

Hepatitis

Colaboradores

Dr. Añove Carmona Ildelfonso*
 Dr. Balas Salame Carlos*
 Dr. Barón Zaragoza Rodolfo*
 Dr. Blanco Sánchez Rodolfo*
 Dr. Campuzano Loza David*
 Dr. Díaz Belmont Armando*

Dr. Diéguez Jiménez Carlos Mauricio*
 Dr. Escotto Velázquez Jorge*
 Dra. Gasman Nadine*
 Dr. Jessurum José*
 Dr. Manrique José de Jesús*
 Dr. Martín Abreu Luis*
 Dra. Paz Moreno Laura*

Definición

El término “hepatitis viral” denota la etiología infecciosa del padecimiento y lo limita —por lo general— a su fase aguda. Sin embargo, el hecho de que se ha demostrado que son varias las cepas virales capaces de producir enfermedad clínica del hígado, el término resulta inoperante y en ocasiones confuso; el herpesvirus, el citomegalovirus, el virus Epstein-Barr, el coxackie B y el varicela-zoster han sido identificados plenamente en infecciones virales que cursan con afectación del hígado.

La fuerza de la costumbre por un lado, y la simplicidad gramatical por otra han consagrado el uso de “hepatitis viral” como una connotación intercambiable para varias entidades clínicas.

Esta revisión versará exclusivamente sobre la hepatitis viral, específicamente considerando la causada por los virus “A”, “B” y “C” o “no A no B”. La hepatitis viral, en su sentido más amplio es una infección sistémica con ataque primario de la glándula hepática, generalmente benigna, de la cual una forma clínica, la producida por el virus “A” es probablemente la más conocida, aunque no necesariamente la más frecuente; en ocasiones deja secuelas invalidantes y con cierta frecuencia lleva a la muerte; los agentes etiológicos afectan al hombre y cierto tipo de monos.

Hasta la fecha no se conoce tratamiento

efectivo y la vacuna correspondiente se encuentra aún en etapas iniciales de ensayo. Las proporciones epidémicas de la enfermedad se correlacionan estrechamente con pobres condiciones de higiene.

Historia

Es probable que la hepatitis por virus sea tan antigua como la humanidad misma y existen, entre otras, referencias en el Talmud y el “*Corpus Hipocraticum*” que hacen pensar en la enfermedad.

Aun cuando hacia el año de 1855 se informó, por primera vez, que la transmisión de la infección se hacía por las heces fecales, y de que otro tipo de hepatitis era ocasionada por la inyección subcutánea, no fue sino hasta 1942 que el término “hepatitis por suero” ganó su lugar en la terminología clínica. En el año de 1951, McCallum descubrió que había cuando menos dos agentes virales que producían enfermedades similares sin que mediara inmunidad cruzada entre ellos, y sugirió que el agente transmitido por vía oral y con periodo de incubación corto fuera llamado “virus A de la hepatitis” y el otro transmitido por vía parenteral y con tiempo de incubación largo fuera llamado “virus B de la hepatitis”; en sus experimentos utilizó voluntarios humanos.

En la década de los 60s, la más notoria aportación la constituyó, sin duda, el descubrimiento de Blumberg, del factor sérico que posteriormente fue identificado como uno de los componentes antigénicos de la hepatitis viral tipo B, lo cual trajo como resultado la identificación específica de la enfermedad y el

* Clínica para el estudio de las enfermedades del hígado del Hospital General de México, SSA.

acuñamiento del término “antígeno Australia”, denominado así por haber sido encontrado en un aborigen australiano.

En la década de los 70s, mediante la microscopia inmunoelectrónica ha sido posible la identificación de partículas y anticuerpos relacionados con los agentes causales de la enfermedad. Así mismo, se llegó al conocimiento de que algunos pacientes se encontraban infectados por virus que no eran ni A ni B. El nuevo grupo que surgió, se conoce ahora como “hepatitis C” o “no A, no B”.

Epidemiología

Se ha clasificado a la hepatitis viral en dos tipos: La infecciosa (A) y la transmitida por suero (B). Esta distinción se basó, sobre todo en los hallazgos de McCallum en relación al tiempo de incubación: 15 a 45 días para la A y 30 a 180 días para la B. Además con contagiosidad mayor para la primera y su transmisión prácticamente sólo por vía oral; en contraposición con la hepatitis B. Hoy sabemos que no puede hacerse una clara distinción entre las dos entidades solamente atendiendo a los aspectos epidemiológicos y clínicos, ya que frecuentemente éstos se sobreponen, además de que se ha identificado la existencia de cuadros clínicos en los que los agentes etiológicos no son ni A ni B. La distinción concreta de los varios tipos de hepatitis depende, en la actualidad, de pruebas inmunológicas específicas.

La hepatitis A tiene distribución mundial, se transmite casi exclusivamente por la vía fecal-oral. La diseminación viral se ve favorecida por los hábitos higiénicos deficientes, en

particular el hacinamiento. Los brotes epidémicos son frecuentes, especialmente institucionales e intrafamiliares, parece existir una predilección de la enfermedad en otoño e invierno. En zonas templadas se han registrado brotes epidémicos cada 5 a 20 años, que coinciden con la aparición de nueva población no expuesta. En los países desarrollados, la incidencia de hepatitis tipo A se encuentra a la fecha en declinación seguramente influida por las mejores condiciones sanitarias. No se ha informado hasta ahora un estado de portador asintomático del padecimiento.

La hepatitis tipo B, se transmite por vía percutánea, sin embargo hay un gran número de casos agudos en los que no se encuentra el antecedente de exposición, por lo cual es probable que existan otras vías de contagio y diseminación. El antígeno de superficie de la hepatitis B (antes Australia) se ha encontrado en saliva, lágrimas, semen, leche materna, líquido sinovial, jugo gástrico e intestinal y ocasionalmente en orina y heces fecales. De todos estos fluidos, sólo se ha podido comprobar la infectividad de saliva y líquido seminal. Existen datos clínicos que refuerzan la sospecha de más de una vía de diseminación para este tipo de hepatitis: se ha encontrado el antígeno de superficie en recién nacidos cuyas madres padecieron hepatitis tipo B, lo cual hace suponer una transmisión placentaria o durante el contacto posterior al parto. Los parientes de enfermos o el cónyuge de los convalescientes y enfermos y frecuentemente las parejas de varones homosexuales son los receptáculos de la enfermedad.

El reservorio del virus lo constituyen los aproximadamente 140 millones de portadores (a nivel mundial). El antígeno de superficie se ha encontrado aproximadamente en el 0.5 por ciento de poblaciones estudiadas en EUA y Europa Occidental, y del 5 al 15 por ciento en países tropicales y en ocasiones cifras tan altas como 30 por ciento en enfermos con síndrome de Down, lepra lepromatosa, enfermedad de Hodgking, leucemia, periarteritis nodosa, enfermos renales en programa de diálisis y drogadictos.

La incidencia de hepatitis postransfusional en EUA es de 1 a 9 casos por cada 1,000 transfusiones o entre 0.5 y 13 casos por cada 100 enfermos transfundidos. Después de una transfusión de sangre o derivados el riesgo de hepatitis anictérica es mayor que el de icterica. Los productos asociados con riesgo de contaminación, son: sangre total, paquete globular, plaquetas y plasma. Los factores asociados sin riesgo de contaminación, son albúmina humana y globulinas inmune e hiperinmune.

En este región de las transfusiones, sin embargo, es la hepatitis no A no B la causa (al menos en EUA) de casi el 90 por ciento de los casos postransfusionales. Se ha demostrado claramente que los productos sangre o derivados involucrados en estos casos habían sido previamente detectados como antígeno de superficie B negativos, lo que, unido al hecho de que los productos procedían de voluntarios sanos sin antecedentes, hizo pensar en un estado de portador para hepatitis no A no B. Se han observado otros casos de este tipo de hepatitis, sin que exista mediación de la vía percutánea, como por ejemplo contacto intrafamiliar, drogadicción, infección nosocomial en laboratorios y unidades de hemodiálisis, trasplante renal y contacto intrainstitucional. El hecho de que existan brotes de la enfermedad en más de una ocasión en un mismo sujeto (especialmente drogadictos) y la existencia de casos con periodos largos o cortos de incubación sugieren la existencia de más de un agente causal de hepatitis no A no B.

Virus A de la hepatitis

El virus de la hepatitis A fue por primera

vez observado y aislado en 1973² y desde entonces se le ha estudiado profusamente hasta llegar al cultivo de tejidos, caracterizándolo y tipificándolo. Sus características son: virus de forma icosaédrica, con un tamaño de 27 nm, y un genoma ARN⁶ de una sola cadena que presenta dos variantes; las partículas llenas, en las cuales no penetra la tinción y las vacías en las que entra ésta al virus.

Estas partículas virales tienen un coeficiente de sedimentación de 106 S., con un peso molecular de 1.9×10^6 —6 daltones y que poseen tres polipéptidos principales con pesos moleculares de 31,000; 25,000 y 23,000 respectivamente.

Se ha clasificado tentativamente entre los Picornavirus y de estos los Enterovirus son los más cercanos a esta línea viral de la hepatitis A.³

Su localización en la célula hepática es en el citoplasma y se ha aislado de las materias fecales del hombre, del citoplasma de los hepatocitos de los chimpancés, de monos marmocetas y en varias especies de tití, en especial la cepa CR-326, aislada en Costa Rica, de las materias fecales de un niño de este país.

Sus características físicas son: resistente al éter al 20 por ciento; a la temperatura de 40°C y un pH ácido de 3, por tres horas es estable.^{4,5}

Es inactivado en autoclave, calor seco, ebullición por veinte minutos, fenol, cloro y por radiación ultravioleta.⁷

Virus B de la hepatitis

Desde el descubrimiento por Blummburg en 1964¹⁴ del Antígeno Australia, hasta la actualidad se ha avanzado en forma impresionante en su estudio, después se le llamó antígeno asociado a la Hepatitis B y actualmente se le conoce como Antígeno superficial de la Hepatitis B ya que es parte de la Partícula DANE, la cual es aceptada como el virus de la Hepatitis B. La partícula antes mencionada está constituida por varios antígenos los cuales se le han denominado antígeno superficial, HBsAg; antígeno central o core, HBcAg y otros marcadores antigénicos los cuales se identifican como Antígeno “e” y antígeno Delta los cuales no se conoce perfectamente si pertenecen al virus o son elementos adjuntos a

éste.¹⁵

El virus de la hepatitis B tiene forma icosaédrica, tamaño total de 47 nm. y cápsula de doble envoltura con un genoma ADN de doble cadena el cual despierta la producción de ADN polimerasa.¹⁶ El peso molecular de este virus es de 1.6 millones de Daltones y probablemente, junto con los virus productores de la hepatitis viral no-A-no-B formen una nueva familia, llamada tentativamente familia de los virus de la hepatitis B.¹⁷

Este virus está formado por dos partículas identificadas como partícula DANE, siendo la superficial de forma filamentosa, que mide 22 nm., con una cubierta de capsómeros, la cual corresponde al antígeno superficial y una central esférica, de 27 nm. de diámetro, cubierta por una envoltura de lípidos de 7 a 8 nm de grosor, ésta última se conoce como antígeno central del virus de la hepatitis.¹⁸

El sistema antigénico "e" no está bien definido en su naturaleza, pero se ha asociado con la transmisibilidad e infectividad del virus,²² lo mismo sucede con el sistema antigénico Delta.²⁷

El antígeno superficial está relacionado con la antigenicidad viral y está constituido por una determinante antigénica común la cual se denomina con la letra "a", existiendo hasta la fecha tres serotipos denominados "a 1", "a 2" y "a 3".²⁶

Existen otras subdeterminantes antigénicas cuya presencia es en pares alelos y las que se marcan con las letras minúsculas "d" "y" "w" "r", éstas conforman cuatro serotipos mayores del antígeno superficial a saber: "adr" "adw" "ayr" y "ayw".²¹

Se han reconocido entre la subdeterminante "r" cuatro variantes, las cuales se nombran "r 1", "r 2", "r 3" y "r 4".¹⁹

Otros determinantes antigénicos, que se emplean como marcadores epidemiológicos se enumeran con las letras "h", "g", "j", "m", etc.²³

La presencia del antígeno superficial despierta la formación de un anticuerpo específico, anti-HBsAg.

El antígeno central determina la capacidad patogénica del virus y caracteriza a la etapa aguda de la enfermedad, su entrada al orga-

nismo determina la formación del correspondiente anticuerpo específico, anti-HBcAg.²⁷

Virus no A no B de la hepatitis

El nombre de hepatitis viral no-A no-B ejemplifica a uno o más virus en la etiología de esta enfermedad, ya que existen evidencias clínicas y de laboratorio de cuando menos dos cepas distintas de la hepatitis post-transfusional como también se le conoce a esta enfermedad.³¹ En forma experimental en chimpancés se han encontrado cuando menos dos cepas, a las cuales se les denominó cepa H o 1 y cepa F o 2 las cuales tienen las siguientes características:^{30,32}

Cepa H o 1. Esta cepa se localiza en el núcleo de los hepatocitos de los chimpancés, teniendo un tamaño de 15 a 25 nm. de diámetro y forma parecida a partículas virales.

Cepa F o 2. Esta cepa se localiza, al contrario de la anterior, en el citoplasma de los chimpancés, se trata de estructuras tubulares virales, con un tamaño de 35 a 40 nm y doble membrana unitaria, en ambas cepas se detecta actividad ADN polimerasa, lo cual las identifica como pertenecientes a la familia B de la hepatitis viral.³³

Fisiopatología de la hepatitis viral A

Tradicionalmente se acepta que la vía de entrada del virus de la hepatitis A es la fecal-oral,⁴ aun cuando se han descrito casos de inoculación parenteral del virus. Una vez alcanzada la mucosa intestinal, el virus se replica en ésta y migra a través de los linfáticos intestinales y la sangre venosa portal hasta alcanzar el hígado y provocar un episodio de viremia que habitualmente dura de 3 a 7 días y que caracteriza clínicamente al periodo de incubación de la enfermedad.¹¹ Dado que el virus permanece en el hepatocito por espacio de una a tres semanas, para posteriormente sufrir un derramamiento y dar paso al periodo prodrómico y posteriormente se efectúa la lisis de hepatocitos con la manifestación clínica y de laboratorio de la enfermedad.

Por lo tanto, durante todo el periodo de incubación hasta diez días posteriores del periodo de estado los enfermos son infectantes.¹¹

La presencia del virus en la mucosa intesti-

nal provoca la formación de anticuerpos IgA en forma local. En el periodo prodrómico y de estado de la enfermedad se despierta la formación de anticuerpos IgM, los cuales son un medio de diagnóstico; en el periodo de convalecencia los anticuerpos son fundamentalmente IgG, los cuales confieren inmunidad permanente.¹³

Fisiopatología de la hepatitis viral B

La partícula DANE (virus de la hepatitis B) ingresa al organismo por la vía parenteral, también se han reportado casos de inoculación por otra vía como la fecal-oral, por contacto sexual, etc. Por vía sanguínea, el virus se aloja en los hepatocitos y el antígeno central se replica en el núcleo, el antígeno superficial se forma en el citoplasma y al salir del núcleo el antígeno central se recubre de éste para formar la partícula entera. Siempre existe un exceso de formación de antígeno superficial lo cual es detectado por los exámenes de laboratorio, siendo esto indicativo de la presencia del virus en el organismo.²⁰

La demostración de ADN y ADN polimerasa, enzima que se desarrolla ante una infección de origen viral cuyo genoma sea ADN; en la partícula DANE, permite considerar al virus de la hepatitis B como un virus ADN, completamente distinto al virus A de la hepatitis, el cual dentro de su genoma contiene ARN.²⁵

La presencia de HBsAg se detecta en el suero de los enfermos, entre la tercera y sexta semana antes de que se inicie el cuadro clínico y permanece positivo después de la aparición de los síntomas, simultáneamente aparecen en el suero anticuerpos contra el antígeno central (anti-HBcAg), es en este periodo en que se detecta actividad enzimática ADN polimerasa, hecho que determina replicación viral. Esta actividad enzimática es de una vida media corta, en cambio la presencia del anticuerpo central se mantiene positiva durante la convalecencia, siendo inicialmente anticuerpos IgM en la fase aguda de la enfermedad y en la fase de convalecencia en que se desarrolla la presencia de anticuerpos IgG.²⁸

Tras la desaparición del antígeno superficial se detecta el anticuerpo superficial el cual

se mantiene presente en el suero por espacio de varios años, aun cuando su concentración disminuye paulatinamente.

El tercer sistema antigénico ligado al virus B es el sistema "e" (HBeAg-antiHBeAg) el cual no está ligado a la naturaleza del virus ni a la formación de la partícula DANE, sin embargo se relaciona con la presencia de éste en el organismo y junto con la detección de la actividad ADN polimerasa, el anticuerpo central, y el antígeno superficial en suero y en el hepatocito son índices de replicación viral.²⁹

La positividad del antígeno "e" se manifiesta en el estado agudo de la enfermedad y permanece por varias semanas, desapareciendo cuando se detectan anticuerpos específicos en contra de éste; en ocasiones es tan bajo el título de ambos que es imposible su detección.

La evolución a la cronicidad se sospecha cuando el antígeno superficial se mantiene indefinidamente en el suero del paciente, con elevación de anticuerpos en contra del antígeno central y detección de actividad ADN polimerasa así como presencia del antígeno "e".²⁹

En raras ocasiones el antígeno superficial llega a desaparecer, quedando sólo el anticuerpo central como dato de infección por el virus B.

El estado de portador se caracteriza por tres estadios: sintomático, con manifestaciones clínicas de enfermedad hepática crónica; asintomático, con daño celular hepático y hepatocitos en vidrio esmerilado en el microscopio de luz y sano, sin evidencia de lesión histopatológica ni clínica.²⁶

El estado de portador se relaciona con la presencia de antígenos de histocompatibilidad como son el A-1 y el B-8, es más frecuente en el sexo masculino y en la edad madura, siendo raro en los extremos de la vida, la niñez y la vejez.

Esto probablemente es seguido de infección aguda y se debe fundamentalmente al exceso de producción en el citoplasma de antígeno superficial, sin embargo la presencia de antígeno superficial y su anticuerpo específico, así como la presencia del anticuerpo central, actividad de la enzima ADN polimerasa, la detección del antígeno "e" sin la aparición de su correspondiente anticuerpo debe hacer sospe-

char cronicidad.²⁹

Fisiopatología virus no A-no B

Actualmente no se conoce en forma adecuada la fisiopatología de los virus de la hepatitis no A-no B, sin embargo se sabe que la réplica del virus de la cepa 1 o H, se efectúa en el núcleo de los hepatocitos del chimpancé, despertando también la actividad de la ADN polimerasa, lo que le confiere pertenecer al grupo de los virus de la hepatitis B.

La cepa 2 o F, se replica en el citoplasma de los hepatocitos de los chimpancés y, en igual forma que el anterior, despierta actividad ADN polimerasa.³⁸

La vía de entrada, por lo general, es a través de transfusiones sanguíneas, ya que esto se ha comprobado con estudios epidemiológicos los cuales revelan la ausencia de una infección por virus B.³⁴

Suponiendo que pertenezcan a la familia de los virus B la replicación y su efecto sobre la célula hepática será similar, se le han encontrado sistemas antigénicos similares a la hepatitis B, los cuales se han observado por medio del microscopio electrónico enfrentando sueros de pacientes en la fase aguda y los que se encuentran en fase de convalecencia de hepatitis post-transfusional, con antígeno superficial del virus B negativo, obteniendo el resultado antes mencionado de un sistema antígeno-anticuerpo ligado a cuando menos una cepa de este virus.³⁵

Otra de las características que hacen pensar que existen dos tipos de cepas es el tiempo del periodo de incubación el cual, en la cepa 1 o H es corto 15 días con una fase aguda en la que las transaminasas y la fase icterica, si se presenta, ya que en este tipo de infección los cuadros ictericos sólo aparecen en menos del 60 por ciento de los casos; tienen una sola alza en meseta para descender paulatinamente hasta su normalización, no así la cepa 2 o F, en la cual son frecuentes las recaídas y tienen una elevación más lenta tanto las transaminasas como la fase icterica, teniendo alzas y bajas tanto el cuadro clínico como el laboratorio.³⁷

Hecho que merece importancia capital es la evolución, ya que en un alto porcentaje, más

del 65 por ciento, cursan hacia la cronicidad con la consecuente evolución a la cirrosis.^{36,39}

Bibliografía

1. Cockayne, E.A.: Catarrhal jaundice, sporadic and epidemic and its relation to acute yellow atrophy of the liver. *Quart. J. Med.*, 6: 1, 1912.
2. Feinstone, S.M., Kapikian, A.Z. y Purcell, R.H.: Hepatitis "A" detection by immune electromicroscopy of virus like antigen associated with acute illness. *Science*, 182, 1026-1028, 1973.
3. Feinstone, S.M., Kapikian, A.Z., Gerin, J.L. y Purcell, R.H.: Buoyant density of hepatitis "A". Virus like particle in cesium chloride. *Journal of Virology*, 13, 1412-1414, 1974.
4. World Health Organization. *Virus Hepatitis*. World Health Organ. Tech. Rev. Ser. 570, 1973.
5. Symposium: Viral Hepatitis. *Amer. J. Med. Sci.* 1975.
6. Rubin, E.: Acute and Chronic Hepatitis. *Fed. Proc.*, 13, 2: 655, 1979.
7. Taylor, P.E., y col.: Relationship of Milan antigens to abnormal serum lipoprotein. *Amer. J. Dis. Child.*, 123: 329, 1972.
8. Krugman, S. y col.: Infections Hepatitis: Detection of virus during incubation period and clinically inapparent infection. *New. Eng. J. Med.*, 261: 729, 1959.
9. Havens, W.P. Jr.: Elimination in human feces of infections Hepatitis virus parenterally introduced. *Prog. Soc. Exp. Biol. Med.*, 61: 210, 1976.
10. Havens, W.P. Jr.: Period of infectivity of patients with experimentally induced infections hepatitis. *S. Exp. Med.*, 83: 251, 1946.
11. Neefe, J.R.: Homologous serum Hepatitis and infections (epidemic) Hepatitis: Studies in volunteers bearing on immunological and other characteristics of the epidemiological agents. *Am. J. Med.*, 1: 3, 1946.
12. Yosozawa, H., Itoh, Y, Iwakiri, S.: Diagnosis of type "A" Hepatitis by fecal IgA antibody against hepatitis "A" antigen. *Gastroenterology*, 78: 114, 1980.
13. Decker, R.H., Overry, L.R., Ling, C.M.: Serologic studies of transmission of Hepatitis "A" in humans. *J. Infect. Dis.* 139: 74, 1979.
14. Blumberg, B.S., Alter, H.J. y Visnich, A "new" antigen sera. *JAMA*, 191: 541-546, 1965.
15. Blumberg, B.S., Sutnick, A.I. y London, W.T.: Antigen Australia as a Hepatitis virus variation in host response. *American Journal of Medicine*. 48, 1-8, 1970.
16. Kim, C.Y. y Tilles, J.G.: Purification and biophysical characterization of hepatitis B antigen. *Journal of Clinical Investigation*, 52: 1176-1186, 1973.
17. Robinson, M.S. y Lutwich, L.I.: The virus of hepatitis type "B". *New. Eng. J. Med.*, 295, 1: 168, 1976.
18. Dane, D.S., Cameron, C.H. y Briggs, M.: Virus-like particles in serum of patients with Australia-Antigen associated hepatitis. *Lancet*, 695, 698, 1970.
19. Bar-Shany: Subtypes of hepatitis "B" antigen among Israel blood donors. *Vox Sang.*, 25: 105, 1973.
20. Committee on Viral Hepatitis, National research council-National Academy of Sciences: Nomenclature of antigens associated with viral hepatitis type "B". *Morbidity and mortality weekly rep.*, 23: 29, 1974.
21. Skinhoj, P.: Hepatitis-Associated antigen, subtypes "d" and "y" and epidemiological and clinical evaluation. *Scand. J. Infect.*, 5: 85, 1973.
22. Hoofnagle, J.H., y col.: Antibody to hepatitis "B" virus core in man. *Lancet*, 2: 869, 1973.

23. Lavene, F.G. y Blumberg, B.S.: Additional specificities of Australia antigen and possible identification of hepatitis carriers. *Nature*, 221: 195, 1974.
24. Magnus, L. y col.: Shift in viral strains of hepatitis B in Stockholm as reflected by subtypes of hepatitis B antigen. *Scand. J. Infect. Dis.*, 5: 81, 1974.
25. Mosley, J.W. y col.: Subdeterminants "d" and "y" of hepatitis "B" virus antigen as epidemiologic markers. *Am. J. Epidemiol.*, 95: 529, 1972.
26. Mosley, J.W. y col.: Subtypes "ad" and "ay" of hepatitis B virus among blood donors in the greater Los Angeles area. *Transfusion*, 14: 372, 1974.
27. Soulier, J.P. y Courcé-Panty, A.M.: New determinants of Hepatitis B antigen (Au or HB antigen). *Vox. Sang.*, 25: 212, 1973.
28. Hoofnagle, J.H., Seeff, L.B., Bales, Z.B.: Serologic responses in HB in viral hepatitis. Editorial G.N. Vyas, S.N. Cohen y R. Schmid, Pag. 219. Franklin Institute Press, Filadelfia, 1978.
29. Sherlock, S.: Predicting progression of acute type B hepatitis to chronicity. *Lancet*, 2: 354, 1976.
30. Hantz, O., Vitvitsky, L. y Trepo, C.: Non A Non B Hepatitis: Infection, identification of hepatitis-B-like virus particles in serum and liver. *J. Med. Virology*, 5: 73-86, 1980.
31. Shirashi, R., Takeda, A. y Shirashi, H.: Hepatitis "C" antigen in Non A Non B post-transfusion hepatitis. *Lancet*, 2: 853-856, 1978.
32. Mohammed Sultan K. MD.: Study of an epidemic of Non-A, Non-B hepatitis. *The American Journal of Medicine*, 68: 818, 1980.
33. Maugh, H.T.: Where is the Hepatitis C virus. *Science* 210: 999, 1980.
34. Aach, R.D. y Kahn, R.A.: Post-transfusion Hepatitis: Current Perspectives. *Annals of Internal Medicine*, 92:539, 1980.
35. Wong, C.D. y Purcell, R.H.: Epidemic and endemic hepatitis in India: Evidence for a Non-A Non-B hepatitis viral Aetiology. *The Lancet.*, 876, 1980.
36. Rakela, J. MD., Redeker, A.G. MD.: Chronic Liver disease after acute Non-A, Non-B viral Hepatitis. *Gastroenterology*, 77: 1200, 1979.
37. Aach, D.R.: Hepatitis viral A-E. *Clínicas Médicas de Norte América*. Pág. 61, 1979.
38. Grimaud, J.A., MD. y Vitvitski, L., MD.: Hepatic Intranuclear particles in patients with Non A Non B hepatitis. *New. Eng. J. Med.*, 14: 818, 1980.
39. Tabor, E., MD. y Seeff, L. MD.: Chronic Non-A Non-B hepatitis carrier state. *New. Eng. J. Med.*, 303: 140, 1980.

Hepatitis viral aguda

Histopatología

La hepatitis viral aguda es una enfermedad inflamatoria difusa del hígado, que se acompaña de manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas más o menos características, que puede ser producida por diferentes tipos de virus (A, B, no A no B, etc.).

Hay que destacar que si bien serológicamente se pueden identificar las diferentes variedades etiológicas de hepatitis viral aguda, desde el punto de vista de la histopatología convencional, éstas son indistinguibles, presen-

tan un patrón microscópico único.

Se pueden reconocer tres tipos histológicos de hepatitis viral aguda que tienen sus propias implicaciones diagnósticas, pronósticas y clínicas:

1) Hepatitis viral aguda con necrosis focal (hepatitis aguda lobular clásica).

2) Hepatitis viral aguda con puentes de necrosis.

3) Hepatitis viral aguda con posible transición a la cronicidad (hepatitis lobular con hepatitis periportal, hepatitis aguda con necrosis segmentaria).

En la evolución de cada una de ellas, se pueden distinguir cuatro etapas: temprana, bien desarrollada, tardía y residual, que cursan con diferentes lesiones morfológicas y cambios histopatológicos lo suficientemente característicos que permiten establecer el diagnóstico.

Hepatitis aguda con necrosis focal (Hepatitis aguda lobular clásica)

Etapla temprana: Esta etapa es poco conocida en la hepatitis viral humana. Hay necrosis hepatocelular focal que puede estar presente en áreas perivenulares (centrolobulillares). Se observa infiltrado linfocitario e histocitario en espacios porta y lobulillos. Las células que recubren a los sinusoides pueden estar activadas y proliferar. Se han observado mitosis de células endoteliales sinusoidales. Estos hallazgos se confirman por observaciones realizadas en chimpancés; en ellos la elevación temprana de las aminotransferasas, coincide con un infiltrado linfocitario que predomina sobre la necrosis focal.

Etapla bien desarrollada: La lesión en esta etapa es difusa y uniformemente distribuida. Los datos característicos son necrosis y regeneración hepatocelular, acompañados de infiltrado linfocitario.

Se pueden distinguir cambios constantes e inconstantes, tanto en el lobulillo como en el espacio porta y en el área periportal.

El cambio más relevante en el lobulillo consiste en alteración de su arquitectura por modificaciones en los hepatocitos. Estas incluyen cambios degenerativos y regenerativos y que

afectan principalmente a las áreas perivenulares (centrolobulillares). En esta etapa no es común la esteatosis.

Los cambios constantes de los hepatocitos incluyen degeneración, necrosis y regeneración. La degeneración hepática está siempre presente y hay dos tipos básicos de ellas:

a) Degeneración balonoide: muchas de las células parenquimatosas están hinchadas, su citoplasma es finamente granular y eosinófilo. Un tipo particular, la célula balonoide, muestra rarefacción del citoplasma; éste parece vacío, con remanentes focales alrededor del núcleo. En microscopía electrónica el abalonamiento corresponde a dilatación de las cisternas del retículo endoplásmico, con degranulación ribosomal y pérdida de glucógeno citoplasmático. El núcleo está hinchado y muestra cambios líticos con pérdida de la tinción nuclear. Las células balonoides pueden evolucionar a necrosis lítica, con ruptura de las membranas celulares y desaparición de las células afectadas.

Este tipo de necrosis es usualmente rápida y predomina principalmente en la región perivenular (centrolobulillar). Este tipo de hinchamiento se asocia a colestasis, pero la imagen es diferente de la degeneración plumoide característica de esta última.

El segundo tipo de degeneración que presentan los hepatocitos, en la hepatitis viral, es la degeneración acidófila, que se observa más frecuentemente en la hepatitis anictérica y en los casos de hepatitis viral moderada. Los hepatocitos muestran retracción citoplásmica, con eosinofilia marcada y contornos angulares, sus núcleos son picnóticos y las células eventualmente desaparecen. Estos cuerpos eosinófilos pasan de las placas de hepatocitos a los sinusoides, donde son inmediatamente rodeados por prolongaciones citoplásmicas de las células de Kupffer y son fagocitados. Los cuerpos eosinófilos son menos comunes que las células balonoides, pero su significado en el diagnóstico histológico se sobreestima.

Los cuerpos eosinófilos permanecen durante más tiempo que las células balonoides que se lisan y desaparecen rápidamente. En contraste con la células balonoides, los cuerpos eosinófilos se pueden observar en todo el

lóbulo sin predilección zonal.

Los signos de regeneración hepatocelular, están constituidos por las mitosis, que casi siempre aparecen simultáneamente con los cambios degenerativos de los hepatocitos. Más tarde aparecen aumento del tamaño del núcleo, con poliploidía, bi, tri y multinucleación, así como células hepáticas gigantes.

La reacción mesenquimatosas constante en el lobulillo, comprende infiltración focal y a veces difusa de linfocitos e histiocitos, cuya proporción varía de acuerdo a la evolución de a enfermedad; generalmente hay escasas células plasmáticas y en forma ocasional se pueden encontrar eosinófilos y neutrófilos. La infiltración linfo-histocitaria puede afectar las paredes de las venas centrales y producir una imagen histológica que se denomina endoflebitis central. En las células de recubrimiento sinusoidal, se puede observar una hipertrofia difusa, hiperplasia focal y movilización de células de recubrimiento. Estas células se convierten en macrófagos activos y digieren material hepatocelular degradado. Esta actividad fagocítica aumentada es característica de la hepatitis viral aguda.

Cambios portales y periportales constantes, incluyen edema e infiltración inflamatoria que involucra a todos los espacios porta en cantidad variable. El infiltrado está compuesto predominantemente por linfocitos, aunque en las fases más tardías se establece un blanco con histiocitos. Los límites de los espacios porta pueden permanecer nítidos y la placa limitante está intacta en la hepatitis viral; sin embargo se pueden escapar algunas células inflamatorias más allá de los bordes de los espacios porta, hasta la placa limitante, ahí habrá que diferenciar la imagen de una verdadera necrosis segmentaria de la placa. Los conductillos suelen permanecer intactos.

Cambios inconstantes del parénquima: Incluyen necrosis confluyente localizada y colestasis.

En los casos más graves de hepatitis viral aguda, un grupo de hepatocitos adyacentes se pueden necrosar sin destruir la mayor parte del lóbulo. Esta necrosis confluyente de tipo lítico, lleva a la pérdida brusca de hepatocitos que rodean a la vena central terminal. Se puen-

sa que esta necrosis se compensa con regeneración hepatocelular y que por ello no tiene implicaciones diagnósticas o pronósticas.

En la hepatitis viral con necrosis focal, se puede observar pigmento biliar en forma de pequeños trombos en la luz de los canalículos (colestasis canalicular) o como gránulos finos o densos en los hepatocitos y/o células de Kupffer (colestasis celular); estos cambios se observan predominantemente en las áreas perivenulares.

En las células de Kupffer, se pueden observar también acúmulos de pigmento dorado o café, que pertenece al grupo de las lipofuchinas y que se le conoce como ceroides, se tiñe con la tinción de P.A.S., aún después de digerirlo con amilasa es ácido-alcohol resistente. También se puede observar pigmento férrico en el citoplasma de macrófagos, los que característicamente se disponen en acúmulos. En las hepatitis de los niños se observa poco pigmento, debido a que los hepatocitos de éstos contienen menor cantidad de lipofuchina.

Cambios inconstantes en los espacios porta y área periportal: Incluyen el acúmulo de macrófagos con pigmento, una mayor cantidad de infiltrado inflamatorio, con una proporción elevada de células plasmáticas y con tendencia a la formación de folículos linfoides, estos dos cambios, si son muy acentuados, tienen implicaciones diagnósticas y pronósticas. En algunas ocasiones hay proliferación de conductillos biliares, que muestran infiltrado linfocítico, con degeneración epitelial caracterizada por irregularidad de las células ductales, y picnosis nuclear con datos de regeneración en los que se incluyen figuras de mitosis. Estas lesiones se pueden acompañar de un infiltrado inflamatorio periductular de células mononucleares y semejar una cirrosis biliar primaria. En la hepatitis viral aguda, esta lesión no tiene implicaciones pronósticas, como tampoco la fibrosis periductular.

Etapa tardía: Se caracteriza por un cambio en la proporción de lesiones parenquimatosas y mesenquimatosas. El pleomorfismo hepatocelular es menos pronunciado y generalmente está restringido a la región central del lobulillo. La necrosis hepatocelular y las mitosis pueden estar ausentes, pero los cuerpos acidó-

filos permanecen por periodos largos. La inflamación intralobular, se observa predominantemente en la región perivenular (zona III del acino de Rappaport). En balance linfocitario, típico de la etapa bien desarrollada de la enfermedad, se desvía a una predominancia de los histiocitos. Puede haber numerosos macrófagos en acúmulos, que contienen pigmento intracitoplásmico, sin embargo este no es un hallazgo constante. En los espacios porta disminuye el edema y sus límites están bien definidos. En esta etapa se puede observar grados variables de colapso y condensación de fibras reticulares que forman septos pasivos. En los casos con necrosis confluyente extensa estos septos pueden alterar la arquitectura lobular. Se pueden observar ocasionalmente proyecciones fibrosas a partir de los espacios porta que pueden unir algunos de ellos entre sí, que no alteran la arquitectura lobular y no implican mal pronóstico ni transformación cirrótica.

Etapa residual: los cambios residuales que indican hepatitis reciente o casi curada incluyen pleomorfismo hepatocelular, principalmente alrededor de las venas centrolobulillares, con aumento de volumen de hepatocitos y signos de regeneración que incluyen bi y trinucleación.

El infiltrado inflamatorio focal del parénquima y en los espacios porta todavía se puede observar, pero en una proporción mucho menor que en las etapas anteriores. La necrosis hepatocelular es muy ocasional o está ausente.

No se observan mitosis y la lipofuchina se puede reconocer en macrófagos en los lobulillos y en los espacios porta. Los cambios inflamatorios tardíos y residuales pueden permanecer y representar una hepatitis no resuelta o bien una evolución a hepatitis crónica. Un infiltrado de franco predominio linfocitario, abundancia de células plasmáticas y necrosis segmentaria (*piecemeal*) sugieren un curso crónico; sin embargo, en ocasiones, no es posible hacer el diagnóstico histológico preciso de cronicidad, por lo que en dichos casos el diagnóstico dependerá del curso clínico de la hepatitis junto con los cambios morfológicos. Es por ello esencial el seguimiento del pacien-

te con biopsias seriadas.

Resumen de los datos diagnósticos principales

- 1) Lesión difusa y uniformemente distribuida de lóbulo a lóbulo.
- 2) Afección de todos los espacios porta por la inflamación.
- 3) Infiltrado celular constituido por linfocitos e histiocitos.
- 4) En el parénquima coexisten los cambios degenerativos y de regeneración hepatocelular, así como de inflamación lobular.
- 5) Los cambios son más aparentes en la región perivenular.
- 6) No hay colapso importante de fibras reticulares en la hepatitis aguda con necrosis focal.
- 7) La esteatosis no es usual en el pico de la enfermedad.

Hepatitis aguda con puentes de necrosis

En algunos de los casos de hepatitis viral aguda, la necrosis afecta a grupos de células hepáticas adyacentes y a ello se le denomina puentes de necrosis.

A estos puentes de necrosis se le han designado los nombres de necrosis en banda, submasiva, o hepática subaguda y hepatitis subaguda. Estos términos se han utilizado por diferentes autores en diferentes formas, lo que ha contribuido a una confusión considerable.

Boyer y Klatskin en 1970 comunicaron una serie de pacientes con hepatitis aguda, en los que las biopsias hepáticas mostraban zonas de necrosis y colapso que unían espacios porta adyacentes o venas centrales o ambos; como el 19 por ciento de sus pacientes murieron en coma hepático y 37 por ciento evolucionaron a la cirrosis, los autores enfatizaron el valor pronóstico de los puentes de necrosis, utilizaron para esa lesión el término de necrosis hepática subaguda. Conn propuso que el término de necrosis hepática subaguda se reemplazara por el de necrosis hepática en puente, pero no definió a la necrosis en cuanto a extensión, localización y calidad de la misma.

Los puentes de necrosis hepática deben considerarse como una forma especial de necrosis confluyente que conecta diferentes estructuras vasculares, en contraste con la necrosis confluyente que se puede encontrar en la región perivenular en la hepatitis aguda con necrosis focal, que es reversible y no constituye un factor determinante en el pronóstico.

La única forma en que los puentes de necrosis se pueden reconocer confiablemente, es el examen microscópico de una biopsia y los cambios dependen de la etapa de la lesión.

Etapa bien desarrollada: el marcador de esta etapa en el lobulillo, es la necrosis confluyente que varía en cantidad y grado y que va de la región perivenular, a la zona acinar periférica (I de Rappaport).

No se siguen necesariamente de colapso de fibras reticulares. La formación de septos en forma pasiva es inconstante y la extensión y celularidad difieren de paciente a paciente. El parénquima restante muestra las lesiones que caracterizan a la hepatitis lobular clásica. En otras ocasiones la regeneración y la necrosis focal pueden estar ausentes o ser de distribución irregular. Frecuentemente se observa colestasis canalicular con tapones biliares rodeados de hepatocitos de distribución tubular.

En los espacios porta, los cambios histológicos semejan a la obstrucción de conductos biliares: hay ensanchamiento de los mismos, con edema, proliferación de conductillos y trombos biliares que producen dilatación. En contraste con la hepatitis viral aguda con necrosis focal, el infiltrado inflamatorio consiste principalmente de neutrófilos localizados alrededor de los conductos proliferados. La placa limitante puede estar distorcionada o destruida por edema o por infiltrado inflamatorio agudo.

La lesión porta puede persistir por algún tiempo después de la regresión de la lesión parenquimatosa y dar lugar a dificultades diagnósticas. A este cuadro se le ha denominado "hepatitis colangiолítica", pero es mejor evitarlo.

Etapa tardía: algunas biopsias se toman en la etapa tardía de la enfermedad y el cuadro morfológico dominante es el de regeneración,

que se expresa como aumento de volumen celular, multinucleación y puede semejar a una hepatitis de células gigantes. Hay colapso reticular variable, por septos pasivos regulares o anchos que ocupan las zonas acinares periféricas. El colapso no se ve en todos los casos.

Los cambios mesenquimatosos intralobulares son los residuales en la hepatitis aguda, con necrosis focal.

Entre los factores que influyen en la evolución de la lesión, se deben considerar la naturaleza o calidad de los puentes de necrosis, la extensión y localización de la misma, el estado del parénquima restante y la regeneración hepática y la respuesta inmune.

a) **Naturaleza de la necrosis.** Es usualmente de corta duración y de tipo lítico, lo que lleva a disminución brusca de hepatocitos.

La lesión contrasta con la necrosis focal de la hepatitis aguda clásica y con la necrosis segmentaria (*piecemeal*) de la hepatitis crónica activa. La pérdida de células hepáticas, producen aproximación, colapso y condensación de fibras reticulares que producen septos pasivos. Estos pueden contener cortocircuitos portocavales que comprometen la microcirculación hepática y promueven el desarrollo de cirrosis. Los puentes de necrosis no siempre se siguen de colapso pasivo, ya que pueden ser compensados por regeneración celular, que producen un hígado normal.

b) **Extensión y topografía de la necrosis.** Se pueden reconocer cinco tipos de puentes de necrosis.

1) **Necrosis que rodea las venas centrales.** se localiza en los ápices de las venas centrales terminales y representa la forma moderada de necrosis confluyente. No hay puentes entre las diferentes estructuras vasculares del lóbulo y se pueden encontrar como dato inconstante en la hepatitis lobular clásica. El pronóstico no se afecta cuando no hay necrosis de tipo segmentario.

2) **Necrosis confluyente que afecta la microcirculación periférica.** Es de forma triangular, con la vena central en su centro y se extiende a la central vecina. Raramente se acompaña de necrosis segmentaria y por ello cura rápidamente.

3) **Necrosis periacinar.** Tiene la forma de una estrella de seis picos, y se extiende a las venas centrales vecinas, así como los espacios porta vecinos, produciendo puentes centrocentrales y centro portales. En este tipo de necrosis puede haber colapso de fibras reticulares y formación de cortocircuitos portocava. Los canales abiertos entre áreas porta y centrales pueden facilitar la extensión de la necrosis segmentaria periportal a los lóbulos y producir así necrosis segmentaria focal, responsable de la evolución a la cronicidad. Este tipo de necrosis es capaz de curar siempre y cuando no se acompañe de la necrosis segmentaria (*piecemeal*).

4) **Necrosis confluyente:** que afecta múltiples acinos en su totalidad (necrosis multilobular o necrosis masiva). Si afecta una proporción importante del hígado se asocia a hepatitis fulminante.

5) **Necrosis con puentes porta-porta:** es el resultado de necrosis segmentaria (*piecemeal*), más que de la necrosis confluyente, y difiere de ésta por la localización y la calidad. Se observa en hepatitis crónica activa y con hepatitis con posible transición a la cronicidad.

c) **Estado del parénquima no afectado:** la evolución de una hepatitis viral con necrosis confluyente, depende en una gran parte del estado del parénquima no afectado por ésta necrosis. Es importante evaluar la presencia de necrosis focal y el grado de colestasis, ya que la severidad de estos cambios afectan el pronóstico, particularmente con respecto a insuficiencia hepática.

d) **Regeneración:** la ausencia o irregularidad de la regeneración, puede influir en la evolución de la necrosis confluyente. Se ha demostrado que la supervivencia a la hepatitis fulminante depende de la regeneración hepatocelular. La regeneración se revela por una elevación de la alfa-feto-proteína-sérica.

e) **Respuesta inmune:** se debe llamar la atención al hecho de que la patogenia de la necrosis confluyente se desconoce, pero que pudiera estar relacionada con mecanismos de tipo inmunológico. Si la necrosis confluyente se asocia a una respuesta inmune efectiva que elimine todas las células afectadas, puede curar;

como sucede con la intoxicación con paracetamol. Por otro lado la persistencia de hepatocitos alterados y no eliminados por la respuesta inmune, puede ser la causa de cronicidad, de destrucción continua de hepatocitos y de una respuesta inflamatoria agresora.

En resumen, en la hepatitis aguda con necrosis hepática confluyente asociada a puentes centro-portales, la necrosis segmentaria (*piecemeal*), representa el signo más importante para predecir cronicidad; los hepatocitos atrapados en zonas de necrosis confluyente constituyen otro dato pronóstico adicional.

Hepatitis aguda con necrosis masiva

En el 0.2 al 1.0 por ciento de los pacientes con hepatitis viral, la necrosis confluyente es tan extensa que involucra varios acinos simples y/o complejos en una proporción elevada del parénquima, por lo que los términos de necrosis panlobular, multilobular o masiva son apropiados. Cuando todo el órgano se afecta, el proceso se refiere como hepatitis fulminante y tiene una mortalidad hasta del 70 por ciento o más. La sobrevida depende principalmente de la regeneración hepatocelular que se puede medir indirectamente por la concentración de alfa-fetoproteína sérica. Si cursa este tipo de hepatitis puede hacerlo sin secuelas funcionales o sin evolucionar a la cirrosis.

Desde el punto de vista microscópico, hay pérdida casi total de hepatocitos y se observa solamente la malla reticular, en ocasiones queda un anillo de hepatocitos periportales. El grado de inflamación en los espacios porta y en el lobulillo, varía, con un predominio de linfocitos e histiocitos y pocas células plasmáticas y polimorfonucleares. No se observa colapso o es muy escaso y los espacios entre los sinusoides están llenos de macrófagos con o sin pigmento biliar o restos celulares.

Los sinusoides de las zonas centroacinares, pueden estar llenos de eritrocitos y se puede observar endoflebitis central.

Hepatitis viral aguda con posible transición a la cronicidad

Hepatitis lobular con hepatitis periportal; hepatitis aguda con necrosis segmentaria (*piecemeal*).

En algunos casos de hepatitis viral hay una inflamación muy intensa portal y periportal, con necrosis segmentaria que lleva a un ensanchamiento de los espacios porta. El exudado está constituido principalmente por linfocitos con formación ocasional de folículos linfoides y generalmente con un número elevado de células plasmáticas. Se forman nuevos septos (Septos activos) en las áreas periportales, que dan lugar a proyecciones de tejido fibroso, en cuyos límites hay necrosis segmentaria y se pueden observar puentes de las zonas porta con necrosis de las zonas I de Rappaport. En el lobulillo hay un cuadro histológico similar al que se observa en la fase bien desarrollada de la hepatitis viral aguda clásica. Puede haber necrosis confluyente en algunos casos.

La lesión cambia datos de una hepatitis lobular aguda, con una reacción periportal típica, de la hepatitis crónica activa. Se ha creado así el término de "hepatitis aguda con posible transición a la cronicidad" y su curso final varía de paciente a paciente.

Los datos histológicos que sugieren una posible evolución a la cronicidad son:

- 1) Demostración de antígenos de virus de la hepatitis B en tejido hepático.
- 2) Infiltrado inflamatorio muy abundante en los espacios porta y áreas periportales, predominantemente de tipo linfocítico, con formación de folículos linfoides y necrosis segmentaria.
- 3) Infiltración portal y lobular de células plasmáticas.
- 4) Puentes de necrosis "centro-portales", especialmente cuando se asocian a necrosis segmentaria "piecemeal".
- 5) Grupos de hepatocitos variables atrapados en las zonas de puentes de necrosis.

El diagnóstico diferencial de la hepatitis viral aguda debe de incluir, entre otros, a la hepatitis inducida por drogas, mononucleosis infecciosa, obstrucción biliar, hepatitis reacti-

va no específica, hepatitis tóxica alcohólica y a las formas crónicas de hepatitis.

Referencias

- Ishak, K.G.: Light microscopic morphology of viral hepatitis. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 65: 787, 1976.
- Macswen, R.N.: The histopathology of viral hepatitis and its sequelae. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 10: 13, 1983.
- Kryger, P. y Christofersen, P.: Liver histopathology of the hepatitis A virus infection; a comparison with hepatitis type B, and non A non B. *J. Clin. Pathol.*, 36: 650, 1983.
- Scheuer, P.J.: Acute viral hepatitis. In *Liver Biopsy interpretation*. Williams and Wilkins, Baltimore, p. 56, 1973.
- Schmid, M. y Cueni, B.: Portal lesions in viral hepatitis with submassive hepatic necrosis. *Human Pathology*, 3: 209, 1972.
- Bianchi, L. y cols.: Morphological criteria in viral hepatitis. *Lancet* 1: 333, 1971.
- Boyer, J.L. y Katskin, G.: Pattern of necrosis in acute viral hepatitis. Prognostic value of bridging (subacute hepatic necrosis). *New. Eng. J. Med.*, 284: 1154, 1971.
- Schaffner, F.: The structural basis of altered hepatic function in viral hepatitis. *Amer. J. Med.*, 49: 658, 1970.
- Ishak, K.G.: Viral hepatitis. The morphologic spectrum. In the liver. *International academy of pathology monographs*, No. 13, Ed. Gall, E.A. y Mostofi, F.K.: Williams and Wilkins. Baltimore, p. 218, 1973.
- Bianchi, L., Zimmerli-Ning, M. y Gudat, F.: Viral hepatitis in Pathology of the liver. Ed. Macswen, R.N., Anthony, P.P. y Scheuer, P.J. Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 164, 1979.
- Wight, D.G.D.: Atlas of liver Pathology. Current histopathology series vol 4. Ed. Austin Gresham, G. MTP press limited. Lancaster, p. 17, 1982.

Cuadro clínico de la hepatitis

Con objeto de obtener un análisis adecuado de este problema clínico, debemos hacer referencia primero a la historia natural de la enfermedad, analizando las características comunes de los diferentes tipos de hepatitis para después revisar sus aspectos diferenciales.

Al final del periodo de incubación, que en la hepatitis "A" es de 15 a 40 días y en la "B", de 40 a 160 días, aparecen los síntomas prodrómicos que característicamente son astenia, adinamia, malestar general y anorexia. A estos síntomas, que en la propia fase preictérica se agregan otros, como son indigestión, repugnancia a algunos alimentos sobre todo a las grasas, náusea y vómito, dolor sordo en el cuadrante superior derecho y a veces distensión abdominal. Ocasionalmente existe dolor tipo cólico, en epigastrio y se produce irregularidad en las evacuaciones que se manifiesta más frecuentemente por diarrea. No es raro el diagnóstico de gastroenteritis en esta etapa, debido a la diarrea, el vómito insistente y la fiebre. Esta última puede ser hasta de 39 a 40

grados centígrados, puede durar desde uno, hasta 4 ó 6 días, coincidiendo su descenso con la instalación de la ictericia. La cefalea, somnolencia y otras manifestaciones neurológicas; las erupciones cutáneas y artralgias son menos frecuentes.

En este momento, el hígado se encuentra ya aumentado de tamaño y sensible a las maniobras exploratorias. Ocasionalmente se palpan el bazo y algunos grupos ganglionares. En la orina aumenta el urobilinógeno y puede ya haber bilirrubina.

Las transaminasas, sobre todo la glutámico pirúvica, alcanzan entonces valores elevados. La fase icterica, cuya duración puede ser de pocos días hasta más allá de tres meses, llega a su maximo en tres a diez días y varía desde un ligero tinte amarillento de las conjuntivas, hasta un amarillo "rubínico" de la piel.

En esta fase se presenta prurito; desaparecen la mayoría de los síntomas persistiendo debilidad, astenia y trastornos del sueño; el estado general mejora y se recupera el apetito. A pesar de un ingreso calórico alto, existe pérdida de peso. Se puede observar enrojecimiento de la punta de la lengua, de las palmas de las manos y, en casos de evolución grave, aparecen otros signos de insuficiencia hepática como son hemorragias y encefalopatía. El hígado permanece aumentado de tamaño, es de consistencia firme y sensible. Las heces son pálidas y hay coluria franca.

En la fase postictérica desaparecen totalmente la astenia y la adinamia, y se recupera la normalidad de las funciones digestivas. Comienza el aumento de peso, el hígado reduce su tamaño y la bilirrubina en la orina disminuye hasta desaparecer en unas cuantas semanas.

Existen diferencias clínicas entre las hepatitis víricas: la evolución en la hepatitis "A" es más corta, con elevación transitoria de las transaminasas. En la hepatitis "B" la fiebre y los síntomas gastrointestinales no son predominantes y la sintomatología aparece con menos brusquedad. Las erupciones cutáneas son poco frecuentes.

La cefalea, artritis y edema angioneurótico o urticaria, así como artralgias solas o asociadas con glomerulonefritis, aunque raras, son

más frecuentes en la hepatitis "B".

La bilirrubina sérica aumenta en el transcurso de pocos días en la hepatitis "A" y en la "B" alcanza el máximo más tardíamente: entre diez y treinta días. No ocurre lo mismo con las transaminasas: éstas inician su elevación durante el periodo prodrómico, sobre todo en la hepatitis "A" y con frecuencia los niveles más altos se encuentran antes de la presentación de la ictericia, la que coincide con la mejoría clínica del paciente y entonces empiezan a disminuir los niveles de enzimas circulantes. La transaminasa glutámico pirúvica, representa más especialmente la necrosis del hepatocito y la oxalacética, el proceso inflamatorio.

La hepatitis "A" es rara después de los 55 años; en ésta el prurito se observa en menos de la mitad de los pacientes y suele ser leve y por pocos días. Sólo es destacado cuando la colestasis acompaña a la enfermedad. Los edemas y la ascitis son raros y sólo aparecen cuando la enfermedad es grave y de larga duración.

En la fase preictérica se observa a menudo taquicardia y, en la icterica, bradicardia en el 50 por ciento aproximadamente de los pacientes, así como tensión arterial baja.

El electrocardiograma tiene signos de bajo voltaje, desviación del eje eléctrico a la izquierda y anormalidades en la onda T; se han descrito arritmias cardiacas. Pueden observarse hemoconcentración y anemia leve asociadas a hemólisis. Raramente se desarrollan panmielopatías.

En algunas epidemias de hepatitis han podido observarse manifestaciones del tracto respiratorio como traqueítis, laringitis, síntomas nasofaríngeos y enrojecimiento de las amígdalas.

Por endoscopia se pueden descubrir enrojecimiento y edema de la mucosa gástrica. En pocos casos es posible comprobar síntomas pancreáticos y elevación de amilasa. Frecuentemente existe oliguria y se observan en el sedimento cilindros hiliares y menos a menudo granulados; también puede descubrirse proteinuria cuando existe glomerulonefritis producida por complejos virus-anticuerpo. Pueden encontrarse en esta fase, aunque en forma rara, neumonías, uretritis, conjuntivi-

tis, pericarditis y orquitis. Los síntomas de la hepatitis "no A no B" son más similares a los de la hepatitis "B".

La sintomatología señalada tiene las variantes correspondientes según se trate de hepatitis anictérica (que corresponden al 70 por ciento de todos los casos) o icterica. La *hepatitis anictérica* debe sospecharse durante epidemias y entre familiares o compañeros de escuela o trabajo del paciente. En estos casos el cuadro se caracteriza fundamentalmente por los síntomas que relatamos arriba en el cuadro prodrómico, pero que en general son menos manifiestos.

En la *hepatitis crónica persistente*, el enfermo puede estar asintomático o presentar fatiga, anorexia, náusea y dolor en el cuadrante superior derecho, ligera hepatomegalia y dolor a la palpación. Es rara la esplenomegalia. Las manifestaciones clínicas de la *hepatitis crónica activa* son variadas e indican compromiso multisistémico con empobrecimiento físico; en el 75 por ciento de los casos se presenta fatiga, ictericia y hepatomegalia. En el 50 por ciento el comienzo es súbito y existe esplenomegalia, dolor abdominal y amenorrea. En el 25 por ciento se descubre anorexia, ascitis, artralgias y datos de enfermedad autoinmune. En el 5 por ciento se presentan fiebre, signos de hipertensión portal, várices esofágicas sangrantes y estado de coma.

Debe considerarse siempre que en la evolución de la hepatitis influyen la edad, el sexo, el trabajo físico, la cantidad del inóculo, el embarazo, la respuesta inmunológica del individuo, la existencia de padecimientos concomitantes y el uso de fármacos.

Es importante establecer el diagnóstico diferencial con diversos padecimientos como la hepatitis tóxica determinada por el uso de fármacos como halotano, ácido paraaminosalicílico, hidracida del ácido nicotínico, clopromacina, tetraciclinas, andrógenos, contraceptivos y alcohol, drogas que con más frecuencia lesionan al hígado, aun cuando existen muchos más entre los medicamentos de uso corriente.

Asimismo, deberán tenerse en cuenta los casos producidos por colestasis, colangitis, coledocolitiasis, carcinoma de la ampolla de

Vater y del páncreas, absceso amibiano, tumores hepáticos primarios o secundarios, síndrome de Dubin-Johnson, ictericias hemolíticas y las hepatitis secundarias a otros procesos infecciosos como salmonelosis, paludismo, diversas infecciones por anaerobios, enfermedad por inclusión citomegálica, lues, leptospirosis, mononucleosis y otras enfermedades infecciosas sistémicas.

Referencias

1. Keugman, S., Giles, J.P. y Hamond, J.: Infectious hepatitis. *The Journal of the American Medical Association*, 200, 365-373., 1967.
2. Chalmers, T., Summersbill, W., Zimmerman, N., Mosley, J.: Nomenclature, T., diagnostic criteria, and diagnostic methodology for diseases of the liver and biliary tract. *Fogarty international center proceedings* No. 22, 9-13.
3. Bockus, L.H.: *Gastroenterology*. Tomo tercero, 1968.
4. Tygstrips, N. *Clínica Gastroenterológica*. Vol. 2, No. 2.
5. Martin, L.: *Fundamentos de gastroenterología*, 1977.
6. Cecil, L.: *Tratado de Medicina Interna*, 20. tomo. 1977.
7. Gianolti, F.: The Australia antigen in infantile popular acrodermaties. *Proceedings of the 6th meeting of the European Association of the liver*, Londres, No. 16, 1971.
8. Bell, H.: Cordial manifestation in viral hepatitis. *Journal of the American Medical Association*, 218, 387, 391, 1971.
9. Schenfield, L.J.: Hepatitis crónica. *Diagnóstico y tratamiento*. T. Médica, abril, 1-8, 1980.

Hepatitis crónica

Introducción

El hígado, al igual que la mayoría de los órganos parenquimatosos, tiene capacidad limitada para responder ante gran variedad de agentes nocivos. Por esta razón, aunque en la mayoría de los pacientes es posible llegar al diagnóstico adecuado a través del análisis juicioso de la información clínica, los exámenes de laboratorio y el estudio histopatológico, no son pocos los casos en los que es difícil establecer el diagnóstico definitivo. Este problema es particularmente importante en el controvertido tema de las hepatitis crónicas. En los últimos años, se han normado los criterios clínicos e histológicos para su diagnóstico y se han investigado los mecanismos inmunopatológicos así como los diversos agentes etiológicos que las ocasionan.

Esta revisión se centrará en la discusión de los criterios morfológicos que se utilizan para el diagnóstico de las hepatitis crónicas, la utilidad del estudio histopatológico y sus limi-

taciones. Así mismo, se hará referencia a los métodos que se utilizan en el laboratorio de anatomía patológica para precisar su etiología y los cambios histológicos inducidos por el tratamiento empleado.

Definición y clasificación

El término hepatitis crónica se emplea para definir una serie de padecimientos de diversas etiologías, que tienen en común el producir cambios inflamatorios en el hígado que persisten por lo menos durante seis meses.¹ La mayoría de los autores incluyen dentro de este grupo a aquellas hepatopatías crónicas producidas por virus, drogas o bien cuya causa se desconoce y tienden a excluir, no sin cierto grado de arbitrariedad, a otras enfermedades hepáticas de curso crónico como la cirrosis hepática, hepatitis alcohólica, etc.

La hepatitis crónica se subdivide de acuerdo a su imagen histopatológica en tres grupos:²

1. Hepatitis crónica activa
2. Hepatitis crónica persistente
3. Hepatitis crónica lobular

Hepatitis crónica activa

La hepatitis crónica activa se define como una enfermedad que dura más de seis meses, con signos de actividad caracterizados por aumento en los niveles de aminotransferasas e inmunoglobulinas séricas y con cambios morfológicos que consisten en infiltrado predominantemente mononuclear de los espacios porta que se extiende al parénquima hepático vecino, con necrosis de los hepatocitos periportales (placa limitante).³

El análisis aislado de los criterios descritos en la definición no es útil para el diagnóstico de esta enfermedad, ni siquiera el histopatológico, ya que puede observarse una imagen morfológica idéntica en otros padecimientos como la hepatitis viral aguda y la cirrosis biliar primaria.

Los cambios histopatológicos principales se encuentran en los espacios porta y en los hepatocitos periportales (hepatitis periportal). Prácticamente todos los espacios porta están alterados aunque no siempre en la misma forma por lo que la imagen morfológica puede ser diferente en muestras tomadas al

mismo tiempo de áreas diversas del hígado.

Los espacios porta aparecen ensanchados y de límites poco precisos. Dicho ensanchamiento se debe a la presencia de abundante infiltrado mononuclear en el que predominan linfocitos y macrófagos. A diferencia de lo observado en la hepatitis crónica persistente, el infiltrado se extiende por fuera del espacio porta y penetra al parénquima hepático vecino. Característicamente hay necrosis y cambios degenerativos en los hepatocitos que limitan al espacio porta. Estos cambios se acompañan, en algunos casos, de fibrosis portal de grado variable. En el resto del lobulillo hepático puede existir infiltrado sinusoidal, aunque éste tiende a ser escaso.

En relación a la extensión de la necrosis hepatocelular se pueden observar diversos patrones morfológicos. Ya se mencionó que la necrosis puede afectar predominantemente a los hepatocitos periportales con poco daño al resto del lobulillo hepático. Sin embargo, en otros casos, hay necrosis de las láminas de hepatocitos que “unen” a los espacios porta con la vena centrolobulillar o bien a las venas centrolobulillares entre sí. Este tipo de necrosis ha sido denominado por algunos autores como hepatitis subaguda.^{4,5} Sin embargo, debido a la confusión que dicho término puede ocasionar, es preferible referirse a este cambio como necrosis hepatocelular con formación de “puentes”, especificando las estructuras del lobulillo hepático que son “comunicadas” por los hepatocitos necróticos. Otro tipo de alteración que puede presentarse es la llamada necrosis multilobular, se caracteriza por la existencia de extensas áreas de necrosis, no zonal, en diversos lobulillos hepáticos. Este cambio puede observarse en forma aislada o confluyente.⁵ La formación de “puentes” de necrosis tradicionalmente se ha considerado como un dato de mal pronóstico ya que en muchos casos se han desarrollado hepatopatías más graves. Este concepto ha sido puesto recientemente en duda.⁶

En la actualidad se reconocen cuatro subtipos de hepatitis crónica activa cuya etiología, pronóstico y respuesta al tratamiento varían:³

- A) Hepatitis crónica activa autoinmune.
- B) Hepatitis crónica activa relacionada con

el virus de la hepatitis.

- C) Hepatitis crónica activa criptogénica.
- D) Hepatitis crónica activa inducida por drogas.

Hepatitis crónica activa autoinmune

Se define como una enfermedad hepática crónica caracterizada por la presencia de autoanticuerpos, la ausencia de marcadores séricos del virus de la hepatitis B e historia clínica negativa en relación al uso de drogas capaces de inducir esta enfermedad.

La hepatitis crónica activa autoinmune fue denominada anteriormente con el nombre de hepatitis lúpica, ya que se presenta en mujeres jóvenes y se asocia a otro tipo de manifestaciones sistémicas como artralgias, amenorrea y acné así como a la presencia de células LE positivas.⁷ En la actualidad conviene desechar este término ya que no es exclusiva de mujeres, la edad de aparición es variable y la presencia de células LE puede observarse en otras formas de hepatitis crónicas como lo son las asociadas a virus de la hepatitis B,⁸ o bien al empleo de ciertas drogas como el oxifenisatin.⁹ Las células LE, más que un marcador de enfermedad específica, se correlacionan con el grado de daño hepático tanto clínico como histológico.¹⁰

Los pacientes con hepatitis crónica activa autoinmune presentan hipergammaglobulinemia y gran variedad de anticuerpos circulantes entre los que encuentran anticuerpos antimúsculo liso, antinúcleo y antimitocondria así como anticuerpos que reaccionan con varios antígenos localizados en la membrana del hepatocito. En este último grupo cabe mencionar a los anticuerpos que reaccionan con el antígeno hepático específico (LSA). Dicho antígeno puede demostrarse con técnicas de inmunofluorescencia en los tejidos. En los casos de hepatitis crónica activa autoinmune, se obtiene un patrón de fluorescencia lineal que difiere de la granular observada en pacientes con hepatitis aguda o crónica activa asociada al virus de la hepatitis.¹¹ Otros antígenos presentes en la membrana del hepatocito son el antígeno proteínico hepático (LP-2) y el antígeno hepático de membrana (LMA) contra los cuales se han demostrado anticuer-

pos circulantes.⁷

La imagen histológica en los casos de hepatitis crónica autoinmune, con títulos altos de anticuerpos antimitocondriales, guarda cierta semejanza con la observada en la cirrosis biliar primaria, ya que además de la hepatitis periportal existen con frecuencia cambios inflamatorios en los conductos biliares. Los datos histopatológicos que favorecen el diagnóstico de hepatitis crónica activa son: infiltrado linfoplasmocitario portal, con formación de centros germinales y necrosis de la placa limitante. En la cirrosis biliar primaria, por lo contrario, se observa ruptura de los conductos biliares y granulomas portales.¹²

Aun cuando hayamos reunido todos los criterios necesarios para el diagnóstico de hepatitis crónica activa autoinmune, probablemente nos estemos refiriendo a un grupo heterogéneo de enfermedades. Aproximadamente 70 por ciento de los pacientes tienen el antígeno HLA-B8 y 68 por ciento se asocian con el antígeno HLA-Dw3.³ Es de interés mencionar que, los pacientes portadores de este último antígeno no mejoran con los esteroides y en ellos se demuestran células mononucleares con mayor citotoxicidad en contra de células blanco, a las que se les ha adherido el antígeno hepático específico (LSA).³

Hepatitis crónica activa asociada al virus de la hepatitis B

En esta enfermedad se demuestran los marcadores asociados a la infección por el virus de la hepatitis B. Se han descrito cuatro sistemas antígeno-anticuerpo relacionados con este virus.³

1. Antígeno de superficie (HBsAg) y sus anticuerpos (anti-HBs).
2. Antígeno central del virus (HBcAg) y sus anticuerpos (anti-HBc).
3. Antígeno e (HBeAg) y sus anticuerpos (anti-HBe).
4. Sistema delta-antidelta.

La presencia de anti-HBs no es suficiente para establecer el diagnóstico de hepatitis crónica activa relacionada con el virus de la hepatitis B, ya que únicamente puede significar contacto previo con el virus sin que necesariamente exista una relación causal. Existen dos

subgrupos de pacientes que pueden separarse de acuerdo a la presencia o ausencia de HBsAg circulante. La mayoría de los pacientes en los que se demuestra este antígeno (HBsAg positivos) son hombres, la sobrevivencia a 5 años es de 57% y la respuesta al tratamiento con esteroides es poco satisfactoria e incluso su uso puede ser perjudicial.^{3 13} Por lo contrario, en aquellos pacientes en los que no se demuestra el antígeno de superficie, pero sí otros marcadores para el virus B (HBsAg negativos, anti-HBc positivos), la enfermedad es igualmente frecuente en ambos sexos y la sobrevivencia a 5 años es más favorable (88 por ciento) así como la respuesta al tratamiento.³

Desde el punto de vista histopatológico se puede sospechar la presencia de HBsAg al encontrar algunos hepatocitos con citoplasma en "vidrio esmerilado" que se tiñe positivamente con la orceína.^{14 15} Otros hepatocitos tienen núcleos "arenosos" que se caracterizan por la concentración de la cromatina en la vecindad de la membrana nuclear, la que adopta aspecto granular. Este patrón morfológico se relaciona con el HBcAg.¹⁶ Es posible demostrar ambos antígenos con la técnica de inmunoperoxidasas.¹⁷ En la hepatitis aguda HBsAg positiva los antígenos generalmente no se tiñen lo que probablemente refleja la desaparición del antígeno viral en los hepatocitos cuando la enfermedad se hace clínicamente manifiesta. Por lo contrario, en los pacientes portadores del HBsAg sin daño hepatocelular, existe positividad para el antígeno en 10 a 50 por ciento de los hepatocitos. Las células positivas se concentran en áreas limitadas del lobulillo, por lo que se observan en grupos aislados que se tiñen intensamente. Por lo general en estos casos no se demuestra HBcAg. En la hepatitis crónica persistente y la forma activa se pueden encontrar ambos antígenos en gran número de biopsias. A pesar de ello, menos del 1 por ciento de los hepatocitos se tiñen positivamente.

El microscopio electrónico es otro método útil para demostrar la presencia del virus.¹⁸

Finalmente, como ya se mencionó, si se utiliza la técnica de inmunofluorescencia y se demuestra fluorescencia granular al emplear anticuerpos que reaccionan con el antígeno

hepático específico, es muy probable que se trate de infección por virus de la hepatitis B.¹¹

Hepatitis crónica activa criptogénica

El diagnóstico de este padecimiento se reserva para aquellos casos en los que no se encuentran autoanticuerpos, ni los marcadores asociados a infección por virus de la hepatitis B y con historia clínica negativa en relación al uso de drogas capaces de inducir esta enfermedad. Aunque su causa se desconoce, probablemente muchos de los casos estén relacionados con la infección por el virus de la hepatitis no A, no B. Actualmente sabemos que este virus (o estos virus) es causante de la mayoría de las hepatitis postransfusión y de un 20 por ciento de los casos esporádicos de hepatitis aguda.¹⁹ Después de un periodo de incubación entre 7 y 8 semanas, algunos pacientes desarrollan hepatitis aguda, generalmente de curso clínico leve; más aún, el 75 por ciento de los enfermos presentan formas asintomáticas o anictéricas del padecimiento. Por otro lado, 40 a 50 por ciento de los pacientes muestran niveles elevados de transaminasas séricas, por periodos mayores de 6 meses y el cuadro histológico de hepatitis crónica activa.^{20, 21} La enfermedad crónica también es benigna y la mayoría de los pacientes muestran evidencias clínicas e histológicas de remisión aun sin tratamiento. En pocos casos se ha demostrado el desarrollo de cirrosis hepática.¹⁹

Independientemente de su probable etiología, la hepatitis crónica activa criptogénica se presenta con igual frecuencia en ambos sexos y la sobrevida a 5 años es alta (86 por ciento).³

Hepatitis crónica activa inducida por drogas

Las drogas capaces de producir esta enfermedad son numerosas y se emplean para gran variedad de padecimientos. Entre éstas se encuentran las sulfonamidas, nitrofurantoína, isoniácida, metildopa, fenilbutazona, acetaminofén, propiltiouracilo y probablemente la ingesta crónica de alcohol.^{3, 22, 23, 24}

La imagen histológica generalmente es indistinguible de las otras causas de hepatitis crónica activa, por lo que son pocos los casos en los que se puede sugerir este diagnóstico

únicamente en bases morfológicas. La excepción la constituyen aquellas drogas que producen otras lesiones hepáticas que les son características. Así por ejemplo, en la hepatitis crónica activa inducida por acetaminofén suele observarse material PAS positivo de predominio centrolobulillar en el interior de los macrófagos hepáticos.²²

Al suspender el uso de la droga generalmente, pero no invariablemente, se produce remisión de la enfermedad.²³

Otras causas de hepatitis crónica activa son la deficiencia de alfa-1-antitripsina y la enfermedad de Wilson. La primera puede sospecharse si se encuentran inclusiones globulares PAS positivas diastasa resistentes en el interior del citoplasma de los hepatocitos. La demostración de alfa-1-antitripsina con la técnica de inmunoperoxidasa confirma el diagnóstico.¹⁷ La enfermedad de Wilson puede manifestarse inicialmente como hepatitis crónica activa. El diagnóstico se sustenta al encontrar otros datos clínicos del padecimiento así como niveles bajos de ceruloplasmina sérica y concentraciones de cobre elevadas en los hepatocitos.³

Hepatitis crónica persistente

La hepatitis crónica persistente es una enfermedad rara. En un estudio de 3,500 biopsias hepáticas únicamente se encontraron 20 casos que reunían los criterios clínicos e histológicos para su diagnóstico.²⁵ En la mitad de los pacientes, este tipo de hepatitis se desarrolló después de hepatitis aguda de tipo A o B y en un tercio de ellos se demostró el antígeno de superficie en el suero.²⁶ También se han informado casos de hepatitis crónica persistente secundaria al empleo de oxifenisatin, metildopa e isoniácida.²

Histológicamente la arquitectura lobular se mantiene intacta. Los espacios porta están ensanchados y en ellos se observa infiltrado mononuclear denso en el que predominan linfocitos, células plasmáticas y algunos polimorfonucleares. Pocas células pueden rebasar los límites del espacio porta e infiltrar el parénquima hepático vecino. Sin embargo, a diferencia de lo observado en la hepatitis crónica activa, la placa limitante está intacta. En

ocasiones hay daño de los conductos biliares y formación de folículos linfoides con centros germinales. Ambas alteraciones pueden indicar la progresión de esta enfermedad hacia otra hepatopatía de pronóstico más grave.²⁷

El curso clínico de la hepatitis crónica persistente es, generalmente, benigno. En caso de encontrar alteraciones bioquímicas importantes, el diagnóstico de esta enfermedad debe ponerse en duda, por lo que es conveniente realizar una segunda biopsia hepática dos o tres meses después.

Este diagnóstico es válido siempre que hayamos descartado otra serie de enfermedades que, pueden producir cambios histológicos muy semejantes e incluso idénticos. En particular conviene excluir a la hepatitis reactiva inespecífica, la viral en resolución y la crónica activa en remisión. En relación a esta última enfermedad, se ha demostrado que algunos pacientes que mejoran con el uso de prednisona y cuya biopsia hepática muestra la imagen morfológica de hepatitis crónica persistente, pueden desarrollar cirrosis hepática aún sin evidencia clínica o histológica de actividad recurrente.²⁸

Hepatitis crónica lobular

La hepatitis crónica lobular representa una forma de hepatitis viral aguda de curso clínico prolongado. Por esta razón los cambios histopatológicos son semejantes a los encontrados en la hepatitis aguda. Las alteraciones principales están tanto en los espacios porta, como en los lobulillos. En los primeros existe infiltrado mononuclear escaso o moderado que puede extenderse al parénquima hepático vecino. Los hepatocitos muestran lesiones diversas; predomina la degeneración balonoide y la necrosis acidofílica de los mismos con distribución no zonal. Además, se observa infiltrado mononuclear sinusoidal, colestasis variable e hiperplasia de las células de Kupffer, algunas de las cuales contienen hierro.²⁹

Si bien estas alteraciones pueden persistir durante muchos meses e incluso años, no es frecuente que esta forma de hepatitis se transforme en hepatitis crónica activa o cirrosis.

Conclusiones

El término hepatitis crónica se emplea para

designar a un grupo heterogéneo de enfermedades hepáticas, que tienen en común un curso clínico prolongado. Su diagnóstico es responsabilidad tanto de clínicos, como de inmunólogos, virólogos y patólogos. En esta revisión se enfatiza la importancia de establecer un diagnóstico preciso ya que de éste se deriva la conducta terapéutica y el pronóstico.

Aunque en la última década se ha incrementado considerablemente la información relacionada con estas enfermedades, es evidente que persisten gran número de preguntas para las cuales faltan respuestas satisfactorias.

Bibliografía

1. Fogarty International Center Proceedings No. 22: Nomenclature, Diagnostic Criteria and Diagnostic Methodology for Diseases of the Liver and Biliary Tract, p. 9, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1976.
2. Scheuer, P.J.: Chronic hepatitis, en Pathology of the Liver, editado por Roderick N.M. Macsween, Peter P. Anthony y Peter J. Scheuer. Churchill Livingstone, Londres, p. 249, 1979.
3. Paronetto, F., Sagnelli, E.: Immunologic Observations in Chronic Active Hepatitis: A Disease of Different Etiologies. Pathobiology Annual, editado por Harry L. Joachim, Raven Press, Nueva York, pp. 157-181, 1980.
4. Boyer, J.L., Klatskin, G.: Pattern of necrosis in acute viral hepatitis. Prognostic value of bridging (subacute hepatic necrosis). N. Engl. J. Med., 283: 1063, 1970.
5. Baggenstoss, A., Soloway, R., Summerskill, B.M., Elveback, L., Schoenfield, L.: Chronic Active Liver Disease, Hum. Pathol. 3: 183, 1972.
6. Ware, A.J., Cuthbert, J.A., Shorey, J.: A prospective trial of steroid therapy in severe viral hepatitis. The prognosis significance of bridging necrosis. Gastroenterology 80: 219, 1981.
7. Mackay, I.R., Wood, I.J.: The course and treatment of lupoid hepatitis. Gastroenterology 45: 4, 1963.
8. Matthews, J.D., Mackay, I.R. Australia antigen in chronic hepatitis in Australia. Br. Med. J. 1:259, 1970.
9. Reynolds, T.B., Peters, R.L., Yamada, S.: Chronic active and lupoid hepatitis caused by a laxative, oxyphenisatin. N. Eng. J. Med. 109:447, 1971.
10. Soloway, R., Summerskill, W.H., Baggenstoss, A.H., Schoenfield, L.: Lupoid Hepatitis, A Nonentity in the Spectrum of Chronic Active Liver Disease. Gastroenterology 63: 458, 1972.
11. Hopf, U., Meyer zum Buschenfelde, K.H., Arnold, W.: Detection of a liver membrane autoantibody in HBsAg-negative chronic active hepatitis. N. Engl. J. Med., 294: 578, 1976.
12. Christoffersen, P., Poulsen, H., Scheuer, P.J. Abnormal bile duct epithelium in chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. Hum. Pathol. 3: 227, 1972.
13. Chum Lam, K., Lung Lai, C., Treppe, C., Wu, P.C.: Deleterious effect of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis. N. Eng. J. Med. 304: 380, 1981.
14. Hadziyannis, S., Gerber, M., Vissoulis, C., Popper, H.: Cytoplasmic hepatitis B antigen in "ground-

- glass" hepatocytes of carriers. Arch. Path. 96:327, 1973.
15. Shikata, T., Uzawa, T., Yoshiwara, N., Akatsuka, T., Yamazaki, S.: Staining methods of Australia antigen in paraffin section. Detection of cytoplasmic inclusion bodies. Jap. J. Exper. S. Med. 44: 25, 1974.
 16. Bianchi, L., Gudat, F.: J. Sanded nuclei in hepatitis B: eosinophilic inclusions in liver cell nucleid due to excess in hepatitis B core antigen formation. Lab. Invest. 35: 1, 1976.
 17. Mukai, K., Rosai, J.: Applications of Immunoperoxidase Techniques in Surgical Pathology, en Progress in Surgical Pathology, vol I, editado por Cecilia Fenoglio y Marianne Wolff. Masson Publishing USA, Inc., pp. 15-54, 1980.
 18. Yamada, G., Nakane, P.K.: Hepatitis B core and surface antigens in liver tissue: Light and electron microscopic localization by peroxidase-labeled antibody method. Lab. Invest. 36:649, 1977.
 19. C.P.C. No. 29. N. Eng. J. Med. 303:207, 1980.
 20. Berman, M., Alter, H.J., Ishak, K.G., Purcell, R.H., Jones, E.A.: The chronic sequelae of non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Ann. Intern. Med. 91:1, 1979.
 21. Rakela, J., Redeker, A.G.: Chronic liver disease after acute non-A, non-B viral hepatitis. Gastroenterology, 77: 1200, 1979.
 22. Gerber, M., Kaufmann, H., Klion, F., Alpert, L.: Acetaminophen associated hepatic injury. Hum. Pathol. 11: 37, 1980.
 23. Rubin, E. Iatrogenic Hepatic Injury. Hum. Pathol. 11: 312, 1980.
 24. Goodberg, S.J., Mendenhall, C.L., Connel, A.M., Chedid, A.: "Non-alcoholic" chronic hepatitis in the alcoholic. Gastroenterology, 72: 598, 1977.
 25. Becker, M.D., Scheuer, P.J., Baptista, A., Sherlock, S.: Prognosis of chronic persistent hepatitis. Lancet, i: 333, 1970.
 26. Prince, A.M.: Role of serum hepatitis virus in chronic liver disease. Gastroenterology, 60:913, 1971.
 27. Popper, H., Schaffner, F.: Chronic hepatitis: taxonomic, etiologic, and therapeutic problems. En Progress in Liver Diseases, ed. Popper, H. & Schaffner, F., vol 5, cap 32, p. 531. Nueva York: Grune and Stratton, 1976.
 28. Czaja, A., y col.: Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission. N. Engl. J. Med., 304: 5, 1981.
 29. Popper, H., Schaffner, F.: The vocabulary of chronic hepatitis. N. Engl. J. Med., 284: 1154, 1971.

Biopsia de hígado

"A menudo sólo con el uso de la biopsia por punción del hígado es posible establecer un diagnóstico preciso y cuando éste es dudoso, el tratamiento, el consejo y el pronóstico pueden ser dubitativos y quizá, consecuentemente resulte ineficaz el tratamiento, del enfermo" (H.P. Himpswork).¹

Antecedentes históricos

En 1883 Paul Ehrlich describe por primera vez la biopsia hepática. Lucatello fue el primero que publicó el intento de aspiración

diagnóstica de tejido hepático, por medio de una jeringa y un trócar (1885).

Roholm, Karup e Iversen registraron comunicaciones desperdigadas sobre aspiración de fragmentos de tejido hepático para fines prácticos (1907 y 1918).

Barón publicó su experiencia de 48 aspiraciones hepáticas practicadas en 35 enfermos, por medio de una jeringa Luer-lok o "record" de 20 ml y una aguja de calibre 13 y 9 cm de longitud (1939).

En 1954 Vim-Silverman, describen y usan su aguja.

Vías para realizar la biopsia hepática

- A) Transoperatoria
- B) Por laparoscopia
- C) Vía percutánea

Indicaciones de la biopsia hepática

Diagnosticar tumores de hígado.

Estudiar la ictericia y hacer su diagnóstico diferencial.

Realizar estudios de histología y fisiología.

Comprobar el diagnóstico por defecto de conjugación de bilirrubina, al mostrar la normalidad de la arquitectura y la integridad de las células hepáticas.

Llegar a diagnóstico de ictericia por defecto de excreción, debida a trastornos congénitos en los mecanismos de transporte (ictericia crónica idiopática o síndrome de Dubin Johnson) al mostrar la ausencia de daño estructural hepático y la presencia en el citoplasma celular de los gránulos de pigmento melánico.

Ratificar el diagnóstico de ictericia hepatocelular y precisar la naturaleza histológica del padecimiento hepático que la origina, su actividad y su magnitud.

Diagnosticar hepatitis aguda y subaguda siguiendo su curso clínico, siendo en el último caso pronóstica, ya que la hepatitis subaguda desemboca frecuentemente en cirrosis.

Hacer el diagnóstico de cirrosis compensada o descompensada y datos de actividad o inactividad que son de gran valor para el pronóstico y el riesgo quirúrgico del enfermo.

Establecer el diagnóstico de daño hepático secundario a obstrucción hepática y medir su

cuantía.

Precisar el diagnóstico de ictericia por obstrucción, aunque la biopsia no permite diferenciar entre malignidad y benignidad.

Así como estudiar otros padecimientos hepáticos: granulomas, infecciones, enfermedades metabólicas, reticuloendoteliales, fiebre de causa desconocida, y alteraciones inexplicables de las pruebas de función hepática.

Método

En este procedimiento se emplean diferentes tipos de agujas como son las de: Vim-Silverman, la de Mergnini, Tru-cut.

Para el método quirúrgico en sí, véase la bibliografía.

Interpretación de la biopsia

El mayor problema con que se enfrentan clínicos, cirujanos y patólogos es el interpretar la biopsia hepática, el error de muestreo es el pequeño material extraído y que al corte de la biopsia media consiste en unas cinco diezmilésimas a unas cienmilésimas de la totalidad del hígado que aunque normalmente homogéneo, muchas de sus afecciones se distribuyen irregularmente. Esto es cierto no sólo para las lesiones que ocupan espacio como granulomas y tumores sino también en el caso de la hepatitis crónica y cirrosis.

Contraindicaciones de la biopsia hepática

Paciente que no coopera: Estuporosos, psicóticos, delirantes o comatosos, sin embargo en estos pacientes, Foulk y cols. preconizan la práctica de la biopsia transtorácica, tras un breve periodo de apnea de 20 a 30 seg. inducida por la rápida administración intravenosa de 4 a 6 ml de solución de tiopental sódico al 2.5 por ciento.

Contenido de protrombina por abajo del 50 por ciento del valor normal, o la presencia de discrasia sanguínea con tendencia hemorrágica, constituyen un serio peligro.

Infección local, peritonitis, infección del lóbulo pulmonar derecho.

Ascitis.

Ictericia obstructiva extrahepática de alto grado; esta es particularmente peligrosa en el paciente anciano; con una vesícula biliar pal-

pable, agrandada, pudiendo provocar peritonitis biliar.

Anemia acentuada. Hemorragia prolongada por la incisión cutánea en el momento de la biopsia, se recomienda aplazar la biopsia cuando el sangrado dura más de 10 minutos por el corte previo de la piel.

Reacciones y complicaciones

Dolor en el sitio de entrada, principalmente referido al hombro derecho.

Malestar o dolor epigástrico, puede experimentarse durante la permanencia de la aguja en el tejido hepático o durante un periodo de tiempo ulterior, a veces se describe como una sensación de haber "perdido el resuello".

Hemorragia, principalmente intraperitoneal, siendo la causa de fallecimientos por la biopsia hepática.

Peritonitis biliar. Esta complicación tiene mayor probabilidad de producirse en presencia de ictericia obstructiva.

Hemorragia o derrame en la cavidad pleural, por herida de esta membrana o perforación de un vaso intercostal; se ha informado el paso del líquido ascítico al tórax a través de la perforación dejada por la aguja de la biopsia en la hoja derecha del diafragma con ligero agobio respiratorio, también se ha observado pleuresia biliosa.

Neumotórax.

En raras ocasiones, se puede observar una fuerte aprehensión asociada con diversas manifestaciones nerviosas e histéricas, cuando resultan evidentes al iniciar el procedimiento lo mejor es interrumpir la biopsia.

Choque, se han publicado casos de choque por hemorragia o neurogénico, aunque el primero nunca está en relación con la cantidad de sangre extravasada.

Perforación de vísceras abdominales: riñón, vesícula biliar, vías biliares, colon, páncreas, suprarrenal, pulmón, intestino delgado, vasos sanguíneos.

En la clínica del hígado se han estado realizando biopsias hepáticas con el doble método de biopsia en cuña y por punción, utilizando una aguja Tru-Cut, practicando minilaparotomía con promisorios resultados (trabajo en proceso de publicación).

Bibliografía

- Schiff, L.: The clinical value of needle biopsy of the liver; selected case experiences. Proc. World congress, Gastroenterology Washington, Baltimore; Williams & Wilkins, 1958.
- Schiff, L. y col.: Hepatic, cholesterol ester Storage disease, a familiar disorder. I. Clinical, aspects Am. J. Med., 44: 53-68.
- Schiff, L.: Diseases of the Liver. 4a. Ed. Lippincott, Finlandia, 1980.
- Bockus, H.L.: Gastroenterology. 2a. Ed. Salvat Ed. 1968.
- Silverman, I. Improved. Vim-Silverman, Biopsy needle. J.A.M.A., 155: 1060, 1954.
- Schaefer, F., Sherlock, S., Leevy, C.: The Liver and its diseases. The Intercontinental Medical Book. Corporation Nueva York, 1978.
- Jinich, B.H.: El enfermo icterico. 4a. Ed. Editorial Interamericana. Págs. 156-162, 1976.

Relación de la hepatitis viral tipo B con el cáncer primario de hígado

A pesar de los esfuerzos para relacionar causalmente los virus y la hepatitis viral con el cáncer hepático, no se habían conseguido hasta hace pocos años pruebas convincentes.¹ A pesar de múltiples resultados negativos al respecto, hay estudios recientes que sugieren que los pacientes con hepatocarcinoma muestran con frecuencia, mayor incidencia de positividad del antígeno de la hepatitis B que los individuos de los grupos control. Así bien, ha ido en aumento el número de publicaciones que en los últimos años demuestran que, en los pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma primario, la positividad del AgHBs aparece entre un 20 y un 80 por ciento, en comparación con el escaso porcentaje de los controles.² En contraste, varios estudios realizados en Norteamérica no muestran mayor incidencia de reacciones positivas entre los individuos con hepatocarcinoma y el grupo control.³

Fue en 1970, cuando Sherlock comunicó una asociación positiva entre el cáncer primario de hígado y una reacción positiva a la hepatitis B. Excluyendo la probable relación etiológica con aflatoxinas y alcoholismo, el antígeno de superficie asociado a la hepatitis B, AgHBs parece ser responsable del desarrollo de hepatocarcinoma en individuos susceptibles.

Palmer y cols. realizaron un estudio con más de 20 mil chinos de Taiwán, habiéndolos seguido por espacio de tres años y en los que concluyeron que a pesar de que algunos estudios epidemiológicos sugieren una fuerte co-

rrelación entre la frecuencia geográfica de los portadores del AgHBs y la prevalencia del hepatocarcinoma, esto no es una prueba concluyente. Así mismo, refieren que el riesgo relativamente alto que se encuentra en este estudio, comparable con otros informes, sugiere que la hepatitis tipo B, asociada con la mayor prevalencia de hepatocarcinoma no es únicamente un factor de riesgo. Y hay algunos autores que sugieren la posibilidad de que dicho virus desempeñe un papel como agente etiológico independiente y/o como cofactor con la aflatoxina.⁶

Algunos autores han postulado la hipótesis de que se requiere de la infección por hepatitis B para el desarrollo de una gran proporción de los casos de hepatocarcinoma,⁷ y si esto se pudiese comprobar, es muy probable que la vacuna para la hepatitis B estará disponible para uso clínico en muy poco tiempo; ya que dicha vacuna junto con otras medidas de salud pública, podría prevenir la infección por este virus en grandes núcleos de la población mundial y en un futuro permitir concluir sobre el papel que desempeña en la producción del hepatocarcinoma.

Ahora bien, en poblaciones en que la hepatitis B es endémica (Asia, Africa y Oceanía), existe buena evidencia para suponer que la mayoría de los portadores crónicos adquieren la enfermedad como resultado de la infección transmitida durante la infancia por sus madres (ya sea en el momento del parto, en el de la lactancia o tal vez durante el periodo prenatal).

Entre otros muchos autores, Blumberg y col.⁴ han revisado recientemente la evidencia sustancial existente entre el papel desempeñado por el AgHBs y el carcinoma hepatocelular como factor etiológico y a esto concluyen lo siguiente:

1. El carcinoma hepatocelular ocurre frecuentemente en lugares que tienen mayor prevalencia de portadores sanos del AgHBs y con menor frecuencia donde esta es baja.

2. La mayoría de casos de carcinoma hepatocelular se origina en hígados afectados por cirrosis y/o hepatitis crónica activa. Y si estas enfermedades son requisito indispensable para el desarrollo del cáncer de hígado, el estu-

Sección especial (concluye)

dio de dichos casos debe mostrar prevalencia aumentada del AgHBs en comparación con casos control. Y ya muchos estudios han demostrado dicha correlación.

3. En pacientes con carcinoma hepatocelular, cabría esperar signos de infección por virus B en los tejidos, pero las proteínas virales se han demostrado por técnicas inmunohistoquímicas, no en el tejido tumoral, sino en las células hepáticas adyacentes. Y estos antígenos no se encuentran en el hígado de personas no infectadas o en sujetos anti-AgHBs en el suero.

4. En modelos animales se ha demostrado la integración del genoma viral completo en el DNA del huésped, por medio de técnicas de hibridización.

5. Si la infección persistente con virus B causa carcinoma hepatocelular, tal infección debe preceder a la ocurrencia del tumor. Ya que estudios en Japón y Taiwán han comparado la frecuencia del hepatocarcinoma en portadores crónicos de AgHBs y en sujetos control no portadores del antígeno, y durante un seguimiento de casi 5 años han demostrado la aparición casi exclusiva del carcinoma hepatocelular en los portadores crónicos.

Por lo anteriormente expuesto, y hasta el momento, no debe aceptarse con absoluta seguridad la existencia de un compromiso viral en la etiología de la mayoría de las hepatopatías crónicas, dentro de las que podemos incluir a la cirrosis y el cáncer primario del hígado. Es de esperarse que ulteriores estudios, más profundos, puedan encontrar claramente modelos reproducibles que posiblemente pongan de manifiesto el papel, si es que hay alguno, de agentes virales como importantes factores ambientales en la etiología y/o

patogenia del hepatocarcinoma humano. Y en estas investigaciones creo que deberá delinearse el papel exacto del AgHBs como virus o como componente viral en la etiología de la hepatitis aguda y sus posibles secuelas.



Bibliografía

1. Prince, A.M.: Role of Viruses in Chronic Liver Disease in Man and Animals. Liver Cancer-International Agency for Research on Cancer Scientific Publication. Núm. 1, 57, 1961.
2. Sutnick, I. y Blumberg, B.S.: Australia Antigen: A Genetic Basis for Chronic Liver Diseases and Hepatoma. *Ann. Int. Med.*, 72: 442, 1971.
3. Smith, J.B., Blumberg, B.S.: Viral Hepatitis, Postnecrotic Cirrosis and Hepatocellular Carcinoma. *Lancet.*, 2: 953, 1969.
4. Blumberg, B.S.: Hepatitis B Virus and Primary Hepatocellular Carcinoma. *Cancer.*, 161, 1981.
5. Palmer, B.R., Chia-Chi Lin, Lu-Yu C., Chia Siang, C.: Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B Virus. *Lancet.*, 1129, 1981.
6. Ho, J., Wu, P.C., Kung, T.M.: An Autopsy Study of Hepatocellular Carcinoma in Hong Kong. *Pathology*, 409, 1981.
7. Blumberg, B.S., London, W.T.: Hepatitis B Virus and the Prevention of Primary Hepatocellular Carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 26: 782, 1981.
8. Brechot, C.: Evidence that Hepatitis B Virus has a Role in Liver Cell Carcinoma in alcoholic Liver Disease. *N. Engl. J. Med.* 1384, 1982.
9. Johnson, P.J., Williams, R.: Of Woodchucks and Men: The continuing Story of Hepatitis B and Hepatocellular Carcinoma. *Brit. Med. J.*, 284: 1586, 1982.
10. Gasser, R.W., Judmsier, G., Zur, N.D.: Primary Hepatocellular Carcinoma with Hepatitis B Virus Infection in a 16 Year-old Noncirrotic Patient. *Am. J. Gastr.*, 305, 1983.
11. Lieberman, H.M., Labrecque, D.R., Kew, M.C.: Detection of Hepatitis B. Virus DNA directly in Human Serum by a Simplified Molecular Hybridization Test: Comparison to HBsAg/anti-HBs Status in HBsAg Carriers. *Hepatology*, 285, 1983.
12. Kew, M.C., Rosouw, E., Patreson, A., Hodgkinson, J.: Hepatitis B Virus Status of Black Woman with Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 693, 1983.
13. Hadziyannis, S.J.: Hepatocellular Carcinoma and Type B. Hepatitis. *Clin. Gastroenterology*, 117, 1980.
14. Lefkowitz, J.H.: The Epidemiology and Morphology of Primary Malignant Liver Tumors. *Surg. Clin. North Am. Feb.*, 61: 169-180, 1981.

