

# LESIONES HEPATICAS EN PORTADORES ASINTOMATICOS DEL ANTIGENO DE SUPERFICIE PARA LA HEPATITIS B

## ESTUDIO DE 30 DONANTES VOLUNTARIOS COLOMBIANOS

F. CAXANZO, S. FASSLER, A. DE BOWEN, D. CADENA, J. MUÑOZ

Se estudiaron 30 donantes voluntarios, portadores asintomáticos del HBsAg a los cuales se les practicaron estudios clínicos, de laboratorio e histopatológicos. Se encontró que la mayor parte de los hígados presentaban en grado variable, diferentes tipos de lesión. Afortunadamente, las lesiones más serias (hepatitis crónica activa) (HCA), 6.6%, son las de menor frecuencia. Se concluyó que las aminotransferasas son el método más fiel para evidenciar este tipo de lesión hepática y se recomienda la práctica de la biopsia hepática en aquellos portadores asintomáticos cuyos niveles de las citadas enzimas

estén sobre los normales. Se llama la atención acerca del hallazgo frecuente de displasia hepatocitaria (23,3%) en estos portadores y de su posible relación con el hepatocarcinoma. Se recomienda un estrecho seguimiento de estos pacientes.

### INTRODUCCION

En los últimos 10 años han aparecido gran cantidad de trabajos en la literatura médica universal que hacen referencia a los portadores asintomáticos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). Un buen número de ellos se relacionan con las lesiones que se encuentran en los hígados de dichos pacientes y con la metodología de estudio que debe seguirse con ellos. Los estudios iniciales plantearon numerosas discrepancias con respecto a estos dos puntos. Sin embargo, en las publicaciones aparecidas recientemente existe una tendencia hacia la unanimidad que parece indicar que los portadores asintomáticos del HBsAg, generalmente presentan grados menores de lesión hepática, en tanto que formas más severas de la misma, tal como la hepatitis crónica activa (HCA), sólo se encuentran en un reducido número de estos pacientes

---

Dr. Francisco J. Caxanzo C.: Profesor Jefe, Departamento de Patología, Hospital de San José, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario; actualmente Jefe del Departamento de Anatomía Patológica, Centro Médico de los Andes, Fundación Santa Fe de Bogotá; Dr. Sidney Fassler W.: Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Sección de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, D.E.; Sra. Alba Luz Luque de Bowen: Directora Técnica, Banco Nacional de Sangre, Morris y Tila Gutt, Cruz Roja Colombiana, Bogotá, D.E.; Dr. Darío Cadena R.: Profesor Jefe, Departamento de Patología, Hospital de San José, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, D.E.; Dr. Jesús Muñoz: Residente II, Departamento de Medicina Interna, Hospital de San José, Bogotá, D.E.

Trabajo realizado con fondos aportados por COLCIENCIAS mediante aprobación CO/2000-3-02-80.

Solicitud de separatas al Dr. Caxanzo

(1-6). También han sido motivo de controversia la fidelidad y utilidad de algunas pruebas de laboratorio, particularmente las aminotransferasas, para encontrar aquellos portadores con grados importantes de daño hepático (3, 5, 7-12).

Finalmente, la estrecha relación encontrada entre el HBsAg y el carcinoma hepático primario (13-15) hacen necesario el estudio, análisis y control del mayor número posible de portadores de este antígeno.

El propósito de este estudio es establecer en nuestro medio el significado y las implicaciones de ser un portador asintomático del HBsAg, contribuyendo así a esclarecer algunos de los interrogantes arriba planteados. Estudios de esta índole no se han realizado en nuestro país; que constituya un problema de importancia epidemiológica en nuestra población lo demuestra la cifra de 190 portadores asintomáticos del HBsAg encontrada en una población de 19.084 donadores voluntarios del Banco Nacional de Sangre de la Cruz Roja Colombiana de Bogotá, analizados durante 1979 y 1980 (16). Estas cifras adquieren mayor trascendencia cuando se considera el hecho establecido de que el HBsAg aumenta su frecuencia de presentación a medida que disminuye el nivel socioeconómico de las gentes.

## MATERIAL Y METODOS

El grupo de estudio consta de 30 donantes voluntarios del Banco Nacional de Sangre, Fundación Morris y Tila Gutt, adscrito a la Cruz Roja Colombiana, sede de Bogotá, en quienes previamente y mediante el método de radioinmunoanálisis (RIA), AUSTRIA II-Chicago 111, se encontraron títulos positivos para HBsAg y que accedieron voluntariamente a participar en este estudio.

Debe aclararse que estos donantes tuvieron el título positivo en el momento de ofrecer su sangre al banco, en un período

comprendido entre 1979 y 1981, y que dicho título se repitió y fue de nuevo positivo inmediatamente antes de iniciarse el estudio. El tiempo entre las dos titulaciones osciló entre un máximo de 14 meses y un mínimo de 3 semanas.

Hay que hacer hincapié en que nosotros consideramos en estado de portador asintomático, a aquel individuo libre de síntomas o signos, sin tener en cuenta los parámetros de laboratorio clínico. Por otra parte, a estos portadores se les descartó mediante un interrogatorio exhaustivo, enfermedad hepática previa. Estos 30 individuos fueron internados en el Hospital de San José de Bogotá, durante 24 horas, para practicarles un estudio que comprendió tres puntos principales: nueva historia clínica, exámenes de laboratorio y biopsia hepática.

Los exámenes de laboratorio clínico practicados, fueron los siguientes: estudio hematológico de rutina, glicemia, serología, tiempo de protrombina, aminotransferasas, bilirrubinas totales y diferenciadas, proteínas por electroforesis, difusión de inmunoglobulinas, fosfatasa alcalina, dosificación de las fracciones C3 y C4 del complemento, anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (AML) y antimitocondria (AM); estos tres últimos mediante técnicas corrientes de inmunofluorescencia. En todos los casos se llevaron a cabo determinaciones y titulaciones de otros marcadores del virus de la hepatitis B usando técnicas de radioinmunoanálisis de fase sólida (RIA, Abbott). Estos marcadores fueron: antígeno e(HBe-Ag), su anticuerpo (anti-HBe), el anticuerpo antiantígeno de superficie (anti-HBs) y el anticuerpo antiantígeno central (anti-HBc).

Ya que todos los pacientes tuvieron tiempo de protrombina normal, no hubo inconvenientes para la práctica de la biopsia. El tejido hepático fue obtenido por punción ciega y con aguja de Vim-Tru-Cut (Travenol).

De dichas biopsias se obtuvieron dos fragmentos separados: uno de ellos se fijó en formalina neutra para ser procesado con la técnica corriente de inclusión en parafina; el otro fue congelado en el momento mismo de la biopsia en nitrógeno líquido y luego almacenado en congelación profunda para posteriormente llevar a cabo los estudios de inmunopatología.

A cada una de las biopsias hepáticas procesadas en parafina se le practicaron las siguientes coloraciones: H&E; PAS con y sin digestión por diastasa; hierro, cobre, tricrómico de Masson, retículo y la coloración de aldehído-fucsina para identificar el HBsAg.

Los estudios de inmunopatología comprendieron la identificación de depósitos de IgG, IgM, IgA y C3.

Los cortes para microscopia de luz fueron leídos por un solo patólogo y los hallazgos se agruparon así: normal; cambios no específicos: cuando se apreció cambio graso o núcleos glicogénicos; hepatitis crónica persistente (HCP); y hepatitis crónica activa (HCA).

Estos dos últimos diagnósticos se hicieron de acuerdo con los parámetros señalados en el Simposio sobre Nomenclatura de las Enfermedades Hepáticas, reunido en Bethesda, Md., E.U.A. en 1976 (17).

Se investigó, además, la presencia de displasia hepatocitaria, entendiendo como tal a la presencia de hiper Cromatismo nuclear, anisonucleosis y multinucleación (14).

## RESULTADOS

De los 30 pacientes, 20 fueron hombres y 10 mujeres, cuyas edades oscilaron entre los 18 y los 55 años, con una edad promedio de 36.

En ninguno de los 30 pacientes se encontraron alteraciones clínicas dignas de ser tenidas en cuenta.

En dos de los pacientes se encontraron antecedentes de ingestión moderada de alcohol.

En ninguno de los pacientes se encontraron variaciones en cuanto a los siguientes parámetros: estudios hematológicos de rutina, bilirrubina, protrombina, fosfatasa alcalina, proteínas totales o su electroforesis.

Sólo en dos de los 30 pacientes se encontraron alzas de las aminotransferasas (AT) así: aspartato AT (SGOT) 123 UI (normal hasta 19 UI) y alanina AT 190 UI (SGPT) (normal hasta 17 UI) en uno, y 74 UI y 138 UI respectivamente, en el otro. Vale la pena resaltar desde ya, que en estos dos pacientes, fue en los únicos en los cuales se encontró evidencia de hepatitis crónica activa desde el punto de vista histológico. Esta hepatitis era de moderada actividad.

En cuanto a la inmunodifusión de globulinas se refiere, de los dos pacientes con aminotransferasas elevadas, el segundo de ellos, mostró una IgG francamente elevada: 3.800 mg% (normal: 800 - 1.800 mg%). De los 28 individuos restantes, ocho tenían elevaciones de la IgG, seis de los cuales tenían evidencia histológica de HCP; uno, cambios no específicos y el otro, hígado normal.

La IgA se encontró ligeramente elevada en dos personas con hígado normal y en una con HCA. Debemos recalcar que todas las elevaciones de las inmunoglobulinas fueron moderadas, salvo en un paciente (mencionado ya) que presentó HCA.

Además, ninguno de los pacientes presentó positividad para anticuerpos antimitocondria, antimúsculo liso o antinúcleo.

Los resultados de los marcadores virales se pueden analizar como sigue: en ninguno de los individuos se encontró anti-HBs, todos fueron positivos para anti-HBc. El HBeAg fue positivo en un individuo con HCA y en dos con HCP.

El anti-HBe fue positivo en 26 pacientes, limítrofe en uno y negativo en los tres pacientes en los cuales el HBeAg fue positivo.

Los resultados histopatológicos fueron los siguientes: hepatitis crónica activa (HCA) se encontró en dos pacientes, lo que constituye un 6,6% de los casos. Catorce pacientes tenían un cuadro histológico de hepatitis crónica persistente (HCP), 46,6%. En once hígados, 36,6%, se evidenciaron cambios no específicos (CNE). Sólo tres de los hígados fueron considerados como normales. En 19 de los treinta (63,6%) se encontraron las llamadas células en vidrio esmerilado, sugestivas de contener en su citoplasma el HBsAg. En 16 de estos casos, la presencia del antígeno fue demostrada mediante la coloración de aldehído-fucsina. En 7 de los 30 individuos, (23,3%), se encontró displasia hepatocitaria (Tabla 1).

Tabla 1. Histopatología hepática en portadores asintomáticos de HBsAg.

	Número	%	HBsAg citoplasmático	Displasia
Normal	3	10,0	0	0
CNE	11	36,6	6	3
HCP	14	46,6	9	2
HCA	2	6,6	1	2
Total	30	100	16	7

Los estudios de "inmunopatología no revelaron datos constantes que sirvan como contribución al estudio histológico.

## DISCUSION

De nuestra serie, el 90% de los hígados mostraron algún grado de anomalía histológica. Afortunadamente, sólo el 6,6% del total mostró lesión hepática importante del tipo de la HCA. Con relación a la serie de Koretz (1978), que muestra en una revisión de los casos publicados hasta ese momento en la literatura, una incidencia del 9,4%, la diferencia no es significativa.

De los 30 individuos, 14 (46,6%), presentaban un cuadro histológico de HCP.

Los datos correspondientes obtenidos a través de las publicaciones son variables entre una y otra serie, lo cual posiblemente se deba a falta de aplicación clara de parámetros histológicos y a la falta de homogeneidad de los grupos estudiados (5,6). Como existe la posibilidad, remota por cierto, de que estos individuos evolucionen en un momento dado hacia HCA, se hace necesario no minimizar este tipo de lesión y, por lo tanto, estos pacientes deben seguir bajo control médico por un tiempo que, a la luz de los conocimientos actuales, no está definido (6,18,19).

Algunos autores (3, 7, 8) han sugerido que los niveles de las aminotransferasas no son fiel reflejo del grado de lesión encontrada en los hígados de portadores asintomáticos. Otros han encontrado (9-12) una estrecha relación entre los niveles de estas enzimas y la presencia de lesión hepática del tipo de la HCA. Nosotros coincidimos plenamente con esta última posición y por ello sugerimos practicar biopsia hepática en aquellos portadores que muestran niveles anormales de estas enzimas.

En cuanto a los marcadores virales se refiere, corroboramos en primer lugar que los títulos de Ags no tienen relación con el grado de lesión hepática. Como era de esperarse, todos los individuos presentaban anti-HBc y ninguno el anti-HBs. Son más interesantes los hallazgos del sistema e/anti-e, ya que algunos autores (6, 20-22) dan innegable valor a la presencia del antígeno e como característico de daño hepático importante, llegando inclusive a indicar la biopsia hepática en aquellos que lo posean y a descartarla en aquellos cuyo anti-e sea positivo. Nosotros no podemos sin embargo, ser tan categóricos ya que un paciente con anti-HBe presentó lesión hepática seria y dos pacientes con HBeAg sólo presentaron HCP.

Como el sistema e/anti-e, investigado por RIA se demostró en el 97% de los casos, estamos de acuerdo con otros inves-

tigadores en que este sistema debe ser tenido muy en cuenta en la investigación y caracterización de los portadores del virus de la hepatitis B, siempre y cuando se use el método anotado, puesto que los otros sistemas fallan en la identificación de estos marcadores en proporciones variables y generalmente altas. Algunos autores (23, 24) han sugerido una estrecha relación entre los niveles de antigenemia s y la presencia de HBeAg; nosotros no pudimos sustanciar esta impresión en nuestra pequeña serie. Obtuvimos un promedio en los títulos de HBsAg de 9.176 para los HBsAg positivos y de 9.320 para los HBeAg negativos, lo cual no es estadísticamente significativo.

Con relación al estudio histoquímico, y en particular a la coloración de aldehidofucsina. ésta nuevamente ha demostrado su bondad, haciendo innecesaria la práctica de estudios más complejos en la identificación tisular del antígeno de superficie de la hepatitis B.

Se ha sugerido repetidamente que la displasia de las células hepáticas puede ser una lesión premaligna que lleve a la larga al hepatocarcinoma (14). Por otra parte, es universalmente aceptada la relación quizá etiológica, entre el virus de la hepatitis B y esta neoplasia hepática (15). Es por esto que consideramos altamente preocupante el hallazgo de cambios displásicos hepáticos en siete de nuestros 30 pacientes, quienes teóricamente podrían desarrollar un hepatocarcinoma. Ya, Velasco y col. (13) informaron de portadores asintomáticos con ninguna o mínima lesión hepática inicial quienes posteriormente y en períodos relativamente cortos desarrollaron el mencionado tumor. Es desafortunado que en las numerosas series estudiadas de portadores asintomáticos del HBsAg. no se haya hecho énfasis ni se le haya dado importancia al hallazgo específico de displasia hepatocitaria, si se tiene en cuenta lo expuesto anteriormente. Consideramos muy necesario que se estudie más profundamente esta faceta del por-

tador asintomático. Como ha sido sugerido por otros (13, 25) creemos que en el seguimiento de estos pacientes la determinación periódica de alfa-feto-proteína y la práctica de la ecografía hepática puedan ser de gran utilidad.

### CONCLUSIONES

En base a la discusión planteada, podemos llegar a las siguientes conclusiones: 1) si bien es cierto que el grado de lesión severa (HCA) en los portadores de HBsAg, no alcanza sino el 6,6%, formas menos severas (HCP) son mucho más frecuentes. 2) La determinación de aminotransferasas constituye el más fiel de los exámenes de rutina y se correlaciona muy bien con el grado de lesión hepática. 3) La biopsia está plenamente justificada en aquéllos en quienes los niveles de aminotransferasas estén elevados. 4) La investigación del sistema e/anti-e, RIA, es una prueba de gran utilidad en la investigación y caracterización de los portadores del HBsAg. Su aplicabilidad para predecir el grado de lesión hepática no parece ser tan definitiva. 5) Como la frecuencia de displasia hepática en este grupo de individuos es relativamente alta, es necesario tener muy en cuenta el potencial premaligno de esta lesión. 6) El portador asintomático del HBsAg debe ser cuidadosamente estudiado y seguido por tiempo indefinido.

### SUMMARY

A group of 30 voluntary blood donors, asymptomatic carriers of HBsAg, was studied; it included clinical, laboratory, and histopathologic examinations. The great majority of livers showed a variety of lesions; however, only 6.6% of cases demonstrated histologic changes of chronic active hepatitis (CAH). It was concluded that the levels of aminotransferases closely related to the type and severity of hepatic lesions; therefore, liver biopsy is recommended in those asymptomatic carriers

with elevated levels of these enzymes. It is disturbing the frequent finding of liver cell dysplasia in this group (23.3%). Its possible relationship with hepatocarcinoma is emphasized. A close follow-up is strongly recommended in all these patients.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.— SINGLETON JW, MERRILL DA, FITH RA, KOHLER PF, RETTBERG WAH. Liver disease in Australia-antigen positive blood-donors. *Lancet* 1971; 2:785-787.
- 2.— REINICKE V, DYBKJAER E, POULSEN H et al. A study of Australia-antigen positive blood donors and their recipients, with special reference to liver histology. *N Engl J Med* 1972; 286: 867-870.
- 3.— WOOLF IL, BOYES BE, JONES DM et al. Asymptomatic liver disease in hepatitis B antigen carriers. *J Clin Path* 1974; 27: 348-352.
- 4.— SAMPLINER R. Chronic active hepatitis in hepatitis B surface antigen (HBsAg) carriers. *JAMA* 1977; 237: 50-51.
- 5.— KORETZ RL, LEWIN KJ, REBHUN DJ, GITNICK GL. Hepatitis B surface antigen carriers. To biopsy or not to biopsy. *Gastroenterology* 1978; 75:860-863.
- 6.— DE FRANCIS R, D'ARMINIO A, VECCHI M et al. Chronic asymptomatic HBsAg carriers: histologic abnormalities and diagnostic and prognostic value of serologic markers of HBV. *Gastroenterology* 1980; 79:521-527.
- 7.— FEINMAN SV, COOTER N, SINCLAIR JC et al. Clinical and epidemiological significance of the HBsAg (Australia- antigen) carrier state. *Gastroenterology* 1975; 68: 113-120.
- 8.— VITTAL SB, SOURDOUREKAS D, SHOBASSY N et al. Asymptomatic hepatic disease in blood donors with hepatitis B antigenemia. *Am J Clin Path* 1974; 62:649-654.
- 9.— SUN S, BEASLEY RP, ANDERSON KE et al. Serial liver biopsy observations in hepatitis B antigen carriers by light and electron microscopy. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 366-369.
- 10.— RUSSELL RI, GOLDBERG DM, ALLAN GJ et al. A study of hepatic disease in Australia-antigen and antibody-positive blood donors. *Am J Dig Dis* 1974; 19:113-121.
- 11.— VILLENEUVE JP, RICHER G, COTE J et al. Chronic carriers of hepatitis B antigen (HBsAg). *Am J Dig Dis* 1976; 21:18-25.
- 12.— GONZALEZ-MOLINA A, SARRION JV, RAYON M et al. Liver biopsy in asymptomatic carriers of HBsAg. *Gastroenterology* 1980; 78:1652-1653.
- 13.— VELASCO M, GONZALEZ-CERON M, DE LA FUENTE C et al. Clinical and pathological study of asymptomatic HBsAg carriers in Chile. *Gut* 1978; 19:569-571.
- 14.— COHEN C, BERSON SD, CEDDES EW. Liver cell dysplasia: association with hepatocellular carcinoma, cirrhosis and hepatitis B antigen carrier status. *Cancer* 1979; 44: 1671-1679.
- 15.— OMATA M, ASHCAVAI M, LIEW CT, PETERS R. Hepatocellular carcinoma in the U.S.A., etiologic considerations. Localization of hepatitis B antigens. *Gastroenterology* 1979; 76:279-287.
- 16.— LUQUE AL. Banco Nacional de Sangre, Cruz Roja Colombiana. Comunicación personal. 1980.
- 17.— Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and diagnostic methodology. Fogarty International Center Proceedings N° 22. DHEW Publication N° (NIH) 76-725.
- 18.— CHADWICK RG, GALIZZI J, HEATHCOTE J, LISSIOTIS T et al. Chronic persistent hepatitis: hepatitis B virus markers and histological follow-up. *Gut* 1979; 20: 372-377.
- 19.— TAPP E, JONES DM, HOLLANDER D, DYMOCK IW. Serial liver biopsies in blood donors with persistent HBs antigenemia. *J Clin Path* 1976; 29: 884-887.
- 20.— FEINMAN SB, BERRIS B, SINCLAIR JC et al. E antigen and anti-e in HBsAg carriers. *Lancet* 1975; 2:1173-1175.
- 21.— BARR A, BLACK SH, BURREL CJ, DOW B, MACVARISH I. Hepatitis B e antigen and antibody in hepatitis B surface antigen positive blood donors. *J Clin Path* 1979; 32:132-135.
- 22.— DOW BC, MACVARISH I, BARR A, CRAWFORD RJ, MITCHELL R. Significance of tests for HBeAg and anti-HBsAg positive blood donors. *J Clin Path* 1980; 33: 1106-1109.
- 23.— TREPO CG, MAGNIUS LO, SCHAEFER RA, PRINCE AM. Detection of e antigen and antibody: correlations with hepatitis B surface and hepatitis B core antigens, liver disease and outcome in hepatitis B infections. *Gastroenterology* 1976; 71: 804-808.
- 24.— NATH N, FANG CT, FIELDS HA, DOTO IL, MAYNARD JE. Distribution of hepatitis B e antigen and anti-HBe in carriers with different levels of HBsAg. *J Med Virol* 1980; 6: 179-184.
- 25.— OKUDA K. Advances in hepatobiliary ultrasonography. *Hepatology* 1981; 6: 662-672.