

EPIDEMIOLOGIA DE L'HEPATITIS B A CATALUNYA *

pels doctors

**MIQUEL BRUGUERA i CORTADA, DOROTEO ACERO FERNÁNDEZ,
JOAN CABALLERIA i ROVIRA i JOAN RODÉS i TEIXIDOR**

Unitat d'Hepatologia de l'Hospital Clínic i Provincial.
Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona.

* Premi Doctor Juli Altabàs, 1976.

ELS VIRUS DE L'HEPATITIS

L'hepatitis és una malaltia coneguda de fa molt temps. Sembla que la primera referència al seu caràcter contagios prové del segle vuitè després de Crist, quan en una carta a sant Bonifaci, arquebisbe de Magúncia, el papa Zacaries li recomana que els malalts d'icterícia estiguin separats per tal d'evitar el contagi dels altres ²¹. La literatura mèdica antiga conté nombrosos exemples d'epidèmies d'icterícia, que retrospectivament podem interpretar com hepatitis, bé que ens pot quedar el dubte que es tractés d'altres malalties epidèmiques que també fan curs amb icterícia, com és ara la febre groga i la leptospirosi. Aquest caràcter epidèmic és particularment exemplificat durant les guerres del segle passat i de l'actual. La icterícia fou un flagell amb mortalitat elevada per a l'exèrcit de Napoleó a Egipte. Durant la guerra civil nord-americana (1861-1865) va haver-hi 71.691 casos d'icterícia en l'exèrcit del sud. Durant la guerra franco-prussiana, l'any 1870, es produïren tants casos d'icterícia entre les tropes i els civils durant el setge de París, que els francesos anomenaven l'hepatitis *jaunisse des camps*, i els alemanys, *Soldatengelbsucht*. També sorgiren epidèmies enormes en la guerra russo-japonesa de 1904-1905 i durant la Primera Guerra Mundial ²². Durant la Segona Guerra Mundial, els casos d'hepatitis foren també nombrosíssims, però en aquesta ocasió hom va dedicar una gran atenció a l'estudi d'aquesta malaltia i fou aconseguit un espectacular progrés en el seu coneixement. Els estudis duts a terme en voluntaris durant poc temps després de la Segona Guerra Mundial van permetre d'establir la naturalesa vírica de l'hepatitis i la seva divisió en dues formes, A i B, en relació amb els dos diferents virus responsables ^{26, 28}. La identificació d'aquestes dues formes, hepatitis A o hepatitis infecciosa, i hepatitis B o hepatitis sèrica, es va basar únicament en arguments de tipus epidemiològic, ja que en aquesta malaltia no s'havien desenvolupat estudis virològics que permetessin la identificació dels agents causals, ni llur cultiu en teixits, o llur inoculació en animals de laboratori. Tot el progrés es va aconseguir mitjançant experiències de transmissió a voluntaris i analitzant curosament els casos d'establiment espontani. Els descobriments dels últims anys han fet canviar notablement el camp de l'hepatitis i han modificat molts conceptes en hepatolo-

gia. Aquests avanços són d'una gran importància pel fet que, mentre no es disposi de mitjans actius contra aquests virus, l'únic mètode de frenar o reduir la difusió de la malaltia és l'aplicació de mesures rigoroses de caràcter higiènic. Avui dia l'hepatitis continua essent una causa molt freqüent de malaltia, i una malaltia de gran repercussió social, puix que implica un elevat absentisme laboral. Cada malalt adult deixa de treballar una mitjana de 7 setmanes. El millor coneixement de l'epidemiologia de la malaltia ens permetrà d'esbrinar quins són els punts on és més fàcil d'interrompre la transmissió del virus i consegüentment de reduir-ne la difusió.

EL VIRUS DE L'HEPATITIS

La identificació d'una reacció serològica que permeté de reconèixer els sèrums que contenien el virus de l'hepatitis B fou fruit de l'atzar, com molts altres descobriments en Medicina. Fou la troballa d'un genetista americà, Baruch S. BLUMBERG, el qual, estudiant l'aparició d'anticossos contra les lipoproteïnes de la sang en els individus politransfesos, va comprovar que un hemofilic duia en la sang un anticòs contra un antigen no identificat contingut a la sang d'un aborigen australià⁸. Aquest antigen fou l'anomenat antigen Austràlia. Emprant la tècnica d'immunodifusió d'Ouchterlony cercà la presència de l'esmentat antigen en el sèrum de malalts i d'individus sans americans. Sorprenentment, la incidència de l'antigen entre els americans sans era molt baixa, menys del 0,1 per cent, i era més alta entre els malalts, particularment entre els leucèmics i els nens amb mongolisme⁹. Aquesta troballa no coincidia amb els resultats obtinguts amb sèrums procedents d'altres àrees geogràfiques, ja que entre els individus sans dels països tropicals la incidència de l'antigen era molt més alta¹³. Posteriorment, als Estats Units hom trobà que en els nens amb mongolisme hi havia marcades diferències entre els nens que estaven hospitalitzats en sanatoris i els nens que vivien a casa seva. Aquests darrers mostraven una incidència de l'antigen semblant a la dels individus sans, mentre que en els primers era molt superior³³. Inicialment Blumberg i la gent del seu equip havien pensat que havien trobat un antigen lligat d'alguna manera amb la leucèmia, tant perquè es trobava en aquesta malaltia com perquè es trobava en els mongòlics, dels quals ja era sabuda la propensió a patir de leucèmia⁴. Aquesta hipòtesi s'ensorrà quan en un nen mongòlic que no tenia l'antigen, aquest aparegué coincidint amb una hepatitis aguda. La recerca de l'antigen en les hepatitis permeté de comprovar que era present en quasi la meitat dels malalts i que desapareixia quan la malaltia millorava, i apareixia llavors

l'anticòs. La relació de l'antigen amb l'hepatitis permetia d'explicar força bé les coses². La seva incidència era elevada en els països tropicals, on és conegut que la malaltia és endèmica. Això també valia per als nens mongòlics internats, més exposats per l'hospitalització a adquirir malalties infeccioses que no pas els nens que viuen a llurs cases. Finalment, els leucèmics devien mostrar més sovint l'antigen pel risc que representen les transfusions de sang que reben.

Les investigacions posteriors permeteren de determinar amb seguretat que l'antigen Austràlia estava només relacionat amb les hepatitis B i mai no es trobava en les hepatitis A, però en realitat no es tractava del mateix virus B, sinó d'una partícula lipoproteica que només es trobava en la sang dels individus infectats amb el virus B¹⁵. Per al coneixement exacte de què és l'antigen Austràlia hem hagut d'esperar la utilització de les tècniques de microscòpia electrònica i d'immunofluorescència. D'aquesta manera hem sabut que l'antigen Austràlia és una partícula sintetitzada en excés pel citoplasma de les cèl·lules hepàtiques infectades pel virus B i que recobreix el virus²⁰. Aquest es replicaria en el nucli dels hepatòcits i es deu recobrir d'aquest material lipoproteic quan travessa el citoplasma per sortir de les cèl·lules. En resum, doncs, la troballa de l'antigen, dit actualment antigen de l'hepatitis B (HB Ag), representa un indicador de la presència del virus en un organisme. L'aplicació sistemàtica d'aquest test representa un mitjà extraordinàriament útil en la filiació etiològica de les malalties hepàtiques i particularment en l'estudi epidemiològic de les hepatitis.

L'antigen de l'hepatitis B pot ésser investigat mitjançant diverses tècniques serològiques, immunodifusió en gel d'agar segons Ouchterlony, electroimmunodifusió o electroforesi d'encreuament, fixació de complement, hemaglutinació passiva i inhibició d'aquesta hemaglutinació, radioimmunoanàlisi i microscòpia electrònica²⁷. Totes aquestes tècniques tenen els seus avantatges i els seus inconvenients. El cas ideal fóra d'emprar aquella tècnica que reuneixi les màximes condicions de simplicitat, economia, sensibilitat i especificitat.

La utilització de la tècnica menys sensible, però més específica, la immunodifusió d'Ouchterlony, va permetre de comprovar que l'HB Ag no era serològicament com inicialment havia estat considerat, perquè sovint hom observava que dos sèrums semblats en pouets contigus donaven una línia de precipitació enfront del sèrum que contenia anticòs, però no s'unien d'una manera exacta, sinó formant un esperó²⁴ (fig. 1). Això indicava que els sèrums eren HB Ag positius, però entre ells la identitat immunològica era parcial i no total. Posteriors estudis van demostrar que l'AB Ag posseeix un determinant antigènic comú, conegut com «a», i dos determinants antigènics mútuament exclusius, «d» i «y». Cada sèrum po-

sitiu pot ésser, doncs «ad» o «ay»²². Aquestes variants s'interpreten com a diferents expressions fenotípiques de distints genotipus del virus B. Els subtipus de l'HB Ag no posseeixen cap significat clínic, ni pronòstic, però es troben en diferent proporció en les malalties hepàtiques relacionades etiològicament amb el virus B, en les diferents àrees geogràfiques, i revelen la prevalença de cada variant de virus en un lloc determinat i en un temps concret²³. L'estudi dels subtipus ha estat molt inte-

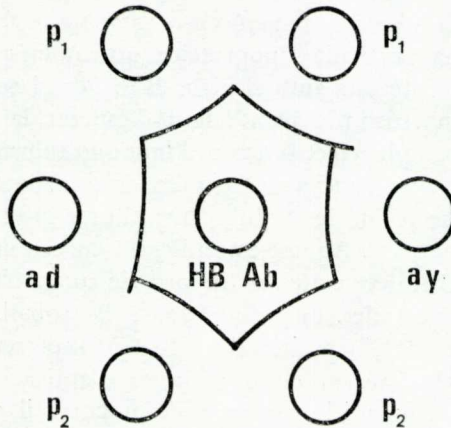


FIG. 1.

ressant en els estudis epidemiològics: quan es troba una agrupació de casos positius (per exemple, epidèmia d'hepatitis B en medi hospitalari o en una família), la identitat del subtipus fa pensar en una relació dels casos entre ells pel que fa al mitjà de transmissió, per contra, si els subtipus són diferents, cal pensar que els individus positius han adquirit el virus en llocs diferents.

L'objectiu d'aquest treball és de presentar els resultats dels estudis duts a terme a la Unitat d'Hepatologia de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona sobre l'antigen de l'hepatitis B i sobre els aspectes fonamentals de l'epidemiologia de les malalties lligades a aquest virus en el nostre país. L'hepatitis vírica és una malaltia infecciosa de declaració no obligatòria i per tant no hi ha dades oficials sobre les seves característiques. Aquesta és la primera contribució a aquest tema.

MATERIAL I MÈTODES

L'estudi comprèn les parts següents:

1. — Incidència de l'antigen de l'hepatitis B en les malalties hepàtiques a Catalunya
2. — Epidemiologia de l'hepatitis vírica tipus B a Catalunya.
3. — Subtipus de l'HB Ag en els nostres malalts.
4. — Difusió intrafamiliar del virus B.

Incidència de l'HB Ag en les malalties hepàtiques a Catalunya.

Per a aquest estudi hem inclòs 815 malalts hospitalitzats en els Serveis d'Hepatologia i de Psiquiatria de l'Hospital Clínic i Provincial, entre el dia 1 de gener de 1973 i el 31 de gener de 1975. Aquesta sèrie inclou 653 malalts hepatòpates i 162 alcohòlics sense hepatopatia ingressats per fer una cura de deshabitació. A títol de comparació, hem inclòs una sèrie de 2.403 donants voluntaris de sang consecutius que van fer una donació entre l'1 de gener i el 15 d'abril de 1975, considerant que la prevalença de l'antigen en aquest grup seria representatiu de la població general sana. El diagnòstic de les malalties hepàtiques del primer grup de malalts es va basar en criteris clínics i biològics i, en la majoria, en l'examen de la biòpsia hepàtica.

La recerca de l'HB Ag en el sèrum dels hepatòpates i dels alcohòlics fou feta segons dues tècniques diferents, emprant equips comercials, electroforesi d'encreuament amb equip AUSTRAGEN Rapidophor (Immuno) i hemaglutinació passiva inversa amb equip HEPANOSTICON (Organon Teknika). A fi de descartar les reaccions falsament positives de l'Hepanosticon, tots els sèrums positius en reacció directa foren sotmesos al test d'absorció i al de neutralització.

Epidemiologia de l'hepatitis B a Catalunya

Per a analitzar les característiques epidemiològiques de les hepatitis agudes a Catalunya hem inclòs tots els malalts ingressats a la Unitat d'Hepatologia entre juny de 1970 i juny de 1975 (fig. 2). El diagnòstic de la malaltia es va basar en criteris clínics i biològics, tot exclouent aquells casos on podien ésser invocats altres factors etiològics, particularment

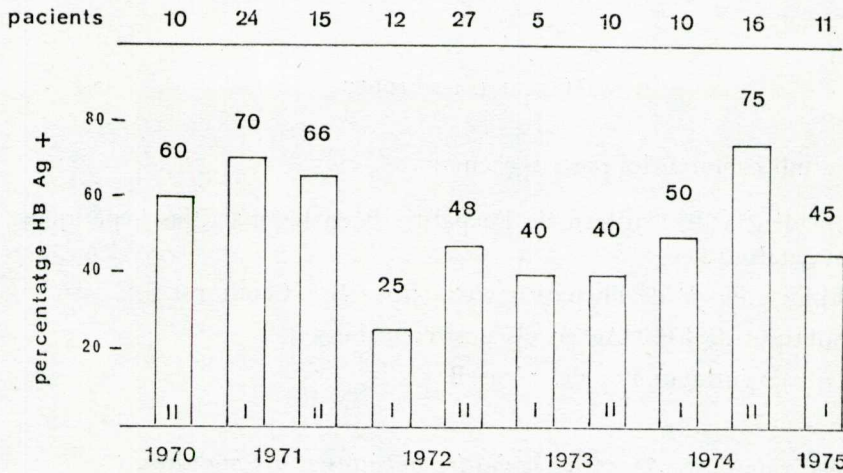


FIG. 2. — Malalts amb hepatitis vírica admesos cada semestre a la Unitat d'Hepatologia de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

tòxics. En tots els casos es va registrar el mecanisme més versemblant de transmissió de la malaltia en un interrogatori minuciós.

En total, foren 153 malalts, en 138 dels quals fou determinant l'HB Ag en el sèrum per electroforesi de encreuament.

Subtipus de l'HB Ag

Els subtipus «d» i «y» foren determinats en 198 mostres de sèrum corresponents a 174 malalts HB Ag positiu. Aquest havia estat determinat per electroforesi d'encreuament. Els subtipus foren examinats en immunodifusió en plaques d'agarosa al 0.8 % a pH de 7.6 (figura 1). L'observació d'una línia de precipitació entre el sèrum problema i un anticòs d'identitat immunològica coneguda indicava la coincidència de subtipus del sèrum problema amb la del testimoni, sempre que es formés un esperó entre la línia de precipitació del sèrum problema amb la del testimoni de l'altre subtipus. Els sèrums *ad* i *ay* emprats com a control foren facilitats pel Dr. Le Bouvier, de Yale (Connecticut).

Difusió familiar de l'HB Ag

Per tal de delimitar el grau i les característiques de la difusió del virus B en l'ambient familiar, foren examinats 146 contactes domèstics de 44 malalts amb hepatopaties associades al virus de l'hepatitis B, 14 casos

d'hepatitis aguda, 16 d'hepatitis crònica, i 14 de cirrosi hepàtica. Fou considerat «cas índex» el malalt que havia estat hospitalitzat en la Unitat, sense que això pressuposés que fos ell el primer cas afectat; és a dir, «índex» no fou considerat sinònim de cas primari. En tots els contactes domèstics es va fer un interrogatori a fi d'excloure altres fonts d'exposició al virus de l'hepatitis, com transfusions, vacunacions, injeccions amb material de més d'un ús, intervencions quirúrgiques o extraccions dentàries, tatuatges, contactes amb malalts diferents dels familiars afectats.

La presència de l'HB Ag fou determinada en tots els sèrums per electroforesi d'encreuament. Els sèrums positius foren examinats en immunodifusió en gel d'agar per determinar-ne el subtipus. En 30 dels contactes que no presentaven l'antigen en el sèrum, fou determinat l'anticòs contra aquest antigen per un test de neutralització de la precipitació en electroimmunodifusió. En tots els sèrums foren determinades les transaminases glutàmico-oxalacètiques i glutàmico-pirúviques per autoanaltzador com a criteri de presència o no de malaltia hepàtica associada.

Un cop fetes les determinacions, fou establerta la freqüència amb què el virus de l'hepatitis B es difonia en el si de les famílies on hi havia almenys un portador del virus i les característiques d'aquesta difusió, amb particular èmfasi en les possibles vies de transmissió del virus.

RESULTATS

Incidència de l'HB Ag en els malalts hepàtics i en la població general a Catalunya

La incidència de l'HB Ag en els diversos grups de població estudiats és exposada a la taula I. El 50 % de les hepatitis agudes estudiades foren antigen positiu, prevalença idèntica en les diferents modalitats clíniques d'hepatitis, forma de curs benigne, d'evolució a la cronicitat i fulminant. Un 25 % de les hepatitis cròniques persistents i un 42 % de les hepatitis cròniques agressives foren antigen positiu, fet que va permetre en aquests casos d'establir una vinculació etiològica de l'hepatitis crònica amb la persistència del virus B després d'una hepatitis aguda. Aquest antecedent només fou recollit en el 50 % dels casos d'hepatitis crònica en el curs de l'interrogatori, i no es va comprovar una relació clara entre l'antecedent d'hepatitis aguda i la positivitat de l'HB Ag.

Alguns casos d'hepatitis crònica d'antigen negatiu tenien antecedents d'hepatitis aguda i, per contra, casos sense aquest antecedent tenien antigen circulant en la sang (taula II).

Entre els malalts amb cirrosi hepàtica no alcohòlica, el 18 % eren an-

tigen positiu, i entre els malalts amb càncer primari de fetge, el 22,5 % també eren portadors de l'antigen. Aquest fou trobat, a més, en 8 malalts inclosos en el grup de miscel·lània: 4 de portadors sans del virus; 2 de

TAULA I. — HB Ag EN MALALTS HEPÀTICS I ALCOHÒLICS I EN LA POBLACIÓ EN GENERAL.

SUBJECTES	Nombre	HB Ag +	(%)
HEPATITIS AGUDA	51	26	(51 %)
HEPATITIS CRÒNICA PERSISTENT	32	9	(28 %)
HEPATITIS CRÒNICA AGRESSIVA	47	20	(42,6 %)
CIRROSI NO ALCOHÒLICA	187	34	(18 %)
CÀNCER DE FETGE	31	7	(22,5 %)
CIRROSI ALCOHÒLICA	207	11	(5,3 %)
ALCOHÒLICS SENSE HEPATOPATIA	162	4	(2,5 %)
DONANTS VOLUNTARIS	2406	18	(0,75 %)

TAULA II. — HB Ag I ANTECEDENTS D'HEPATITIS AGUDA EN LES HEPATITIS CRÒNIQUES.

MALALTS	ANTECEDENTS D'HEPATITIS AGUDA		TOTAL	
	Si	No		
H.C. PERSISTENT	HB Ag+	6	3	9 (28 %)
	HB Ag—	10	13	23
H.C. AGRESSIVA	HB Ag+	14	6	20 (42,6 %)
	HB Ag—	11	16	27
TOTAL	41 (52 %)	38 (48 %)	79	

renals crònics sotmesos a diàlisi periòdiques; 1, amb hemocromatosi, i 1 amb metàstasi hepàtica (taula I).

Finalment, el 5,3 % dels malalts amb cirrosi alcohòlica i el 2,5 % dels malalts alcohòlics sense hepatopatia hospitalitzats en el departament de Psiquiatria eren portadors d'antigen. Aquesta prevalença fou significativament superior ($p < 0,001$) a la freqüència d'HB Ag entre els donants de sang considerada representativa de la població normal (0,75 %).

Sexe i HB Ag

En la taula III es mostra la relació entre la troballa d'HB Ag i el sexe en els diferents grups de subjectes estudiats. En tots ells, exceptuant els malalts amb hepatitis vírica, fou comprovat un predomini d'homes

TAULA III. — HB Ag I SEXE EN DONANTS I MALALTS HEPATICS

GRUP	HB Ag +		(H/D)	Ingressos H/D
	Homes	Dones		
DONANTS	11	7	1/0,6	1/0,98
HEPATITIS AGUDA	13	13	1/1	1/1,27
HEPATITIS CRÒNICA	21	4	1/0,2	1/0,6
CIRROSI NO ALCOHÒLICA	25	9	1/0,3	1/0,8
CIRROSI ALCOHÒLICA	11	0	1/0	1/0,4
CÀNCER DE FETGE	7	0	1/0	1/0,2

entre els casos positius, superior al que caldria esperar de l'índex homes/dones calculat en els donants, segons les fitxes enregistrades en el banc de sang, i en els malalts, segons el nombre d'hospitalitzacions de cada un dels dos sexes en el Servei d'Hepatologia durant aquest darrer any.

Aspectes epidemiològics de l'hepatitis B a Catalunya

En el nostre país, l'hepatitis aguda no és una malaltia de declaració obligatòria i, consegüentment, no hi ha dades sobre la freqüència real de la malaltia, de les diferents modalitats clíniques i dels mecanismes de transmissió més versemblants. Tampoc no hi ha, naturalment, dades sobre la quantia de la població exposada i sobre la distribució preferent de la malaltia en àrees urbanes i rurals.

Els resultats que es presenten aquí fan referència només a la població hospitalitzada, que només és una indicació aproximada d'allò que realment s'esdevé, tenint en compte que l'hepatitis és afortunadament una malaltia benigna en la majoria d'ocasions i que no requereix admissió hospitalària.

L'estudi inclou 153 malalts ingressats des de juny de 1970 fins a juny de 1975 per una hepatitis aguda. En la figura 2 són representats el nombre de casos admesos en cada semestre i el percentatge del que eren HB

Ag positiu. Tenint en compte que no han variat els criteris d'hospitalització, podem deduir que no hi ha hagut canvis significatius en la freqüència de la malaltia, o almenys de les formes clíniques que exigeixen ingress, en aquests anys. I encara que el criteri de diagnòstic de les hepatitis B ha estat només la detecció de l'antigen corresponent en el sèrum, hom

TAULA IV. — MECANISMES DE TRANSMISSIÓ DE L'HEPATITIS VÍRICA.

MECANISME	Nombre	Nombre amb examen de l'HB Ag	HB AG +
POSTTRANSFUSIONAL	28	23	8 (34,8 %)
INOCULACIÓ	67	64	37 (57,8 %)
CONTACTE AMB ICTÈRICS	9	9	5 (55,5 %)
CONTACTE AMB CASOS HB Ag+	5	5	5 (100 %)
DESCONEGUT	25	23	11 (47,8 %)
NO INTERROGAT	11	8	6 (75 %)
INSTITUCIONS	8	6	2 (33,3 %)
TOTAL	153	138	74 (53,6 %)

TAULA V. — HEPATITIS VÍRICA ADQUIRIDA EN ACTUACION MÈDIQUES.

MECANISME DE TRANSMISSIÓ	Nombre	HB AG +
TRANSFUSIONAL	23	8 (34,8 %)
XERINGA	58	35 (60,3 %)
DENTISTA	4	1
ACUPUNTURA	1	1
TOTAL	86	45 (52,3 %)

pot suposar que tampoc no hi ha hagut variacions en la prevalença de les hepatitis B en el nostre medi.

La distribució per sexes dels casos d'hepatitis mostrarà un lleuger predomini de dones (75 dones i 61 homes), però l'HB Ag fou positiu entre els homes en un percentatge superior a l'enregistrat entre les dones (59 % i 52 % respectivament). Quant a l'edat, hom no trobà prevalença de l'antigen en cap grup particular, ja que en tots ells el nombre d'hepatitis B fou aproximadament la meitat del total de casos.

Els diferents mecanismes de transmissió de la malaltia i la seva freqüència en la nostra sèrie de malalts són descrits a la taula IV. Hom pot comprovar que predominen els casos d'hepatitis per inoculació i els de causa desconeguda. En la taula V són analitzats particularment tots els casos d'hepatitis que presentaven un mecanisme de penetració parenteral. Hom comprovà que tots ells estaven en relació amb actes mèdics, transfusions o injeccions de medicaments amb material de més d'un ús. Entre les hepatitis en què no es trobava cap mecanisme clar de transmissió, aproximadament la meitat presentaven HB Ag. Aquests casos haurien estat interpretats com hepatitis infeccioses o hepatitis A abans de l'ús de l'HB Ag com a indicador de l'hepatitis B. En tots ells va haver-hi un mecanisme de transmissió no parenteral o potser alguna inoculació parenteral inaparent.

Subtipus de l'HB Ag

Dels 174 sèrums examinats, només 98 (56,3 %) pogueren ésser subtipats. Els altres contenien títols baixos d'antigen i no donaren línies clares de precipitació enfront de l'anticòs en la tècnica d'Ouchterlony. Dels 93 sèrums subtipats, 72 (73,4 %) corresponien al subtipus *ad*, i els 26 restants (26,6 %) al subtipus *ay*.

La prevalença del subtipus *ad* en els diferents grups de malalts fou similar a la seva prevalença global: 74 % en les hepatitis agudes; 77,2 % en les hepatitis cròniques; 66,6 % en les cirrosis no alcohòliques; 83,3 %

TAULA VI. — DISTRIBUCIÓ DELS SUBTIPUS DE L'HB Ag EN DIFERENTS MALALTIES.

DIAGNÒSTIC	Nombre de casos	ad Nombre %	ay Nombre %
HEPATITIS AGUDA	27	20 (74 %)	7 (26 %)
HEPATITIS CRÒNICA	22	17 (77 %)	5 (23 %)
CIRROSI NO ALCOHÒLICA	15	10 (66 %)	5 (33 %)
CIRROSI ALCOHÒLICA	6	5 (83 %)	1 (17 %)
CÀNCER DE FETGE	4	3 (75 %)	1 (25 %)
NEFROPATIES	11	8 (73 %)	3 (27 %)
PORTADORS SANS	8	6 (75 %)	2 (25 %)
MISCEL·LÀNIA	5	3 (60 %)	2 (40 %)
TOTAL	98	72 (73,4 %)	26 (26,6 %)

en les cirrosi alcohòliques; 75 % en els càncers de fetge; 72,7 % en els nefròpates, i 77,7 % en els portadors aparentment sans (taula VI). La distribució, doncs, de cada subtipus fou idèntica en les hepatitis agudes i en el conjunt de malalties cròniques del fetge.

Els mecanismes de transmissió de les hepatitis agudes no tingueren cap relació amb el subtipus de l'HB Ag (taula VII).

TAULA VII. — SUBTIPUS DE L'HB Ag EN DIFERENTS FORMES EPIDEMIOLÒGIQUES DE L'HEPATITIS AGUDA.

MECANISME DE TRANSMISSIÓ	Nombre de casos		
	ad	ay	
POSTTRANSFUSIONAL	2	1	1
INOCULACIÓ PARENTERAL	12	9	3
NO PARENTERAL	8	6	2
DESCONEGUT	5	4	1

En 15 malalts fou determinat el subtipus en diverses mostres de sang, extreta en moments diferents de l'evolució de la malaltia, i hom comprovà en totes elles la permanença del mateix subtipus.

Difusió familiar del virus de l'hepatitis B.

En 20 dels 146 contactes examinats (13,7 %) hom comprovà la presència de l'HB Ag en el sèrum. Aquests 20 contactes pertanyien a 14 famílies (31,8 %) de les 44 estudiades (taula VIII). Tres dels 30 familiars investi-

TAULA VIII. — DIFUSIÓ FAMILIAR DE L'HB Ag.

	Nombre de famílies	Nombre de contactes
HB Ag+	14 (31,8 %)	20 (13,7 %)
	44	146

gats tenien títols alts d'anticòs contra l'HB Ag, la qual cosa representa una evidència de la infecció en ells pel virus B.

No fou comprovada cap relació entre la natura de la malaltia hepàtica del «cas índex» i la presència de l'HB Ag en els seus contactes domèstics. La incidència d'HB Ag varià segons el grau de parentiu, puix que en els

fills fou significativament superior (taula IX). Mai no fou trobat l'antigen entre els familiars no consanguinis, excepte en alguns esposos. Per contra, la distribució de l'anticòs en els familiars fou diferent de la de l'antigen, puix que només fou trobat en els esposos (taula IX).

TAULA IX. — INCIDÈNCIA D'HB Ag I D'HB Ab EN ELS CONTACTES DOMÈSTICS SEGONS EL PARENTIU.

RELACIÓ AMB CAS ÍNDEX	Nombre de determinacions HB Ag	Nombre %	Nombre de determinacions HB Ab	HB Ab + Nombre %
ESPOSOS	31	3 (9,6 %)	10	3 (30 %)
FILLS	46	12 (26 %)	7	0 —
PARES	27	2 (7,4 %)	8	0 —
GERMANS	25	3 (12 %)	4	0 —
ALTRES	17	0 —	1	0 —
TOTAL	146	20 (13,7 %)	30	3 (10 %)

Els sèrums de tots els individus HB Ag positiu de sis famílies (17 casos) pogueren ésser atribuïts a subtipus determinats. En cada una d'aquestes famílies fou comprovada una concordança entre el subtipus del «cas índex» i els dels casos secundaris. Els membres de dues famílies eren *ay*

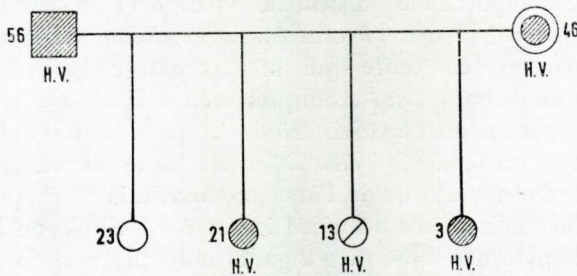


FIG. 3. — Arbre genealògic d'una família on hi hagué una epidèmia d'hepatitis vírica tipus B.

i els de les altres quatre eren *ad*. No hi havia relació entre el subtipus i la natura de la malaltia hepàtica del «cas índex» o dels seus contactes.

Catorze dels vint familiars HB Ag positiu foren considerats portadors sans del virus, perquè l'examen clínic i biològic fou completament nor-

mal, malgrat que no foren sotmesos a biòpsia hepàtica. Tots tenien menys de vint-i-cinc anys i continuaven amb una exploració clínica normal i amb persistència de l'HB Ag que foren reexplorats uns mesos més tard. En una família hi hagué una epidèmia familiar d'hepatitis B, que afectà quatre dels sis membres, sense que hi intervinguessin antecedents d'inoculació parenteral (fig. 3). En una altra família el «cas índex» tenia una hepatitis aguda, i un dels seus familiars va passar la mateixa malaltia tres mesos més tard. En unes altres dues famílies fou detectada una hepatitis crònica i una cirrosi en els dos casos descoberts en el curs de la investigació.

COMENTARIS

Una sèrie de consideracions es deriven d'aquest estudi. En primer lloc, la comprovació de l'elevada freqüència amb què és detectat l'HB Ag en malalts hepatòpates del nostre país, la qual cosa inica la importància del virus de l'hepatitis B en el determinisme d'hepatopaties agudes i cròniques. En aquesta sèrie, la meitat dels malalts amb hepatitis agudes eren HB Ag positiu. Si tenim en compte que la sensibilitat de la tècnica és limitada i, consegüentment, no detecta títols molt baixos d'antigen, i que alguns malalts foren examinats en fases tardanes de la malaltia, quan podien ja haver depurat l'antigen, hem de considerar que l'hepatitis B representa un percentatge molt notable, segurament superior al 50 % de les hepatitis víriques en individus d'edat adulta del nostre país.

El risc que comporta l'adquisició del virus B és alt per la freqüència amb què és capaç d'afavorir l'evolució a la cronicitat de la malaltia aguda. Efectivament, podem veure que un percentatge significatiu dels nostres malalts amb hepatopaties cròniques eren HB Ag positiu. La prevalença de l'antigen en les hepatitis cròniques persistents (28 %), hepatitis cròniques regressives (42,6 %) i cirrosis no alcohòliques (18 %) s'ajusta força a les dades d'altres autors de l'àrea mediterrània^{6, 12, 17}, però contrasta amb les troballes dels països del nord i centre d'Europa, on la incidència de malalties hepàtiques cròniques lligades a la persistència del virus de l'hepatitis B és molt menor^{13, 14, 18, 21}.

En les hepatitis cròniques fou notable la manca de correlació directa entre l'antecedent d'hepatitis aguda i la positivitat de l'AB Ag, la qual cosa suggereix diferents conclusions. En primer lloc, que hi ha formes asimptomàtiques d'hepatitis aguda tipus B que es cronifiquen. Segonament, que algunes hepatitis B es cronifiquen malgrat depurar el virus de la seva sang. Finalment, hi ha hepatitis agudes d'etiologia diferent del virus B que poden igualment evolucionar cap a la cronicitat.

El 22,5 % dels malalts amb càncer primitiu de fetge foren HB Ag positiu, d'elevada incidència similar a la d'altres zones geogràfiques amb gran prevalença d'aquesta malaltia^{30, 32, 35, 36}; això suggereix una possible relació etiològica entre el virus de l'hepatitis B i aquest tipus de càncer.

Entre els alcohòlics sense hepatopatia i els cirròtics alcohòlics, la prevalença de l'HB Ag ha estat molt elevada (2,5 % i 5,3 % respectivament), percentatges significativament superiors als trobats en la població general sana (0,75 %). Això pot ésser explicat de diferents maneres. D'una part, molts d'entre els cirròtics alcohòlics havien estat prèviament hospitalitzats, la qual cosa justificaria un major risc d'exposició al virus B. A més, tant els cirròtics com els alcohòlics sense hepatopatia provenien de medis socio-econòmics humils i, consegüentment, favorables a la difusió del virus¹⁰. Finalment, hom podria considerar que l'alcoholisme deprimiria en una certa manera la sensibilitat cel·lular enfront del virus B, de manera que es convertirien en portadors quan s'hi posarien en contacte.

L'anàlisi epidemiològica dels casos d'hepatitis aguda d'aquesta sèrie ens ha fet descobrir amb un sentiment de culpabilitat el grau de responsabilitat que tenim els mateixos metges en la difusió d'una malaltia que hem vist també que evoluciona amb una relativa freqüència cap a la cronicitat, la qual cosa ocasiona malalties severes com la cirrosi i potser el càncer primitiu de fetge. En efecte, dels 138 casos d'hepatitis aguda en què havia estat determinat l'HB Ag, en 86, és a dir, en el 65,6 % l'hepatitis fou adquirida a través d'actes mèdics, i en la majoria dels casos per mitjà de material de més d'un sol ús, particularment xeringues per a injeccions (anteriorment que es trobava en 48 casos). Si tenim en compte que en la majoria de les ocasions les injeccions eren de medicaments innecessaris (vitamines, extractes hepàtics o antibiòtics inadequats a la malaltia), veurem el grau d'irresponsabilitat d'una gent que teòricament està dedicada al manteniment de la salut del proïsme.

L'eradicació de tot el material sanitari que no pot ésser adequadament esterilitzat i l'obligatorietat del material d'un sol ús per a l'administració de medicació parenteral, representen unes mesures profilàctiques contra l'hepatitis d'una eficàcia considerable, que no sols reduirien el nombre de malalts i, per tant, d'hores laborals perdudes, sinó que indubtablement reduirien el nombre de malalts amb hepatopaties cròniques més o menys invalidants i òbviament inguaribles.

Dins aquestes hepatitis agudes, en un cert sentit «iatrogèniques», les hepatitis posttransfusionals representen encara un nombre elevat. Dels 23 casos enregistrats, un terç del total eren HB Ag positiu. Si els mètodes de detecció dels donants portadors del virus, utilitzats en els Bancs de Sang, fossin més sensibles, aquests casos d'hepatitis gairebé amb tota se-

guretat no haurien aparegut. L'exigència, doncs, d'un major control dels Bancs de Sang sembla indispensable en la lluita contra la difusió d'aquesta malaltia.

L'estudi dels subtipus de l'HB Ag en aquesta sèrie de malalts ha permès de demostrar el predomini del subtipus *ad* en les malalties agudes i cròniques del fetge del nostre país. Aquest resultat coincideix amb un altre estudi fet a Barcelona per PEDREIRA i col·lab.²⁶ i contrasta notablement amb tots els estudis fets en altres països de l'àrea mediterrània^{3, 16}. Després de les primeres publicacions fetes per autors grecs hom considerava que en els països mediterranis predominava el subtipus *ay* d'una manera gairebé exclusiva, mentre que en els països nòrdics predominava el subtipus *ad* en les hepatitis esporàdiques i en les hepatopaties cròniques, amb reserva del subtipus *ay* per a les hepatitis dels drogaddictes²⁷. A la Península Ibèrica, almenys a Catalunya on s'han fet els únics estudis sobre aquest aspecte, la distribució dels subtipus és més similar als països nòrdics que no pas als mediterranis, la qual cosa indica el predomini d'un genotipus víric diferent. La similar prevalença del subtipus *ad* sobre l'*ay*, tant en les hepatitis agudes com en les cròniques, fa pensar que no hi ha hagut aquí cap variació en el genotipus del virus B predominant aquests darrers anys, a diferència del que s'ha trobat en altres llocs²⁵.

Finalment, en el curs d'aquest estudi hem comprovat la freqüent difusió de l'HB Ag dins les unitats familiars, fenomen que havia estat observat en les famílies dels donants de sang sans en els quals es descobria que eren portadors de l'antigen³⁴, però que no havia estat assenyalat en les famílies dels malalts aguts i crònics amb antigenèmia. La incidència de l'AB Ag entre els familiars dels malalts HB Ag positiu (13,7 %) contrasta notablement amb la incidència de l'antigen entre els donants de sang (0,75 %) de la mateixa àrea geogràfica⁵.

Les característiques del nostre estudi no permeten de determinar si els casos primaris, o dit d'una altra forma aquells pels quals es va introduir el virus B en cada família, eren els «casos índex» (o sigui, el malalt que nosaltres vam estudiar primer), o bé si ho eren els familiars sans que foren identificats com a portadors del virus en el curs de l'examen de tots els contactes domèstics. De tota manera, cap dels contactes que foren trobats positius no tenia antecedents d'inoculació parenteral, la qual cosa suggereix una possible transmissió no parenteral potser afavorida per un contacte pròxim i repetit. La troballa del mateix subtipus en tots els casos HB Ag positiu de cada família presta suport a aquesta hipòtesi. Amb tot, no pot ésser exclosa absolutament la possibilitat d'una transmissió parenteral inaparent, ja que dins una mateixa família sovint es comparteixen objectes, com pintes, màquines d'afaitar, tisores i altres

que poden representar un estri que es contamina de sang en el curs de mínims traumes i que infecti els qui l'emprin després.

Alguns dels mecanismes que han estat invocats per explicar els casos d'hepatitis B sense antecedents d'inoculació parenteral, com l'aeri (aerosols)¹ i el veneri¹⁹, no han pogut ésser valorats en el nostre material. En cap de les catorze famílies on fou trobat més d'un membre HB Ag positiu no hi havia història d'exposició a sang contaminada. D'altra banda, en aquestes famílies la prevalença de portadors del virus va ésser més alta entre els membres consanguinis que no pas entre els esposos, la qual cosa fa impossible d'explicar la difusió intrafamiliar del virus solament per un mecanisme veneri. Aquest mecanisme és segurament operatiu per a explicar l'elevada incidència d'anticòs entre els esposos del «cas índex». La prevalença de familiars consanguinis HB Ag positiu suggereix una predisposició genètica a convertir-se en portador del virus.

La freqüent detecció de portadors crònics del virus B entre els contactes domèstics dels malalts amb antigenèmia permanent podria ésser interpretada com si la transmissió de persona a persona del virus B requerís un contacte pròxim i repetit perquè tingués lloc. Nogensmenys, la troballa en dues de les famílies incloses en aquest estudi de casos d'hepatitis aguda després que un cas índex passés la malaltia indicada que, en certes circumstàncies, els individus amb antigenèmia transitòria poden induir una difusió no parenteral del virus.

Aquestes dades indiquen que els familiars dels malalts amb hepatopaties causades pel virus B tenen més possibilitats d'adquirir i convertir-se en portadors de l'HB Ag que no pas la població en general. Aquests contactes, doncs, han d'ésser sistemàticament explorats a fi de descobrir casos amb hepatopaties que altrament passarien desapercebuts, o portadors sans del virus, la identificació dels quals és útil per a la limitació de la difusió del virus.

BIBLIOGRAFIA

1. ALMEIDA, J. D., i col·lab.: *Possible airborne spread of serum hepatitis virus within a haemodialysis unit.* «Lancet», 2: 84 (1971).
2. ALTER, H. I.: *The hepatitis-associated antigen (Australia antigen).* «Am. Fam. Phys.», 3: 73 (1971).
3. BAR-SHANY, S., EDWARDS, V. H., MOSLEY, J. W. i BANCROFF, B. S.: *Subtypes of hepatitis B antigen among Israeli blood donors.* «Vox Sang», 25: 105 (1973).
4. BAYER, M. E., BLUMBERG, B. J. i WERNER, B.: *Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukaemia, Down's syndrome and hepatitis.* «Nature», 218: 1057 (1968).
5. BERRIS, B., WROBEL, D. M., SINCLAIR, J. C. i FEINMAN, S. U.: *Hepatitis B antigen in families of blood donors.* Ann. Intern. Med.: 79: 690 (1973).
6. BIANCHI, P., i col·lab.: *Occurrence of Australia antigen in chronic hepatitis in Italy.* «Gastroenterology», 63: 482 (1972).

7. BLUMBERG, B. S., FRIEDLCENDER, J. S. i WOODSINE, A.: *Hepatitis and Australia antigen: autosomal recessive inheritance of susceptibility to infections in humans.* «Proc. Nat. Acad. Sci.», 62: 1108 (1969).
8. BLUMBERG, B. S., ALTER, H. J. i VISNICH, S.: *A «new» antigen in leukaemia sera.* «J.A.M.A.», 191: 541 (1965).
9. BLUMBERG, B. S., GERSTLEY, B. J. S., HUNGERFORD, A. A., LONDON, W. T. i SUTNICK, A. I.: *A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukaemia and hepatitis.* «Ann. Intern. Med.», 66: 924 (1967).
10. CHERUBIN, C. E., PURCELL, R. H., LAUDER, J. J., MC GINN, T. G. i KONE, L. A.: *Acquisition of antibody to hepatitis B antigen in three socio-economically different medical populations.* «Lancet», 2: 149 (1972).
11. COCKAYNE, E. A.: *Catarrhal jaundice, sporadic and epidemic, and its relation to acute yellow atrophy on the liver.* «Quart. J. Med.», 6: 1 (1912).
12. DEL VECCHIO-BLANCO, C., RINALDI, H., SAFFIOTI, O. i COLTONI, M.: *Hepatitis-associated antigen in chronic hepatitis.* «Brit. Med. J.», 3: 49 (1973).
13. FABER, V., CHRISTOFFERSEN, R., NIELSEN, P. E., NIELSEN, J. D. i POULSEN, H.: *An antigen in liver cirrhosis* «Lancet», 2: 82 (1970).
14. FOX, R. A., NIAZI, S. P. i SHERLOCK, S.: *Hepatitis-associated antigen in chronic liver disease.* «Lancet», 2: 60 (1969).
15. GERIN, J. L., HOLLAND, P. V. i PURCELL, R. H.: *Australia antigen: large scale purification from human serum and biochemical studies of its proteins.* «J. Virol.», 7: 69 (1971).
16. HADZYANNIS, S. i LE BOUVIER, G. L.: *Australia antigen subtypes in Greece.* «Iatriki», 22: 453 (1972).
17. HADZYANNIS, S. J., MERIKAS, G. E. i AFROUDAKIS, A. P.: *Hepatitis-associated antigen in chronic liver disease.* «Lancet», 2: 100 (1970).
18. HENNING, H., TRASNTZIS, I., BRAUN, H. H. i LUDEN, C. J.: *Hepatitis-B-antigen bei chronische leberkrankheiten.* «Med. Klin», 6: 1503 (1973).
19. HERSH, T., MELNIL, L. L., GOYAL, R. K. i HOLLINGER, F. B.: *Nonparenteral transmission of viral hepatitis type B.* «New Engl. J. Med.», 285: 1303 (1971).
20. HUANG, S. N. i colab.: *A study of the relationship of virus-like particles and Australia antigen in liver.* «Human Path.», 5: 209 (1974).
21. KRASSNITSKY, C., PESENDORFER, F. i WEWALKA, F.: *Australia/S.H. antigen and leber krank.* Deutsch. Med. Zeitschr., 95: 249 (1970).
22. LE BOUVIER, G. L.: *The heterogeneity of Australia antigen.* «J. Infect. Dis.», 123: 671 (1971).
23. LE BOUVIER, G. L.: *Subtypes of hepatitis B antigen: clinical relevance?* «Ann. Intern. Med.», 79: 894 (1973).
24. LEVENE, C. i BLUMBERG, B. S.: *Additional specificities of Australia antigen and the possible identification of hepatitis carriers.* «Nature», 221: 195 (1969).
25. MAGNIUS, L. O., BORG, R., BJORVANT, B. i SVEDMYR, H.: *Shift in viral strains of hepatitis B in Stockholm as reflected by subtypes of hepatitis B antigen.* «Scand. J. Infect. Dis.», 5: 81 (1973).
26. NEEFE, J. R., STOKER JR. J. i GELLIS, S. S.: *Homologous serum hepatitis and infectious (epidemic) hepatitis. Experimental study of immunity and crossimmunity in volunteers. A preliminary report.* «Am. J. Med. Sci.», 210: 561 (1945).
27. NIELSEN, J. O. i LE BOUVIER, G. L.: *Subtypes of Australia antigen among patients and healthy carriers in Copenhagen.* «New Engl. J. Med.», 288: 1257 (1973).
28. PAUL, J. R., HAVENS JR., W. P., SABIN, A. B. i PHILIP, C. B.: *Transmission experiments in serum jaundice and infectious hepatitis.* «J.A.M.A.», 128: 911 (1945).
29. PEDREIRA, J. D.: *Subtipos del Antígeno Australia.* Tesi doctoral. Nova Universitat Autònoma de Barcelona (1975).
30. SHERLOCK, S., FOX, R. A., NIAZI, S. P. i SCHEUER, P. J.: *Chronic liver disease and primary liver cell cancer with hepatitis-associated antigen in serum.* «Lancet», 2: 80 (1970).
31. SHULMAN, N. R.: *Hepatitis-associated antigen.* «Am. J. Med.», 49: 669 (1970).

32. SPECHT, H. D. i TATE, T. A.: *Hepatocellular carcinoma with Australia antigen and alpha-ferroprotein with serum*. «Am. J. Clin. Pathol.», 58: 929 (1972).
33. SUTNICK, A. I., LONDON, W. T., GERTSEY, B. J. S., CRONLUND, M. M. i BLUMBERG, B. S.: *Anicteric hepatitis associated with Australia antigen. Occurrence in patients with Down's syndrome*. «J.A.M.A.», 205: 670 (1968).
34. SMUNESS, W., PRINCE, A. M., HINCH, R. L., BROTMAN, B.: *Familial clustering of hepatitis infection*. «New Engl. J. Med.», 289: 1062 (1973).
35. TONG, M. J., SUN, S. C., SCHAEFFER, B. T., CAHNG, N. K., LO, K. J., PETERS, R. L.: *Hepatitis-associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan*. «Ann. Intern. Med.», 75: 687 (1971).
36. VIOLA, M. V., PRINCE, A. M., ALPERT, E.: *Hepatitis-associated antigen in patients with cancer*. «Yale J. Biol. Med.», 45: 64 (1972).
37. WHO: *Memorandum: viral hepatitis and tests for the Australia antigen and antibody*. Bull. WHO, 42: 957, 1970.
38. ZUCKERMAN, A. J.: *Human viral hepatitis (2 nd. Ed.)*. North Holland Publishing Co., Amsterdam (1975).