

# CASOS CLINICOS

## Anti-HBc aislado como marcador de hepatopatía crónica por VHB en pacientes urémicos en hemodiálisis

A. LOZANO DIAZ, J. VILCHES TROYA, L. MARTIN HERRERA, L. PEÑA GONZALEZ y E. ZAMORA MADARIA.

Departamento de Medicina Interna (2.ª Cátedra). Hospital Provincial y Universitario «Moreno de Mora». Cádiz.

### RESUMEN

Se describe la evolución de la histología hepática en 3 pacientes urémicos incluidos en hemodiálisis, que tras padecer hepatitis B quedaron con anti-HBc como único marcador detectable tras la eliminación del AgHBs, del que 2 pacientes fueron portadores crónicos previamente. La evolución enzimática fue anormal y ante la alteración del test de retención de BSP se les practicó laparoscopia y biopsia hepática a los 72, 17 y 15 meses, respectivamente, de la fase aguda. La biopsia hepática demostró en los 3 casos la existencia de hepatitis crónica activa, con cirrosis e hipertensión portal en el paciente con mayor período de evolución.

Nuestras observaciones apoyan la existencia de portadores de bajo nivel con anti-HBc aislado, así como el frecuente desarrollo de hepatopatía crónica de mal pronóstico en los pacientes en hemodiálisis en relación con alteraciones inmunológicas propias de la uremia. Se discute el potencial agravamiento de la lesión hepática ante la inmunosupresión que acarrea el trasplante renal.

**Palabras clave:** Hemodiálisis. Hepatitis crónica. Anti-HBc.

### ISOLATED ANTI HBc AS A MARKER OF HBV RELATED CHRONIC LIVER DISEASE IN UREMIC PATIENTS ON HAEMODIALYSIS

### SUMMARY

The authors describe three uremic patients on hemodialysis who showed anti-HBc as the only serological marker after hepatitis B virus infection and HBsAg elimination (after prolonged carriage in two cases). Enzymatic tests and BSP retention were abnormal at 72, 17 and 15 months, respectively, after the acute phase; at this time liver biopsy was performed: chronic active hepatitis was present in all patients, with cirrhosis in the patient with the longest course. Our data support the existence of «minimal level» carriers of hepatitis B virus with anti-HBc as the only serological marker. Our findings also suggest a high frequency of the worst prognostic forms of chronic liver injury in patients on haemodialysis, with altered immune responses related to uremic stage. Possible acceleration of liver damage after post transplant immunosuppression is discussed.

**Key words:** Hemodialysis. Chronic hepatitis. Anti-HBc.

### INTRODUCCION

El anticuerpo frente al «core» del virus de la hepatitis B (VHB) se ha revelado como el marcador más fidedigno de

su infección presente o pasada y su determinación puede poner de manifiesto la etiología de hepatopatías crónicas AgHBs en ese momento, con antecedentes poco relevantes. Parece admitido que una proporción importante de pacientes con anti-HBc aislado se corresponden con el carácter de portadores de bajo nivel, aunque su infectividad permanece en discusión. Nosotros hemos estudiado la evolución histopatológica de 3 pacientes incluidos en HD que padecieron HVB y desarrollaron anti-HBc ais-

Recibido: 7 de diciembre de 1983.  
En forma definitiva: 2 de febrero de 1984.  
Aceptado: 9 de febrero de 1984.  
Correspondencia: Dr. Antonio Lozano Díaz.  
Medina Sidonia, 9, 8.º B.  
Cádiz-12.

lado, circunstancia que puede tener implicaciones importantes en enfermos urémicos.

### CASOS CLINICOS

**Caso 1.**—Mujer de 42 años incluida en HD por insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis crónica, que padeció HVB a los 8 meses del inicio de la HD; permaneció portadora de AgHBs durante 24 meses tras los que sólo se mantuvo el anti-HBc detectable por RIA.

Las enzimas hepáticas han presentado elevaciones intermitentes hasta hace 24 meses, manteniéndose desde entonces en el límite alto de la normalidad. Actualmente los niveles de TGO, TGP, bilirrubina, actividad protrombínica y gammaglobulinas son normales, aunque la retención de BSP a los 45 minutos fue del 10 %. A los 72 meses de la fase aguda se realizó laparoscopia, cuyo juicio endoscópico, de acuerdo a criterios preestablecidos<sup>1</sup>, fue de cirrosis hepática de nódulo variable con hipertensión portal incipiente. La biopsia hepática confirmó la existencia de cirrosis injertada sobre lesiones de hepatitis crónica activa (HCA) (Fig. 1).

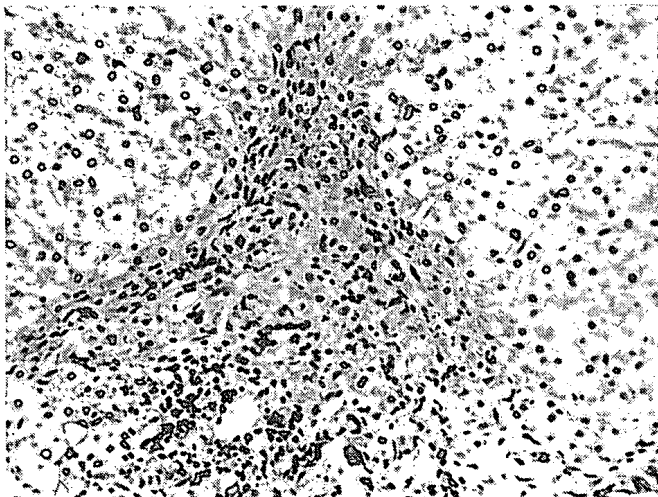


Fig. 1.—Hepatitis crónica activa y cirrosis: necrosis de la limitante hepatocitaria y septos conjuntivos separando dos nódulos hepáticos (X 250 HE).

**Caso 2.**—Mujer de 35 años incluida en HD por fracaso renal crónico secundario a glomerulonefritis crónica, que sufrió HVB a los 17 meses de HD, quedando portadora de AgHBs y AgHBe durante 13 meses, tras los cuales sólo el anti-HBc permaneció detectable. Las enzimas hepáticas han permanecido elevadas hasta la actualidad. A los 17 meses de la fase aguda la TGP era de 300 U/l., la bilirrubina directa de 2 mg. %, gammaglobulinas de 2,73 gr. %, retención de BSP del 25 % a los 45 minutos y una actividad protrombínica normal. En ese momento se practicó una laparoscopia que mostró la existencia de una hepatopatía crónica difusa; la biopsia hepática demostró HCA con puentes de necrosis (Fig. 2).

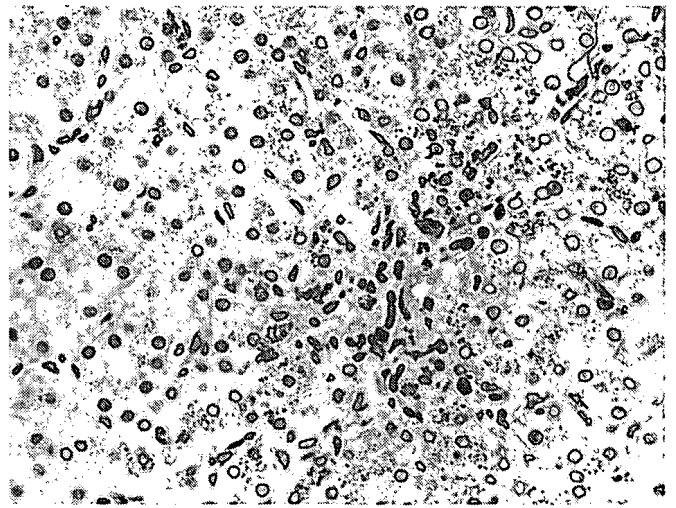


Fig. 2.—Hepatitis crónica activa: necrosis e infiltrado inflamatorio mononuclear entre los cordones de Remak (X 300 HE).

**Caso 3.**—Mujer de 40 años incluida en HD por insuficiencia renal crónica secundaria a nefritis intersticial crónica que padeció HVB en el quinto mes de HD, negatizando el Ag-HBs a los 2 meses con persistencia de anti-HBc aislado y presentando una evolución con discretas elevaciones enzimáticas. Actualmente mantiene TGP de 150 U/l., colemia y protrombina normales, gammaglobulinas de 2,92 gr. % y 11 % de retención de BSP a los 45 minutos. Una laparoscopia practicada a los 15 meses de la fase aguda mostró imágenes de hepatopatía crónica difusa sin rasgos definitorios, en tanto que la biopsia hepática revelaba lesiones de HCA con puentes de necrosis (Fig. 3).

No existieron antecedentes de exposición a agentes o drogas potencialmente hepatotóxicos, salvo en el caso 1 que requirió, durante varias semanas, tratamiento con alfa-metildopa antes de padecer la HVB y que no tuvo repercusión en las enzimas hepáticas ni se acompañó de otras manifestaciones de hipersensibilidad al fármaco.

El estudio serológico de nuestros pacientes en HD abarca AgHBs, AgHBe, anti-HBe, anti-HBs y anti-HBc

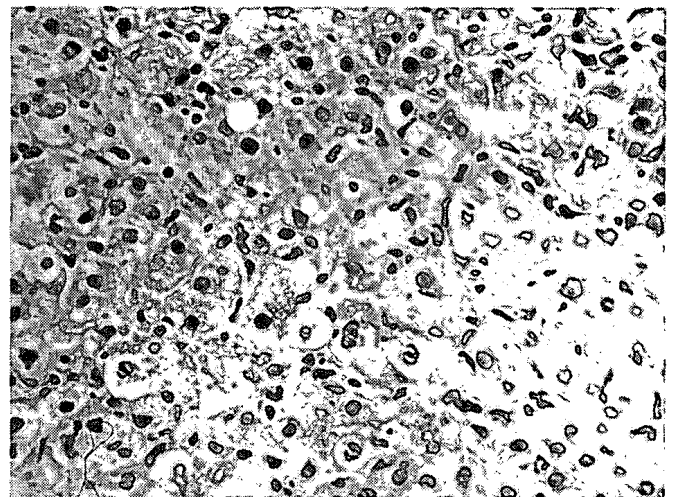


Fig. 3.—Hepatitis crónica activa: Roseta pseudoglandular integrada por varios hepatocitos; necrosis parcelar e infiltración inflamatoria (X 300 HE).

mediante radioinmunoanálisis (Abbott Lab.) con una periodicidad anual, tras la fase aguda (control mensual) para los pacientes que no producen anti-HBs tras la HVB.

Las biopsias, tras fijación en formol neutro y ser sometidas a las tinciones habituales, se interpretaron de acuerdo a los criterios de DE GROOTE<sup>2</sup>, MAC SWEEN<sup>3</sup> y SCHEUER<sup>4,5</sup>. No se observaron fenómenos de degeneración grasa, depósitos de hialina de Mallory o material refráctil, granulomas ni células gigantes multinucleadas.

## DISCUSION

Desde la descripción por ALMEIDA y cols.<sup>6</sup> del sistema HBc, ligado al VHB, la significación del anticuerpo frente al «core» del virus de la hepatitis B ha cobrado una importancia progresiva a medida que las técnicas de detección aumentaron su sensibilidad, posibilitando el diagnóstico etiológico en muchos casos seronegativos para el AgHBs. Puede ser el único marcador presente, tras la desaparición del AgHBs, en la fase aguda (efecto ventana) y antes de la aparición de anti-HBs a niveles detectables. En el caso, frecuente en pacientes urémicos, de quedar portador de AgHBs es acompañado de anti-HBc como índice de replicación del «core»<sup>7</sup>. Se ha desarrollado un interés creciente sobre la presencia de anti-HBc aislado, tras la eliminación del AgHBs en suero, discutiéndose la capacidad infectante del suero de estos pacientes<sup>8,9</sup> en los que pueden detectarse partículas de Dane circulantes<sup>10,11</sup>; ha sido confirmada la presencia de antígenos virales en los hepatocitos de pacientes con anti-HBc aislado<sup>12</sup> y la positividad del anti-HBc aparece con frecuencia en hepatopatías crónicas con o sin antecedentes manifiestos de HVB previa<sup>13</sup> de pacientes no urémicos y que se correspondería con la clase IgM del anticuerpo<sup>14</sup>. Tres de nuestros pacientes en HD con marcadores del VHB desarrollaron anti-HBc sin anti-HBs tras la desaparición del AgHBs del que fueron portadores crónicos en dos de los casos; todos siguieron un curso bioquímico anómalo tras la fase aguda, evolucionando a formas histopatológicas de mal pronóstico y desarrollando, la paciente de más larga evolución, cirrosis sobre HCA. Estos resultados apoyan la existencia de portadores de bajo nivel de replicación y afirman el mal pronóstico histológico que implica la persistencia de anti-HBc aislado en pacientes urémicos, en función de su alteración en la capacidad de inmunorrespuesta celular<sup>15</sup> global y de la específica ante el VHB<sup>16</sup>. La afectación hepática no es un hecho infrecuente tras el trasplante renal<sup>17</sup> y existen comunicaciones acerca de la repercusión de la inmunosupresión en cuanto a la reactivación de la replicación del VHB en el postrasplante<sup>18</sup>, así como de la posible influencia de uno u otro marcador del VHB sobre la supervivencia del injerto<sup>19-22</sup> como reflejo de la capacidad inmunológica del paciente<sup>23</sup>; aunque ninguno de nuestros casos ha recibido, todavía, un trasplante, parece probable que la inmunosupresión suponga un riesgo

elevado de agravamiento de la HCA con eventual progresión a la insuficiencia hepática<sup>22</sup> como se ha demostrado en pacientes con HCA por VHB no urémicos. Parece por tanto preciso un estrecho seguimiento de aquellos pacientes en HD con anti-HBc aislado, estudiando la histología hepática aún en ausencia de grandes alteraciones bioquímicas, por biopsia bajo control visual, técnica que se ha mostrado inocua en este y otros estudios de nuestro protocolo de seguimiento de la HVB en HD.

## BIBLIOGRAFIA

- SOLIS HERRUZO, J.: «Atlas de diagnóstico diferencial laparoscópico». Editorial Paz Montalvo, 21-22. Madrid, 1975.
- DE GROOTE, J.; DESMETN, VC.; GEDICK, P.; KORB, G.; POPPER, H.; POULSEN, H.; SCHEUER, P.; SCHMID, M.; THALER, H.; VEHLINGER, E., y WEPLER, W.: «A classification of chronic hepatitis». *Lancet*, I: 626-628, 1968.
- MAC SWEEN, R.: «Anatomía patológica de la hepatitis vírica y sus secuelas». Hepatitis vírica. S. Sherlock. *Clin. Gastroent.*, 7/5, 23-45. Salvat Ed. Barcelona, 1980.
- SCHEUER, P.: «Chronic hepatitis». Pathology of the liver. Mac Sween, R.; Anthony, P.; Scheuer, P. Churchill-Livingstone Ed., 248-257. Edinburght, 1979.
- SCHEUER, P.: «Cirrhosis». Pathology of the liver. MacSween, R.; Anthony, P., Scheuer, P. Churchill-Livingstone Ed., 258-271. Edinburgh, 1979.
- ALMEIDA, J.; RUBINSTEIN, D., y STOT, E.: «New antigen antibody system in Australia-antigenpositive hepatitis». *Lancet*, II: 1225-1227, 1971.
- HOOFNAGLE, J.; GERETY, R.; LOUISA, Ph.; NI, M., y BARKER, L.: «Antibody to hepatitis B core antigen: a sensitive indicator of hepatitis B core replication». *N. Engl. J. Med.*, 290: 1336-1340, 1974.
- HOOFNAGLE, J.; SEEF, L.; BATES, Z.; ZIMMERMAN, H. AND VETERANS ADM. CORP. HEPATITIS STUDY GROUP.: «Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen». *N. Engl. J. Med.*, 298: 1379-1385, 1978.
- LANDER, J.; GITNICK, G.; GELE, L., y AACH, R.: «Anticore antibody screening of transfused blood». *Vox. Sang.*, 34: 77-80, 1978.
- BIANCHI, L., y GUDAT, F.: «Hepatitis B: immunopathology of the different forms». *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 107: 929-935, 1977.
- KRUGMAN, S.; HOFFNAGLE, J.; GERETY, R., y KAPLAN, P., y GERIN, J.: «Viral hepatitis type B: DNA polymerase activity and antibody to hepatitis B core antigen». *N. Engl. J. Med.*, 290: 1331-1335, 1974.
- KOJIMA, M.; UDO, K., y TAKAHASHI, Y.: «Correlation between titer of antibody to hepatitis B core antigen and presence of viral antigens in the liver». *Gastroenterology*, 73: 664-667, 1977.
- SANCHEZ TAPIAS, J.; CABALLERIA, J.; BRUGUERA, M.; BALLESTA, M.; GUAL, M., y RODES, J.: «Marcadores serológicos de la infección por virus de la hepatitis B en las hepatopatías crónicas HBsAg negativo». *Gastroent. Hepatol.*, 3: 111-117, 1980.
- NIERMEIJER, P.; GIPS, C.; HEIZENGA, J., y RINGERS, J.; VERKERK, S.; HOOTHOFF, J.; HOOVEN, B.; SNIJDER, J., y NIELSEN, J.: «IgM-antiHBc as a marker of persistent and IgG-anti-HBc as a marker of post hepatitis B infection. A longitudinal study over 5 years». *Acta Hepato-Gastroenterol.*, 25: 350-354, 1978.
- BOULTON JONES, J.; VICK, R.; CAMERON, J., y BLACK, P.: «Immune responses in uremia». *Clin. Nephrol.*, 1: 6-11, 1973.
- GIUSTINO, V.; DUDLEY, F., y SHERLOCK, S.: «Thymus-dependent lymphocyte function in patients with hepatitis-associated antigen». *Lancet*, 2: 850-853, 1972.
- WARE, A.; LUBY, J., y HOLLINGER, B.: «Etiology of liver disease in renal transplant patients». *Ann. Intern. Med.*, 91: 364-371, 1979.
- NAGINGTON, J.; COSSART, Y., y COHEN, B.: «Reactivation of hepatitis B after transplantation operations». *Lancet*, 1: 558-560, 1977.
- LONDON, W.; DREWN, J.; BLUMBERG, B.; GROSSMAN, R., y LYONS, P.: «An association between graft survival and host response to hepatitis B infection among patients with kidney transplantation». *N. Engl. J. Med.*, 296: 241-244, 1977.
- SHONS, A.; SIMMONS, R.; KJELLSTRAND, C., y NAJARIAN, J.: «Hepatitis and renal transplants». *N. Engl. J. Med.*, 296: 1169-1170, 1977.
- VINCENTI, F.; DENES, A.; BERQUIST, R., y ARNOLD, D. W.: «Role of anti-HBs in renal transplantation». *Dial. Transpl.*, 7: 233-236, 1978.
- JOST, R.; RUSSI, E.; GROB, P., y BINSWANGER, U.: «Hepatitis B virus infektion und hepatopathie wachnierttransplantation». *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 109: 1748-1756, 1979.
- HILLIS, W.; HILLIS, A., y WALKER, W.: «Hepatitis surface antigenemia in renal transplant recipients. Increased mortality risk». *J. A. M. A.*, 242: 329-332, 1979.