

Hallazgos histológicos en infección crónica por el virus de la hepatitis C y su correlación con el genotipo viral, en Cali

Consuelo Santamaría, M.D.¹, Eduardo de Lima, M.D.², Jaime Holguín, M.D.³

RESUMEN

Para evaluar las características histopatológicas de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y correlacionarla con el genotipo viral, se estudiaron 26 pacientes (17 mujeres y 9 hombres) seropositivos para VHC por técnicas inmunoenzimáticas (Elisa de segunda generación) y con RCP positiva en suero como prueba confirmatoria. La edad promedio de los pacientes fue 38 años (21-62). El genotipo viral se determinó por Innolipa (Innogenetics). La biopsia hepática se realizó por vía percutánea en 10 pacientes y por laparoscopia en 16. Para el diagnóstico de la lesión histológica se emplearon los criterios convencionales y en todos los casos se calculó el índice de actividad histológica (Knodell). En 20 pacientes se encontró antecedente transfusional (76.9%). Los genotipos virales identificados fueron: 1a = 11 pacientes y 1b = 15. En conclusión, los hallazgos histológicos son muy similares en los dos genotipos virales identificados. No se encontraron características histológicas que permitan diferenciar la infección por uno u otro genotipo.

Palabras claves: Virus de hepatitis C (VHC). Genotipo. Enfermedad hepática crónica.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) afecta aproximadamente 1% de la población mundial, y es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica¹. Se estima que más de 70% de los individuos que se infectan con este virus progresan a daño hepático crónico; 20% desarrollan cirrosis y un porcentaje menor carcinoma hepatocelular².

El VHC contiene un ARN de aproximadamente unos 10,000 nucleótidos y guarda homología con el género de los flavivirus. El genoma presenta gran heterogeneidad genética como resultado de mutaciones que ocurren durante la replicación viral.

Según la clasificación de Simmonds *et al.*³ se conocen seis genotipos mayores y 11 subtipos del VHC. El virus circula en el paciente en forma de quasiespecies como resultado de mutaciones que ocurren durante la replicación, lo

que probablemente le permite escapar a los mecanismos de respuesta inmunológica y al tratamiento con agentes antivirales⁴.

Estudios recientes⁵ han informado que las personas infectadas con el genotipo 1b tienen un nivel de viremia muy alto y enfermedad hepática más severa. Del mismo modo las terapias antivirales que se usan para erradicar el VHC, han mostrado una tasa de respuesta baja en los enfermos infectados con el genotipo 1b.

Desde el punto de vista histológico, la infección crónica por el VHC puede producir una gama muy amplia de lesiones hepáticas. Los cambios pueden ser mínimos e inespecíficos en estadios iniciales o en el estado de portador sano, mientras que en etapas avanzadas pueden corresponder a cirrosis o carcinoma hepatocelular.

Se han descrito algunas características histológicas de la lesión

crónica, dentro de las cuales se destacan la esteatosis, agregados linfoides portales, infiltrado inflamatorio de ductos y necrosis en puentes⁶ (Figuras 1 y 2). No existen estudios previos en Colombia que hayan correlacionado los hallazgos histológicos en pacientes con infección crónica por el VHC y el genotipo viral. Un estudio en España⁷ mostró que la infección por el genotipo 1b se asocia con cambios más severos de necrosis y fibrosis hepatocelular.

El objeto de este trabajo es evaluar las características histopatológicas de la infección crónica por el VHC diagnosticado en Cali y correlacionar los hallazgos con el genotipo viral.

METODOLOGÍA

Se estudiaron 26 pacientes, 17 mujeres y 9 hombres, con anticuerpos en suero positivos contra el VHC (anti-VHC) por técnicas inmunoenzimáticas (Elisa de segunda generación).

De los pacientes 18 eran asintomáticos (10 donantes de sangre con anti-VHC positivo, y 8 presentaban

1. Profesora Asistente, Departamento de Patología, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.
2. Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.
3. Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali.

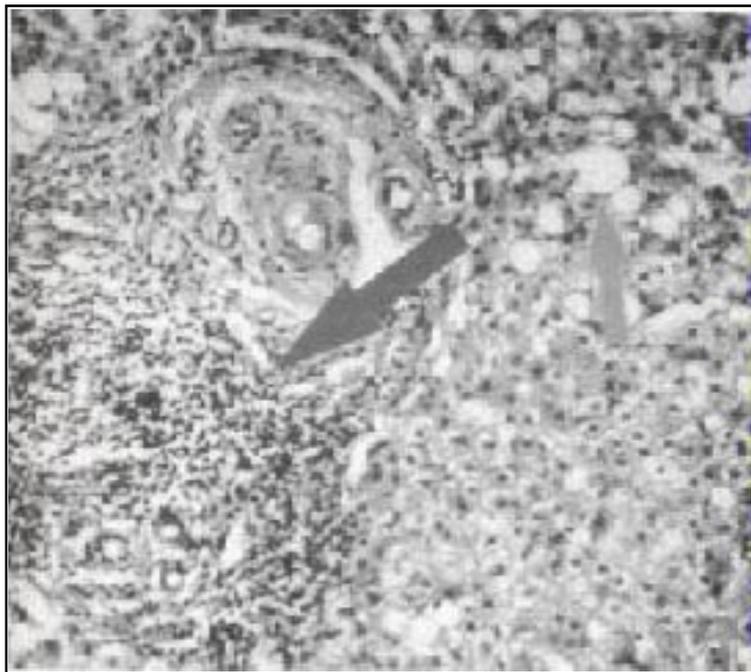


Figura 1. La flecha grande señala un acúmulo de linfocitos con formación de centro germinal, situado en el espacio porta. La flecha pequeña señala una esteatosis de gota gruesa.

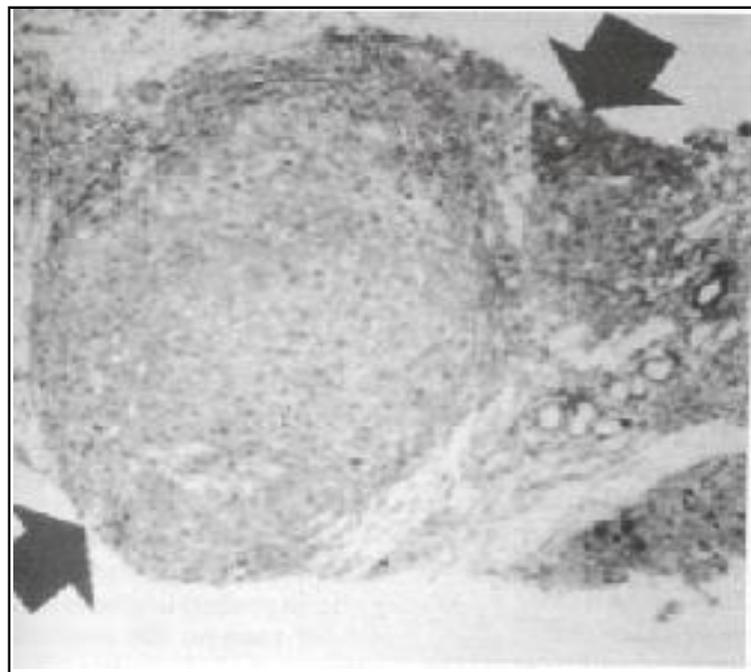


Figura 2. Las flechas delimitan un nódulo separado por tejido fibroso correspondiente a cirrosis.

aminotransferasas elevadas en un examen médico de rutina). Sólo 8 pacientes tenían síntomas que sugerían enfermedad hepática (ascitis, ictericia o varices esofágicas sangrantes).

La edad promedio de los pacientes fue 38 años (rangos 21-62). En todos fue positiva la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) en suero, que se usó como prueba confirmatoria.

El nivel de viremia se determinó en todos los pacientes mediante la técnica de biología molecular bDNA Quantiplex (DNA de cadena ramificada, Chiron Corp., Emerville, California).

El genotipo viral se determinó por Inno Lipa de segunda generación (Innogenetics). La biopsia hepática se hizo por vía percutánea en 10 pacientes y por vía laparoscópica en 16.

Las muestras de tejido hepático se fijaron en formol al 10%, y luego se hizo el proceso convencional de inclusión en parafina y cortes que se colorearon con hematoxilina-eosina, tricrómico, PAS y retículo.

Para el diagnóstico de la lesión histológica se calculó el índice de Knodell (actividad histológica). Se cuantificó además la presencia de agregados linfoides, linfocitosis periportal y daño ductular en los espacios porta; en los lobulillos se evaluó la presencia de esteatosis y cuerpos de Mallory.

RESULTADOS

Hubo historia transfusional en 20 (76.9%) pacientes; en los demás no se identificó un factor de riesgo para infección por el VHC (23.1%). En 18 (69.2%) el único hallazgo que sugirió enfermedad hepática fue alza de las aminotransferasas, mientras que 8 (30.8%) presentaron además, ascitis, sangrado por varices esofágicas o ictericia.

Todos los pacientes tuvieron niveles séricos de alaninoaminotransferasa (ALT) elevados más de 1.5 veces el nivel normal. Los niveles de viremia oscilaron entre 2,500 mEq/ml y 17,000 mEq/ml con un promedio de 5,652 mEq/ml para todos los pacientes.

Los genotipos encontrados fueron: 1a en 11 pacientes, y 1b en 15 pacientes. La relación entre los diagnósticos histológicos y el genotipo viral se describe en el Cuadro 1.

El índice de actividad histológica (Knodell) de los pacientes fue el siguiente:

Knodell puntaje:	0	1	3	4	6	7	8
Nº de pacientes:	2	13	2	2	2	4	1

Cuadro 1
Relación entre los Diagnósticos
Histológicos y el Genotipo Viral

Genotipo	Total pacientes	HCP	HCA	Cirrosis	Normal
1a	11	7	1	2	1
1b	15	10	1	3	1

HCP = Hepatitis crónica persistente
HCA = Hepatitis crónica activa

Cuadro 2
Características de los Pacientes
Infectados con el Genotipo 1a

Genotipo	Viremia (mEq/ml)	Histología	Knodell
1a	2,850	normal	0
1a	3,050	HCP	1
1a	2,700	HCP	1
1a	3,750	HCP	1
1a	2,750	HCP	1
1a	5,600	HCP	1
1a	2,650	HCP	1
1a	4,600	HCP	1
1a	2,850	HCA	3
1a	5,750	Cirrosis	6
1a	2,750	Cirrosis	6

El promedio de la viremia en los pacientes infectados con el genotipo 1a fue 3,572 mEq/ml. El promedio del índice de Knodell en este grupo fue 2.0.

El promedio de la viremia en los pacientes infectados con el genotipo

Cuadro 3
Características de los Pacientes
Infectados con el Genotipo 1b

Genotipo	Viremia (mEq/ml)	Histología	Knodell
1b	2,500	Normal	0
1b	3,050	HCP	1
1b	2,550	HCP	1
1b	2,750	HCP	1
1b	5,700	HCP	1
1b	6,500	HCP	1
1b	2,500	HCP	1
1b	5,650	HCP	3
1b	7,500	HCP	4
1b	12,500	HCP	7
1b	15,250	HCP	7
1b	17,000	HCA	7
1b	8,750	Cirrosis	8
1b	9,750	Cirrosis	7
1b	5,700	Cirrosis	4

1b fue 7,176 mEq/ml. El promedio del índice de Knodell fue 3.5 en este grupo.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La infección crónica por el VHC puede tener un curso asintomático durante un período avanzado de la enfermedad. En este trabajo 69.2% de los pacientes no tenían manifestaciones clínicas que sugirieran enfermedad hepática, y la infección se sospechó por el hallazgo de anti-VHC positivo en donaciones de sangre o por encontrarse elevación de las aminotransferasas en evaluaciones médicas de rutina. Además, 30.8% presentaban signos que sugerían enfermedad hepática crónica. Se encontró antecedente transfusional en 20 (76.9%) pacientes.

Un estudio previo⁸ realizado en Cali había mostrado que 56% de los donantes de sangre con anti-VHC positivo tenían anomalías en la biopsia hepática. La recomendación actual en relación con los donantes seropositivos para anti-VHC, sugiere que estos sujetos se deben evaluar clínica y bioquímicamente para ver la necesidad de una biopsia hepática ante la alta probabilidad de daño hepático que puede existir en ellos.

El factor de riesgo más importante para la infección por el VHC es la transfusión de sangre o hemoderivados; en el presente estudio 76.9% de los pacientes habían recibido transfusiones. Esta información es muy similar a la encontrada en otros estudios realizados en Colombia y en el exterior^{9,10}.

Recientemente se publicaron las características epidemiológicas de la infección por el VHC. De los 6 genotipos mayores descritos en el mundo, el genotipo 1 predomina en el hemisferio occidental¹¹. En el presente estudio se encontró que

hay predominio del genotipo 1b seguido por el 1a. Este hallazgo es muy importante al evaluar candidatos a tratamiento antiviral, pues la experiencia indica que los pacientes infectados con este genotipo responden poco a la terapia por lo que en ellos se recomienda emplear varios medicamentos para aumentar su eficacia¹².

La carga viral se considera como factor predictivo de respuesta a la terapia antiviral¹³. En este estudio, las personas infectadas con el genotipo 1b presentaron un promedio de carga viral más alto que los del grupo 1a (7,176 mEq/ml vs. 3,572 mEq/ml). No se conocen los factores que condicionan una viremia más alta, pero se cree que factores intrínsecos de replicación del virus, como la capacidad de expresión de proteínas en células presentadoras de antígenos y la capacidad de mutación juegan papel importante.

Desde el punto de vista histológico, no se encontraron características que permitieran diferenciar la infección producida por uno u otro genotipo. Fueron comunes los hallazgos de esteatosis, inflamación portal con agregados linfoides, presencia de necrosis celular y destrucción de conductillos biliares.

La infección por el genotipo 1b ocasiona lesiones histológicas más severas, el promedio del índice de Knodell fue 3.5 para el genotipo 1b, mientras que para el 1a fue 2.0.

En general se encontraron pocos estados avanzados en los dos grupos y ello es probable que se correlacione con el tiempo de evolución de la enfermedad. Infortunadamente en 23.1% de estos pacientes no se identificó un factor de riesgo para infección por el VHC y por ello no se pudo estimar el tiempo de evolución de la enfermedad.

De la misma forma en que la

viremia se constituye en un factor predictivo de respuesta al tratamiento antiviral, se sabe que el grado de daño hepático es otro factor que modifica la respuesta al tratamiento. Los pacientes con cirrosis avanzada y signos de descompensación tales como pobre estado nutricional, ascitis y encefalopatía son malos candidatos a la terapia antiviral, por lo cual ésta no se recomienda.

CONCLUSIONES

La infección crónica por el virus de la hepatitis C tiene un curso clínico asintomático durante un período largo de su historia natural. Los pacientes infectados con el genotipo 1b se caracterizaron por presentar niveles de viremia y lesiones hepáticas mayores que el genotipo 1a. No se encontraron características histológicas que permitan diferenciar la infección por uno u otro genotipo, pero las lesiones tienden a ser más severas en los pacientes infectados con el genotipo 1b. Se debe realizar otro estudio para evaluar la severidad del daño histológico según el tiempo de evolución de la enfermedad.

SUMMARY

In order to correlate the histo-

pathologic features of chronic liver disease due to hepatitis C virus with the HCV genotype, 26 patients (17 females and 9 males), mean age 38 (21-62) were studied. In all of the patients serum anti-HCV (ELISA second generation) and PCR were positive. Genotyping was performed by Inno-Lipa-Innogenetics. Ten patients underwent percutaneous liver biopsies and 16 laparoscopic guided liver biopsy. Liver specimens were routinely processed. Necroinflammatory lesions and fibrosis were scored according to Knodell index. Serum HCV genotypes were: 1a = 11 and 1b = 15. In conclusions, histological features of chronic hepatitis C infection are very similar in both genotypes identified. No difference between genotypes 1a and 1b was observed.

REFERENCIAS

1. Seef LB. Natural history of viral hepatitis, type C. *Semin Gastrointest Dis* 1995; 6: 20-7.
2. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-1902.
3. Simmonds P, Smith DB, McOmish F, et al. Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and Ns-5 regions. *J Gen Virol* 1994; 75: 1053-61.
4. Martell M, Esteban JL, Quer J, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a

population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol* 1992; 66: 3225-29.

5. Nizar NZ, Rakela J, Krawitt EL. Hepatitis C virus genotypes in the United States. Epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 1996; 125: 634-39.
6. Goodman ZD, Ishak KG. Histopathology of hepatitis C virus infection. *Sem Liver Dis* 1995; 15: 70-81.
7. García-Samaniego J, Soriano V, Castilla J, et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1130-34.
8. Cortés A, Holguín J. Enfermedad hepática subclínica en donantes voluntarios de sangre con anticuerpos contra hepatitis C. *Colombia Med* 1994; 25: 142-44.
9. Botero RC, Rojas E, Idrovo V, et al. Genotipos del virus de la hepatitis C (HCV) en Santa Fe de Bogotá. *Rev Col Gastroenterol* 1997; XII: 15-20.
10. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Sem Liver Dis* 1995; 15: 5-14.
11. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a serial of subtypes by phylogenetic analysis of the NS5 region. *J Gen Virol* 1993; 321: 1494.
12. Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B, et al. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 161-68.
13. Martinot PM, Marcellin P, Pouteau M, et al. Pretreatment serum HCV RNA levels and HCV genotype are the main and independent prognostic factors of sustained response to alpha interferon therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 22: 1050-56.