

11212

2 25



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL IMSS**

**DEPOSITO DE IgA EN LA PIEL DE  
PACIENTES CON DAÑO HEPATICO  
POR ALCOHOL**

**TESIS PROFESIONAL  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA  
P R E S E N T A  
DR. ALFREDO AREVALO LOPEZ**

Director de Tesis:  
DR. ERNESTO MACOTELA RUIZ



MEXICO, D. F.

1989

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Pág.
Introducción _____	1
Antecedentes _____	2
Alcoholismo y piel	
Alteraciones inmunológicas y piel en hepatopatía por alcohol	
Inmunodermatología y enfermedad hepática no alcohólica	
Planteamiento del problema _____	6
Hipótesis _____	8
Objetivo _____	8
Pacientes y métodos _____	9
Resultados _____	11
Discusión _____	17
Conclusiones _____	19
Bibliografía _____	20

## INTRODUCCION

Ha sido un concepto moderno reconocer a la piel como un órgano con participación activa dentro de la patología general o sistémica, y que a través de las alteraciones cutáneas es posible aproximarse al diagnóstico de enfermedades muy diversas. Es ésta una de las bases filosóficas en las que se apoyan Servicios y cursos de adiestramiento como el nuestro.

En éste contexto, es motivo de interés el conocimiento derivado de la asociación entre enfermedad hepática y cambios o lesiones cutaneas. Existen múltiples ejemplos de ésta interrelación, que pueden clasificarse de la siguiente manera (1):

- a) Hepatopatía como causa de alteraciones cutaneas. Prúrito, ictericia, dermatosis específicas (Síndrome de Gianotti--Crosti), onicopatía.
- b) Dermatitis como causa de anormalidad hepática. Eritrodermia y psoriasis, por cambios en las proteínas séricas.
- c) Piel e hígado afectados por la misma enfermedad. De origen genético, metabólico, infiltrativo o tóxico.

Si bien es cierto que la mayoría de las lesiones cutaneas que se presentan asociadas a una enfermedad hepática habitualmente tienen un caracter inespecifico, los cambios cutaneos más floridos se observan en pacientes con hepatopatía por alcohol y en aquellos con hepatitis crónica activa(1), lo cual es útil para la detección de estos casos. Hemos enfocado nuestro interés hacia uno de los métodos de estudio usados en Dermatología cuyos resultados iniciales permiten avisorar hallazgos trascendentales en la investigación clínica de pacientes con enfermedad hepática por alcohol.

## ANTECEDENTES

### A) Alcoholismo y piel.

Es vasta la información acumulada en torno al problema del alcoholismo, entendido como una enfermedad (2), en cualquiera de sus diversas facetas. De esta manera, lo relacionado con la patología multiorgánica provocada por la ingesta de alcohol continúa siendo tema de revisión en publicaciones recientes (3-5). En todas ellas se destaca el papel central que desempeña el hígado no solo por el daño orgánico y bioquímico de que es objeto, ya que además a partir de estos se producen alteraciones en otros órganos, aparatos y sistemas, siendo éste el fundamento teórico de nuestra investigación y del cual nos ocuparemos en otra sección.

Dentro del cuerpo de conocimientos correspondiente a la enfermedad orgánica provocada por el alcoholismo, puede observarse que son escasas las investigaciones sobre la enfermedad cutánea en estos pacientes. Es probable que esto se deba, por un lado al significado banal que tienen las manifestaciones cutáneas en términos de morbilidad y por otra parte a su falta de especificidad. Existen algunas investigaciones de tipo observacional en pacientes alcohólicos que muestran una incidencia de dermatosis, que varía del 6.5% al 44% (6). Respecto al tipo de enfermedades encontradas, las listas incluyen dermatosis de presentación común en la población general. Aunque existe una gama de manifestaciones cutáneas, en mucosas y a nivel ungueal, la conclusión que se ha hecho al respecto señala que ninguna de éstas puede considerarse como específica del alcoholismo y en cambio se presentan asociadas a enfermedad hepática crónica.

No obstante, se han identificado y diseñado formas de estudiar la patología metabólica provocada por el alcohol, a través de la piel y sus anexos. Este es el caso de la medición de la raíz del pelo, con un micrómetro ocular, lo que representa un indicador muy sensible de un estado de deficiencia proteica, aún antes de que éste se refleje en la concentración sérica de ellas (6).

#### B) Alteraciones inmunológicas y piel en hepatopatía por alcohol.

Es un hecho reconocido la participación de una serie de fenómenos inmunológicos, humorales y celulares, en la enfermedad hepática por alcohol. Se ha considerado que el papel desempeñado por estos factores, podría ser de tipo patogénico en el caso de la hepatitis alcohólica atendiendo a los estudios realizados en torno al hialino de Mallory (7). Por otra parte, en pacientes con hepatopatía crónica por alcohol ha sido un hallazgo común la presencia de hipergamaglobulinemia policlonal, especialmente a expensas de IgA e IgG; incluso en la década de los 60 se aceptaba como característica de la cirrosis hepática por alcohol al incremento en la concentración sérica de IgA. La causa de ésta elevación posiblemente resulte de un aumento en la población de células plasmáticas en el tejido linfoide y en el hígado. Se considera que se trata de un epifenómeno, es decir que no interviene en la etiopatogenia de la enfermedad (7-8).

La frecuencia con que se presenta ésta alteración ha llevado a buscar su posible conotación diagnóstica, primero a nivel hepático, mediante el estudio de inmunofluorescencia directa. Los resultados son alentadores: en estudio comparativo se encontró que todos los

(64/64) con daño hepático por alcohol mostraron depósito de IgA en hígado, cuyo patrón predominante fue de tipo continuo en el area perisinusoidal; en contraste, solo el 33% de los pacientes no alcohólicos tuvo depósito de IgA, y es más notable que de estos solo el 4% presentó un patrón continuo, comparado con el 78% del primer grupo (9-10).

Es posible, dada la consistencia que han exhibido los hallazgos de inmunofluorescencia directa de hígado, que se les considere como marcadores de hepatopatía por alcohol, lo cual sería sin duda una contribución importante en el abordaje diagnóstico de pacientes en protocolo de estudio por hepatopatía, con o sin historia de alcoholismo, teniendo en cuenta las dificultades que plantea incluso la confirmación histopatológica en dichos pacientes (11).

A partir de lo que sucede con enfermedades generalizadas que tienen participación cutánea, y acompañadas de complejos inmunes tisulares, se han configurado modelos de estudio que han incorporado en su metodología la investigación a nivel de piel, mediante técnicas diversas. Este es el caso de la hepatopatía crónica ya sea de etiología viral o autoinmune, a revisarse más adelante, y desde luego que éste fundamento ha permitido determinar si la piel constituye un sustrato útil para la búsqueda de depósito de IgA en hepatopatía por alcohol. En un estudio controlado, el 74% de los pacientes con hepatopatía por alcohol mostró IgA en hígado, y la correspondencia en estos casos con una inmunofluorescencia positiva en piel con IgA perivascular en la dermis superficial fue del 85% (12/14).

Es probable que a partir de la circulación enterohepática, el exceso de IgA alcance primero el hígado y después la circulación general.

C) Inmunodermatología y enfermedad hepática no alcohólica.

Hepatitis crónica activa. Han sido identificados debidamente las dermatosis asociadas a hepatitis B (urticaria, acrodermatitis papular, entre otras), en las cuales se ha demostrado por inmunofluorescencia depósito perivascular de inmunoglobulinas, fracciones del complemento y antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. No obstante, a éste hecho se ha sumado la experiencia obtenida en pacientes portadores de hepatitis crónica activa, pero sin lesiones cutáneas. En estos casos, la inmunofluorescencia directa de piel, muestra depósito de IgM alrededor de los capilares de la dermis superficial hasta en 78% de los casos, el cual se puede acompañar de C3 en cerca de la mitad de estos pacientes. Si bien puede considerarse como característico, no es específico, ya que también puede observarse en artritis reumatoide. Podría decirse que desde un punto de vista práctico, la detección de IgM en vasos sanguíneos superficiales de piel clínicamente normal sugiere fuertemente, en casos problema, la posibilidad de hepatitis crónica activa (13).

Cirrosis biliar primaria. En estos pacientes se han encontrado depósitos de IgM y con menor frecuencia de C3; difieren respecto del grupo anterior porque estos depósitos se encuentran en la unión dermo-epidérmica y en dermis papilar, y tienen un patrón granular. El índice de positividad es mayor en biopsias de piel expuesta. Otra diferencia importante, es el hecho de que éste depósito guarda relación con la presencia de complejos circulantes con IgM (14-15).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es evidente, que mientras el alcoholismo continúe representando un problema de salud pública tanto en nuestro país como en muchos otros, será necesario realizar investigaciones pertinentes encaminadas a incrementar y depurar el conocimiento acerca de éste. En forma convencional, el estudio que se hace en un paciente con historia de alcoholismo y manifestaciones clínicas que sugieren insuficiencia hepática y/o complicaciones asociadas, incluyen una batería de exámenes de laboratorio y procedimientos de diagnóstico no invasivos (ultrasonido y gamagrama hepáticos). No obstante, la documentación de la presencia de daño hepático solo es posible mediante el estudio histopatológico respectivo; y esto a su vez, nos enfrenta a dos situaciones que aparecen con relativa frecuencia en la práctica clínica:

- hay un número no determinado de pacientes cuya historia clínica resulta clara en cuanto al origen de la enfermedad hepática, sin embargo, existe alguna contraindicación médica para tomar una biopsia hepática percutánea (p. ej. trastornos de coagulación). Esto hecho adquiere mayor relevancia cuando los antecedentes del paciente no permiten aclarar o sospechar con alto grado de probabilidad la etiología de la hepatopatía.
- Si bien es cierto que la biopsia hepática exhibe el daño hepático en diferentes etapas evolutivas, no existe un solo marcador histopatológico que sea específico de la enfermedad por alcohol; en este sentido, la imagen microscópica que ha sido debidamente configurada (16-17), puede ser encontrada en condiciones médicas no relacionadas con alcoholismo (18-20).

Por lo anterior, consideramos que es necesario disponer de un método de diagnóstico alternativo y que de consistencia al estudio de un paciente con hepatopatía por alcohol. Es conveniente, entonces, confirmar los resultados previos obtenidos por otros autores (11), en relación a la presencia de inmunoglobulinas en la piel detectadas por inmunofluorescencia en ese tipo de pacientes.

## HIPOTESIS

Los pacientes con hepatopatía crónica por alcohol, tienen depósito de IgA en la dermis superficial de piel clínicamente sana.

## OBJETIVO

Conocer la frecuencia del fenómeno inmunofluorescencia positiva en pacientes con daño hepático por alcohol, como parte de una investigación preliminar.

## PACIENTES Y METODOS

Se incluyeron en el estudio hombres y mujeres mayores de 18 años de edad, atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Zona No. 1 "Gabriel Mancera", con antecedente de alcoholismo y cuya historia clínica, exámenes de laboratorio y biopsia hepática, hayan permitido establecer el diagnóstico de hepatopatía crónica por alcohol, entre 1985 y 1986. No fueron incluidos pacientes con serología positiva para hepatitis viral, ni aquellos con dermatosis que cursen con depósito de IgA en la piel: dermatitis herpetiforme y púrpura anafilactoide, entre otras. Tampoco se consideraron pacientes con dermatosis que afectaran la región del dorso.

Una vez seleccionados los pacientes, les fue tomada una biopsia de piel con sacabocado de 3 mm de diámetro, sobre la región interescapulo-vertebral (derecha o izquierda), previo aseo y aplicación de lidocaina al 2% (dosis no mayor de 1 ml). Luego de obtener el fragmento se colocó en un recipiente de papel aluminio ad hoc, para hacer la inclusión con embebedor de tejido; y ya rotulado fue transportado al laboratorio en un thermo de 250 cc con nitrógeno líquido, para la realización del estudio de inmunofluorescencia directa siguiendo la técnica convencional (21). Adicionalmente, se efectuó una medición de inmunoglobulinas en suero.

Se consideró como resultado positivo la presencia de IgA en la dermis superficial identificada por el método de estudio ya mencionado. En el caso de las inmunoglobulinas séricas: se consideró como elevación, si en forma global la concentración era mayor de 2 000 mg/dl y para la fracción IgA si rebasaba los 325 mg/dl.

Se hizo un concentrado de datos clínicos, de laboratorio, histopatológicos y de inmunofluorescencia, por cada paciente, los cuales se consignaron en una hoja de registro.

Dados los fines de la investigación la información se presenta y analiza a través de medidas de tendencia central y de dispersión, así como coeficiente de correlación (22).

## RESULTADOS

Se estudiaron diez pacientes, nueve varones y una mujer, cuyo intervalo de edad fue de 33 a 65 años, con un promedio de edad de 51.1 años (cuadro 1). La presencia de IgA en la dermis superficial y con una distribución perivascular fue encontrada en cuatro pacientes (40%), mientras que en los seis restantes el estudio de inmunofluorescencia directa no mostró depósito de ningún tipo de inmunoglobulina (cuadro 2). En relación a la determinación de inmunoglobulinas en suero, su concentración en forma global se encontró elevada en seis pacientes, y respecto a la de IgA hubo elevación en siete casos (cuadro 3). En la figura 1 representamos la relación entre los niveles de inmunoglobulinas séricas y el tipo de inmunofluorescencia encontrada en cada paciente. Finalmente, la información global del estudio se resume en el cuadro 4.

CUADRO 1  
PERFIL DEMOGRAFICO

PACIENTE	EDAD (años)	SEXO
1	53	M
2	33	M
3	62	M
4	56	M
5	44	M
6	58	M
7	38	M
8	65	F
9	52	M
10	50	M

$$\bar{x} = 51.1$$

CUADRO 2  
INMUNOGLOBULINAS SERICAS

PACIENTE	*Ig's (mg/dl)	IgA
1	1965	690
2	1700	300
3	5100	980
4	2146	528
5	2030	328
6	1856	270
7	2560	320
8	2735	410
9	1970	420
10	2244	372

$\bar{x}$  = 2430

$\bar{x}$  = 467

\* Ig's = inmunoglobulinas totales

**CUADRO 3**  
**INMUNOFLORESCENCIA DIRECTA**

<b>PACIENTES</b>	<b>IgA</b>	<b>%</b>
<b>4,6,7,9</b>	<b>POSITIVA</b>	<b>40 .</b>
<b>1,2,3,5 8,10</b>	<b>NEGATIVA</b>	<b>60</b>

CUADRO 4

PACIENTE	EDAD/SEXO	Ig's (mg/dl)*	IgA (mg/dl)**	IF-D
1	53 M	1965	690	(-)
2	33 M	1700	300	(-)
3	62 M	5100	980	(-)
4	56 M	2146	528	(+)
5	44 M	2030	380	(-)
6	58 M	1856	270	(+)
7	38 M	2560	320	(+)
8	65 F	2735	410	(-)
9	52 M	1970	420	(+)
10	50 M	2244	372	(-)

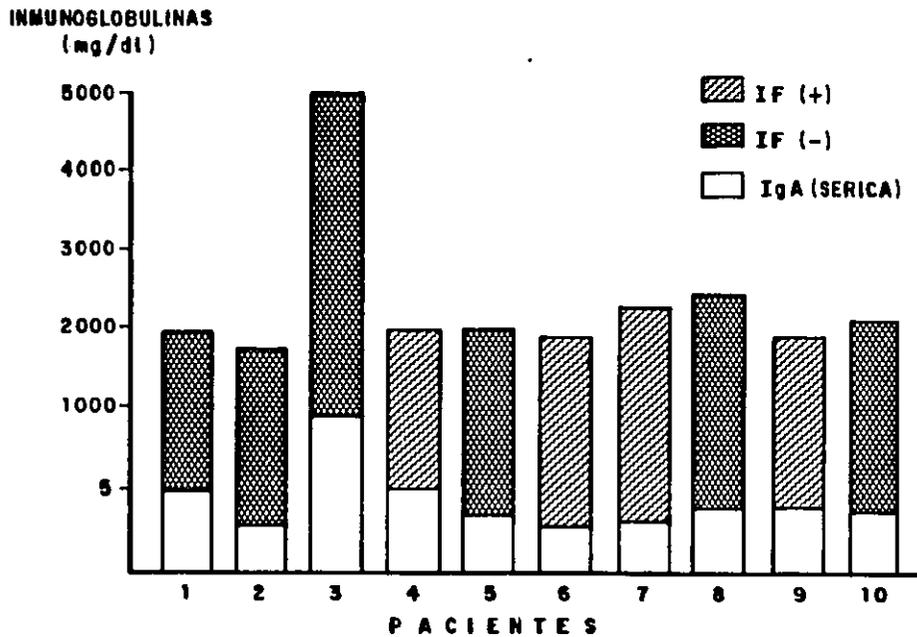
Ig's = inmunoglobulinas séricas

\* = valor normal 2000 mg/dl

\*\* = valor normal 325 mg/dl

IF-D = inmunofluorescencia directa.

GRAFICA 1  
INMUNOFLUORESCENCIA E INMUNOGLOBULINAS SERICAS



De los siete pacientes con aumento de IgA, cinco de ellos presentaban además hipergamaglobulinemia total cuyo nivel se aproximaba al valor promedio (2 430 mg/dl), con excepción de un caso, paciente 3, en el cual la concentración fue mayor del doble (5 100 mg/dl) y de interés especial éste caso tuvo elevación de IgA al triple del valor normal (980 mg/dl), no obstante, el estudio de inmunofluorescencia no mostró depósito de IgA en la piel. Esta falta de correlación entre el nivel de inmunoglobulinas en suero y su depósito en la dermis fue una observación común y refleja la complejidad del fenómeno investigado.

Queda por delinear un proyecto de investigación que cuente con una muestra de mayor tamaño e integrado por diferentes grupos de pacientes, acordes con nuestros planteamientos.

## CONCLUSIONES

- 1.- La presencia de IgA en el 40% de nuestros pacientes, indica que el método de inmunofluorescencia directa de piel es útil en el estudio de individuos con daño hepático por alcohol.
- 2.- Los resultados obtenidos permiten ampliar en el futuro el protocolo de investigación, a fin de conocer la implicación diagnóstica del estudio de inmunofluorescencia de piel en estos pacientes.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Sarkany I: Cutaneous manifestations of hepato-biliary disease. En: Fitzpatrick Th B y cols. (Ed). Dermatology in General Medicine. 3a. Ed. New York, Mc Graw-Hill. 1987, vol.2,pág.1947.
- 2.- Sexas FA, Blumes R, Cloud LA, Lieber CS, Simpson RK: Definition of alcoholism. Ann Intern Med 1976; 85: 764.
- 3.- Chávez I, Fernández CL: Alcohol y sistema cardiovascular (parte I) Intoxicación alcohólica. Arch Inst Cardiol (Méx) 1985; 55: 165-182.
- 4.- West LJ: Alcoholism. Ann Intern Med 1984; 100:405-416.
- 5.- Geokas MC (ed): Alcohol y enfermedad. Clin Med Nort Am 1984; 68: 1-249.
- 6.- Shellow W: The skin in alcoholism. Int J Dermatol 1983; 22: 506-510.
- 7.- Leevy CM, Chen Th, Luisada-Opper A, y cols: Liver disease of the alcoholic. Role of immunologic abnormalities in pathogenesis, recognition and treatment. En: Popper H y Schaffner F (Ed). Progress in liver disease. New York, Grune-Straton, 1970. pág. 516-530.
- 8.- Lee FJ: Immunoglobulins in viral hepatitis and active alcoholic liver disease. Lancet 1975; 2: 1043-1046.
- 9.- Swerdlow MA, Chowdury LN, Horn T: Patterns of IgA deposition in liver tissues in alcoholic liver disease. Am J Clin Pathol 1982; 77: 259-266.

- 10.- Swerdlow MA, Chowdury LN: IgA subtypes in alcoholic liver disease. *Lab Invest* 1982; 46: 82.
- 11.- Swerdlow MA, Chowdury LN, Horn T: Morphologically distinctive markers of alcoholic liver disease. *Lab Invest* 1981; 44: 64-65.
- 12.- Swerdlow MA, Chowdury LN, Mishra V, Kavin H: IgA deposits in skin in alcoholic liver disease. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 232-236.
- 13.- Januszkiewicz J, Chorizelski TP: Studies on clinically normal skin in chronic hepatitis. En: Beutner EH, Chorizelski TP (Ed). *Immunopathology of the skin*. 3a. Ed, New York, Wiley-Medical. 1987. pág. 755-758.
- 14.- Lindgren S, Ericksson S, Lofberg H, Mc Kay J: IgM deposition in skin biopsies from patients with primary biliary cirrhosis. *Acta Med Scand* 1981; 210: 317-320.
- 15.- Randle HW, Milins JL, Schroeter AL, Winkelmann RK: Cutaneous immunofluorescence in primary biliary cirrhosis. *JAMA* 1981; 246: 1679-1681.
- 16.- Ruebner BH, Montgomery CK: Pathology of the liver and biliary tract. New York, Wiley-Medical, 1982. pág. 95-105.
- 17.- Kater L, Jobsis AC, de la Faille-Kuyper EHB, y cols: Alcoholic hepatic disease. *Am J Clin Pathol* 1979; 71: 51-57.
- 18.- Miller DJ, Ishimaru H, Klatskin G: Non-alcoholic liver disease mimicking alcoholic hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology* 1979; 77: A27.
- 19.- Peura PA, Strohmeyer FW, Johnson LF: Liver injury with alcoholic hyalin after intestinal resection. *Gastroenterology* 1980; 79: 128.

- 20.- Craig RM, Neumann T, Jee Jeebhoy CN, y cols: Severe hepatocellular reaction and total parenteral nutrition. Gastroenterology 1980; 79: 131.
- 21.- Marriot D, Reeves WG: Immunofluorescence. En: Bancroft M (Ed). Theory and practice of histological techniques. Londres, Churchill-Livingstone, 1980. pág. 387.
- 22.- Spiegel M: Estadística. México, Mc Graw-Hill, 1982. pág. 45-84, 243-244.