

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**LESIONES HEPATICAS EN PORTADORES ASINTOMATICOS
DE ANTIGENO SUPERFICIAL DEL VIRUS
DE LA HEPATITIS B (AgsHB)**

JESÚS AGUIRRE-GARCÍA,* FERNANDO VELASCO-AVILÉS,*
MIGUEL STOOPEN,* LUIS LANDA * † y BERNARDO SEPÚLVEDA * ‡

En 11 sujetos asintomáticos en los que se descubrió, en forma incidental, la presencia del antígeno superficial de la hepatitis B (AgsHB), por medio del análisis radioinmunológico, se efectuó determinación de las pruebas de funcionamiento hepático y las inmunoglobulinas, y biopsia de hígado.

En todos los pacientes se observaron lesiones histológicas en hígado, que se clasificaron en leves y graves o irreversibles. Ocho casos mostraron lesiones leves; de éstos, siete presentaron cambios inflamatorios mínimos y en un caso se estableció el diagnóstico de hepatitis crónica persistente. De los tres pacientes con lesiones graves o irreversibles en dos se diagnosticó hepatitis crónica activa y en uno cirrosis hepática.

En la mayoría de los casos las pruebas bioquímicas fueron normales; dos enfermos con hepatitis crónica activa y un paciente con inflamación focal mínima presentaron moderada elevación de las transaminasas y de la bromosulfaleína. Cinco pacientes con lesiones leves y los tres casos con lesiones graves mostraron aumento importante de la inmunoglobulina G.

* Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

† Académico numerario.

Se concluye que en todo portador asintomático de AgsHB debe tomarse biopsia de hígado por el hallazgo relativamente frecuente de lesiones graves en sujetos con pruebas de funcionamiento hepático normales o poco alteradas.

Diversos investigadores han estudiado la presencia de lesiones hepáticas en portadores asintomáticos de antígeno superficial de la hepatitis B (AgsHB). Estos estudios se han efectuado principalmente en donadores de sangre;¹⁻⁸ también se han llevado a cabo en individuos recluidos en prisión⁹ y en pacientes con síndrome de Down.¹⁰

Algunos autores¹⁻⁸ han señalado que los portadores asintomáticos de AgsHB presentan anormalidades histológicas en el hígado con poca frecuencia, en tanto que otros^{2, 7, 9} informan que en una elevada proporción de estos sujetos hay lesiones hepáticas. Las alteraciones observadas varían desde cambios inflamatorios focales y leves, que han recibido diversas interpretaciones, hasta trastornos graves e irreversibles como la cirrosis. Los resultados de la presente investigación demostraron que en todos los portadores de AgsHB existían lesiones hepáticas de grado variable.

Material y método

Se estudiaron 11 pacientes que ingresaron al Hospital General del Centro Médico Nacional, I.M.S.S. por diversos padecimientos. En todos ellos se descubrió de manera incidental la presencia de AgsHB en suero, por medio del análisis radioinmunoológico que se practica sistemáticamente. Ninguno de los enfermos tenía antecedentes de hepatitis viral ni presenta-

ba signos o síntomas atribuibles a un padecimiento hepático.

En cada caso se efectuaron pruebas de funcionamiento hepático, determinación de inmunoglobulinas y biopsia de hígado por punción, peritoneoscopia o laparotomía; en 5 enfermos se tomaron dos biopsias de hígado en un lapso de 5 a 15 meses. Se investigó además la vía probable de infección viral y se estudió la duración de la antigenemia.

Resultados

En todos los casos se observaron lesiones que, de acuerdo con la magnitud, se clasificaron arbitrariamente en 2 tipos: leves y graves o irreversibles. Ocho casos correspondieron al primer grupo y tres al segundo.

Lesiones leves. De los 8 casos con lesiones leves 7 presentaron inflamación focal en el parénquima asociada, en ocasiones, con lesión de espacios porta. Los focos inflamatorios, formados por linfocitos o por linfocitos y leucocitos polimorfonucleares, eran escasos y pequeños y mostraban una distribución irregular en el lobulillo hepático. Las células inflamatorias se observaron entre las placas hepáticas (fig. 1) o se agruparon en nódulos (fig. 2) que interrumpían dichas placas y ocasionaban necrosis de escasos hepatocitos. En la vecindad de algunas lesiones se encontró ligera proliferación de células de Kupffer. El exudado inflamatorio rara vez afectó

taba la placa limitante en pequeñas zonas. En dos biopsias se apreció esteatosis focal asociada con los fenómenos inflamatorios antes descritos. El otro caso con lesión leve (caso 8) presentaba alteraciones semejantes a las de la hepatitis crónica persistente y se diagnosticó como hepatitis portal (fig. 3).

En 6 pacientes de este grupo se desconoce la vía de infección viral. El paciente con hepatitis portal recibió una transfusión sanguínea un año antes. El caso 6 corresponde a una enferma que a su ingreso al hospital no presentaba A_gsHB; durante una operación recibió transfusiones sanguíneas y en el postoperatorio se encontró el antígeno en el suero; en este caso no se conoce la duración de la antigenemia debido a que la paciente no asistió posteriormente a consulta. En el caso 2 el A_gsHB fue negativo en un segundo examen que se llevó a cabo 4 meses después del primero. En los 6 casos restantes el antígeno persistió durante 1 a 20 meses.

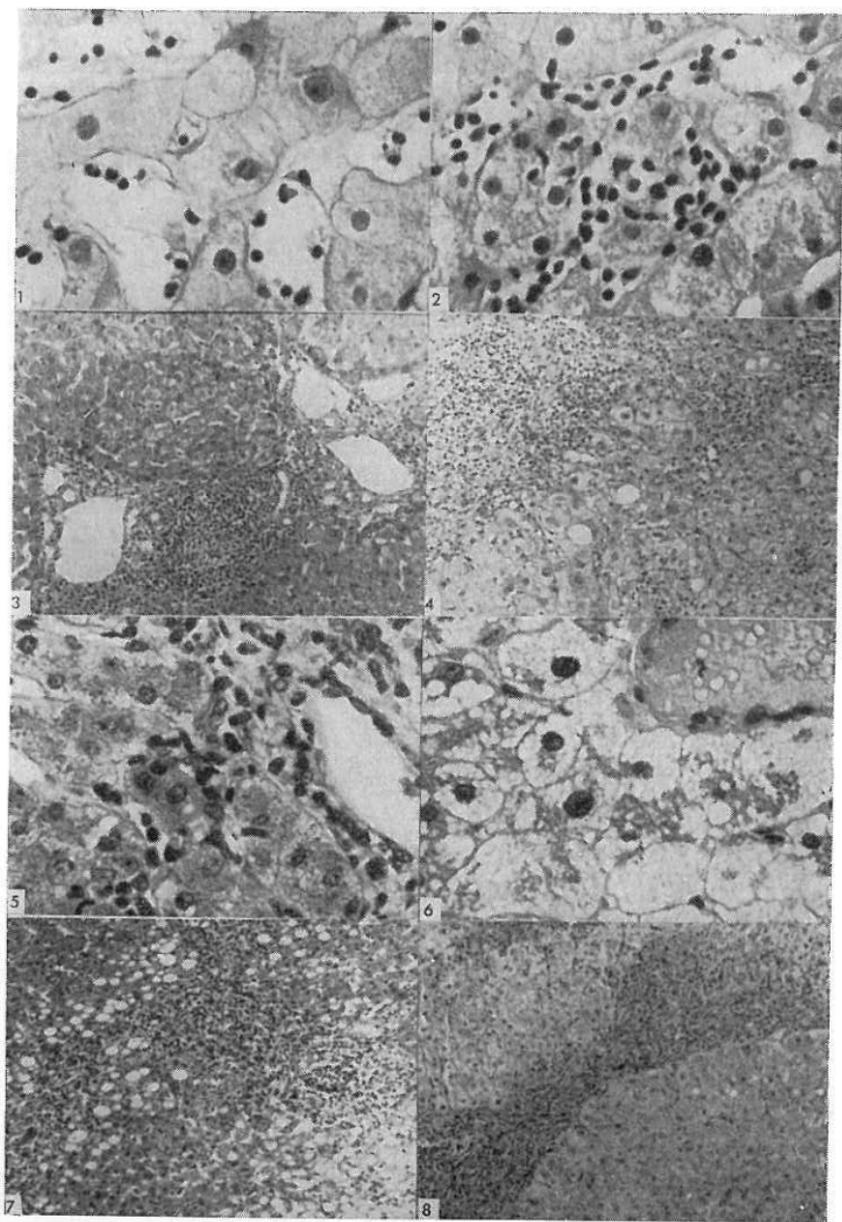
En los casos 1, 3 y 7 se tomaron dos biopsias; la segunda biopsia se obtuvo 6, 5 y 15 meses respectivamente después de la primera y en cada uno de los casos la imagen histológica fue idéntica en ambas biopsias.

La alteración más importante en los exámenes de laboratorio fue la elevación de la inmunoglobulina G por arriba de 1 800 mg.; se observó en 5 pacientes. En relación a las pruebas bioquímicas, en el cuadro 1 aparecen las cifras máximas encontradas en varias determinaciones que se efectuaron en cada paciente; como puede observarse, sólo en un caso (caso 1) la retención de la bromosulfaleína fue superior al 10 por ciento y en otro caso

(caso 7) hubo ligera elevación de la transaminasa pirúvica.

Lesiones graves o irreversibles. En dos casos se diagnosticó hepatitis crónica activa con necrosis subaguda. Una paciente (caso 9) murió por insuficiencia hepática, precipitada por la operación de un aneurisma aórtico, un mes después de haberse descubierto la enfermedad del hígado; en la autopsia se confirmó el diagnóstico de hepatitis crónica agresiva (fig. 4). El otro enfermo (caso 10) recibió transfusiones sanguíneas; la primera biopsia tomada 15 días después de las transfusiones mostró inflamación moderada en el parénquima y los espacios porta, aunada a tumefacción turbia y esteatosis centrolobulillar (fig. 5 y 6); 5 meses después la antigenemia persistía y en la segunda biopsia, practicada en esa época, se diagnosticó hepatitis crónica activa con esteatosis periportal (fig. 7); recibió tratamiento con corticosteroides y azathioprina durante 8 meses, al cabo de los cuales una nueva biopsia mostró desaparición total del proceso inflamatorio; este caso representa el único ejemplo en el que hemos observado el desarrollo de una hepatitis crónica activa a partir del momento de la infección viral, así como su curación con el tratamiento. En el último paciente de este grupo (caso 11) se diagnosticó cirrosis hepática en dos biopsias tomadas en un periodo de 12 meses (fig. 8).

En los casos 9 y 11 no fue posible determinar la forma de infección viral. La duración máxima de la antigenemia en los 3 casos con lesiones graves o irreversibles fue de 13 meses; todos mostraron aumento de la bromosulfaleína y de la inmunoglobulina G y los dos casos de hepatitis crónica activa presentaron las



Cuadro 1 Portadores asintomáticos de AgsHB

Caso	Diagnóstico	AgsHB †	BROMO	TGO	TGP	IgG
1	Inflamación focal mínima	12	16	33	63	3 680
2	Inflamación focal mínima	‡	2	29	32	1 720
3	Inflamación focal mínima	5	6	20	29	1 710
4	Inflamación focal mínima	1	2	50	13	1 350
5	Inflamación focal mínima	2	8	38	24	2 150
6	Inflamación mínima, esteatosis *	§	—	17	27	2 720
7	Inflamación mínima, esteatosis	20	10	26	120	2 400
8	Hepatitis portal *	4	8	10	13	2 980
9	Hepatitis crónica activa ¶	1	19	120	105	2 930
10	Hepatitis crónica activa *	7	32	64	128	3 170
11	Cirrosis	17	12	36	32	2 710

* Transfusión sanguínea.

† Persistencia en meses.

‡ AgsHB negativo en la segunda determinación.

¶ Falleció.

§ Una determinación de AgsHB positiva.

Valores normales: Bromosulfaleína (BROMO), 0 a 5 mg. por ciento; Transaminasa glutámico-oxaloacética (TGO), 8 a 40 U por ciento; Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), 5 a 35 U por ciento; Inmunoglobulina G (IgG), 800 a 1 800 mg. por ciento.

cifras más altas de transaminasas, que fueron de 120 y 128 U.

←

1 Hepatocitos con aspectos de "vidrio esmerilado" e infiltración de polinucleares. H.E. 400x.

2 Infiltración focal de linfocitos en parénquima. H.E. 400x.

3 Infiltración de mononucleares en un espacio porta, sin lesión de la placa limitante. H.E. 100x.

4 Intensa inflamación de linfocitos en los espacios porta y el parénquima. H.E. 100x.

5 Escasos linfocitos en un espacio porta y el parénquima vecino. H.E. 400x.

6 Hepatocitos con degeneración hidrópica y vacuolas de grasa. H.E. 400x.

7 Se observan "puentes" de infiltrado inflamatorio de tipo crónico entre los espacios porta y moderada esteatosis. H.E. 100x.

8 Nódulos de regeneración separados por una banda fibrosa que muestra acentuada proliferación de colangiolos. H.E. 100x.

LESIONES HEPÁTICAS

Discusión

Los resultados de este trabajo concuerdan con los de Bolin y col.⁹ y de Singleton y col.² en lo que se refiere a la elevada frecuencia de las lesiones hepáticas y a la diversidad de las mismas. La alta frecuencia de alteraciones en hígado observada por Bolin se debe probablemente a que más de la mitad de los sujetos estudiados eran drogadictos; en los casos del presente trabajo no se tiene una explicación para este hecho.

Algunas de las lesiones apreciadas en los 11 casos estudiados no parecen tener relación con el AgsHB. La esteatosis en el caso 6 se atribuyó a diabetes mellitus y en el caso 7 a alcoholismo. En el caso 10 la tumefacción turbia y la esteatosis aparentemente fueron una complicación de la salmonelosis que presentaba el paciente.

La inflamación focal del parénquima hepático ha sido considerada por Ricci y col.⁵ como una "hepatitis mínima asintomática". Se ha designado además con el nombre de "hepatitis reactiva no específica"³ y se ha interpretado como un cambio inespecífico que puede corresponder a una secuela de una infección viral.^{6, 8} Esta forma de inflamación ocurre con poca frecuencia en pacientes sin AgsHB y sin antecedentes de hepatitis viral; en una revisión de 50 biopsias la observamos sólo en 2 casos.

En un grupo de 19 portadores asintomáticos de AgsHB Hadziyannis y col.¹³ describieron que en 18 casos la biopsia de hígado mostró inflamación y fibrosis leves en los espacios porta, proliferación focal de células de Kupffer, necrosis de escasas células hepáticas y hepatocitos de citoplasma eosinófilo, finamente granular, con aspecto de "vidrio esmerilado"; en el examen ultramicroscópico de estos hepatocitos se observaron numerosas partículas esféricas o filamentosas de AgsHB en las cisternas del retículoendoplasmico y aumento importante del retículoendoplasmico liso. El hallazgo de hepatocitos que tienen citoplasma con apariencia de "vidrio esmerilado" representa un cambio citológico sugestivo de lesión por virus B y puede encontrarse en biopsias con cambios inflamatorios leves, con hepatitis crónica activa o con cirrosis. De los 11 casos observados en este trabajo solamente 2 mostraron ese carácter citoplásmico (fig. 1 y 4).

El desarrollo de lesiones hepáticas en pacientes con antigenemia persistente aparentemente está relacionado con la presencia de partículas Dane. Nielsen y colaboradores^{11, 12} mencionan que en los

portadores de AgsHB sin alteraciones histológicas en hígado no se encuentran partículas Dane; mientras que casi todos los pacientes con antigenemia y hepatitis crónica presentan dichas partículas.

Es importante tomar en cuenta que los portadores de AgsHB pueden presentar una enfermedad hepática crónica y grave en ausencia de datos clínicos y con pruebas de funcionamiento hepático normales o poco alteradas; el caso 11 es un ejemplo de esta situación. Lo anterior aunado al hecho de que en todos los casos de este estudio se encontraron lesiones y que en algunos de ellos fueron intensas justifica que en todo portador asintomático de AgsHB se efectúe estudio clínico, determinación de las pruebas de funcionamiento hepático y biopsia de hígado.¹⁴

REFERENCIAS

1. Banke, O.; Dybkjaer, E.; Nordenfelt, E. y Reinicke, V.: *Australia antigen and antibody in 10 000 danish blood donors*. Lancet. 1: 860, 1971.
2. 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, 1972.
3. Lebacqz, E.: *Liver disease in carriers of Au antigen*. Lancet. 2:977, 1971.
4. Reinicke, V. y Dybkjaer, E.: *Liver disease in carriers of Au antigen*. Lancet. 2:1032, 1971.
5. Ricci, G.; De Bac, C. y Garamia, F.: *Liver disease in Australia-antigen carriers*. Lancet. 1:494, 1972.
6. Iwarson, S.; Lindholm, A.; Lundin, P. y Hermodsson, S.: *Hepatitis-associated antigen and antibody in swedish blood donors. Relation to liver disease*. Vox. Sang. 22:501, 1972.
7. Woolf, I. L.; Boyes, B. E.; Dymock, I. W.; Renton, P. H. y Stratton, F.: *Asymptomatic liver disease in Australia-antigen positive blood donors*. Gut. 13:852, 1972.
8. Reinicke, V.; Dybkjaer, E.; Paulsen, H.; Banke, O.; Lyllof, K. y Nordenfelt, E.: *A study of Australia-antigen positive blood donors and their recipients, with special reference to liver histology*. New England J. Med. 286:867, 1972.
9. Bolin, T. D.; Davies, A. E. y Liddelow, G.: *Liver disease and cell mediated immunity in*

- hepatitis associated antigen (HAA) carriers.* Gut. 14:365, 1973.
10. Gerstley, B. J. S.; Custer, R. P.; Blumberg, B. S.; London, W. T.; Sutnick, A. I. y Coyne, V. Z.: *Liver biopsies in patients with and without Australia-antigen.* Arch. Path. 93: 366, 1972.
 11. Nielsen, J. O.; Nielsen, M. H. y Reinicke, V.: *Absence of Dane particles in Au-antigen carriers with a histologically normal liver.* Lancet. 2:934, 1972.
 12. Nielsen, J. O.; Nielsen, M. H. y Elling, P.: *Differential distribution of Australia-antigen-associated particles in patients with liver disease and normal carriers.* New England J. Med. 288:484, 1973.
 13. Hadziyannis, S.; Gerber, M. A.; Vissoulis, C. y Popper, H.: *Cytoplasmic hepatitis B antigen in "ground-glass" hepatocytes of carriers.* Arch. Path. 96:327, 1973.
 14. Editorial: *What shall we do with the HBsAg carrier?* British Med. J. 2:427, 1974.

ETIOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS

Koch en sus numerosas observaciones encontró que el contenido de las cavernas era generalmente muy poco rico en microbios y cita como caso de infección secundaria, una tuberculosis miliar en la que acompañaba al bacilus, un micrococus que infiltraba todos los órganos.

Para la Escuela Italiana, el conjunto de síntomas del período ulceroso y especialmente la fiebre éctica, dependerían más bien de la presencia de los estafilococus y estreptococus de la supuración, que del bacilus de la tuberculosis; es decir considera este estado como una infección purulenta ó una septicemia crónica (septicemia cóctica).

Barber en su comunicación al Congreso de la Tuberculosis expone, que en el mayor número de casos de tuberculosis, la muerte es debida a los microbios que se asocian al bacilus de la tuberculosis y piensa que esto último facilita la diseminación de los microbios piógenos y que éstos a la vez preparan el terreno para la propagación del bacilus de la tuberculosis.

No voy de acuerdo con esa manera de ver las cosas, fundado en las experiencias y observaciones que paso a referir y á apreciar.

Por tanto me parece que se puede concluir: que el tipo clínico de la tuberculosis es producido por el bacilus de Koch, sin que se tenga que invocar la infección estrepto-estafilo ó neumocócica, que tienen su acción y su importancia pero sólo como complicaciones. Esto hace a mi juicio afirmar más la unidad de la tuberculosis. (Gaviño, Angel. GAC. MÉD. MÉX. Vol. 32, p. 303, 1895.)