Esta induzirá facilmente a tolerância do animal. Ao contrário, em cirróticos a capacidade para fagocitar os agregados protéicos está diminuída e, conseqüentemente, menor será a depuração sangüínea dos antígenos intestinais (75). Entre estes incluem-se polissacarídeos bacterícos de grande atividade imunogênica, tanto que concentrações aumentadas desse material são encontradas

nas hepatopatias agudas ou crônicas (53).

Estas considerações levantam a importância da endotoxemia na patogênica e na clínica das desordens hepáticas (43). Os lipopolissacarídeos na membrana das células B são reconhecidos como estranhos pelas células T, desenvolvendo-se a formação de anticorpos (indução anormal).

Esses fatos contribuíram para a explicação da hipergamaglobulinemia nas hepatopatias crônicas.

O fígado doente não tem a mesma capacidade de remover os complexos antígeno-anticorpo circulantes. O resultado disto pode ser a deposição dos mesmos em outros tecidos tais como nas paredes arteriais em casos de poliarterite nodosa em pacientes HBsAg positivos (3,77) -- nas articulações ou nos glomérulos em casos de hepatite viral aguda HBsAg positivo (1,29).

FIGADO E IMUNOPATOLOGIA

Numerosas hepatopatias são hoje consideradas, pelo menos parcialmente, o resultado de uma lesão auto-imune. Se não de ponto de vista etiológico, pelo menos do ponto de vista patogênico.

Doniach (18), em 1970, resumiu as principais características das assim chamadas doenças auto-imunes (quadro nº1).

QUADRO Nº 1

- 1 — Causa desconhecida
- 2 — Preponderância no sexo feminino
- 3 — Curso prolongado
- 4 — Anticorpos apropriados no soro
- 5 — Histologia com características de hiper-atividade imunológica
- 6 — Agregação familiar
- 7 — Associação com outras condições auto-imunes
- 8 — Quadro clínico variável

Em relação às hepatopatias, aqueles critérios de Doniach, se acham as que, de certa maneira, obedecem resumidos no quadro nº 2 (61).

QUADRO Nº 2

Espectro clínico das hepatopatias auto-imunes

- 1 — Hepatites crônicas
- 2 — Cirrose biliar primária
- 3 — Síndrome de Craig-Schiff-Boone
- 4 — Cirrose criptogenética
- 5 — Doença hepática nas colagenoses
 - a — esclerose sistêmica
 - b — artrite reumatóide-síndrome de Felty
 - c — Síndrome de Sjögren, etc...

IMUNIDADE HUMORAL

As principais características imunopatológicas nas hepatopatias são:

1 — Globulinas séricas —

A hiperglobulinemia é comum nas hepatopatias e constitui a base das provas de floculação e turvação outrora largamente usadas no diagnóstico das doenças do fígado (59).

A separação eletroforética das glo-

bulinas permitiu o reconhecimento da freqüente elevação da fração gama. Como esta reflete em grande parte os níveis de anticorpos, a hipergamaglobulinemia constituiu-se numa das primeiras indicações de um distúrbio imunológico nas hepatopatias em geral. O aumento na gama-globulina faz desaparecer a depressão entre os picos de beta e gama globulina em virtude do aumento do componente rá-

pido daquela formação protéica (IgA e IgM) (17,55,58) e a uma diminuição na síntese da alfa2 globulina (66). Os pacientes com hepatite crônica ativa apresentam elevação marcada de gama-globulina e no feroograma o seu traçado tem um pico mais estreito constituído essencialmente de fração gama2-globulina (5,62).

Gamopatia monoclonal é raramente vista nas hepatopatias (28,87).

A causa da hipergamaglobulinemia nas doenças hepáticas não está bem elucidada. O fígado normal não participa na produção de gamaglobulina. As células de Kupffer têm como principal função a de remover material antigênico e torná-lo não imunogênico (71).

Nas hepatopatias, diversas causas podem contribuir para a hipergamaglobulinemia:

a) menor função do sistema kupfferiano, permitindo um maior estímulo ao sistema linfático em geral. Pelo menos em animais, a fagocitose e destruição intra-celular das bactérias está diminuída sob a influência do álcool (44).

b) na presença de necrose hepatocitária, as células de Kupffer se orientam mais no sentido da fagocitose do material necrosado com consequente redução no aprisionamento de antígenos exógenos (71).

c) os Shunts intra e extra-hepáticos desviam o sangue dos elementos Kupfferianos, com consequente aumento nos anticorpos anti-colí, anti-sarampo, anti-rubéola, anti-proteínas alimentares, etc. (7,32,39,79,81,80).

d) nas lesões hepáticas, há a transformação das células de Kupffer em elementos plasmocitóides. Técnicas

imunoquímicas evidenciaram a presença de gama-globulina nas células de Kupffer e nos elementos linfóides dos septos fibrosos em casos de hepatite crônica ativa (56).

e) resposta anamnésica (71) — os lipopolissacarídeos bactericos, fugindo ao aprisionamento pelas células de Kupffer, «ativam a memória» das células B. produzindo numerosos anticorpos aos mais variados sorotipos das enterobactérias.

A presença desses anticorpos não protege o doente de uma infecção produzida pela sua flora intestinal, ou porque esses anticorpos aos antígenos lipopolissacarídeos (antígenos O) não são protetores ou porque há deficiência do sistema fagocitário desses pacientes (69).

2 — Imunoglobulinas do soro —

Particularmente nas doenças do fígado as imunoglobulinas que têm sido estudadas são a IgA, IgM e IgG. Em termos estatísticos, na hepatite crônica ativa há predomínio da IgG; na hepatopatia alcoólica de IgA e na cirrose biliar primária de IgM (23). Na presença de icterícia colestática, valores elevados de IgM se constituem em forte presunção de cirrose biliar primária (6). Embora existam casos de CBP com valores normais de IgM, casos de colestase cirúrgica ou por drogas não apresentam elevações de IgM (6). Valores elevados de IgM podem ser encontrados nas icterícias por hepatite viral aguda, por mononucleose infecciosa, hepatite crônica ativa (6).

A elevação das imunoglobulinas depende parcialmente de uma produção

hepática. Células contendo as imunoglobulinas foram identificadas através de técnicas imunológicas. Pelas razões já expostas, não há paralelismo entre as elevações de imunoglobulinas no soro e a abundância de células contendo essas proteínas no fígado.

3 — Anticorpos circulantes —

A partir da década de 50, desenvolveu-se consideravelmente o conceito de auto-imunidade como fator etiológico de muitas doenças. Sugeriu-se, então, que o hepatócito, após uma lesão viral, tóxica ou nutritiva, se tornaria antigênico provocando a formação de anticorpos contra a própria célula parenquimatosa. Constituir-se-ia assim uma doença auto-imune ou por autoclasa (70). Em 1955, Joske e King (35) descreveram, pela primeira vez, o fenômeno LE na hepatite crônica ativa e a partir daí são inúmeros os auto-anticorpos circulantes que tem sido descritos nas diversas hepatopatias.

— **Teste de fixação do complemento** — Gajdusek (25) verificou que o soro de doentes com hepatite crônica ativa fixava complemento quando adicionado a extrato de fígado humano. Entretanto a reação é inespecífica, representando um fenômeno imunológico somente em termos de um teste in vitro (57). O seu principal valor seria o de detectar peculiaridades individuais antes do que uma desordem auto-imune específica (57).

— **Fator reumatóide** — É uma imunoglobulina anormal, em regra do tipo IgM — capaz de aglutinar a IgG humana. Comumente a detecção do fa-

tor reumatóide se faz através da prova do látex (partículas de látex envolvidas por gama-globulina humana) ou pela reação de Waaler-Rose (quando se usa a IgG de coelhos).

O fator reumatóide, em caso de cirrose pos-necrótica foi demonstrado ser produzido pelas células linfóides no fígado (8).

A presença do fator reumatóide é freqüentemente positiva nas hepatopatias mas é altamente inespecífica. — **Anticorpos antinucleares** — Podem ser imunoglobulinas das classes: IgG, IgA, IgM.

Os anticorpos antinucleares podem ser dirigidos contra o DNA, natural ou desnaturado, DNP (desoxiribonucleoproteína), polinucleótides, RNA e histona (45).

Os fatores anti-nucleares são demonstráveis através da imunofluorescência que pode apresentar diversos aspectos:

- A) homogêneo — tipo DNP
- B) erigado («Shaggy») — tipo DNA
- C) salpicado («Speckled») — tipo DNA desnaturado.

O primeiro é a regra nas hepatopatias (40).

Fatores anti-nucleares têm sido descritos em 30 a 50% dos pacientes com hepatite crônica ativa e em 46% daqueles com cirrose biliar primária ou cirrose criptogênica (9,19).

Os anticorpos anti-nucleares na hepatite crônica foram pela primeira vez evidenciados através das células LE (35), o que conduziu ao conceito de hepatite lúpide (47). No entanto este fenômeno só é apreciado em cerca de 15% dos pacientes com este quadro clínico (68). A imunoglobulina responsável é da classe IgG (anti-nucle-

proteína) e no desenvolvimento do fenômeno há fixação de complemento. Como o teste da célula LE é uma prova biológica — somente demonstrável *in vitro* — e dependente de um nível crítico de anticorpos, sua frequência será bem menor que aquela dos fatores anti-nucleares. Um efeito inibidor na formação da célula LE foi descrito em pacientes com hepatite crônica ativa (20) o que faz com que não haja correlação entre os títulos de anticorpos antinucleares e presença de células LE (20). Ocasionalmente são encontrados pacientes com células LE em que a imunofluorescência para fatores anti-nucleares é negativa. Uma causa frequente disto é o efeito prozona (20), isto é, o fato de alguns soros só darem reações de aglutinação quando muito diluídos: quando não diluídos, não reagem apreciavelmente com o antígeno.

Anticorpos anti DNA natural provavelmente considerados de alta especificidade para o lúpus eritematoso foram descritos em pacientes com hepatite crônica ativa (16).

É difícil estabelecer o significado dos anticorpos antinucleares. Eles podem desenvolver-se em consequência da administração de muitas drogas — procainamida, hiralazina, metildopa, derivados da hidantoína, isoniazida, penicilina, oxifenizatina, etc. (20). Cessada a administração dessas drogas, há desaparecimento das células LE, dos anticorpos anti-nucleares e regressão das alterações hepáticas (20). Os vírus, experimentalmente, são capazes de induzir anticorpos antinucleares e doença semelhante ao SLE. E em patologia humana podem esses desenvolver-se em casos de hepatite viral agu-

da não complicada e em casos de hepatite antígeno Au positivo (20) ou não (82) desenvolvendo-se para a cronidade. Também em pessoas idosas com saúde e em colagenoses sem alterações hepáticas, estes anticorpos podem ser demonstrados.

— **Anticorpos anti-músculo liso** — Constitui-se de uma mistura de imunoglobulinas da classe IgG, IgA ou IgM.

O antígeno provavelmente compreende vários componentes da actina-miosina, actomiosina, actina, miosina, meromiosina pesada e leve e tropomiosina. Estes antígenos se encontram praticamente em todas as células além das fibro-células musculares lisas (76). Daí a diversidade dos tecidos contra os quais reage o soro que os contém.

Não há qualquer evidência de que esses anticorpos sejam patogênicos. Presumivelmente isso se deve à inaccessibilidade desses antígenos uma vez que se encontram profundamente situados na membrana celular.

Em termos práticos, todas as células possuem elementos contráteis imunologicamente relacionados aos vários antígenos associados aos elementos contráteis do músculo liso. Esses antígenos não só podem ser imunogênicos como auto-imunogênicos e portanto se justifica que a sua presença não seja índice fiel de uma hepatopatia (28).

Encontram-se em cerca de 70% dos casos de hepatite crônica ativa (19, 34,84), em 50% dos casos de cirrose biliar primária e 20% dos casos de cirrose criptogênica (66). Em casos de hepatite viral, podem ser encontrados mas em títulos baixos (1:8) (20).

Os anticorpos anti-músculo liso podem ser encontrados em doenças não hepáticas tais como mononucleose infecciosa e no soro de pacientes com vários tipos de tumores (20).

— **Anticorpos anti-mitocôndria** — Diversos estudos epidemiológicos mostraram a raridade dos anticorpos anti-mitocôndria na população geral — 0.4 a 0.7% (20,33). Na cirrose biliar primária se encontram em 84 a 96% dos pacientes; em 20% dos casos de hepatite crônica ativa HBsAg negativo; em alguns casos de cirrose criptogênica, sobretudo quando em mulheres de média idade com característica bioquímicas e histológicas similares à cirrose biliar primária (21); em algumas mulheres com colagenose e doenças auto-imunes como tiroidite e gastrite. Nas obstruções extra-hepáticas o teste é negativo, (63,67). Alguns autores descreveram numerosos casos com obstrução extra-hepática nos quais a desobstrução cirúrgica não conduziu à desapareição desses anticorpos (38). Isto leva a crer que o processo extra-hepático era uma complicação de uma hepatopatia anticorpo anti-mitocôndria positivo (21,67). Outros grupos descreveram casos de obstrução extra-hepática também com AMA positivo (41,51). Nessa casuística, a obstrução era prolongada (3 meses) e o tratamento cirúrgico fez desaparecer a positividade do teste. Provavelmente a discrepância dos resultados se deva ao tecido e espécie usados (10,67).

Resultados negativos têm sido observados em casos de hepatite viral aguda, A ou B, e na icterícia por mononucleose infecciosa (83).

Em alguns casos de hepatite por

clorpromazina e por halotano o teste tem sido positivo. A positividade, no entanto só tem sido observada quando o órgão usado é o estômago de rato e não o rim humano. Os anticorpos estão em pequena concentração ($< 1:10$), instáveis quando armazenados e de duração temporária. Pelo menos aparentemente, o anticorpo anti-mitocôndria nesses casos seria diferente daquele observado na cirrose biliar primária (64).

Doniach e Walker (20) evidenciaram a existência de 2 anticorpos — M1 e M2 — de acordo com a afinidade preferencial pelos túbulos renais distal e proximal, respectivamente. No fígado, o antígeno M2 é o mais abundante e é o que se encontra na hepatite crônica ativa. O anticorpo habitualmente verificado na cirrose biliar primária é o M1.

O antígeno em si é uma lipoproteína associada à membrana interna das mitocôndrias. Da mesma maneira que os anteriores, é inacessível aos anticorpos e, portanto, essa reação antígeno-anticorpo não pode ter qualquer participação direta na patogênese das hepatopatias.

Como observado, esses auto-anticorpos descritos nas diferentes hepatias são dirigidos contra organelas ou proteínas solúveis encontradas no fígado e em outros órgãos. Não há, pois, órgão-especificidade e não podem ser levadas em conta quanto à sua patogenicidade.

São, pois elementos diagnósticos, isto é, «marcadores» de doença, de uma «predisposição para reações auto-imunes» (20).

Os auto-anticorpos acima descritos não são encontrados nas hepatopatias

alcoólicas, naquelas decorrentes de erros metabólicos (hemocromatose, p. ex) nas quais também grandes alterações celulares são observadas. Em outras palavras, não são eles simples epifenômenos mas sim indicadores de distúrbios imunológicos.

IMUNIDADE CELULAR

As lesões histológicas verificadas em algumas hepatopatias — cirrose biliar primária, criptogenética, hepatite crônica ativa, p. ex., — são muito similares àquelas da rejeição de um transplante hepático. Há acúmulo de linfócitos muitas vezes sob a forma de folículos e de granulomas, e tam^bém de plasmócitos. Essas alterações são encontradas na rejeição dos enxertos, cuja causa parece residir na ação destrutiva mediada principalmente pelos linfócitos T (66).

Os testes mais comumente usados para apreciar a imunocompetência celular são:

— Teste da inibição da roseta —

O teste é baseado na capacidade das células esplênicas T do camundongo formarem rosetas quando misturados com eritrócitos de carneiro «in vitro».

Uma roseta é definida quando aderem 10 ou mais eritrócitos à superfície do linfócito (52). O soro humano normal diluído a 1/2 ou a 1/4 é capaz de inibir a formação das rosetas. E a diluição máxima do soro na qual mais de 25% da formação de rosetas for impedida é tomado como título da atividade imunossupressora (52).

A atividade inibidora reside no soro (RIF-rosette-inhibiting factor) e parece ser ou uma complexa associação de diferentes classes de lipoproteínas ou uma única molécula híbrida (14).

Teste de transformação linfoblástica

«In vitro», sob a ação de um mitógeno inespecífico, a fitoemaglutinina, os linfócitos sofrem uma transformação em imunoblastos. Ao fim de 72hs., em indivíduos normais, cerca de 40-80% das células são imunoblastos.

A transformação linfocitária pode também ser apreciada medindo a velocidade da incorporação da timidina tritiada em um cintilador. Os resultados são expressos como contagem/minuto/milhões de linfócitos $\times 10^6$ e expresso em escala logarítmica (25).

Testes cutâneos

A prova da tuberculina, de dinitroclorobenzeno (DNCB) — agente químico que provoca uma sensibilização de contato — candida, parotidite, tricofiton, varidase, etc.

Teste de migração leucocitária

Fundamenta-se na inibição «in vitro» da migração das células imunocompetentes induzida pelos antígenos (65). A ação do antígeno sobre a migração dos leucócitos é expressa no «índice de migração».

Este é o resultado da divisão da área de migração nas câmaras contendo antígeno pela área da migração nas câmaras destituídas de anti-

geno. A inibição é definida quando esse valor for inferior a 1.

O teste está baseado na produção por parte dos linfócitos T sensibilizados de um fator inibidor da migração (MIF).

Nas diversas hepatopatias encontra-se numa porcentagem maior ou menor deficiência da imunidade celular. A sua significação é, no entanto, incerta desde que isso pode ser a causa ou efeito da hepatopatia crônica (45).

Assim, em 33 a 50% dos pacientes com hepatopatia alcoólica há resposta reduzida ao DNCB (42), diminuição na formação de rosetas e da transformação imunoblástica sob o estímulo da fitoemaglutinina (42). O corpúsculo de Mallory, no fígado alcoólico, pode agir como um néo-antígeno (42), sensibilizando os linfócitos que induzem à citotoxicidade (42).

Essas doenças «auto-imunes» poderiam, então ser consideradas como resultantes de um desequilíbrio imunológico, quando a resposta das células B — imunidade humoral — estaria aumentada e a das células T — imunocompetência celular — estaria diminuída (73). Na cronificação da hepatite viral HBsAg, a depressão funcional da linhagem linfocitária T parece ser o elemento determinante (27).

ANTÍGENOS HEPATO — ESPECÍFICOS

Um dos grandes problemas de acertar as hepatopatias no conceito de doença auto-imune foi o de que os diversos auto-anticorpos descritos não são órgão-específicos. Meyer zum Büschenfelde e cols. (50) descreve-

ram, no entanto, 2 antígenos hepáticos, específicos, que pelo menos aparentemente, abrem um largo campo da investigação patogênica das hepatites crônicas. O primeiro L P1 é uma lipoproteína rica em fosfolípidios, órgão-específico mas não espécie-específico, e se situa na superfície do hepatócito.

O segundo, L P2, é uma proteína citoplasmática. Ambos induzem resposta imunológica em coelhos quando administrados em emulsão com o adjuvante de Freund.

Os anticorpos são órgão-específicos. A acessibilidade do antígeno LP1 foi confirmada pelos estudos de perfusão no fígado isolado de rato (50). Um modelo experimental de hepatite crônica ativa foi obtido pela imunização de coelhos com essas proteínas hépato-específicas em adjuvante de Freund.

Dessa maneira, a patogenia auto-imune para a hepatite crônica ativa quase que preenche inteiramente os critérios de Witebsky para que uma resposta autoimune possa ser considerada como causa de doença:

- a — Ser regularmente associada com uma determinada doença
- b — Imunização de um animal experimental com o antígeno do tecido apropriado produz uma resposta imunológica
- c — O animal responsivo desenvolve lesões similares àquelas da doença humana
- d — A doença experimental pode ser transferida pelo soro ou linfócito a um outro animal não imunizado.

ASPECTOS GENÉTICOS

Não são freqüentes as descrições de cirrose familiar. Maddrey e Iber (48) revisaram a literatura e descreveram 8 famílias nas quais 2 ou mais irmãos apresentavam «cirrose familiar». Atribuíram essa predisposição a um gen recesivo de penetrância baixa ou variável e responsável pela baixa capacidade do fígado em suportar a agressão do vírus da hepatite ou a excessiva ingestão de álcool.

Whittingham e cols. (85), descreveram uma família em que o «propositus» e sua avó apresentavam hepatite crônica ativa. O irmão do «propositus» era portador de hepatite crônica persistente e o pai de miastenia grave. Concluíram pela existência de uma predisposição genética à hepatopatia crônica, às reações autoimunes e o vírus da hepatite teria sido o elemento desencadeador.

Casos familiares de cirrose têm sido atribuídos no Japão às infecções persistentes com HVB (54). Joske e cols. (36) descreveram uma família em que cinco membros apresentavam hepatite crônica ativa e oito tinham apenas anormalidades imunológicas. Essa freqüência é bastante significativa se levarmos em conta o número de crianças e adultos jovens atingidos quando é sabido que nessa faixa etária as reações autoimunes são pouco freqüentes. Os cônjuges eram normais, a família dispersa e nenhuma toxina foi revelada o que de certo modo exclui influência ambiental e tóxica.

Fatores genéticos podem influir na atividade macrofágica. Em camundongos, por exemplo, as variações raciais na capacidade de sobrevivência em re-

lação à hepatite murina podem ser correlacionadas com diferenças na função dos macrófagos hepáticos (4).

Locus genéticos intimamente ligados ao locus que controla os principais gens de histocompatibilidade presidem a responsabilidade imunológica do hospedeiro às moléculas imunogênicas. No homem, os antígenos de histocompatibilidade são controlados por uma única região cromossômica — HL-A; no camundongo é chamado H-2. Nessa última — dos camundongos — numerosos gens de resposta imunológica têm sido descritos. Esta intimidade entre os gens de resposta imunológica e os que controlam os antígenos de histocompatibilidade parece ser um fenômeno geral entre os mamíferos embora gens de resposta imunológica não tenham sido ainda descritos no homem (29,49).

A natureza do defeito nas raças de pequena resposta imune parece estar nos linfócitos T. As células B mantêm a capacidade intrínseca de formar anticorpos quando induzidas. As células T, ao contrário, não têm a capacidade para reconhecer o antígeno indutor e, portanto, não podem cooperar na produção de anticorpos pela células B. No camundongo, o gen que controla o reconhecimento celular T é autossômico dominante, localizado no meio de H-2 e é chamado Ir-1 (37).

A suscetibilidade a uma determinada doença pode, assim, estar na dependência de uma constituição genética. Haveria 2 mecanismos pelos quais os antígenos de histocompatibilidade poderiam atuar na responsividade imunológica (49).

a — Um determinado antígeno pode

apresentar os mesmos determinantes antigênicos que os de histocompatibilidade. Desta maneira, o hospedeiro não reage imunologicamente contra o antígeno — viral. p. ex.

- b — Os gens de resposta imunológica, ligados intimamente aos gens dos antígenos de histocompatibilidade, tal como em camundongos, controlariam a capacidade das células sensíveis ao antígeno (B e T) de serem induzidas por antígenos — vírus. p. ex.

A hepatite crônica ativa, por exemplo, frequentemente se associa com os antígenos HL-A1 e HL-A8 (antígenos de histocompatibilidade). E, conseqüentemente, aparece com pouca freqüência naquelas populações com uma incidência baixa destes antígenos HL-A (26,86).

A cirrose biliar primária têm sido descrita em famílias também com pouca freqüência (15,67,74). Em paren-

tes dos pacientes com CBP a freqüência de anticorpos é bem maior que na população controle (67). Não se conhece ainda a base desta incidência familiar, pois não há correlação com os antígenos HL-A (26) ou com grupos sanguíneos (30).

SUMMARY

The author discusses the main immunologic aspects of hepatic diseases. After classifying the immunologic reactions and studying the cellular nature of the immunologic system, he points out the importance of the liver, under normal conditions, in the defensive processes. He reviews the main immunologic changes in the hepato-pathies and sets off fact that the humoral changes are just indexes of the disturbances, that means, markers of diagnostic importance. On the contrary, the pathogenesis of the lesion is found in the cellular immunity changes.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. ALPERT, E.; ISSELBACHER, K. J.; SCHUR, P. H. — The pathogenesis of arthritis associated with viral hepatitis. *The New England Journal of Medicine*, 285(4):185-9, July 1971.
2. AUSTEN, K. F. — Disorders due to hypersensitivity and altered immune response. In: WINTROBE, M. M. et alii, ed. — *Harrison's principles of internal medicine*, 7. ed. New York, McGraw-Hill, 1974. cap. 63. p. 342-7.
3. BAKER, A. L. et alii — Polyarteritis associated with Australia antigen-positive hepatitis. *Gastroenterology*, 62(1):105-10, Jan. 1972.
4. BANG, F. B. & WARWICK, A. — Mouse macrophages as host cells for the mouse hepatitis virus and the genetic basis of their susceptibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 46(8):1065-75, Aug. 1960.
5. BEARN, A. G.; KUNKEL, H. G.; SLATER, R. J. — The problem of chro-

- nic liver disease in young women. *American Journal of Medicine*, 21 (1):3-15, July 1956.
6. BEVAN, G.; BALDUS, W. P.; GLEICH, G. J. — Serum immunoglobulin levels in cholestasis. *Gastroenterology*, 56(6):1040-6, June 1969.
 7. BJORNEBOE, M.; PRYTZ, H.; ORSKOV, F. — Antibodies to intestinal microbes in serum of patients with cirrhosis of the liver. *The Lancet*, I(7741):58-60, Jan. 1972.
 8. BONOMO, L. et alii — Immunofluorescence study of rheumatoid factor in liver tissue of patients with rheumatoid arthritis and liver disease. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 92:423-31, Oct. 1966.
 9. BOUCHIER, I. A. D.; RHODES, K.; SHERLOCK, S. — Serological abnormalities in patients with liver disease. *The British Medical Journal*, I(5383):592-4, Mar. 1964.
 10. BOYER, J. L. — Antibodies to mitochondria in obstruction in Australia. *Gastroenterology*, 63(6):1076-7, Dec. 1972.
 11. BULL, D. M. — Assessment of auto antigenic activity of hepatic tissue components. *Gastroenterology*, 71(1):164-6, July 1976.
 12. CANTOR, H. M. & DUMONT, A. E. — Hepatic suppression of sensitization to antigen absorbed into the portal systems. *Nature*, 215(5102):744-5, Aug. 1967.
 13. CHASE, M. W. — Inhibition of experimental drug allergy by prior teeding of the sensitizing agent. *Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine*, 61(4):257-9, Mar. 1946.
 14. CHISARI, F. V. & EDGINGTON, T. S. — Lymphocyte e rosette inhibitory factor: a regulatory serum lipoprotein. *Journal of Experimental Medicine*, 142(5): 1092-107, Nov. 1975.
 15. CHOCHAN, M. R. Primary biliary cirrhosis in twin sisters. *GUT: The Journal of the British Society of Gastroenterology*, 14(3):213-4, Mar. 1973.
 16. DAVIS, P. & READ, A. E. — Antibodies to double-stranded (native) DNA in active chronic hepatitis. *GUT: The Journal of the British Society of Gastroenterology*, 16(6):413-5, June 1975.
 17. DEMEULENAERE, L. & WIEME, R. J. — Special electrophoretic anomalies in the serum of liver patients: A report of 1145 cases. *The American Journal of Digestive Diseases*, 6(7):661-75, July 1961.
 18. DONIACH, D. — Autoimmune disease. *Proceedings of Royal Society of Medicine*, 63:527-9, 1970.
 19. DONIACH, D. et alii — Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoid) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver diseases and their clinical implications. *Clinical Experimental Immunology*, 1:237-62, July 1966.
 20. DONIACH, D. & WALKER, G. — Immunopathology of liver disease. In: POPPER, H. & SCHAFFNER, F. — *Progress in liver diseases*. New York, Grune & Stratton, 1972, v. 4, cap. 22, p. 381-402.
 21. DONIACH, D. & WALKER, G. — Mitochondrial antibodies (AMA) pro-

- gress report. *Gut: The Journal of the British Society of Gastroenterology*, 15(8):664-8, Aug. 1974.
22. ELIAKIM, M.; ZLOTNICK, A.; SLAVIN, S. — Gammopathy in liver disease. In: POPPER, H. & SCHAFFNER, F. — *Progress in liver diseases*. New York, Grune & Stratton, 1972. cap. 23. p. 403-17.
 23. FEIZI, T. — Immunoglobulins in chronic liver disease. *Gut: The Journal of the British Society of Gastroenterology*, 9(2):193-8, Apr. 1968.
 24. FOX, A. A.; DUDLEY, F. J.; SHERLOCK, S. — The anergic state and other immunological changes in primary biliary cirrhosis. In: SMITH, M. & WILLIAMS, R. — *Immunology of the liver*. London, Williams Heinemann Medical Books, 1970. p. 147-54. [Part 3]
 25. GAJDUSEK, D. C. — An «auto-immune» reaction against human tissue antigens in certain chronic diseases. *Nature*, 179(4561):666-8, Mar. 1957.
 26. GALBRAITH, R. M. et alii — Histocompatibility antigens in active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. *British Medical Journal*, 3(5931):604-5, Sept. 1974.
 27. GIUSTINO, V.; DUDLEY, F. J.; SHERLOCK, S. — Thymus-dependent lymphocyte function in patients with hepatitis — associated antigen. *The Lancet*, 2(7782):850-3, Oct. 1972.
 28. GLYNN, L. E. — Immunopathology of liver disease. In: POPPER, H. & SCHAFFNER, F. — *Progress in liver diseases*. New York, Grune & Stratton, 1976. v. 5. cap. 19. p. 311-25.
 29. GUARDIA, J. Glomérulonéphrites chroniques avec antigène Hb. *La Nouvelle Presse Médicale*, 4(41):2923-5, nov. 1975.
 30. HAMLYN, A. N. MORRIS, J. S.; EHSRLOCK, S. — ABO blood groups, rhesus negativity, and primary biliary cirrhosis. *GUT: The Journal of the British Society of Gastroenterology*, 15(6):480-1, June 1974.
 31. HAVENS, W. P.; MYERSON, R. M.; KLATCHKO, J. — Production of tetanus antitoxin by patients with hepatic cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*, 257(14):637-43, Oct. 1957.
 32. HAVENS, Jr., W. P.; SHAFFER, J. M.; HOPKE Jr., C. J. — The production of antibody by patients with chronic hepatic disease. *Journal of Immunology*, 67(4):347-56, Oct. 1951.
 33. HOOPER, B. et alii — Autoimmunity in a rural community. *Clinical Experimental Immunology*, 12:79-87, Sept. 1972.
 34. JOHNSON, G. D.; HOLBOROW, E. J.; GLYNN, L. E. — Antibody smooth muscle in patients with liver disease. *Lancet*, 2(7418):878-9, Oct. 1965.
 35. JOSKE, R. A. & KING, W. E. — The «L. E. — CELL» phenomenon in active chronic viral hepatitis. *The Lancet*, 2(6888):477-9, Sept. 1955.
 36. JOSKE, R. A. & LAURENCE, B. H. — Familial cirrhosis autoimmune features and raised immunoglobulin levels. *Gastroenterology*, 59(4):546-52, Oct. 1970.
 37. KAGNOFF, M. F. — Induction and paralysis: A conceptual framework

- from which to examine the intestinal immune system. **Gastroenterology**, 66(6):1240-56, June 1974.
38. KAPLOWITZ, N. et alii — Hepatobiliary diseases associated with serum antimitochondrial antibody (AMA). **American Journal of Medicine**, 51(6):725-30, June 1973.
 39. KERAAN, M. et alii — Increased serum immunoglobulin levels following portacaval shunt in the normal rat. **GUT: The Journal of the British Society of Gastroenterology**, 15(6):468-72, June 1974.
 40. KOFFLER, D. et alii — Antibodies to polynucleatides. Distribution in human serums. **Science**, 166:1648, 1969.
 41. LAM, K. C.; MISTILIS, S. P.; PERROTT, N. — Positive tissue antibody tests in patients with prolonged extrahepatic biliary obstruction. **The New England Journal of Medicine**, 286(26):1400-1, June 1972.
 42. LEEVY, C. M. et alii — Liver disease of the alcoholic: — role of immunologic abnormalities in pathogenesis, recognition and treatment. — In: POPPER, H. & SCHAFFNER, F. — **Progress in liver diseases**. New York, Grune & Stratton, 1976. v. 5 cap. 31. p. 516130.
 43. LIEHR, H. et alii — Endotoxin-induced liver necrosis and intravascular coagulation in rats enhanced by portacaval collateral circulation, **GUT: The Journal of the British Society of Gastroenterology**, 16(6): 429-36, June 1975.
 44. LOURIA, D. B. — Susceptibility to infection during experimental alcoholic intoxication. **Transactions of the Association of American Physicians**, 76:102-12, 1963.
 45. MACKAY, I. R. — Immunologic disorders in liver disease. In: SCHIFF, L.; ed. — **Diseases of the liver**. 4. ed. Philadelphia, J. B. Lippincott. cap. 23. p. 774-86.
 46. MACKAY, I. R. & MORRIS, P. J. — Association of autoimmune active chronic hepatitis with HL-A 1,8 **The Lancet**, 2(7781):793-5, Oct. 1972.
 47. MACKAY, I. R.; TAFT, L. I.; COWLING, D. C. — Lupoid hepatitis. **The Lancet**, 2(6957):1323-6, Dec. 1956.
 48. MADDREY, W. C. & IBER, F. L. — Familial cirrhosis: a clinical and pathological study. **Annals of Internal Medicine**, 61(4):667-79, Oct. 1964.
 49. McDEVITT, H. O. & BODMER, W. F. — Histocompatibility antigens, immune responsiveness and susceptibility to disease. **The American Journal of Medicine**, 52(1):1-8, Jan. 1972.
 50. MEYER zum BUSCHENFELDE, K. H. & KÜSSLING, F. K. — Characterization and isolation of liver specific proteins in different species: their importance for experimental models and in diagnosis of chronic hepatitis. In: SMITH, M. & WILLIAMS, R. — **Immunology of the liver**. London, William Heinemann Medical Books, 1970. p. 169-5. [Part. 3]
 51. MISTILIS, S. P. — Positive tissue antibody tests in patients with pro-

- longed extrahepatic biliary obstruction. *Gastroenterology*, 64(4):664-5, Apr. 1973.
52. MITCHELL, C. — Assay of serum immunosuppressive activity after liver transplantation. In: SMITH, M. & WILLIAMS, R. — *Immunology of the liver*. London, William Heinemann Medical Books, 1970. p. 289-97. [Part 5]
 53. NOLAN, J. P. — The role of endotoxin in liver injury. *Gastroenterology*, 69(6):1346-56, Dec. 1975.
 54. OHBAYASHI, A.; MAYUMI, M.; OKOCHI, K. — Australia antigen in familial cirrhosis. *The Lancet*, 1(7692):244, Jan. 1971.
 55. OSSERMAN, E. F. & TAKATSUKI, K. — The plasma proteins in liver disease. *Medical Clinics of North America*, 47(3):679-710, May 1963.
 56. PARONETTO, F.; RUBIN, E.; POPPER, H. — Local formation of γ — globulin in the diseased liver, and its relation to hepatic necrosis. *Laboratory Investigation*, 11:150-8, Feb. 1962.
 57. PASNICK, L. J.; BEALL, G. N.; VANARSDEL Jr., P. P. — Complement fixing reactions with liver tissue in human disease. *American Journal of Medicine*, 33(5):774-82, Nov. 1962.
 58. PEREIRA LIMA, J. — Avaliação funcional do fígado. *Revista Científica CASL*, 30(1):61-127, 1969.
 59. PEREIRA LIMA, J. Provas de turvação e floculação no diagnóstico diferencial das icterícias: mecanismos físico-químicos e experiência pessoal. *Revista de Medicina ATM*, 3:67-86, 1968.
 60. PIERONI, R. E. — Delayed hypersensitivity in alcoholic cirrhosis. *American Journal of Digestive Diseases*, 17(1):77, Jan. 1972.
 61. READ, A. E. — Clinical spectrum of auto-immune liver disease. In: SMITH, M. & WILLIAMS, R. — *Immunology of the liver*. London, William Heinemann Medical Books, 1971. p. 1-10. [Part 1]
 62. READ, A. E.; SHERLOCK, S.; HARRISON, C. V. — Active «juvenile» cirrhosis considered as part of a systemic disease and the effect of corticosteroid therapy. *GUT: The Journal of the British Society of Gastroenterology*, 4(4):378-93, Dec. 1963.
 63. RICHER, G. & VIALLET, A. — Mitochondrial antibodies in extrahepatic biliary obstruction. *American Journal of Digestive Diseases*, 19(8):740-4, Aug. 1974.
 64. RODRIGUEZ, M. et alii — Antimitochondrial antibodies to jaundice following drug administration. *The Journal of the American Medical Association*, 208(1):148-50, Apr. 1969.
 65. SBORG, M. — Theoretical basis of the leucocyte migration test. In: SMITH, M. & WILLIAMS, R. — *Immunology of the liver*. London, William Heinemann Medical Books, 1970. p. 125-34. [Part 3]
 66. SHERLOCK, S. — The immunology of liver disease. *The American Journal of Medicine*, 49(5):693-706, Nov. 1970.
 67. SHERLOCK, S. — Primary biliary cirrhosis. In: POPPER, H. & SCHAF-

- FNER, F. — Progress in liver diseases. New York, Grune & Stratton. 1976. v. 5 cap. 33. p. 559-74.
68. SHERLOCK, S. — Waldenström's chronic active hepatitis. *Acta Medica Scandinavica*, 179(Suppl. 445):426-33, 1966.
 69. SIMJEE, A. E. et alii — Antibodies to escherichia coli in chronic liver diseases. *GUT: The Journal of the British Society of Gastroenterology*, 16(11):871-5, Nov. 1975.
 70. TAFT, L. I. et alii — Autoclasia: a perpetuating mechanisms in hepatitis. *Gastroenterology*, 38(4):563-6, Apr. 1960.
 71. THOMAS, H. C.; Mc SWEEN, R. N. M.; WHITE, R. G. — Role of the liver in controlling the immunogenicity of commensal bacteria in the gut. *The Lancet*, 1:1288-91, June 1973.
 72. THOMAS, H. C. et alii — The immune response in cirrhotic rats — the induction of tolerance to orally administered protein antigens. *Gastroenterology*, 71(1):114-7, July 1976.
 73. TOH, B. H. et alii — Depression of cell-mediated immunity in old age and the immunopathic diseases, lupus erythematosus, chronic hepatitis and rheumatoid arthritis. *Clinical Experimental Immunology*, 14: 193-202, June 1973.
 74. TONG, M. J. et alii — Immunological studies in familial primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 71(2):365-7, Aug. 1976.
 75. TONG, M. J. et alii — Lymphocyte stimulation in hepatitis B infections. *The New England Journal of Medicine*, 293(7):318-22, Aug. 1975.
 76. TRENCH, P.; SNEYD, P.; HOLLEBOROW, E. J. — Immunofluorescent tracing of smooth muscle contractile proteins antigens in tissues other than smooth muscle. *Clinical Experimental Immunology*, 16:125-36, 1974.
 77. TREPO, C. G. et alii — The role of circulating hepatitis B antigen/antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarteritis nodosa. *Journal of Clinical Pathology*, 27(11):863-8, Nov. 1974.
 78. TRIGER, D. R. — The liver as an immunological organ. *Gastroenterology*, 71(1):162-4, July 1976. [Editorial]
 79. TRIGER, D. R.; ALP, M. H.; WRIGHT, R. — Bacterial and dietary antibodies in liver disease. *The Lancet*, 1(7741):60-3, Jan. 1972.
 80. TRIGER, D. R. & WRIGHT, R. — Hyperglobulinaemia in liver disease. *The Lancet*, 1(7818):1494-6, June 1973.
 81. TRIGER, D. R. et alii — Raised antibody titres to measles and rubella viruses in chronic active hepatitis. *The Lancet*, 1(7752):665-7, Mar. 1972.
 82. VITTAL, S. B. V.; THOMAS Jr., W.; CLOWDUS, B. F. — Acute viral hepatitis: course and incidence of progression to chronic hepatitis. *The American Journal of Medicine*, 55(6):757-61, Dec. 1973.
 83. WALKER, J. G. et alii. — Virus antigen, immunoglobulins and auto-

- antibodies in acute hepatitis. **GUT: The Journal of the British Society of Gastroenterology**, 11(4):369, Apr. 1970.
84. WHITTINGHAM, S.; MACKAY, I. R.; IRWIN, J. — Autoimmune hepatitis. Immunofluorescence reactions with cytoplasm of smooth muscle and renal glomerular cells. **The Lancet**, 1(7451):1333-5, June 1966.
85. WHITTINGHAM, S. D.; MACKAY, I. R.; KISS, Z. S. — An interplay of genetic and environmental factors in familial hepatitis and myasthenia gravis. **GUT: The Journal of the British Society of Gastroenterology**, 11(10):811-6, Oct. 1970.
86. WHITTINGHAM, S. et alii. — Chronic liver disease: differences in autoimmune serological reactions between australians and asians. **The British Medical Journal**, 4(5891):517-9, Dec. 1973.
87. ZAWADZKI, Z. A. & EDWARDS, G. A. — Dysimmunoglobulinemia associated with hepatobiliary disorders. **The American Journal of Medicine**, 48(2):196-202, Feb. 1970.

JORGE PEREIRA LIMA
Av. Carlos Gomes, 1530
90.000 — Porto Alegre — RS