

TRABAJOS ORIGINALES

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"
Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

HALLAZGOS CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS Y MORFOLÓGICOS EN 103 PACIENTES CON ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Dra. Mirtha Infante Velázquez, Dr. Enrique Arús Soler, Dra. Anayda Fernández Naranjo y Dr. Bienvenido Grá Oramas

RESUMEN

Se estudiaron 103 pacientes portadores de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C detectado mediante el empleo del sistema diagnóstico cubano (Anti VHC, CIGB, La Habana). La lesión histológica predominante fue la hepatitis crónica activa (23,2 %), aunque se presentaron 2 casos con hepatitis aguda grave por infección combinada con los virus A y B. En muchos de los enfermos la afección cursó con escasos síntomas. La mayoría de los pacientes eran donantes de sangre y receptores de transfusiones (44,5 %). Estos últimos se relacionaron con las lesiones hepáticas más severas. Se señaló la presencia de portadores sanos del virus.

Descriptores DeCS: VIRUS DE LA HEPATITIS SIMILAR A C/inmunología; VIRUS DE LA HEPATITIS SIMILAR A C/aislamiento & purificación; PORTADOR; DONADORES DE SANGRE; TRANSFUSION SANGUINEA.

El virus de la hepatitis C (VHC) se ha identificado como una causa importante de enfermedad hepática con morbilidad y mortalidad elevadas.¹ Se estima que alrededor de 500 000 000 de personas en todo el mundo están infectadas por el VHC.^{2,3}

La enfermedad que ocasiona es muy poco expresiva desde el punto de vista clínico, y entre el 50 y el 90 % de quienes se infectan corren el riesgo de evolucionar hacia las formas crónicas con la consiguiente aparición de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.³

El virus se adquiere por vía parenteral fundamentalmente y es el responsable del 90 % de las hepatitis postransfusionales que actualmente se diagnostican.⁴

En estudios desarrollados en Cuba se ha podido determinar el patrón de anticuerpos de los pacientes infectados y conocer la secuencia nucleotídica del genotipo viral que con mayor frecuencia circula en nuestro medio.⁵ Se ha obtenido un sistema diagnóstico que permite identificar anticuerpos contra el virus y que se halla instalado ya en toda la red de bancos

de sangre del país. También se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con interferón.⁶ Todo lo anteriormente expuesto ha permitido diseñar la estrategia nacional para detectar, prevenir y tratar esta afección.

Con este trabajo nos proponemos determinar el daño morfológico, tanto macroscópico como microscópico, que tiene lugar en el hígado tras la infección por el VHC, así como conocer las manifestaciones clínicas y enzimáticas acompañantes, los principales grupos de personas infectadas y su relación con la aparición de la lesión hepática.

MÉTODOS

Se estudiaron los primeros 103 enfermos portadores de antiVHC detectados mediante el sistema diagnóstico cubano, que se basa en la identificación de anticuerpos contra proteínas del core (anti VHC, CIGB, La Habana), y posteriormente fueron remitidos a una consulta especializada en hepatología en el Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto" y el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". En su mayoría, los pacientes provenían del banco de sangre provincial de Ciudad de La Habana, al detectarse la presencia del marcador viral en una donación, de las salas de hospitalización de los servicios de Gastroenterología de los mencionados hospitales o de otras fuentes.

A cada enfermo se le confeccionó una historia clínica con anamnesis y examen físico completo, de donde se obtuvieron las variables clínicas, demográficas y epidemiológicas. Se tomaron los valores de la alaninoaminotransferasa (ALAT) como enzima hepática de citólisis al momento del diagnóstico. La presencia de otros vi-

rus hepatotropos se determinó mediante la realización de HBsAg y anti VHA IgM. En un paciente se realizó el estudio de ARN viral por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa.

Se practicó laparoscopia a aquellos pacientes en los cuales no existieron contraindicaciones para la misma. La biopsia hepática se realizó empleando la técnica y el trocar de Menghini, bajo control ultrasonográfico o dirigida por laparoscopia. La muestra de tejido hepático se fijó en formol al 10 % y se utilizó la tinción de hematoxilina y eosina. Todas las láminas fueron examinadas por el mismo patólogo. Las alteraciones histopatológicas se clasificaron como hepatitis aguda, cirrosis hepática, daño mínimo y hepatitis crónica, esta última se diagnosticó de acuerdo con los criterios de *De Groot*,⁷ toda vez que cuando se inició el estudio de estos pacientes aún no estaba vigente la clasificación actual de hepatitis crónica.⁸

RESULTADOS

Estudiamos 76 pacientes del sexo masculino y 27 del femenino, con edad promedio de 37 años. La mayoría de los enfermos presentó lesiones hepáticas crónicas con predominio de la hepatitis crónica activa. Diagnosticamos 12 pacientes en la fase aguda de la enfermedad (11,6 %) y 22 (21,3 %) no tenían alteraciones histopatológicas (tabla 1).

TABLA 1. *Diagnóstico histológico*

Histología	Número de pacientes	%
Normal	22	21,3
Hepatitis aguda	12	11,6
Daño mínimo	17	16,5
Hepatitis crónica persistente	14	13,5
Hepatitis crónica activa	33	32,3
Cirrosis	5	4,8
Total	103	100

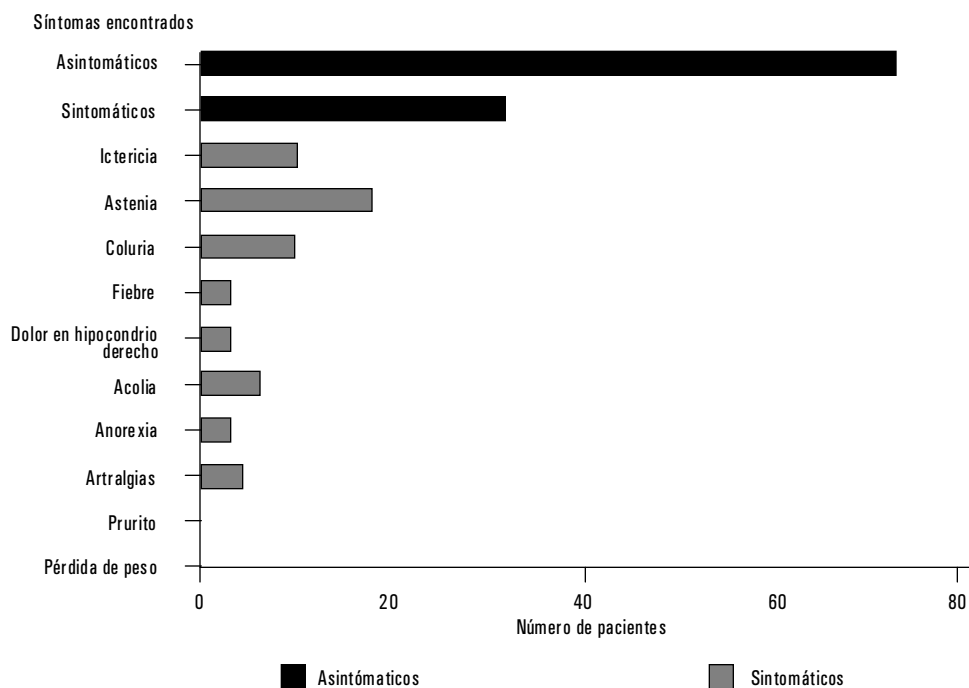


Fig. 1. Manifestaciones clínicas.

Solamente 26 pacientes presentaron síntomas, la astenia (17,4 %) y la ictericia (8,7 %) fueron las manifestaciones más comunes. En un paciente, la enfermedad se manifestó como un síndrome febril de origen desconocido⁹ (fig. 1).

Los síntomas y signos de una hepatitis aguda grave los observamos en 3 enfermos y demostramos en ellos la coinfección del VHC con los agentes A y/o B.

Los valores séricos de ALAT se elevaron de forma moderada, con promedios de 1 159 U/L para los enfermos agudos y 106 U/L para los casos crónicos. La correlación de las cifras de esta enzima con el diagnóstico histológico evidenció la presencia de 6 casos con ALAT elevada sin daño hepático demostrable así como otros 20 con lesiones crónicas y transaminasa normal (tabla 2).

TABLA 2. Correlación bioquímico histológica

Histología	ALAT normal	ALAT elevada
Normal	16	6
Hepatitis aguda	0	12
Daño mínimo	4	13
Hepatitis crónica persistente	6	8
Hepatitis crónica activa	10	23
Cirrosis	0	5
Total	36	67

En la figura 2 mostramos los pacientes clasificados por grupos: donantes (49,5 %) y receptores de transfusiones de sangre y derivados (44,5 %). Entre estos últimos fue más frecuente el desarrollo de hepatitis crónica y cirrosis, mientras que los donantes carecían de daño hepático o pre-

sentaban lesiones mínimas. Todos los que enfermaron con hepatitis aguda tenían el antecedente de transfusión de sangre previa (tabla 3).

Las alteraciones laparoscópicas en cuanto al tamaño, superficie, patrón lobulillar, borde y consistencia del hígado

que encontramos en nuestra casuística fueron las que tradicionalmente caracterizan al hígado normal, agudamente inflamado, con hepatitis crónica o cirrosis.

En 16 pacientes no hubo alteraciones enzimáticas ni morfológicas, y en uno de ellos hallamos ARN del virus.

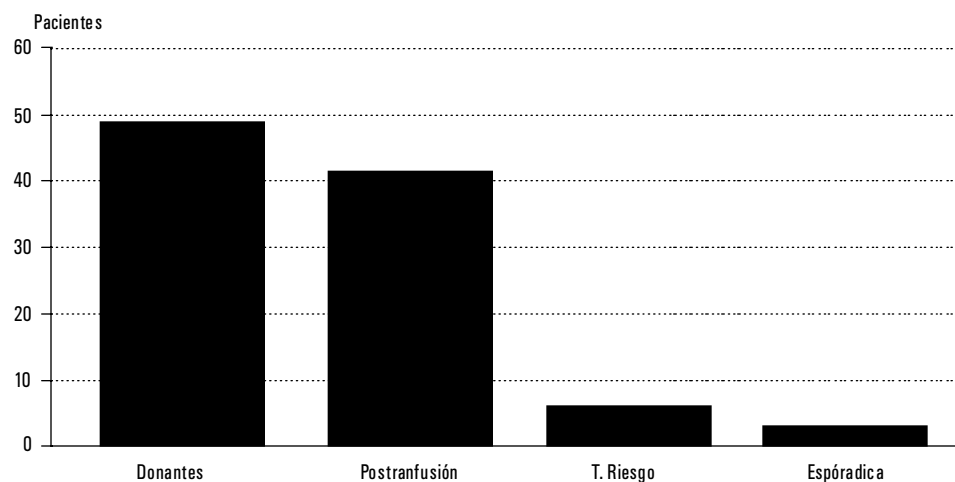


Fig. 2. Pacientes agrupados por posibles vías de contaminación.

TABLA 3. Diagnóstico histológico según, los diferentes grupos de pacientes

Histología	Donantes	Postransfusional	Persriesgo	Esporádica	Total
Normal	21	1	0	0	22
Hepatitis aguda	0	12	0	0	12
Daño mínimo	11	6	2	0	19
Hepatitis crónica persistente	8	4	2	0	14
Hepatitis crónica activa	13	20	0	0	33
Cirrosis	1	3	0	1	5
Total	54	46	4	1	105

DISCUSIÓN

La marcada tendencia de evolucionar a la cronicidad constituye una característica sobresaliente de la infección por el VHC.

Según algunos autores, entre el 60 y el 90 % de los enfermos pueden tener esta tórpida evolución.^{10,11} Si tenemos en cuenta este hecho hay que considerar que más de la mitad de nuestros pacientes con hepatitis

aguda corren el riesgo de desarrollar hepatitis crónica, por lo que las cifras dentro de esta última categoría en esta serie pudiera ser mayor y nos acercáramos a lo planteado en la literatura.

La presente investigación se nutrió fundamentalmente de pacientes donantes de sangre a quienes se les detectaba anti VHC, todos ellos presumiblemente sanos, se mantenían asintomáticos. Esta es otra de las características notables de la enfermedad hepática por virus C, es decir, un cuadro clínico muy poco expresivo o carente de síntomas. Las manifestaciones prodrómicas aparecen en una minoría de los enfermos.⁴ La ictericia se presenta sólo en el 25 % de las hepatitis agudas. En las hepatitis crónicas se considera signo de enfermedad avanzada o complicada y en la cirrosis, como elemento de mal pronóstico.^{2,4,12} En estos casos el síntoma capital es la astenia, razón por la cual parte de los enfermos llegan a nuestras consultas, al detectárseles una elevación de las enzimas hepáticas en un chequeo médico por síntomas poco llamativos o inespecíficos o ante un anti VHC positivo en una donación de sangre. Si no fuera por estos hallazgos, se atenderían en estadios muy avanzados de la enfermedad, con un cuadro de encefalopatía hepática o un sangrado digestivo por várices esofágicas.

La observación de las coinfecciones virales como causa de hepatitis aguda grave coincide con la de otros autores que consideran la infección aislada por el VHC como una causa excepcional de esta forma de hepatitis.^{9,13}

Para explicar el hecho de encontrar enfermos con alteraciones analíticas y biopsia hepática normal se debe considerar que la misma no siempre es representativa de lo que ocurre en todo el órgano. El hallazgo contrario, ALAT normal aún ante el diagnóstico de hepatitis crónica activa no

lo interpretamos como signo de inactividad de la enfermedad, ya que los niveles séricos de esta enzima se comportan de manera fluctuante, con picos de elevación que alternan con períodos de normalidad¹⁴ y es probable que la muestra tomada por nosotros coincida en estos casos con este momento evolutivo.

Se ha demostrado que los pacientes con hepatitis postransfusional evolucionan hacia las formas crónicas de la enfermedad en mayor proporción que aquellos con una infección « esporádica ». Este dato se ha relacionado con el tamaño del inóculo.¹¹ El VHC es el patógeno de transmisión parenteral más frecuente cuando el contagio es a partir de recipientes con sangre contaminada.^{12,15}

El antecedente de transfusión de sangre en todos los casos que enfermaron con una hepatitis aguda demuestra la eficacia de esta vía de transmisión para producirla. Se ha demostrado que el 90 % de las hepatitis postransfusionales se deben al VHC.^{2,14}

No encontramos ninguna alteración laparoscópica que pudiera ser considerada patognomónica o específica de la infección por el VHC en lo que también coincidimos con otros autores.

La determinación del ARN del VHC en un paciente que no presenta alteraciones enzimáticas ni morfológicas nos hace suponer que estamos en presencia de un portador sano del virus, aunque no podemos olvidar la posibilidad de la replicación viral en otros sitios diferentes del hígado.^{16,17} El resto de los casos con ALAT y biopsia hepática normal, de no tratarse de falsos positivos, lo cual es poco probable por el sistema diagnóstico utilizado, podrían ser considerados también como portadores sanos.¹⁸ Igualmente, es posible que sean enfermos que presentaron una hepatitis aguda, curó y aún persiste la huella del marcador viral que, como sabemos, detecta anticuerpos totales.

SUMMARY

103 patients carriers of hepatitis C virus antibodies detected by the Cuban diagnostic system (Anti HCV, CIGB, Havana) were studied. Active chronic hepatitis (23.2 %) was the predominant histological lesion, although there were 2 cases with acute severe hepatitis due to a combined infection with A and B viruses. A few symptoms were observed in most of the patients, who were blood donors and blood transfusion receptors (44.5 %). The latter were associated with the most severe hepatic lesions. It is stressed the presence of healthy carriers of the virus.

Subject headings: HEPATITIS C-LIKE VIRUSES/immunology; HEPATITIS C-LIKE/isolation & purification; CARRIER STATE; BLOOD DONORS; BLOOD TRANSFUSION

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone from a blood borne non A, non B Viral Genome. *Science* 1989;244:359-62.
2. *MM Wkly Rep CDC* 1991;10:1
3. Sherlock S. Viral hepatitis. *Lancet* 1992;339:42.
4. Dienstag JL. Non B hepatitis. Recognition, epidemiology and clinical features. *Gastroenterology* 1993;85:439-62.
5. Padrón G, Arús E, Roca J, Vina A, Lemus G, Bacallao J. The hepatitis C in Cuba: prevalence, antibody pattern, genotype and risk factors [Abstract]. *Hepatology* 1994;19:1141.
6. Arús E, Infante M, Padrón G, Fernández A, Roca J, Morales MG, et al. Use of recombinant alpha 2b interferon in a chronic hepatitis C. Controlled trial [Abstract]. *Hepatology* 1994;19:401.
7. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, et al. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968;2:626-8.
8. Desmet VJ, Gerber M, Hoonagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-20.
9. Arús E, Infante M, Pérez M, Winograd R. Fiebre de origen desconocido e infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Rev Cubana Med* 1995;34:209-11.
10. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Feinstone SM, Morrow AG, Moritsugu Y. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet* 1985;2:838-41.
11. Liang TJ, Jeffers L, Reddy RK, Silva MO, Cheniquier H, Findor A, et al. Fulminant or subfulminant non-A, non-B viral hepatitis: the role of hepatitis C and hepatitis E viruses. *Gastroenterology* 1993;104:556-62.
12. Dusheiko G, Rizzetto M. Natural history of chronic hepatitis. En: *The management of chronic hepatitis C*. Bollington: Adelphi Communication, 1992:8-10.
13. Sallie R, Tibbs C, Silva A. Detection of hepatitis «E» but no «C» in sera of patients with fulminant NANB hepatitis. *Hepatology* 1991;14:14.
14. Merican I, Sherlock S, McIntyre N, Dusheiko GM. Clinical, biological and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection. *Q J Med* 1993;86:119-25.
15. Koretz RL, Abbey H, Coleman E, Gitnick G. Non A, non B post transfusion hepatitis. Looking back in the second decade. *Ann Intern Med* 1993;119:110-5.
16. Lohr H, Fleisher B, Michell G. Hepatitis C virus antibody secretion in vitro by peripheral blood lymphocytes. *J Hepatol* 1992;14:112-7.
17. Bauffard P, Hayashi PH, Acevedo R, Levy N, Zaldis JB. Hepatitis C virus detected in a monocyte/macrophage subpopulation of peripheral blood mononuclear cells of infected patients. *J Infect Dis* 1992;166:1276-80.
18. Masci C, Miglioty M, Barbara L. Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. *Lancet* 1993;341:46.

Recibido: 17 de marzo de 1998. Aprobado: 20 de abril de 1998.

Dra. *Mirtha Infante Velázquez*. Instituto Superior de Medicina Militar «Dr. Luis Díaz Soto», Servicio de Gastroenterología, Ave. Monumental y Carretera del Asilo, Habana del Este, Ciudad de La Habana, Cuba.