

"ANTI-CORE" COMO INDICAÇÃO DE INFECÇÃO PELO VÍRUS B DA HEPATITE

Euzenir Nunes SARNO (1), Fernando Guerra ALVARIZ (2), Dirce Bonfim da SILVA (3),
Frederico RUZANY (4) e João Luiz PEREIRA (5)

R E S U M O

Vinte e oito pacientes portadores de hepatite aguda e crônica e hemodializados crônicos foram estudados quanto à presença de "anti-core" circulante por técnica indireta de fluorescência. Treze casos foram positivos. Seis deles não apresentavam HBsAg no soro na ocasião do estudo. Encontrou-se alta frequência de anticorpo "anti-core" na hepatite crônica e hemodializados, não relacionada à presença de HBsAg. Acredita-se ser necessária a pesquisa de ambos os sistemas antigênicos para afastar infecção pelo vírus B da hepatite.

I N T R O D U Ç Ã O

A partir dos trabalhos de ALMEIDA & col.^{1,2} dois sistemas antigênicos têm sido identificados na hepatite a vírus B. Aqueles Autores verificaram que soro de paciente pós-hepatite reagia com componente interno da partícula Dane, porém não com o externo, demonstrando-se assim a existência de um anticorpo circulante capaz de aglutinar aquelas partículas, achados estes confirmados por outros Autores^{3,10}. Utilizando-se técnica de imunofluorescência, vários Autores têm identificado HBcAg no núcleo de hepatócitos não só em portadores de hepatite aguda e crônica^{6,8,12} como em pacientes em estado de alteração imunológica¹⁴ e portadores são¹⁰. Entretanto, permanece incerta a relação entre os componentes antigênicos da hepatite B com os diferentes tipos clínicos e histológicos da hepatite. GUDAT & col.⁸ recentemente tentaram correlacionar as formas graves e evolutivas da hepatite a vírus com presença equivalente tanto do HBsAg como HBcAg no te-

cido hepático, enquanto que grande quantidade de HBcAg ou HBsAg isolados seria encontrada no estado de imunossupressão sem dano substancial do parênquima hepático. Segundo GERBER & col.⁶, a presença de HBcAg poderá ser uma indicação de replicação viral. HOOFNAGLE & col.¹⁰ sugerem que os portadores crônicos de HBsAg que apresentam alto título de "anti-core" também indicariam uma provável replicação viral ocorrendo no tecido hepático. Já que o "anti-core" é encontrado durante a fase aguda e crônica da hepatite a vírus B (HVB), sua identificação tem sido considerada o mais sensível indicador de infecção por este vírus¹¹.

No sentido de verificar a incidência de "anti-core", investigamos a presença desse anticorpo no soro de vinte e oito pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Soros de 28 pacientes foram estudados com relação a anticorpos circulantes anti-antígenos "core" da hepatite B (HBcAc). Treze

- (1) Titular de Patologia Geral e Fisiopatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Brasil
- (2) Chefe do Serviço de Clínica Médica do Hospital de Bonsucesso, Brasil
- (3) Nefrologista do Hospital de Clínicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Brasil
- (4) Gastroenterologista do Hospital de Clínicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro
- (5) Gastroenterologista do Hospital de Bonsucesso, Rio de Janeiro, Brasil

portadores de hepatite crônica diagnosticados clínica e histologicamente^{4,9}, sete de hepatite aguda e oito de insuficiência renal crônica, submetidos a múltiplas hemodiálises. Dos treze casos com hepatite crônica, sete eram portadores de hepatite crônica agressiva, sendo que dois tinham cirrose associada, e seis de hepatite persistente, sendo que três foram inicialmente diagnosticados como hepatite agressiva e submetidos a tratamento com imunossuppressores. HBsAg foi demonstrado em 14 pacientes, sendo sete com hepatite crônica (Tabela I). Dois casos negativos durante o estudo foram positivos no passado.

TABELA I
Total de casos estudados

Diagnóstico	Nº de casos	HBsAg no soro
HCA	7	4
HCP	6	3
HAV	7	4
IRC	8	3
TOTAL	28	14

HCA — hepatite crônica agressiva. HCP — hepatite crônica persistente. HAV — hepatite aguda viral. IRC — insuficiência renal crônica.

A pesquisa de HBcAc foi realizada por técnica indireta de fluorescência, utilizando-se como substrato fígado humano com muitas partículas "core" intranucleares (gentilmente cedido por Dr. Gerber, do Hospital Mount Sinai de New York). Fator antinuclear foi pesquisado por técnica indireta de fluorescência, utilizando-se como substrato fígado de rato Wistar.

TABELA II

Distribuição de HBcAc e HBsAg no soro de pacientes com hepatite aguda e crônica e pacientes com IRC submetidos a hemodiálises

Diagnóstico	Nº de casos	HBsAg +	HBsAg +	HBsAg -	HBsAg -
		HBcAc +	HBcAc -	HBcAc +	HBcAc -
HCA	7	3	2	1	1
HCP	6	1	1	2	2
HAV	7	1	3	1	2
IRC	8	2	1	2	3
TOTAL	28	7	7	6	8

RESULTADOS

Os casos positivos demonstravam pequenos grânulos fluorescentes nos núcleos dos hepatócitos (Fig. 1). "Anti-core" esteve presente em treze pacientes sendo sete com hepatite crônica (quatro com hepatite crônica agressiva e três com hepatite crônica persistente), dois pacientes com hepatite viral aguda e quatro pacientes com insuficiência renal crônica. Destes treze positivos, sete demonstravam HBsAg no soro (Tabela II).



Fig. 1 — Células hepáticas mostrando «anti-core» nos núcleos. 600 X.

O fator antinuclear (FAN) foi negativo em todos os casos utilizando-se diluição de 1:20, enquanto três foram positivos quando utilizamos diluição de 1:4.

DISCUSSÃO

Segundo a análise dos resultados podemos dispor os pacientes em quatro grupos: primeiro os que apresentavam HBsAg e HbcAc positivos; segundo os que apresentavam somente HBsAg positivo; terceiro os que apresentavam somente HbcAc, e finalmente os que eram negativos para ambos. Embora não possamos fazer análise estatística dos resultados, tendo em vista o número reduzido de casos, acreditamos haver maior freqüência de HbcAc nas formas crônicas da hepatite (53,8%) do que nas formas agudas (28,5%). Isto poderia estar relacionado com a persistência do vírus nas formas crônicas, mantendo estímulo antigênico pela continuada replicação viral, sem entretanto ter significado importante na imunidade ou neutralização do vírus. Corroborando com esta hipótese tem sido descrito na literatura, e nós podemos comprovar em nosso estudo, uma incidência também elevada em hemodializados crônicos¹⁰. Nestes, o estado urêmico poderia ser responsável pela ineficaz resposta imune para eliminação do antígeno¹⁵, ou mesmo uma condição de tolerância relativa à grande quantidade do mesmo. A transmissão da hepatite a vírus por portadores de HbcAc por meio de imunocomplexos circulantes (HBcAgXHbcAc) ainda não foi comprovada, embora estes imunocomplexos tenham sido já demonstrados em núcleos de hepatócitos⁷. O fato de termos encontrado HbcAc em seis pacientes sem HBsAg no soro e que por isto haviam sido excluídos de infecção por vírus B, vem demonstrar uma independência dos dois sistemas antigênicos descritos nesta condição patológica. Os anticorpos anti-antígeno "core" sucedem-se ao aparecimento de anti-HBsAg de um a três meses permanecendo, porém, mais tempo em circulação, o que poderia explicar a sua presença nos casos de hepatite crônica sem HBsAg, como ocorreu com dois dos nossos pacientes que negatvaram o HBsAg durante o curso da doença.

A pesquisa simultânea de FAN em nossos pacientes adveio da necessidade de afastarmos a possibilidade de que estivessem presentes auto-anticorpos antinucleoproteínas que influíssem sobre os nossos resultados. A incidência do fator antinuclear tem sido variável, segundo certos Autores^{5,13,16}. Quando utilizamos diluição considerada diagnóstica (1:20),

todos foram negativos. Quando, entretanto, utilizamos o soro dos pacientes diluído de 1:4, o mesmo que utilizamos para pesquisa de anti-"core", encontramos três casos positivos sendo que só um deles tinha, concomitantemente, HbcAc. Os padrões de fluorescência apresentados eram, entretanto, bem distintos, afastando assim qualquer interferência em nossas observações.

A presença de HbcAc, mesmo em pacientes sem HBsAg no soro, indica a necessidade de pesquisa de ambos os sistemas antigênicos nos pacientes com hepatite a fim de elucidar a etiologia.

S U M M A R Y

Antibodies to hepatitis core antigen as a sensitive indicator of infection by hepatitis B virus

Twenty eight patients with acute and chronic hepatitis and patients on chronic hemodialysis were studied as to the presence of circulating anti-core antibodies, by indirect immunofluorescence. Thirteen cases were positive. We found a high frequency of HbcAb in chronic hepatitis and chronic hemodialysis unrelated to the presence of HBsAg. We believe that in order to evaluate hepatitis B virus infection, both antigenic systems must be investigated.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, J. D.; RUBENSTEIN, D. & STOTT, E. J. — New antigen antibody system in Australia antigen-positive hepatitis. *Lancet* 2: 1225-1227, 1971.
2. ALMEIDA, J. D. — Individual morphological variations seen in Australia antigen positive sera. *Postg. Med. J.* 47: 484-487, 1971.
3. COYHE, V. E.; MILLMAN, I.; CERDA J.; GERS-TLEY, B. J. S.; LONDON, T.; SUTNICK, A. & BLUMBERG, B. S. — The localization of Australia antigen by immunofluorescence. *J. Exp. Med.* 131: 307-315, 1970.
4. DESMET, V. — Chronic hepatitis (including primary biliary cirrhosis). In *The liver*. Ed. by GALL E. A. & MOSTOFI, F. K. Baltimore, Williams & Wilkins Company, 1973, pp. 286-341.
5. DONIACH, D. & WALKER, J. G. — A unified concept of auto-immune hepatitis. *Lancet* 1: 813-814, 1969.

6. GERBER, M. A.; SHAFFNER, F. & PARONETTO, F. — Immunoelectron microscopy of hepatitis B antigen in liver. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 140: 1334-1339, 1972.
7. GERBER, M. A.; SARNO, E. N. & VERNACE, S. J. — Complement bonding immune complexes in hepatocyte nuclei of patients with hepatitis B antigen positive chronic active hepatitis. *New Engl. J. Med.* 294: 922-925, 1976.
8. GUDAT, F.; BIANCHI, L.; SONNABEND, W.; THIEL, G.; AENISHAENSLIN, W. & STALDER, G. — Pattern of core and surface expression in liver tissues reflects state of specific immune response in hepatitis B. *Lab. Invest.* 32: 1-9, 1975.
9. HADZYANNIS, S. J. — Chronic viral hepatitis. In: *CLINIC IN GASTROENTEROLOGY*. Ed. NIELS TYGSTRUP, ch. 10. Philadelphia, W. B. Saunders Company Ltd., 1974, pp. 391-408.
10. HOOFNAGLE, J. H.; GERETY, R. J. & BARKER, L. F. — Antibody to hepatitis-B — virus core in man. *Lancet* 20: 869-873, 1973.
11. HOOFNAGLE, J. H.; GERETY, R. J.; NI, L. Y. & BARKER, L. F. — Antibody to hepatitis core antigen. A sensitive indicator of hepatitis B virus replication. *New Engl. J. Med.* 290: 1336-1340, 1974.
12. HUANG, S. N. — Hepatitis-associated antigen hepatitis an electron microscopy study of virus-like particule in liver cells. *Amer. J. Path.* 64: 483-491, 1972.
13. LINDENBERG, J. & SWARSON, S. — Trigger factors and HL-A antigens in chronic active hepatitis. *Hepatitis Scientific Memoranda* — 947, Sept. 1975.
14. NOWOSLAWSKI, A.; BRZOSKO, W. J.; MADALINSKI, K. & KRAWCZYNSKI, K. — Cellular localization of Australia antigen in the liver of patients with lymphoproliferative disorders. *Lancet* 1: 494-498, 1970.
15. SLAVIN, R. G. & FITCH, C. D. — Inhibition of lymphocyte transformation by guanidosuccinic acid, a surplus metabolite in uremia. *Experientia* 27: 1340-1342, 1971.
16. WALKER, J. G. & DONIACH, D. — Occurrence and distribution of tissue antibodies in liver disease. In *Immunology of the liver. Proceedings of an International Meeting held at King's College Hospital Medical School on 6th and 7th July, 1970*. Ed. SMITH M. & WILLIAMS R. HEINEMANN. New York, Medical Books Limited, 1971, pp. 55-66.

Recebido para publicação em 25/5/1976.