



11237  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

2ej  
198

HEPATITIS CRONICA: DETERMINACION DE PREVALENCIA EN CADA UNA DE LAS ETIOLOGIAS Y SU CORRELACION CLINICA, ETIOLOGICA E HISTOLOGICA EN UN PERIODO DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

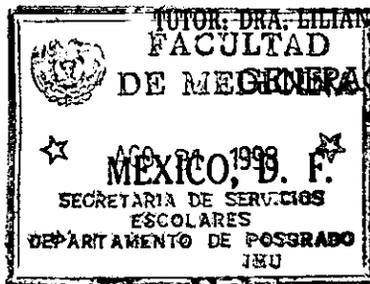
REGISTRACION DE TESIS

1998

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
P E D I A T R I A  
P R E S E N T A:  
DRA. MA. DE LOS ANGELES PEREZ HERNANDEZ



TESIS CON FALLA DE ORIGEN



FEBRERO 1998

2167192



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

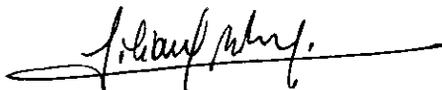
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HEPATITIS CRÓNICA: DETERMINACION DE PREVALENCIA EN  
CADA UNA DE LAS ETIOLOGIAS Y SU CORRELACION  
CLINICA, ETIOLOGICA E HISTOLOGICA EN UN PERIODO DE  
10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
"FEDERICO GOMEZ"**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
P E D I A T R I A

P R E S E N T A:

DRA. MA. DE LOS ANGELES PEREZ HERNANDEZ



TUTOR: DRA. LILIANA BEATRIZ WORONA DIBNER

GENERACION 1995-1998.

MEXICO, D.F. FEBRERO 1998

## AGRADECIMIENTOS.

A DIOS, POR ILUMINAR MI VIDA  
FORTALECER MI FE, SINTIENDO  
SIEMPRE SU PRESENCIA.

A MIS PADRES Y HERMANOS  
A QUIENES LLEVO SIEMPRE  
CONMIGO.

A MIS AMIGAS Y AMIGOS POR  
SU CARÍÑO Y COMPRENSION  
EN TODO MOMENTO.

A LA DRA. LILIANA ,MI SINCERA  
ADMIRACION , RESPETO Y AGRADE  
CIMIENTO POR SU APOYO.

EN MEMORIA DE GABRIEL PORQUE  
AL OFRECER SU VIDA , MANTIENE LA  
ESPERANZA DE QUE LA NOBLEZA QUE  
DIOS CONFIERE AL SER HUMANO ES  
MAS FUERTE QUE EL ODIO QUE LAS-  
TIMA Y LACERA NUESTRA TIERRA.  
MIS RAICES.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	42
HIPÓTESIS	45
OBJETIVOS	45
METODOLOGÍA	46
RESULTADOS	55
DISCUSIÓN	61
BIBLIOGRAFÍA	64
HOJA DE CAPTURA DE DATOS	71

## INTRODUCCIÓN

Los terminos hepatitis cronica implican un proceso inflamatorio continuo que puede llegar a ser irreversible. Si la inflamacion permite la acumulacion progresiva de tejido fibroso intrahepatico, este puede causar un deterioro del funcionamiento de las celulas hepaticas, distorsion de la arquitectura hepatica, y finalmente, progresar a cirrosis, falla hepatica y muerte. Desde su utilizacion por primera vez en 1947, su percepcion ha cambiado en la medida que los mecanismos fisiopatologicos han sido esclarecidos y ha incrementado la identificacion de factores ambientales, geneticos e inmunologicos asociados (1,2).

Si bien se trata de una hepatopatia inflamatoria continua, con capacidad de progresar frecuentemente a formas severas, en ocasiones puede evolucionar a la resoluci3n espontánea sin tratamiento.

Este proceso puede ser iniciado por una infeccion viral, defectos en el metabolismo y factores desconocidos que incitan a una sobrerreaccion de la respuesta inmune (1,2,3). Excepto algunas causas de dano hepatico agudo como la hepatitis por VHA (4), las formas agudas pueden evolucionar a la cronicidad (1).

La posibilidad de enfermedad hepatica cr3nica debe ser considerada cuando las anormalidades clínicas y bioquímicas persisten por un periodo mayor al esperado para la recuperaci3n de la enfermedad hepatica aguda. El reconocimiento de que la metodologia clinica estandar ha perdido precisi3n para documentar la presencia de enfermedad hepatica cr3nica ha resultado en un incremento de la dependencia en la duracion de la enfermedad como criterio de cronicidad. Así, la actividad continua por seis meses, establece inequívocamente la naturaleza no resuelta del proceso inflamatorio y, llena totalmente el criterio internacional para enfermedad hepática crónica (2,3).

Sin embargo, una estricta adherencia a esta definici3n, disminuye el valor diagn3stico de los parámetros clínicos, bioquímicos, inmunológicos e histológicos. Frecuentemente el inicio de la enfermedad es incierto, con lo que el tratamiento puede retrasarse. Por otra parte, la presencia de hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia marcada, pruebas inmunoserológicas inespecíficas, ascitis y cirrosis en un paciente con enfermedad de menos de

seis meses de evolución, puede justificar una intervención terapéutica aun cuando el criterio de tiempo internacional para cronicidad, no se llene totalmente (1,2).

La Asociación Internacional para el Estudio del Hígado, en conjunto con la Organización Mundial de la Salud, reconoce dos formas distintas de hepatitis crónica basadas en los hallazgos histológicos. La hepatitis crónica persistente (HCP) se caracteriza por limitación del infiltrado inflamatorio al tracto portal con mínima o sin necrosis periportal. La presencia de necrosis periportal moderada a severa con puentes de necrosis y/o fibrosis portoportales, confirma un proceso agresivo denominado hepatitis crónica activa (HCA) (2).

No obstante, las definiciones y clasificación de hepatitis crónica, están actualmente en un estado de flujo, con dirección desde la clásica definición histológica de HCP y HCA hacia agrupaciones etiológicas basadas en la emergencia progresiva de tecnología molecular.

Al igual que en la hepatitis viral aguda, los hallazgos morfológicos producidos por los diferentes tipos de virus son semejantes entre sí. Actualmente se acepta que en la clasificación y nomenclatura de las hepatitis crónicas se debe incluir el grado de actividad y el estadio de la enfermedad y se suprimen los términos de "hepatitis crónica lobulillar", "hepatitis crónica persistente" y hepatitis crónica activa" ya que estos nombres están englobados dentro del grado de afección y no representan etapas diferentes de la enfermedad ni corresponden a entidades distintas (4,5,6,7,8,9)

### **Etiología.**

La hepatitis crónica es la expresión histológica de una variedad de estados clínicos distintos (10). Del grupo de agentes infecciosos virales que pueden causar hepatitis viral aguda: A, B, C, D y E, y desde finales de los ochenta y principios de los noventa, los virus F, G, K, M y Z (en el momento actual existen 26 virus hepatotropos), los que se han reconocido que pueden evolucionar a la cronicidad son el VHB, el VHC,

el VHD, y los virus de la hepatitis NoB, NoC, No D (10, 11, 12, 13, 14,15). La infección continua por virus de la hepatitis B (VHB) es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en muchas partes del mundo, aunque la infección por virus de la hepatitis C, es la principal causa en Estados Unidos (10); se estima que hay más de 200,000 casos de hepatitis aguda, la mayoría asintomáticos. Por lo tanto, el marcador diferencial pivote es la presencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgSHB). Este permite hacer una segregación inicial de pacientes en aquellos que son AgSHB positivos y aquellos que son AgSHB negativos (10).

El dano en la hepatitis viral cronica, puede ser el resultado de una infección dual. En circunstancias en las que ocurre infección por VHB y VHC, existe una relación recíproca inversa entre la replicación del VHB y del VHC, con supresión del VHB por el VHC (16,17). Los niveles séricos de DNA VHB son bajos en pacientes anti-VHC positivos (10,18). La coinfección (no superinfección) de virus de la hepatitis D (VHD) y VHB esta bien descrita tanto en adultos como en niños (8). La gran mayoría de coinfecciones de VHB-VHD se autolimitan, con progresión a hepatitis cronica menor al 5% (10,13).

Los marcadores serológicos para VHB están presentes en más del 80% de adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La coinfección de VHB y VIH se ha descrito también en pacientes pediátricos

(17,19). La prevalencia de infección por VHC reportada en pacientes adultos VIH positivos, va del 4 al 67% (17). La adquisición congénita de coinfección por VHC y VIH ha sido reportada en niños (16,17,20,21,22,23), y se ha sugerido que la transmisión vertical del VHC, ocurre más fácilmente si la madre es VIH positiva, probablemente por la incrementada viremia materna (15,21,22,24,25,26,27). La progresión de la hepatitis por virus de Epstein Barr (VEB) y citomegalovirus (CMV) a enfermedad hepática crónica no ha sido demostrada (8).

El virus de la hepatitis G (VHG) es un virus ARN de la familia Flavaviridae. Se le ha encontrado en 1 a 2% de los donadores de sangre y en 9% de los pacientes con hepatitis criptogenica. Coinfecta o superinfecta hasta el 15% de los paacientes con hepatitis C y 5% con hepatitis B. Molecularmente el VHG esta relacionado al VHC por un lado

y por otro, a los virus GB (28,29).

En algunos pacientes (1 al 20%), ningun agente viral puede ser demostrado como causante del cuadro de hepatitis; 0.4% de los pacientes transfundidos, presentan elevacion de aminotransferas atribuibles al virus designado tentativamente como X. Existen mutaciones en la region pre-S del VHB causantes de hepatitis, dificiles de detectar. Se ha propuesto un virus "F" como causante de hepatitis transmitida por la via fecal-oral y existe el grupo de virus GB, denominado asi por las iniciales del paciente, un cirujano con hepatitis cronica, con cuyo plasma se infecto a primates que desarrollaron hepatitis. Hasta ahora se han clonado cuatro virus: vhgb-a, vhgb-b, vhgb-c y vhgb-e; sin embargo, el cuadro serologico de la hepatitis G, GB, F, etc., no esta del todo caracterizado y, hasta donde se sabe, las lesiones necroinflamatorias del higado y el cuadro clinico, son indistinguibles de las que se observan en las hepatitis agudas y cronicas producidas por los virus ya conocidos (29).

Las reacciones autoinmunes y la administracion prolongada de drogas o toxinas, tambien son causas de hepatitis cronica. Las drogas pueden causar cambios clinicos e histologicos de hepatitis cronica, mimetizando a la hepatitis viral o autoinmune. Asimismo, la administracion prolongada de drogas, ha sido implicada como causa de hepatitis autoinmune con presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) o antimicrosomales de higado y rinon (anti-KLM-1). En cada caso de hepatitis inmune inducida por drogas, el proceso inflamatorio declina al suspenderse la droga. Considerando que las drogas son inductores potenciales de hepatitis cronica, una cuidadosa historia de consumo de drogas es esencial durante la evaluacion de pacientes con hepatitis cronica (3,6,27).

Otras entidades, algunas de origen metabolico, pueden presentarse clinicamente como hepatitis cronicas y son incluidas aun dentro de su diagnostico etiologico. Sin embargo, un grupo de expertos reunido con la finalidad de discutir la nomenclatura y clasificacion de la hepatitis cronicas, a solicitud del Presidente y del Comite Ejecutivo de la Asociacion Internacional para el Estudio del Higado, concluyo que la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de alfa-1-antitripsina, no deben considerarse variedades de hepatitis cronica. Las dos primeras, afectan primordialmente el sistema biliar; la enfermedad de Wilson y la deficiencia de alfa-1-antitripsina son trastornos geneticos con manifestaciones extrahepaticas

importantes (6).

A pesar de los grandes avances en el reconocimiento de las causas condicionantes de hepatitis crónica, aun queda una proporción relativamente pequeña (10 al 25%) de pacientes, en la que no es posible demostrar una etiología definida. Estos constituyen el grupo de las hepatitis crónicas criptogénicas.

La proporción de pacientes con hepatitis crónica para cada una de las etiologías varía considerablemente de lugar a lugar, dependiendo de la frecuencia de infección viral, grupos étnicos de la población y prevalencia del desarrollo de los factores de riesgo. El diagnóstico etiológico está basado principalmente en pruebas serológicas (3).

### ***Prevalencia.***

Con el descubrimiento de marcadores serológicos para infección por VHB posterior a 1960, se realizaron reportes serios, estableciendo convincentemente que la infección por VHB puede evolucionar a una infección crónica, progresiva hasta cirrosis y muerte (8). La hepatitis crónica, constituye un significativo problema de salud pública y actualmente con una alta incidencia de morbilidad y mortalidad a corto plazo (6). En áreas endémicas, la infección por VHB es una causa común de hepatitis crónica en niños (30). Iancu y col. realizaron un estudio en niños hospitalizados, para determinar la prevalencia de AgsHB como un marcador específico de infección por VHB. Encontraron una prevalencia de AgsHB en el total de la población pediátrica hospitalizada del 24.8% y en los pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica la prevalencia fue del 75%. El 100% de los pacientes con hepatitis crónica activa, fueron positivos para el AgsHB (31). Los niños infectados perinatalmente se caracterizan por presentar altos niveles de replicación viral y leves anomalías de las aminotransferasas. Muchos de ellos mantendrán la replicación viral a través de su juventud. Contrariamente, cerca del 90 % de los niños infectados más tarde, aclaran el AgsHB y adquieren una remisión sostenida de la enfermedad hepática antes de alcanzar la adultez. En forma eventual, estos pacientes pueden presentar una recaída impredecible de la infección con reactivación del daño hepático y replicación viral, que puede ocurrir después de varios años de remisión sostenida. La cirrosis es rara como complicación temprana de infección

por VHB en niños, y es un factor de riesgo para carcinoma hepatocelular (CHC) (30). La Organización Mundial de la Salud recientemente, ha recomendado la vacunación contra VHB de todos los niños en países con moderada o alta endemicidad (1995). Los países con baja endemicidad fueron llamados a instituir programas en 1997 (15).

La hepatitis crónica autoinmune (HCA) es una condición rara en el niño. La morbilidad es alta y la mortalidad es de un potencial amplio. Algunos pacientes presentan falla hepática aguda en el momento del diagnóstico (32). En 1970 aparecieron dos reportes separados de pacientes pediátricos con hepatitis autoinmune (8). Peeters y col. reportaron en 1993 el caso de un paciente adolescente, sin historia de medicación reciente, con historia familiar negativa para condiciones autoinmunes, asintomático, con pruebas de función hepática anormales, anticuerpos anti-músculo liso positivos y biopsia hepática con importante infiltrado inflamatorio rico en plasmocitos junto con la presencia de fibrosis (32).

El VHC es el agente etiológico en un 60 a 80% de las hepatitis crónicas NoA NoB postransfusionales en adultos (8,16,33,21,34). La prevalencia mundial es de 0.4 a 16%, con un promedio de 0.5 a 2% en donadores voluntarios de sangre. Mas del 75% de los casos de hepatitis aguda evoluciona a la cronicidad. La hepatitis C crónica es la causa mas importante de cirrosis en los Estados Unidos, siendo la responsable de un numero superior a 10,000 muertes por año y mas del 30% de los trasplantes hepáticos (35). Soni y Col., determinaron la seroprevalencia de anticuerpos para el VHC (anti-VHC) en pacientes con cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC) y hepatitis crónica activa (HCA), atendiendo la referencia hospitalaria en un área endémica para VHB de Sudáfrica. Los resultados indicaron que el VHC es un importante agente etiológico en la patogénesis de hepatitis crónica en estos pacientes. En el 82% de los casos, la infección no se relaciono con transfusión; además, el sondeo adicional de donadores de sangre para VHC, no proporciono mas casos de infección por este virus, concluyendo que las formas de transmisión en esta área son diferentes (32). La prevalencia de hepatitis C crónica en América Latina no se ha estudiado en detalle; sin embargo, se sabe que es 40% mas frecuente en los latinos que viven en Estados Unidos que en los americanos. Se estima que 1/200 latinos que viven en Estados Unidos están infectados con el VHC, por lo que se estima que la

prevalencia de hepatitis C en América Latina es superior que en Estados Unidos. En un estudio epidemiológico realizado en Venezuela, en donadores voluntarios de sangre, se estimó que la prevalencia de hepatitis C es 1.2%, dos veces más alta que la de Estados Unidos, la cual se estima en 0.6% (35).

En niños con hepatitis crónica NoA, NoB; particularmente en quienes cuentan con historia de exposición parenteral, la prevalencia de anticuerpos anti-VHC es alta (74%) (6). Un estudio retrospectivo hecho en Taiwan en niños que tuvieron cirugía a corazón abierto, previo rastreo sistemático con pruebas anti-VHC para donadores de sangre, demostró que el 5.2% presentó infección por VHC. Contrariamente, 9 de los pacientes con cirugía a corazón abierto seguidos prospectivamente después de la aplicación sistemática de pruebas anti-VHC, fueron infectados por VHC (15).

## **PATOGENESIS.**

### **VIRUS DE LAS HEPATITIS B, C Y D.**

En relación a al daño resultante de la infección por los virus de la hepatitis B, C y D, es importante tener en cuenta que estos virus no son citopatogénicos y que la necrosis celular hepática es el resultado de las defensas del huésped.

La hepatitis aguda que se recupera, puede estar asociada a una respuesta inmunológica adecuada, que elimina las células infectadas por el virus, mediante necrosis zonal. Cuando la infección se hace crónica, puede ser debido a que no exista una respuesta inmune adecuada de las células hepáticas o que previamente estén dañadas (13, 36, 37).

### **INFECCION CRONICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB).**

Siguiendo a una infección aguda por VHB, éste es eliminado con

recuperación clínica concomitante en más del 95% de los adultos sanos. El resto desarrolla un estado de portador crónico, el que puede tener niveles séricos de transaminasas normales (portador sano) o elevados (5, 6, 13, 15). Se asume que estos últimos tienen infección crónica por VHB, un estado de replicación viral continua (6). Esta puede progresar a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) con el tiempo. Más de 90 casos de CHC han sido reportados en niños con VHB (11, 13, 36, 38).

Múltiples factores determinan quiénes pueden desarrollar enfermedad hepática crónica por VHB siguiendo a la infección inicial. Los pacientes del sexo masculino y los inmunocomprometidos, tienen un riesgo elevado (17). Hay más de un 90% de probabilidad de infección crónica cuando es transmitida verticalmente (13). Se ha planteado la hipótesis que la exposición neonatal y en la infancia temprana al VHB induce un estado de tolerancia inmunológica (17).

Afortunadamente, cuando la vacuna para VHB es aplicada inmediatamente posterior al nacimiento a niños nacidos de madres infectadas, el riesgo de infección crónica por VHB disminuye a menos del 10%. El riesgo de cronicidad disminuye cuando incrementa la edad de exposición al VHB (8, 13).

La hepatitis crónica B es diagnosticada en base a la determinación de AgsHB en suero. Si observamos cuidadosamente, virtualmente todos los pacientes tienen también DNA VHB, y pueden tener AgeHB en suero y AgcHB en tejido hepático. El curso y progreso de la hepatitis crónica B es variable y parece correlacionarse tanto con la replicación viral como con la consecuente respuesta inmune del huésped. En muchos pacientes, la presencia de replicación viral continua se relaciona con actividad continua de la enfermedad y se asocia con AgeHB y DNA VHB en suero. En un estado posterior de la infección, el paciente puede pasar a una remisión espontánea (o inducida por terapéutica) de la enfermedad, la cual es usualmente acompañada de bajos niveles séricos de DNA VHB y AgeHB y, seroconversión con detección de anticuerpos anti-eHB. Subsecuentemente muchos pacientes tienen enfermedad hepática inactiva y son frecuentemente referidos como portadores crónicos del AgsHB "sanos" o "inactivos". Algunos pacientes que no tienen AgeHB detectable en suero, guardan sin embargo, una variante del VHB que no tiene capacidad de producir

AgeHB pero que puede causar enfermedad hepática progresiva y se asocia con persistencia de DNA VHB en suero (mutantes precore o AgeHB negativos). La presencia de estos mutantes requiere de pruebas especializadas, pero pueden asumirse presentes en los pacientes con enfermedad hepática crónica con AgsHB, anticuerpos anti-e-HB y DNA VHB en suero y AgcHB en hígado (6).

El virus de la HB no es citopático para el hepatocito. Siguiendo a la infección, el huésped monta una respuesta inmune para antígenos VHB, que resulta en destrucción de los hepatocitos infectados por linfocitos primarios y erradicación del virus. El principal mecanismo autoinmune involucrado parece ser ser una respuesta de células T CD8+, HLA-restringidas, a los péptidos virales expresados en la superficie de los hepatocitos infectados (39). Las células T citotóxicas están predominantemente en el infiltrado inflamatorio del hígado de los pacientes con infección crónica por VHB (40). La migración de las células a los sitios de inflamación hepática involucra adhesión y penetración a través del endotelio sinusoidal vascular (41).

Mondelli y otros (42) identificaron al antígeno core de la hepatitis B (Ag-cHB) como el principal blanco del ataque de las células T citotóxicas en pacientes crónicamente infectados con VHB. Observaron que la citotoxicidad de las células T para hepatocitos fue significativamente reducida cuando las células hepáticas fueron preincubadas con anticuerpos contra el core de hepatitis B (anti-c-HB). Las proteínas clase I del antígeno leucocitario humano (HLA) actúan como una guía para el ataque de las células T citotóxicas (43).

Si bien la interacción entre las células T receptoras, el AgcHB y la proteína HLA, determinan la especificidad de la respuesta inmune celular, otras células T y moléculas de superficie de células blanco, son requeridas para establecer la adhesión de células T y la lisis de los hepatocitos (44-46). La idea de que la inmunidad mediada por células es defectuosa en la infección crónica por VHB ha sido refutada por García-Monzón y otros (47), quienes encontraron que las células T de pacientes con infección crónica por VHB se expresan adecuadamente a la activación de diferentes antígenos y proliferan normalmente en

respuesta a estimulación mitógena. Los interferones intracelulares estimulan la producción de proteínas HLA clase I que se expresan en la superficie de las membranas de los hepatocitos. Los pacientes con infección crónica por VHB tienen niveles de interferón disminuidos y reducción de la producción de proteínas HLA clase I. La expresión de proteínas por el VHB puede inhibir la producción de interferón y reducir la sensibilidad de los hepatocitos al interferón (45,48). La escasez de expresión de proteínas HLA Clase I en la superficie de las membranas de células infectadas resulta en un blanco incompleto para las células T citotóxicas. Además la sobreproducción de AgcHB puede saturar los receptores para AgcHB expresado en la superficie de las células T citotóxicas (49). Una tercera parte de los pacientes descritos por Malazia y col. presentaron pérdida de la expresión de los ligandos a las células blanco ICAM-1 (molécula de adhesión intracelular 1) y LFA-3 (función linfocitaria asociada a antígeno 3) (44).

Considerando que la respuesta inmune en infección crónica por VHB involucra predominantemente células T CD8+ citotóxicas restringidas a clase I HLA, se propuso que una respuesta separada de células T restringidas a clase II HLA, genera daño en HLA clase I subligándola al hígado infectado por VHB luego de trasplante hepático ortotópico (50). En este esquema, los macrófagos toman partículas secretadas del virus y presentan los péptidos virales procesados a las células T CD4+ en una manera restringida a HLA clase II.

### **INFECCION CRONICA POR VHC.**

La historia natural de la hepatitis crónica C en niños está pobremente documentada, particularmente en pacientes sin antecedentes transfusionales. Resultados de un estudio multicéntrico demostraron que las transfusiones sanguíneas, especialmente las recibidas en el período perinatal, representan el dato más importante en la historia clínica, para documentar infección (15, 34). En los niños que adquirieron la infección por VHC en la comunidad, el mecanismo de transmisión no ha sido bien definido. La exposición potencial percutánea incluye casos con historia de cirugía, transfusión sanguínea, abuso de drogas o exposición a piquete accidental con

agujas. Cerca de un tercio de pacientes de esta larga serie tienen madres con infección crónica por VHC (16, 15, 34, 51).

El VHC establece una infección crónica en más del 50% de pacientes infectados, 20 al 50% de quienes progresan a cirrosis después de 10 años. La infección crónica por VHC, similar a la infección crónica por VHB, es una precursora importante para carcinoma hepatocelular (CHC) (8, 16, 21, 51). El daño hepático de infección crónica por VHC resulta mas probablenente de los efectos combinados de un virus citopático y la respuesta inmune celular al virus. La participación del sistema inmune en la patogénesis de la lesión hepática es soportada por la presencia de folículos linfoides portales en biopsias hepáticas de pacientes con infección crónica por VHC (52). Las células T citotóxicas, que son específicas para VHC han sido aislados del tejido hepático de pacientes con infección crónica por VHC (53).

Los mecanismos de migración de células T hacia el tejido hepático siguiendo a la infección por VHC son probablemente similares a los que siguen a la infección por VHB. La respuesta de células T, probablemente restringidas a HLA Clase II, es dirigida a diferentes antígenos VHC contra los cuales han sido demostrados anticuerpos circulantes (54, 55). Algunos autores han demostrado una proteína 4 no estructural (NS4) como el antígeno más inmunogénico del VHC en pacientes crónicamente por este virus; no obstante, el antíggeno core del VHC es un potente inmunógeno de lascélulas T (20, 56). El virus puede bajo variaciones rápidas en la secuencia de la región hipervariable de su genoma, evadir las respuestas inmunes del huésped (57).

#### **INFECCION CRONICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS D.**

El virus de la hepatitis D, tiene una distribución universal. La transmisión es parenteral (transfusión y drogadicción), se puede transmitir también por contacto sexual, pero es menos frecuente (5, 11, 38) . La transmisión perinatal es rara (5).

El virus de la hepatitis D es un virus RNA citopático defectuoso, satélite circular que requiere asociación con el VHB para sobrevivir. Si

bien los mecanismos patogénicos de infección crónica por VHD son desconocidos, el riesgo de cronicidad es relacionado a la duración de la positividad del AgsHB y a la edad del portador (6, 8, 13, 36).

### **HEPATITIS CRONICA AUTOINMUNE.**

El sistema inmune cuenta con numerosas células B y T con receptores para una variedad de autoantígenos localizados en diferentes tejidos. Esta ocurrencia natural de autoanticuerpos y células T autorreactivas, proporciona una función fisiológica denominada autotolerancia. La transformación de una respuesta autoinmune normal en una respuesta autoinmune patológica puede ser iniciada por diversos mecanismos. Puede ser desencadenada, en un individuo susceptible genéticamente, por exposición a un antígeno extraño o por falla de los mecanismos reguladores de la respuesta autoinmune normal. Un ejemplo de la transformación es la hepatitis autoinmune (HAI), en el que el hígado es el blanco de ataque.

Se ha propuesto que la HAI es desencadenada en individuos genéticamente susceptibles por agentes, incluyendo virus y drogas, que generan una respuesta de células T CD4+ dirigida a un autoantígeno presente en preparaciones de proteína soluble hepática (LSP) expresada en las membranas de las células hepáticas. Esta respuesta autoinmune puede perpetuarse por defectos en las células T citotóxicas LSP específicas. Este último puede ser disminuido por terapia inmunosupresora, pero la persistencia de defectos específicos de LSP lleva a que se remonte una respuesta autoinmune vigorosa al interrumpir el soporte inmunosupresor (8,17). No obstante, el entendimiento de la patogénesis de la HAI persiste incompleto.

El o los agentes incitantes pueden ser un virus o un componente del medio ambiente. Varias enzimas y otras proteínas han sido altamente conservadas durante la evolución ya que estas son esenciales o eficientes. Muchas proteínas idénticas están presentes tanto en el organismo infectante como en el huésped. El sistema inmune, por tanto, cuando reacciona con el microbio puede accidentalmente e inintencionadamente desencadenar una respuesta

autoinmune. Los componentes ambientales se unen a los receptores y este complejo puede actuar como un complejo hapteno-transportador. El sistema inmune puede finalmente responder tanto al hapteno (componente ambiental) y al transportador (autoantígeno). El VHA y virus del sarampión, han sido implicados en la patogénesis de la HAI. Se ha observado que existe persistencia de parte del genoma del virus sarampión en las células mononucleares plasmáticas de pacientes con HAI (58), y los títulos de anticuerpos para sarampión son más altos en pacientes con HAI que posterior a la infección natural por sarampión (59). El significado de marcadores para infección por VHC en pacientes con HAI es controversial.

Mieli-Vergani y otros (60) presentaron datos inmunológicos que indicaron que los linfocitos obtenidos de pacientes con HAI generaron una respuesta citotóxica hacia hepatocitos autólogos aislados de biopsias hepáticas percutáneas. La citotoxicidad parece correlacionarse con la actividad de la enfermedad y desaparece durante la terapia inmunosupresora. Investigaciones simultáneas sobre la función inmunoreguladora, sugieren que la función citotóxica de células T es deficiente en pacientes con HAI (61). Otros (62) detectaron un defecto severo en la actividad de células T citotóxicas inducida por concavalina en pacientes con HAI y con infección crónica por VHB; y valores normales en pacientes con HAI en los que se había inducido remisión con prednisona. Ellos observaron después que la actividad citotóxica de las células T fue mejorada significativamente cuando los linfocitos de los pacientes con HAI fueron preincubados con una con bajas dosis de prednisona *in vitro*. Ellos sugieren que las células T citotóxicas no son deficientes en cantidad en HAI pero que existen en una forma funcionalmente deficiente y que el pretratamiento con prednisona estimuló un paso en la diferenciación. La relación entre células T helper y citotóxicas en sangre periférica y el infiltrado de células mononucleares en el hígado están aumentadas en pacientes con HAI (63). Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que existe un defecto en el antígeno específico y/o población general de células T citotóxicas de pacientes con HAI.

De todas formas la función de células T citotóxicas defectuosas como un fenómeno primario o secundario es poco claro, pero lo primero parece probable ya que a la vez pacientes y

sus relativos haplotipos HLA idénticos de primer grado, tienen defectos en la función citotóxica de células T (64). Mieli-Vergani y otros, encontraron que el número de células T portadoras de IL-2R estaba marcadamente incrementado en HAI, independientemente de la duración de la enfermedad, sugiriendo ya sea empeoramiento persistente de los mecanismos reguladores, posiblemente derivados de influencias genéticas, la presencia de un estímulo de activación perpetua, o ambos (64).

Se han encontrado en pacientes con HAI, anticuerpos dirigidos contra componentes séricos de la membrana hepatocítica, tales como antígenos de la membrana hepática, LSP y receptor de asialoglicoproteínas hepáticas (ASGPR) conocida como lecitina hepática. La proteína soluble hepática (LSP) es una mezcla compleja de antígenos, y los anticuerpos anti-LSP están probablemente dirigidos contra un número de autoantígenos. Otros autoanticuerpos adicionales de significado patogénico poco claro, han sido descritos en pacientes con HAI. Estos están dirigidos primariamente contra antígenos intracelulares e incluyen anticuerpos antimúsculo liso (ASMA), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimitocondriales (AMA), anticuerpos microsomales de hígado y riñón (anti-LKM), y anticuerpos anti-antígeno hepático soluble (anti-SLA). El antígeno blanco de los ASMA es actina, una proteína citoesquelética. Los anti-KLM, son dirigidos contra un citocromo P450IIDB6 monooxigenasa que ha sido caracterizada (65). Las citoqueratinas hepáticas 8 y 18 son los principales blancos de las moléculas de anti-SLA (66). Si bien la determinación de estos anticuerpos puede tener relevancia clínica, su importancia patogénica es poco clara.

Como el sistema inmune produce autoanticuerpos contra antígenos intracelulares que no son expresados en las superficies celulares. Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad pueden presentar autoantígenos en sitios de adhesión, las cuales presumiblemente provienen de proteínas intracelulares. Si son reconocidas por células T autorreactivas no suprimidas, puede montarse una respuesta inmune contra el autoantígeno que incluiría auxilio de células T por células B con una correspondiente reactividad antigénica. Esto culminaría en la producción por parte de células B de autoanticuerpos contra proteínas intracelulares por vía de respuesta mediada por células T restringidas al HLA. El soporte

para esta hipótesis proviene del hallazgo de células T que reconocen específicamente la ASGPR en tejido hepático de pacientes con HAI (67). Lohr y otros (68) establecieron que células B requieren de la ayuda de las células T para la producción de anticuerpos específicos contra la ASGPR. Se ha sugerido que los residuos de aminoácidos en la tercera región hipervariable de la molécula HLA-DRB pueden determinar la habilidad de una molécula HLA-clase II individual para adherirse y presentar un péptido antigénico dado a las células T activadas en pacientes con HAI (69).

Esto es plausible ya que la respuesta de células T en HAI es restringida a HLA clase II (8, 6, 15).

## **PATOLOGIA.**

La respuesta del hígado a la agresión es estereotipada; así, ante diversos agentes etiológicos el tejido hepático responde en forma semejante, o bien, un sólo agente puede evocar la misma respuesta histopatológica bajo diferentes condiciones. Por lo tanto no es de extrañar que el patrón de respuesta del hígado a la agresión por las diversas infecciones virales sea similar, independientemente del tipo de virus del que se trate, de tal manera que las lesiones pueden llegar a ser indistinguibles unas de otras.

El diagnóstico etiológico de las hepatitis virales debe apoyarse en pruebas clínicas, inmunológicas, serológicas o de biología molecular (70, 71). Sin embargo, el estudio histopatológico de las biopsias hepáticas continua siendo esencial para establecer o corroborar el diagnóstico de hepatitis, para evaluar la extensión del daño, graduar y estadificar la cronicidad, y en ocasiones, para definir la etiología mediante técnicas inmunohistoquímicas, de microscopía electrónica o de biología molecular aplicada a los tejidos (72).

Las alteraciones microscópicas que se observan en las

hepatitis virales son comunes a todas ellas; sin embargo, la intensidad de las lesiones, su distribución y las combinaciones de ellas permiten establecer el grado, el estadio, y en ocasiones sugerir la etiología. Estas lesiones pueden resumirse de la siguiente manera:

**Inflamación.-** La respuesta inflamatoria a los virus en el tejido hepático esta siempre mediada por células mononucleares, principalmente linfocitos, mezclados con cantidades variables de células plasmáticas y de macrófagos. El infiltrado inflamatorio se puede observar tanto en los espacios porta como en el parénquima hepático.

**Degeneración hepatocelular.-** Son signos histológicos de daño directo a los hepatocitos la degeneración hidrópica, es decir la presencia de hepatocitos aumentados de volumen con citoplasma claro; la degeneración espumosa o microvesicular de los hepatocitos, que también se conoce como degeneración balonoide, cuyo destino final es la necrosis lítica con la desaparición de los hepatocitos, lo que deja áreas de colapso e inflamación. Otra forma de necrosis hepatocelular corresponde a la degeneración acidófila; algunos hepatocitos acidófilos representan un aumento del proceso normal de autodestrucción (apoptosis) probablemente desencadenada mediante señales directas en la membrana plasmática. Estos cuerpos acidófilos son semejantes a los cuerpos de Councilman. La retención de pigmentos como el biliar (colestasis) y la transformación acidofila de todo o parte del citoplasma, la microvacuolación citoplásmica y la formación de cuerpos "romboidales" son también otras formas de degeneración hepatocelular.

**Esteatosis.-** Se refiere a la presencia de vesículas intracitoplásmicas cargadas con grasas neutras; puede ser macro o microvesicular dependiendo del tamaño de las vacuolas y, focal o univrsal de acuerdo a su extensión lobulillar.

**Necrosis hepatocelular.-** La muerte de los hepatocitos puede observarse en forma individual, ya sea por desaparición de los mismos (lisis), por la presencia de cuerpos acidófilos o de cuerpos apoptóticos (3). Habitualmente, la necrosis focal va acompañada de infiltrado inflamatorio; de acuerdo a la extensión de la lesión

necrótica. La necrosis hepatocelular puede ser, además de individual o focal, de la placa limitante, confluyente, con formación de “puentes”, panacinar o panlobulillar y multiacinar o multilobulillar.

**Necrosis de la placa limitante.**- Se caracteriza por la salida del infiltrado inflamatorio de los espacios porta hacia el parénquima, acompañado de fibrosis, lo que produce distorsión de la arquitectura hepática, falta de definición entre el espacio porta y el parénquima por pérdida (necrosis) de los hepatocitos que los delimitan.

**Necrosis confluyente.**- Este cambio se refiere a la presencia de áreas extensas de lesión necroinflamatoria, que afecta parte de un lobulillo y puede estar presente en varios de ellos.

**Necrosis en puente.**- Esta lesión constituye un estadio más avanzado de la necrosis confluyente y es aquella en la cual la necrosis y el infiltrado inflamatorio se extienden de un espacio porta a una vena hepática terminal o vena centrolobulillar. Se ha considerado a la necrosis en puente como un signo ominoso que, de no detenerse, evoluciona a la cirrosis.

**Necrosis panacinar (necrosis panlobulillar).**- Es aquella lesión en la cual la necrosis afecta a todo el lobulillo hepático.

**Necrosis multiacinar (necrosis multilobulillar).**- Se denomina así, cuando numerosos lobulillos están afectados. Ante la presencia de lobulillos indemnes se habla de necrosis hepática submasiva, mientras que, cuando difícilmente se reconocen hepatocitos conservados, se designa como una necrosis hepática masiva.

**Colapso del parénquima.**- Con las tinciones especiales para tejido conectivo es posible determinar la presencia de exceso de fibras elásticas, reticulares, o de colágena en las zonas de necrosis. Ante la pérdida de hepatocitos la malla que normalmente los sostiene, se agrega entre sí y se produce colapso del parénquima; éste puede ser focal y pasar inadvertido o bien evolucionar a la fibrosis.

**Fibrosis.**- El depósito de colágena tipo I se lleva a cabo en las áreas de lesión necroinflamatoria; cuando el fenómeno es extenso y prolongado o si su progresión no se detiene, termina rodeando nódulos de regeneración y se establece la cirrosis.

**Regeneración.**- Se manifiesta histológicamente por la presencia de

placas hepatocelulares constituidas por más de una hilera de hepatocitos, formación de rosetas, pseudoglándulas o pseudoacinos y transformación gigantocelular.

**Reparación.-** Son manifestaciones de reparación celular la presencia de mitosis, células binucleadas y macrófagos cargados con diversos pigmentos.

**Disminución de conductos.-** Se refiere a la reducción en el número de conductos biliares interlobulillares, es decir de aquellos conductos intrahepáticos que se encuentran inmersos en el espacio porta, de cuarenta o más micras de diámetro, con una luz bien definida (18, 74-76).

Como se mencionó anteriormente la Asociación Internacional para el Estudio de Hígado en conjunto con la Organización Mundial de la Salud, reconocen dos formas de hepatitis crónica. La hepatitis crónica persistente (HCP) y la hepatitis crónica activa (HCA).

### **HEPATITIS CRÓNICA PERSISTENTE.-**

La hepatitis crónica persistente esta caracterizada por un infiltrado inflamatorio, principalmente de células mononucleares, que puede incluir algunas células plasmáticas y macrófagos virtualmente confinados a los tractos portales levemente ensanchados. Puede haber fibrosis mínima del tracto portal con pequeños septos fibrosos extendiéndose fuera de los tractos, pero la arquitectura hepática está preservada. Existe mínima erosión de la placa limitante, donde el parénquima hepático se une con el tracto portal. Puede haber focos infrecuentes pequeños de necrosis celular hepática con células inflamatorias en el parénquima y células de Kupffer prominentes.

El diagnóstico diferencial incluye hepatitis reactivas no específicas debidas a una afección sistémica o a una enfermedad gastrointestinal. En éstas, las células hepáticas muestran frecuentemente variaciones en el tamaño con proliferación incrementada de las células Kupffer y alguna inflamación intralobular. Las hepatitis virales tipo B, C, No A, NoB, No-C, y alguna hepatitis residual severa tipo A, pueden ser responsables. Las enfermedades intestinales incluyen

enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esquistosomiasis mansoni, salmonellosis, y gastroenteritis bacteriana. En leucemia y linfoma, puede verse un infiltrado celular denso focal también en los sinusoides. La enfermedad del tracto biliar puede mostrar un infiltrado inflamatorio similar, pero usualmente existen algunos leucocitos polimorfonucleares y proliferación más marcada de los conductos biliares (77).

### **HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA.-**

Esta caracterizada por la presencia de una hepatitis perilobular con un infiltrado celular inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas extendiéndose de los tractos portales hacia el parénquima hepático adyacente y causando necrosis hepatocelular y actividad fibroblástica marcada. Los hepatocitos que experimentan necrosis son rodeados por linfocitos y fibroblastos en un proceso denominado necrosis de la placa limitante. Las células hepáticas son pequeñas y pueden asumir adaptaciones pseudoductulares. Este proceso es asociado con una marcada proliferación de fibroblastos y depósito de colágeno. Estos cambios distorsionan la arquitectura lobular pero, cirrosis verdadera, por definición esta ausente. La presencia de lesiones denominadas puentes, en los cuales se encuentran fibroblastos proliferados y agregados de células inflamatorias en los septos fibrosos enlazando los tractos portales unos con otros y con la vena hepática, es un hallazgo patológico que indica HCA severa. Puede haber un infiltrado celular parenquimatoso similar a la hepatitis aguda. La regeneración puede tomar la forma de placas dobles de células hepáticas o transformación a células gigantes de hepatocitos que contienen cuatro o más núcleos. Los hallazgos histológicos en el hígado pueden variar de lóbulo a lóbulo y de tiempo en tiempo. Frecuente se hace difícil discernir si la cirrosis está presente. En etapas posteriores, la cirrosis, con o sin los parámetros de HCA, es un hallazgo invariable. No obstante, si la enfermedad es controlada por drogas o evoluciona a remisión espontánea completa, solo podrán encontrarse cicatrices residuales. Es importante mencionar que estos cambios histológicos comúnmente asociados con hepatitis crónica activa autoinmune, pueden también encontrarse en la enfermedad de Wilson y en la hepatitis crónica por drogas como alfametildopa. (6, 10).

## NUEVA NOMENCLATURA DE HEPATITIS CRÓNICA.-

La clasificación mencionada de hepatitis crónica fue propuesta por un grupo internacional hace más de 25 años (6, 9, 74) y fue dirigida a distinguir subgrupos de acuerdo al grado de actividad de la enfermedad, para proveer información pronóstica y criterios para el uso de terapia inmunosupresora. El razonamiento original de esta clasificación fue la "impresión" de que el pronóstico de las hepatitis crónicas persistentes era generalmente bueno, en contraste con las hepatitis crónicas agresivas, las cuales podían progresar a cirrosis. Desafortunadamente, esta clasificación ha sido frecuentemente mal interpretada ya que se ha dirigido a la diferenciación entre desordenes separados más que distintos grados de severidad. (9, 74). Estudios de seguimiento a largo plazo, han mostrado discordancia entre el pronóstico y los subtipos histológicos de hepatitis crónica. Para dar un ejemplo, en pacientes con hepatitis B durante una fase de replicación viral baja, la apariencia histológica es típica de HCP, y el riesgo de desarrollar cirrosis es bajo, aunque no enteramente ausente. Por otra parte, en la hepatitis C, muchos pacientes tienen HCP en los primeros años de infección, pero sin embargo tendrán relativamente alto riesgo de desarrollar cirrosis años más tarde. Por lo tanto, el significado de los hallazgos histológicos de HCP no puede ser determinado totalmente si no se conoce el agente etiológico. Además la HCP y la HCA, no son lesiones estáticas y pueden cambiar de una forma a otra, dependiendo de la evolución natural de la enfermedad. El curso exacto de la enfermedad depende del agente infectante, de la duración de la replicación viral, y de los factores de riesgo a los que este expuesto el paciente, tales como superinfección con otros tipos de virus de la hepatitis, enfermedades genéticas subyacentes (Ejem: deficiencia de Alfa-1-antitripsina) y enfermedades modificantes (Ejem: alcoholismo) (9).

En los días actuales, el tratamiento de las hepatitis crónicas se basa a veces en marcadores serológicos y virales, sin una valoración histológica previa mediante biopsia hepática. Esto, refleja en parte, una inadecuación de la clasificación existente, que acarrea designaciones no etiológicas y por lo tanto es de uso limitado para adoptar decisiones terapéuticas.

Por estas razones, existe actualmente el consenso de que la clasificación

de las hepatitis crónicas deben basarse primariamente en la etiología, debido a las diferencias substanciales en el curso, pronóstico y tratamiento de las diversas categorías etiológicas.

Una nueva clasificación fue aceptada a partir de un consenso de patólogos y clínicos, cuyas conclusiones fueron presentadas en el Congreso Mundial de Gastroenterología. Esta nueva clasificación es primariamente etiológica y toma en cuenta no solo parámetros histológicos sino también factores clínicos y serológicos. (6, 9, 74).

La hepatitis crónica es aun definida como una enfermedad necroinflamatoria crónica del hígado continua por al menos seis meses. No obstante, es necesario recalcar que en muchos casos (especialmente en HAI), el diagnóstico puede hacerse y la terapia iniciarse antes de este tiempo. La necesidad para una nueva estimación de la clasificación existente, es la experiencia extensiva ganada de estudios morfológicos de todo tipo de hepatitis crónica, en particular por VHC, y la utilidad de nuevas drogas (tales como el interferón), para el tratamiento de hepatitis crónica viral. En si, el estado actual del conocimiento, llama a una revisión de la clasificación de hepatitis crónica para incorporar los múltiples avances en el entendimiento de este síndrome clínico e histopatológico (4-6, 9, 70, 74).

Otras enfermedades diversas pueden aparecer con datos clínicos e histológicos de hepatitis crónica. Dichas condiciones deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial pero no son normalmente incluidas bajo el título de hepatitis crónica. Estas incluyen cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP), en las cuales la lesión proviene del sistema biliar mas que del parenquima hepático. Tampoco se encuentran incluidos en el síndrome de hepatitis crónica la enfermedad de Wilson y la deficiencia de alfa-1-antitripsina, las cuales pueden presentarse de una manera similar que la hepatitis crónica pero que representan defectos genéticos con manifestaciones extrahepáticas mayores (6).

Al igual que en la hepatitis viral aguda, los hallazgos morfológicos producidos por los diferentes tipos de virus son semejantes entre si; actualmente se acepta que en la clasificación y nomenclatura de las hepatitis crónicas se debe incluir el grado de actividad y el estadio de la enfermedad y se suprimen los términos de: "hepatitis crónica lobulillar", "hepatitis crónica persistente" y

hepatitis crónica activa” ya que estos nombre están englobados dentro del grado de afección y no representan etapas diferentes de la enfermedad ni corresponden a entidades distintas (4, 7, 9, 70). El grado de actividad se valora por la intensidad del proceso necroinflamatorio. La actividad puede ser mínima, leve, moderada o intensa. Las equivalencias de los distintos grados de actividad con la nomenclatura antigua se muestran en la tabla I.

**Tabla I. Grados de actividad de la hepatitis crónica (1)**

<b>Clasificación de Desmet (18)</b>	<b>Nomenclatura antigua</b>
<b>HC mínima</b>	Hepatitis reactiva no específica HCL, HCP
<b>HC leve</b>	HCP y HCL intensas HCA leve
<b>HC moderada</b>	HCA moderada
<b>HC intensa</b>	HCA intensa con puentes de necrosis

Las alteraciones histológicas se observan tanto en los espacios porta como en los lobulillos y se encuentran grados variables de afección y combinaciones diversas de lesión de ambas zonas. Los espacios porta están ensanchados por el proceso inflamatorio que se extiende hacia el parénquima con necrosis y ruptura de la

placa limitante; este infiltrado inflamatorio se acompaña de bandas de espesor variable de tejido conectivo. El proceso necroinflamatorio que se acompaña de fibrosis, es decir la necrosis de la placa limitante, es el hallazgo microscópico distintivo que permite calificar a una hepatitis como crónica y evaluar su extensión o grado y la respuesta al tratamiento, desde el punto de vista histológico.

Las hepatitis crónicas se estadifican de acuerdo a la cantidad de fibrosis que se encuentre depositada en las vecindades de los espacios porta y en los puentes de necrosis o la presencia de cirrosis. Sin embargo, probablemente el pronóstico depende de la etiología más que de la imagen histológica (4). El diagnóstico diferencial histopatológico de las hepatitis crónicas por virus, debe de hacerse principalmente con hepatitis por drogas y con hepatitis autoinmune en donde la información clínica es crucial para establecer esta diferenciación (78).

La graduación sugerida y su equivalencia con la evaluación de Scheuer (79) se muestran en la tabla II.

**Tabla II. Estadio de la hepatitis crónica (4)**

<b>Desmet y Col. (6)</b>	<b>Scheuer (79)</b>
<b>Ausencia de fibrosis</b>	Ausencia de fibrosis
<b>Fibrosis leve</b>	Aumento de fibrosis en espacios porta
<b>Fibrosis moderada</b>	Puentes porta-porta con arquitectura intacta
<b>Fibrosis intensa</b>	Fibrosis con distorsión de la arquitectura sin cirrosis obvia
<b>Cirrosis</b>	Cirrosis posible o definitiva

Desmet y Col. (6) mencionan varios ejemplos de clasificación: Hepatitis crónica B con actividad moderada y fibrosis intensa; hepatitis crónica C con actividad leve y fibrosis leve; hepatitis autoinmune con actividad intensa y cirrosis; etc.

## **CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS DE ALGUNAS HEPATITIS.**

Aunque, como se ha señalado previamente, los cambios histopatológicos de las hepatitis pueden ser indistinguibles entre si, existen algunos signos histológicos que cuando se buscan intencionada y cuidadosamente permiten sospechar la presencia de determinado agente etiológico; estas características se señalan a continuación.

### **Hepatitis B:**

Esta hepatitis es la que ha sido mejor estudiada desde el punto de vista histopatológico dado que se individualizó desde hace tiempo. En la etapa aguda muestra todas las características de lo que se ha conocido como hepatitis viral aguda clásica; característicamente se observa un denso infiltrado inflamatorio linfocitario en el lobulillo hepático con linfocitos en contacto íntimo con los hepatocitos (peripolesis) e incluso dentro de su citoplasma (emperipolesis), lo que probablemente refleja la naturaleza inmunológica de la respuesta a la infección viral. Ocasionalmente se pueden encontrar núcleos finamente granulares y eosinófilos denominados "núcleos arenosos" que bajo el microscopio electrónico corresponden a la presencia de las partículas virales en el núcleo. En esta etapa se puede encontrar positividad leve para HBcAg en el tejido, mientras que el antígeno de superficie difícilmente puede

ser demostrado; serológicamente se encuentran los antígenos indicativos de replicación viral tales como HBe, el ADN del virus y la ADN polimerasa (14, 71, 72, 80).

La lesión crónica producida por el virus de la hepatitis B, se caracteriza por grados variables de daño necroinflamatorio cuya extensión depende de la etapa de la infección y de la replicabilidad viral. Así, durante la fase de alta replicación viral y antes de la seroconversión, los espacios porta muestran ensanchamiento debido a un denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario que se extiende hacia el parénquima vecino y se acompaña de necrosis e inflamación lobulillar. El AgsHB se manifiesta con hepatocitos cuyo citoplasma muestra un aspecto "en vidrio esmerilado" es decir inclusiones citoplasmáticas eosinófilas, finamente granulares, homogéneas, rodeados de un halo claro de citoplasma; ultraestructuralmente estos hepatocitos muestran proliferación y dilatación de las cisternas del retículo endoplásmico rugoso el cual contiene estructuras tubulares que corresponden a las cápsulas del virus y al antígeno superficial. Este antígeno puede ser demostrado con tinciones especiales como la de Shikata, orceína, azul Victoria o fuccina aldehído (74). Los hepatocitos con citoplasma en vidrio esmerilado pueden encontrarse aislados o en grupos y deben ser diferenciados de otras condiciones que presentan imágenes semejantes tales como la glucogenosis tipo IV, cambios "inducidos" por drogas y tóxicos, enfermedad de Lafora y amiloidosis nodular. Además pueden encontrarse grados variables de pleomorfismo nuclear, daño a los conductos y formación de folículos linfoides (14, 71, 72, 80). Tanto el AgsHB como el AgcHB pueden ser realmente demostrables por medios inmunohistoquímicos (74).

### **Hepatitis C:**

Además de los cambios comunes a las hepatitis en general, la hepatitis C aguda se caracteriza por prominencia de las células sinusoidales; en los sinusoides, además, hay infiltración de linfocitos ya sea a manera de pequeños agregados con aspecto de

microgranulomas o formación de “filas indias”; este cuadro histológico es semejante al que se observa en la infección por virus Epstein-Barr, además es frecuente encontrar esteatosis macrovesicular multifocal y colestasis; la necrosis hepatocelular es focal y leve y, a menudo, los cuerpos acidófilos adoptan un patrón angulado o “romboidal”. Ocasionalmente pueden observarse necrosis multilobulillar extensa y raramente necrosis hepática masiva (14, 80, 71, 72).

La forma crónica de la hepatitis C muestra un cuadro histológico altamente característico, que consiste en un denso infiltrado inflamatorio mononuclear predominantemente a base de linfocitos que a menudo forman folículos linfoides con centros germinales que contienen células B activadas, células dendríticas, una zona de células B en el manto y una zona de células T periférica. Además, los conductos intralobulillares muestran cambios epiteliales variables tales como pérdida de la polaridad nuclear, hiper cromatismo y pleomorfismo nuclear, eosinofilia citoplasmática, vacuolización del citoplasma e infiltración por células inflamatorias; este daño en los conductos, puede instalarse dentro de los primeros meses de evolución de la hepatitis y progresar hasta la desaparición de los mismos. En el parénquima se observan cuerpos acidófilos, infiltrado inflamatorio variable con formación de puentes necroinflamatorios y los hepatocitos pueden tener inclusiones semejantes a los cuerpos de Mallory (14, 71, 72, 80). La esteatosis, presente en 31-72% de los casos, es generalmente leve, focal y macrovesicular (81-84). La sensibilidad de la inmunohistoquímica o hibridización in situ para detectar antígenos del VHC o RNA aún no se ha establecido. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) y PCR in situ, son métodos confiables para detectar RNA VHC en tejido hepático.

### **Hepatitis D:**

Aunque el virus de la hepatitis D es capaz de producir enfermedad por si mismo, en términos generales se acepta que para ocasionar lesión hepática requiere de la coexistencia con el virus B ya sea como coinfección o superinfección. La lesión histológica

asociada al virus D en la etapa aguda se caracteriza por núcleos "arenosos" en los cuales se puede demostrar la presencia de partículas virales mediante estudios de inmunohistoquímica o biología molecular, los cuales son marcadores más confiables que los anticuerpos anti VHD en suero. Además del cuadro de hepatitis subyacente, se pueden encontrar esteatosis microvesicular, necrosis extensa con colapso del parénquima e infiltrado inflamatorio extenso. Se puede decir que la presencia del virus D se asocia a un grado mayor de actividad histológica con lo que el aumento de esta actividad en cualquier estadio de la infección por VHB, debe alertar sobre la posibilidad de una superinfección con virus D (14, 71, 72, 80, 51).

***Otros virus:***

Algunas formas de hepatitis aguda o crónica pueden cursar con la formación de hepatocitos gigantes multinucleados y en algunos de ellos se han demostrado estructuras semejantes a paramixovirus. El cuadro histológico de la hepatitis G, GB, F, H, etc., no está del todo caracterizado y hasta donde sabemos, las lesiones necroinflamatorias del hígado son indistinguibles de las que se observan en las hepatitis agudas o crónicas por los virus ya conocidos (14, 18, 38, 75).

***Hepatitis autoinmune:***

No existen datos histológicos que realmente distingan hepatitis crónica autoinmune de hepatitis crónica por virus B más que los marcadores específicos para infección por VHB (células en vidrio esmerilado y demostración de antígeno de superficie o del core por diversas técnicas). Algunos autores (85,86), creen que las áreas hipocelulares de colapso y la formación de microacinos (rosetas) son sugestivas de hepatitis crónica

autoinmune. El predominio de células plasmáticas en las áreas portales es característico de hepatitis crónica autoinmune, y es de mayor ayuda en distinguir ésta de la hepatitis crónica C, en la cual, la célula predominante es el linfocito. No obstante, pueden encontrarse predominio de células plasmáticas en hepatitis crónica B y en algunos casos de hepatitis crónica inducida por drogas. Recientemente, Bach y col. (87) compararon hepatitis crónica autoinmune con hepatitis crónica C y encontraron que necrosis intra-acinar severa e inflamación, necrosis de la placa limitante, hepatocitos multinucleados y amplias áreas de colapso del parénquima, fueron vistos más frecuentemente en hepatitis crónica autoinmune que en hepatitis crónica C (en la cual el daño a los conductos, esteatosis, y agregados linfoides fueron más comunes).

Es importante mencionar que se han detectado anticuerpos anti-VHC en la hepatitis autoinmune tipo 2, caracterizada por anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón (anti-LKm-1) (88-92). Varios grupos de investigadores han concluido que el VHC puede ser responsable directo del desarrollo de hepatitis autoinmune tipo 2 en individuos genéticamente predisuestos (89, 91, 93).

En algunos casos de hepatitis autoinmune han sido reportadas células gigantes multinucleadas así como también en otros desórdenes con datos de autoinmunidad y en un número de infecciones virales hepatotróficas (94-101). Diversos términos han sido aplicados para identificar estos casos: hepatitis de células gigantes post-neonatal (97), hepatitis de células gigantes sincicial (99), y transformación gigantocelular post-neonatal en hepatitis (100). Phillips y col. (99) han sugerido que el paramixovirus puede ser el agente etiológico de este tipo de hepatitis. Otros han cuestionado esta relación (100,101). En las series de Devaney y col. (100) la asociación más frecuentemente identificada fue enfermedad autoinmune.

### ***Hepatitis crónica inducida por drogas:***

Un número de drogas han sido incriminadas en la etiología de la hepatitis crónica (102-106). En la lista se han incluido acetaminofen, aspirina, amineptina, clometacina, dantrolene, diclofenac, fenofibrate, glafenine, isoniazida, isoxonina, metildopa, nitrofurantoína, oxifenasitin, papverina, pemolina, maleato de perhexilene, propiltiouracilo, sulfonamidas,

ticrinafen y tolazamida. Si bien la lista parece larga, solo uno o dos casos fueron reportados con algunas drogas. No se han encontrado diferencias histopatológicas entre hepatitis inducida por drogas y otros tipos de hepatitis crónica, fuera de los hallazgos distintivos o específicos de hepatitis crónica B y C. En el caso de algunas drogas (por ej.. nitrofurantoína) han sido demostrados marcadores serológicos "autoinmunes" (106), realzando la posibilidad de que las drogas pueden haber disparado una hepatitis crónica autoinmune.

### **MANIFESTACIONES CLINICAS.**

La hepatitis crónica es frecuentemente insidiosa en su presentación ( 6, 8, 10, 32, 102). Los pacientes con hepatitis crónica viral pueden ser clasificados como portadores de enfermedad sintomática o asintomática (6, 8, 10); los últimos son identificados por estudios de rutina (6, 8, 9, 10). Pueden existir datos clínicos cualitativamente semejantes a la hepatitis aguda como fatiga, mal estado general, dolor abdominal, pérdida de peso; acompañarse a la exploración de signos de ictericia, coluria, acolia, fiebre, hepatomegalia blanda, dolorosa (6, 8, 10) . La esplenomegalia es inusual, y la evidencia de enfermedad hepática avanzada (Ejem.: ascitis, telangectasias, eritema palmar, encefalopatía ) puede faltar (8, 10).

En algunos pacientes los resultados laboratorio investigados sugieren de primera instancia cronicidad; en otros la hepatitis crónica es sospechada cuando la causa de daño hepático agudo no puede ser fundamentada o cuando los valores de transaminasas séricas alteradas no regresan a lo normal tan rápidamente como se espera en enfermedades agudas. En ocasiones, esta condición es descubierta en pacientes sin evidencias clínicas recientes de enfermedad hepática y en quienes la realización en un examen médico de rutina demuestra niveles de aspartato aminotransferasa o gammaglutamiltransferasa persistentemente anormales (6, 8, 10).

#### ***Parámetros clínicos sugerentes de cronicidad.***

La hepatitis crónica debe ser sospechada en los pacientes con

hepatitis en las siguientes circunstancias (10):

Historia de hiperbilirrubinemia conjugada en la infancia.

Historia familiar de enfermedad hepática crónica, enfermedades autoinmunes inherentes.

Aparente recaída de hepatitis aguda.

Persistencia de parámetros clínicos de hepatitis aguda por más de 3 meses.

Historia previa de hepatitis B,C,NoA, NoB.

Parámetros de enfermedad hepática crónica, presentación, incluyendo:

Hígado pequeño.

Ensanchamiento del lóbulo izquierdo hepático.

Hígado nodular o cirrosis.

Esplenomegalia firme.

Ascitis.

Edema.

Shunt portosistémico cutáneo.

Sangrado e hipertensión portal.

Falta de crecimiento.

Desgaste muscular.

Datos cutáneos de enfermedad hepática crónica (telangectasia facial, eritema palmar, moretones).

Manifestaciones extrahepáticas de hepatitis crónica autoinmune (acné, amenorea, artritis, dermatitis, pleuresía, colitis, tiroiditis, parotiditis, tromboflebitis, diabetes mellitus; coombs positivo en anemia hemolítica, tendencia coagulación intravascular diseminada. Nefritis no específica indistinguible de lupus eritematoso sistémico, puede observarse rara vez encefalopatía).

Acrodermatitis papular.

La hepatitis crónica B se ha asociado clínicamente con manifestaciones como nefropatía membranosa, síndromes de vasculitis, acrodermatitis papular. Síndrome de Gianonotti- Crosti, el cual puede presentarse durante la antigenemia "s". (38) Meningitis, Guillain

Barré, mielitis, encefalitis y polineuritis (13, 36, 103). Evolucionar a cirrosis en un 10 a 20% y ha hepatocarcinoma primario (13, 15, 36, 37, 103). Se estima de un 5 a 10% de portadores crónicos (37, 76).

La hepatitis C en su forma crónica puede desarrollarse hasta en un 50% de pacientes que han recibido transfusión sanguínea. El genotipo 1b, es más frecuente, tienen mayor incidencia de carcinoma hepatocelular (85% frente a 15% con otros genotipos) y cirrosis (75% frente a 25%). (13, 15, 31, 36, 51, 103). Se ha asociado a otro tipo de manifestaciones extrahepáticas como nefropatía membranosa, vasculitis con crioglobulinemia tipo II (complejos inmunes de IgG policlonal e IgM monoclonal, que activa el factor reumatoide). Puede evolucionar a la cirrosis. Mortalidad de 1 a 2%. (11, 31, 36-38, 103).

El virus de la hepatitis D, se presenta en forma crónica cuando hay superinfección. Puede ser de estas dos formas: Cuando un portador de virus de hepatitis B adquiere una infección por el virus D, esta casi siempre será crónica, más del 75%, pero puede ser que exista infección por el virus D y adquiriera una infección por el virus B, en este caso puede ser aguda o crónica. Del 70 al 80% de los pacientes con hepatitis crónica por el virus D desarrollan cirrosis y complicaciones de hipertensión porta. Cuando se presenta la superinfección, la mortalidad se presenta de un 5 a un 20% (36, 38, 103).

Con el virus de la hepatitis E no se han reportado formas crónicas ni portadores (36, 103).

## **ESTUDIOS DE LABORATORIO.**

La investigación de pacientes con enfermedad hepática crónica, así como con enfermedad hepática aguda debe ser progresiva ya que pueden "dispararse". Una relación de las pruebas que deben ser solicitadas se describen a continuación:

### **EVALUACION DE HEPATITIS CRÓNICA (8).**

#### **INICIAL.**

- Biometría hemática completa.
- Bilirrubinas y sus fracciones.

- Aspartato aminotransferasas (AST-SGOT)
- Alaninotransferasa (ALT,SGPT).
- Gamma-Glutamiltransferasa (GGT).
- Tiempo de protrombina.
- Electroforesis de proteínas.

### **ESPECIFICAS.**

- AgsHB; anti-cHB IgG e IgM; AgeHB y anti-eHB; VHB DNA.
- Anti-VHC; VHC RNA.
- Anti-VHD.
- Inclusión citológica CMV.
- Panel EBV
- Nivelkes de alfa-1-antitripsina/Inhibidor de la proteasa fenotipificada.
- Ceruloplasmina.
- Determinación de la excreción de cobre en orina de 24 hrs.
- Electrolitos en sudor.

### **ESTUDIOS AUTOINMUNES.**

- Títulos de anticuerpos antinucleares (ANA).
- Anticuerpos antimúsculo liso (ASMA).(anti-actina).
- Títulos de anticuerpos antimitocondriales (AMA).
- Títulos de anticuerpos microsomales anti-hepatico-renales.
- Anti-antígeno soluble hepático.
- Anti-antígeno específico para hígado y páncreas.
- Anti-GOR.

### **EVALUACION ANATOMICA**

- Explorar hígado-bazo.
- Ultrasonografía abdominal
- Escintigrafía hepatobiliar con Tecnecio (Tc99).
- Biopsia hepática percutánea.

Los niveles de fosfatasa alcalina sérica tienen un valor limitado en

niños debido a los niveles aumentados que acompañan al hueso en crecimiento. Un cuadro que sugiere disfunción hepatocelular con elevación significativa de los niveles de aminotransferasas con elevación mínima o sin ella de GGT sustentan un diagnóstico de hepatitis. El establecimiento de la cronicidad es muy difícil como se indico previamente. La cronicidad es sospechada por datos clínicos tales como un hígado firme de contornos irregulares, esplenomegalia o no, ascitis. Datos adicionales pueden ser telangetasias, desgaste muscular, niveles séricos de albúmina bajas (menor de 35gr/litro).

La demostración ultrasónica de hígado nodular con velocidad de ondulación de vena portal deteriorada, aplanamiento de onda venosa formada en la vena hepática, e incremento en la pulsatilidad arterial es indicativa de hepatitis crónica. La exploración con Tc99 demuestra relativamente pobre captación hepática, realizando la captación esplénica y particularmente de médula ósea, sugerente de cronicidad o enfermedad hepática severa (8, 10).

La biopsia hepática percutánea es esencial en todos los casos para definir la severidad de cambios morfológicos y para proporcionar material para análisis histológico y bioquímico para con firmar el diagnóstico. En algunos casos, el tiempo de protrombina puede estar prolongado y contraindicar la biopsia hepática. Si la causa es fundamental para el tratamiento tal como en la enfermedad autoinmune, enfermedad de Wilson, la biopsia hepática puede ser realizada una vez que se corrijan los tiempos de coagulación con tratamiento específico para estas alteraciones (8, 9, 10, 74).

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Un antecedente en la historia familiar con particular énfasis en la enfermedad hepática y enfermedades autoinmunes subyacentes es esencial. Algunos datos sugieren enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Historia clínica cuidadosa de exposición a drogas, posibles hepatotoxinas u oportunidades de contraer infecciones crónicas que

afecten al hígado. Esto puede incluir una variedad de infecciones parasitarias tales como esquistosomiasis tipos B,C y D. El examen clínico cuidadoso debe incluir investigar datos de pericarditis constrictiva. Elevación de niveles de transaminasas séricas que pueden elevarse por una miopatía y no por enfermedad hepática (10).

Las pruebas serológicas detectan infecciones crónicas mencionadas anteriormente. Es esencial excluir la enfermedad de Wilson por el anillo de Kaiser-Fleisher y estudios del metabolismo del Cobre. En 24hrs con osin penicilamina, ceruplasmina, cobre sérico (8-10).

La concentración de inmunoglobulinas séricas IgG, IgA, IgM, componentes del complemento C3C4, junto con anticueros incluyendo antinucleares (ANA), antimúsculo liso (ASMA), antimicrosomales hepático-renales (antiKLM) deben ser detectados en enfermedades autoinmunes (6, 8, 10, 15, 32). La colangiografía endoscópica puede ser requerida para distinguir colangitis esclerosante autoinmune primaria de hepatitis crónica en niños, u otras enfermedades quirúrgicas del sistema biliar. Las venas hepáticas dilatadas u obliteradas en ultrasonido indican la necesidad de cateterización cardíaca y canulación de la vena hepática para medir presión y angiografía para delinear las causas del Sx de Budd- Chiari (8, 10).

## TRATAMIENTO.

### INFECCION CRONICA POR VHB.

El tratamiento actual de la hepatitis crónica B en niños, es un tema actualmente controvertido. Las últimas metas en el tratamiento de la enfermedad hepática crónica relacionada a VHB son la erradicación del virus de el hígado, interrumpiendo la progresión del daño hepático a cirrosis. Otro objetivo relacionado es reducir la infectividad y erradicación de sitomas (26, 78). La terapéutica con corticosteroides se describió inicialmente en la hepatitis crónica B y posteriormente en la HAI. Se observó que los pacientes lejos de

mejorar tuvieron alta mortalidad y más rápida progresión a cirrosis (78).

El interferón es uno de los recursos terapéuticos actualmente aceptados que proporcionan beneficios terapéuticos a la infección crónica por VHB. La dosis a la que se utiliza para hepatitis B es de 10 millones de unidades, 3 veces a la semana, por 16 semanas. La respuesta inicial al tratamiento es de 40- 50% (104). Sin embargo con altas dosis de interferón alfa (más de 10 millones de unidades/m<sup>2</sup> de superficie corporal), se han reportado aproximadamente un 50% de pacientes con replicación viral activa aclarando Age HB y DNA VHB del suero con remisión bioquímica estable. La resolución de la viremia es usualmente asociado con una exacerbación transitoria de la hepatitis, evidenciada por una elevación de niveles de aminotransferasas en suero y probablemente relacionada al papel del sistema inmune en el aclaramiento del virus. La elevación de las aminotransferasas son predictores sensibles de seroconversión a Anti-e-HB, tanto en pacientes tratados como en no tratados (10, 29).

### **TERAPEUTICA CON INTERFERON.**

El interferón es una proteína intracelular y se divide en tres clases, alfa, beta y gamma, las cuales pueden distinguirse estructuralmente, bioquímicamente, antigénicamente del alfa interferón (convencionalmente referido como interferón alfa). Con propiedades antivirales y mayor acción inmunológica en comparación con el interferón gamma. Más de 20 subtipos de interferón han sido identificados, el más importante biológicamente es el interferón alfa.

### **EFFECTOS ANTIVIRALES.**

La producción de genes virales activa al interferón penetrando hacia las células. El interferon se une a receptores específicos en la superficie celular, causando liberación de enzimas intracelulares cerceras. La enzima 2'5' oligoadenilato sintetasa promueve la formación de oligonucleotidos cortos que activan la ribonucleasa para degradar al RNA mensajero (RNAm). Además el interferón induce a una doble cadena(ds) RNA dependiente de la proteína cinasa, los cuales catalizan la fosforilación de las proteínas celulares. Otros efectos del interferón incluyen interferencia con la replicación viral,

inhibición de la entrada viral a las células, desvestimiento de la envoltura proteica; interfieren con el montaje viral. Esto ha sido recientemente demostrado con el interferón gamma inducido por óxido nítrico sintetasa con generación de óxido nítrico. Esto permite abrir nuevas posibilidades (29, 104).

### **EFFECTOS INMUNOLOGICOS.**

El interferón induce a un incremento en la expresión de las membranas proteicas celulares semejante a la clase I de proteínas HLA. Esto incrementa la actividad de las células naturales asesinas y realiza la maduración de las células T citotóxicas (8, 29, 104).

### **EFFECTOS ADICIONALES.**

El interferón tiene propiedades antifibrogenicas, ya que reduce los niveles en suero de peptidos procolágenos tipo III los cuales son marcadores de fibrosis hepática. (8).

### **TRATAMIENTO DE INFECCION HEPATICA CRÓNICA POR VHC.**

La remisión espontánea de la hepatitis crónica relacionada a VHC es infrecuente durante la infancia y adolescencia, y la progresión de la enfermedad hepática puede ser expectante para ocurrir años más tarde. Por tanto la eficacia de de terapia antiviral es deseable (29).

El interferón ha demostrado su eficacia en pacientes con hepatitis crónica por VHC. El mecanismo de la actividad del interferón en hepatitis crónica por VHC es poco claro, aunque el efecto antiviral es probablemente el más importante desde que el VHC es citopático. Se observa que los niveles de aminotransferasas y RNAVHC disminuyen en forma prontadespués de comenzar con el tratamiento con interferón. La dosis de interferón para VHC es de

3MU/m<sup>2</sup> de superficie corporal , 3 veces a la semana IM o subcutánea por 6 meses. La respuesta esperada:

- Aclaramiento definido de RNA VHC por PCR y normalización de los niveles de aminotrasferasas.
- Ocurre en un 50% de pacientes a mitad de la recaída.

La respuesta depende del estado de IgM anti-VHC, del genotipo de VHC infectante; de los niveles séricos de RNA VHC; elevación de los niveles de aminotrasferasas; ausencia de cirrosis; estado de VIH; concentración de hierro hepático (8, 24, 26, 51).

Revisiones por Davis y Booth, separadas, sobre el efecto de un nucleótido análogo a la Rivabirina ha demostrado que disminuye las concentraciones en suero de alaninoaminotransferasa y RNA VHC en suero. , comparado con interferón alfa su efectividad es baja, sin embargo es un medicamento oral, con pocos efectos secundarios y puede jugar un papel importante en el mantenimiento de la inmunosupresión en pacientes con hepatitis crónica por VHC (26, 105).

## TRATAMIENTO HEPATITIS CRÓNICA POR VHD.

Datos sobre los efectos del interferón alfa en hepatitis crónica por VHD son limitados, aunque el interferón sea bien conducido. La dosis para el VHD es de 9 millones de unidades, 3 veces a la semana por un año. La respuesta al tratamiento es de 25 a 75%. Sin embargo la recaída a corto tiempo , se presenta en el 5 a 10% del 40 al 90%. (8, 104).

## HEPATITIS AUTOINMUNE

Estudios tiniciales de pacientes con hepatitis crónica autoinmune documentada invariablemente progresan a la muerte en un periodo de 3 años en pacientes sin tratamiento. En raras ocasiones se presenta remisión espontánea de HAI. Estas observaciones tempranas permitieron la prescripción de esteroides para detener la progresión a cirrosis y muerte. El tratamiento de la HAI requiere de una terapia inmunosupresora. La terapia con esteroides sola o combinada con

azatioprina ha sido usada sucesivamente en niños. La prednisona administrada por vía oral < una dosis de 2mg/kg/día (no más de 60mg /m<sup>2</sup> de superficie corporal en adolescentes. La azatioprina proporcionada a una dosis de 1.5 a 2mg /kg/día., como una sola dosis diaria. La remisión se ha definido como una resolución de los signos y síntomas de la enfermedad hepática activa y normalización de los niveles de aminotransferasas que pueden ser acompañadas subsecuente después de 4 a 6 semanas de tratamiento. Al completarla la reducción de prednisona debe ser iniciada, días alternados de esteroides es una estrategia aceptada posteriormente. La azatioprina puede continuarse diariamente, aunque es posible que pueda administrarse en días alternos El curso típico del tratamiento es de 12 a 18 meses. La recaída clínica y bioquímica requiere de regresar al punto de partida con tratamiento a base de prednisona y aumentar la dosis de azatioprina manteniendo niveles en sangre de 5,000 células /mm<sup>3</sup>, esto puede facilitar la reducción de la prednisona en pacientes con HAI que sufren de recaídas frecuentes durante el proceso de tratamiento. La biopsia hepática inicial es útil para valorar la utilidad de la terapia prolongada y las recaídas experimentadas (8, 19, 29).

La duración de tratamiento menor a 2 años es asociada frecuentemente con recaídas. Por lo que es recomendable que la terapia de mantenimiento sea continuada por un mínimo de 5 años. Cada vez que intente discontinuarse la terapia debe ser precedida por una disminución progresiva de la dosis de prednisona sobre los siguientes meses bajo monitoreo regular de la actividad de aminotransferasas séricas. Cuando la enfermedad es probablemente controlada, a pesar de buena aceptabilidad del paciente para la terapia, la ciclosporina debe ser recomendada. El mejoramiento significativo ha sido reportado en casos individuales y más recientemente en estudios pilotos en niños y adultos (29).

## -DEFINICION DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.

Considerando que los pacientes con hepatitis crónica pueden cursar asintomáticos, la biopsia hepática es un parámetro de gran valor a corto plazo. Las descripciones de biopsias proporcionan en ocasiones conclusiones definitivas que permiten un análisis estadístico (5-7).

La subdivisión histológica de hepatitis crónica en hepatitis crónica persistente ( HCP ) y hepatitis crónica activa ( HCA ) , apareció por primera ocasión hace 25 años (9). Esta clasificación fue adoptada tanto por clínicos como patólogos. Desafortunadamente no permite una diferenciación adecuada entre distintas enfermedades, al no especificar adecuadamente la etiología, ni permite diferenciar grados de severidad. En la hepatitis crónica viral, los hallazgos morfológicos producidos por los diferentes tipos de virus son semejantes entre sí ( 4, 6). Además la efectividad del tratamiento de la hepatitis crónica viral depende primariamente del virus involucrado y secundariamente de la magnitud de los parámetros histológicos, aunque éstos pueden auxiliar en la predicción de la respuesta a la terapia. En la hepatitis crónica no viral, la etiología es lo más importante a considerar para la elección del tratamiento; la inmunosupresión es la terapia apropiada para las hepatitis autoinmunes, mientras que, las hepatitis crónicas inducidas por drogas, requieren la suspensión de los agentes agresores. El tratamiento de la hepatitis crónica en algún tiempo se basaba en serologías y marcadores virológicos sin una estimación apropiada de la biopsia hepática. Esto , en parte, refleja una inadecuación de la clasificación existente, la cual no permite una designación etiológica y limita su uso para decisiones terapéuticas (4, 6, 9).

Por esta razón, en un nuevo consenso sobre la clasificación de hepatitis crónica se determinó, que debe estar basada principalmente en la etiología, por las diferencias sustanciales en el curso, pronóstico y terapéutica de las diversas categorías etiológicas (4, 6, 7, 9).

Esta nueva clasificación partió del trabajo de patólogos y clínicos que realizaron esta discusión plasmándola en forma escrita para la Asociación Internacional para el Estudio de Enfermedades Hepáticas. Al mismo tiempo un consenso y trabajo similar sobre este tema fue realizado y presentaron sus conclusiones en el Congreso Mundial de Gastroenterología (9) . Esta clasificación es principalmente etiológica, con

la propuesta de ser aceptada en forma general, representa un cambio en la nomenclatura, enfatizando ya no sólo los parámetros histológicos sino una combinación de los factores histológicos, clínicos y serológicos. Actualmente se acepta que en la clasificación y nomenclatura de la hepatitis crónica se debe incluir el estadio de la enfermedad y el grado de actividad histológica. (4, 6, 7, 9, 70, 74).

Desmet y col., proponen que debe realizarse una clasificación basada en la etiología ( que proporciona información sobre el curso, pronóstico y tratamiento de la enfermedad hepática crónica ), información clínica e histológica ( aceptada actualmente ), proporcionando un diagnóstico basado en la correlación de estos tres parámetros. El estado actual del conocimiento llama a una revisión de la clasificación de hepatitis crónica para incorporar los avances en el estudio de hepatitis crónica. Los síntomas de la hepatitis crónica son típicamente escasos y algunas veces inespecíficos . Esto es particularmente cierto en la hepatitis crónica viral, en los cuales puede ocurrir y progresar completamente a cirrosis asintomático o sin signos de enfermedad hepática . Algunos síntomas pueden aparecer durante la exacerbación de hepatitis crónica viral o cuando la cirrosis está presente. Desmet menciona que la hepatitis viral crónica puede clasificarse clínicamente en sintomática y asintomática . Aun cuando los síntomas no son una medida confiable de la severidad de la hepatitis crónica permiten, en el momento que se presentan, el estudio de la evolución natural de la enfermedad, valorando la calidad de vida de estos pacientes, constituyendo además conjunto a valores de laboratorio una importante estimación en la respuesta al tratamiento (6) . Este valor aumenta si se correlaciona con el diagnóstico etiológico e histopatológico permitiendo establecer una correlación del daño anatómico hepático y cuadro clínico, formar criterios pronósticos y de tratamiento (6).

A excepción de un reporte de prevalencia serológica de antígeno de superficie de hepatitis B y anticuerpos contra el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana en niños dominicanos publicado por Eddy Pérez y col. (107), no existen en México ni en otras regiones de America Latina reportes sobre la prevalencia de cada una de las etiologías de hepatitis crónica en la población pediátrica. Si tomamos en cuenta lo previamente referido sobre clasificación de hepatitis crónica, es comprensible que al no existir una correlación clínica, etiológica e histológica, difícilmente se pueda determinar prevalencia de cada una de

las etiologías de hepatitis crónica. En base a las consideraciones presentadas, surgió la inquietud de realizar una correlación clínica etiológica e histológica de los casos de hepatitis crónica en pacientes pediátricos en un periodo de 10 años en el HIMFG, para una vez establecida esta correlación, determinar la prevalencia de cada una de las etiologías de hepatitis crónica en la población mencionada.

Considerando que no existen estudios en población pediátrica sobre prevalencia de cada una de las etiologías de hepatitis crónica y su correlación clínica, etiológica e histológica, creemos que su realización en nuestra población puede dar una idea objetiva y fiel de la prevalencia de cada una de las etiologías, contribuyendo a una visión de la historia natural de la enfermedad en cada caso, en nuestro medio que nos proporcione datos para establecer pautas en relación a criterios terapéuticos y pronósticos. A la vez suscitar motivaciones para investigaciones relacionadas al tema en forma subsecuente o que complemente o continúe la presente investigación.

## **HIPOTESIS.**

La determinación de prevalencia de cada una de las etiologías de hapatitis crónica y corelación clínica, etiológica e histológica de esta enfermedad permitirá reflejar su importancia en nuestro medio y proporcionará un parámetro sobre la evolución natural de hepatitis crónica en cada una de sus etiologías, contribuyendo a establecer nuevas pautas en el pronóstico y terapéutica de la hepatitis crónica.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia de cada una de las etiologías de hepatitis crónicas y establecer una correlacion clínica, etiológica e histológica en población pediátrica del HIMFG.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Clasificar a nuestros pacientes según lo propuesto por Desmet y col.
2. Determinar la prevalencia de cada una de las etiologías de hepatitis crónica en la población del HIMFG.
3. Conocer la forma de presentación clínica adoptada por cada etiología.
4. Evaluar si existió correlación entre la serología y los hallazgos histológicos al determinar la etiología.
5. Determinar el grado de actividad histológica para cada etiología
6. Evaluar si existió correlación entre el grado de actividad histológica y la evolución clínica en cada una de las etiologías.
7. Evaluar la respuesta al tratamiento en cada una de las etiologías.
8. Relacionar etiología con evolución clínica final.

### **III. METOLOGÍA.**

#### **Diseño de investigación**

Se realizó una investigación observacional-retrospectiva-longitudinal-descriptiva, basada en la revisión de expedientes clínicos de pacientes del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG).

#### **DEFINICION DEL UNIVERSO DE ESTUDIO**

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos de seis meses de edad a 18 años, independientemente del sexo, con diagnóstico de hepatitis crónica. aceptados en el Hospital Infantil de México en el periodo de 1986 a 1995.

#### **DEFINICION DE LAS UNIDADES DE OBSERVACION**

- Del expediente clínico se revisaron historia clínica, evolución, estudios de laboratorio, reporte histopatológico.
- Entendiéndose como hepatitis crónica un proceso inflamatorio continuo con capacidad de progresión a formas severas incluyendo cirrosis, falla hepática y muerte. La actividad continua del proceso inflamatorio por un periodo establecido de seis meses sin resolución natural constituye un criterio internacional establecido para hepatitis crónica.

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Se incluyeron los expedientes de pacientes con historia clínica, diagnóstico clínico e histopatológico de hepatitis crónica, de la siguiente etiología: VHB, VHC, VHD, tóxica, autoinmune y criptogénica.
- Que se encontraron en el rango de edad de 6 meses a 18 años .
- Aceptados en el periodo de 1986 a 1995.

## CRITERIOS DE EXCLUSION

- Los que se encontraban fuera del rango de edad establecido (6 meses a 18 años).

Se excluyeron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica, que no cuenten con el reporte histopatológico en el expediente clínico ni en los libros del archivo de patología del HIMFG.

## DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

**Edad:** en meses.

**Sexo:** M/F.

### Clasificación clínica.

La clasificación clínica se basó en la descripción de presencia o no de signos y/o síntomas de hepatitis crónica, al inicio de la enfermedad. Se clasificaron para tal efecto en dos grupos: **sintomática** y **asintomática**.

Los datos obtenidos del expediente clínico se vaciaron en un formato único en el que se incluyó lo siguiente:

- Antecedentes de importancia.
  - A).-Aparente recaída de hepatitis aguda.
  - B).-Persistencia de parámetros clínicos de hepatitis aguda por más de 3 meses.
- Presencia de uno o más de los síntomas y signos siguientes:
  - a) **Sintomas**. - Fatiga, mal estado general, dolor abdominal, pérdida de peso.
  - b) **Signos**. - Ictericia, coluria, acolia, fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, hígado pequeño, ensanchamiento del lóbulo izquierdo hepático, hígado nodular o cirrosis, ascitis, edema, shunt

portosistémico cutáneo, sangrado e hipertensión portal, falta de crecimiento, enfermedad hepática crónica (telangiectasia facial, eritema palmar).

- Presencia de manifestaciones extrahepáticas de hepatitis crónica autoinmune: acné, amenorrea, artritis, dermatitis, pleuresía, colitis, tiroiditis, parotiditis, tromboflebitis, diabetes melitus, anemia hemolítica, coombs positivo, tendencia a coagulación intravascular diseminada (CID). Nefritis no específica indistinguible de lupus eritematoso sistémico, encefalopatía.
- Presencia de manifestaciones extrahepáticas asociadas a hepatitis crónica por VHB.- Vasculitis, nefropatía membranosa, acrodermatitis papular (síndrome de Gianotti-Crosti), meningitis, Guillain-Barré, mielitis, encefalitis, polineuritis.
- Evolución del paciente:

**Tiempo de evolución:** tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la curación, última consulta, o fallecimiento.

**Tratamiento:**

- Interferón, administración si o no. Tiempo de tratamiento.
- Prednisona: Administración si o no. Tiempo de tratamiento.
- Prednisona más azatioprina: Administración si o no. Tiempo de tratamiento.

**Curación:**

- \* Clínica: desaparición de los signos y síntomas, normalización de las pruebas de funcionamiento hepático.
- \* Histológica: normalización de la imagen.

**Mejoría parcial:**

- \* Clínica: disminución o desaparición de los síntomas y signos con descenso de las aminotransferasas sin llegar a valores normales.
- \* Histológica:

**Empeoramiento:**

- \* Clínico: incremento de la signosintomatología, evidencia de hipertensión portal, datos de insuficiencia hepática. Deceso por falla hepática.
- \* Histológica: progresión de por lo menos un grado de actividad (por ej.: de leve a moderado) o evidencia de cirrosis.

**Otras causas de muerte:**

Se especifica cuando existe una casua de muerte distinta de su enfermedad hepática.

**Estadificación del grado de severidad de la cirrosis:**

Mediante la escala clínica de CHild-Pug (Ver formato anexo).

**Transaminasemia:**

Se considerarán los valores de transaminasas (TGO, TGP) para categorizar el grado de severidad que presentó cada paciente, ya que su elevación por periodos prolongados pueden reflejar la severidad que es de valor pronóstico. Se tomará como parámetro TGO, estableciendo la severidad como LEVE: > de 40 y < 100U/L.

MODERADA.: 100-400 U/L.

SEVERA.: > 400U/L

**CLASIFICACION ETIOLOGICA.**

Se considerará:

HEPATITIS CRONICA B: cuando exista Ags-HB positivo en suero y/o detección de Ags HB y/o Agc HB en tejido hepático.

HEPATITIS CRONICA C: cuando existan anti HVC y/o PCR para VHC positivos en suero, y/o PCR positiva en tejido hepático..

HEPATITIS CRÓNICA D: cuando existan Ags HB y anti VHD en suero y/o Ags, Agc y Ag VHD en tejido hepático.

HEPATITIS AUTOINMUNE: cuando existan uno o más marcadores inmunológicos positivos, con marcadores virales negativos y adecuada respuesta a la terapia inmunosupresora.

**HEPATITIS INDUCIDA CRÓNICA INDUCIDA POR TÓXICOS:** cuando exista el antecedente de administración prolongada (seis meses o mayor) de medicamentos hepatotóxicos y negatividad de marcadores virales y inmunológicos, con respuesta satisfactoria al suspenderlos.

**HEPATITIS DE CAUSA NO DETERMINADA:** cuando no se hallan realizado todos los marcadores especificados y no exista evidencia de administración de tóxicos por tiempo prolongado.

**HEPATITIS CRÓNICA CRIPTOGÉNICA:** cuando habiéndose realizado todos los marcadores referidos, no se pueda determinar la etiología.

#### **ANTECEDENTES EN HISTORIA CLINICA.-**

Se consignará si estuvieron presentes o no los siguientes:

##### **FAMILIARES:**

A).-Antecedente de hepatitis aguda o crónica. por VHB, VHC, VHD, VIH, autoinmune u otras.

B}Antecedente de enfermedad autoinmune (lupus eritematoso sistémico, púrpura de Henoch Schonlein, nefritis membranosa, tiroiditis, colitis ulcerativa crónica inespecífica, síndrome de Sjogren, anemia hemolítica.

##### **PERSONALES:**

A).- Antecedente de contacto con personas infectadas con VHB, VHC, VHD, VIH.

B):- Actividad sexual y profilaxis del mismo.

C).- Uso de drogas por vía intravenosa.

D):- Transfusión de sangre y/o hemoderivados.

E).- Transplante.

F).- Cirugía.

G).- Infección por VIH, con serología positiva.

H):- Antecedentes de osteopatía inexplicable.

I).- Antecedente de exposición prolongada a hepatotóxicos (aflatoxina, tetracloruro de carbono, amanita, alfametildopa, nitrofurantoína, dantroleno, sulfamidas, radiación).

J).- Enfermedades subyacentes autoinmunes {lupus eritematoso sistémico, púrpura de Henoch Schonlein, nefritis membranosa, tiroiditis, colitis ulcerativa, síndrome de Sjogrens, anemia hemolítica}.

- ESTUDIOS DE LABORATORIO.

- 1.- SEROLOGIA.

- HEPATITIS CRÓNICA POR VIH.- Presencia de serología positiva para AgsHB, Ag-e-HB, anti-s-HB IgG e IgM, anti-c-HB IgG e IgM, anti-e-HB IgG e IgM, VHB DNA.

- HEPATITIS CRÓNICA POR VHC.- Presencia de serología positiva anti-VHC IgG e IgM, VHC RNA,.

- HEPATITIS CRÓNICA POR VHD.- Presencia de serología positiva tanto para AgsHB, anti-c-HB IgG e IgM como anti-VHD. (Considerando coinfección casi siempre asociada a VHB).

- HEPATITIS POR CMV.- Presencia de serología positiva Anti-CMV IgG e IgM.

- HEPATITIS POR EBV.- Serología positiva para Paul Bunnell, antígeno tardío, anticápside, antinúcleo.

- HEPATITIS CRÓNICA AUTOINMUNE.- Serología positiva para anticuerpos antinucleares (ANA), antimicrosomales hepático-renales (Anti.KLM), antimusculo liso (AML), antígeno soluble hepático, antígeno hígado-

- BIOPSIA HEPATICA.-

Se considerará sugestiva de una etiología en particular según la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos histológicos:

A).-HEPATITIS CRÓNICA POR VHB:

Presencia de hepatocitos con imagen de vidrio esmerilado, núcleos "arenosos" de hepatocitos. Tinciones inmunohistoquímicas positivas para AgsHB y AgcHB, partículas de antígeno core y de superficie de HB en citoplasma y núcleo respectivamente (por microscopía electrónica).

B).-HEPATITIS CRÓNICA POR VHC:

Agregación linfoide o folicular en áreas portales. Lesiones de conductos biliares, esteatosis, cuerpos de Mallory.

C).-HEPATITIS CRÓNICA POR VHD:

Núcleos arenosos, antígeno del VHD en núcleo por métodos de inmunohistoquímica.

D).-HEPATITIS CRÓNICA POR TOXICOS:

Sin parámetros histológicos definidos en biopsia hepática.

F).-HEPATITIS CRÓNICA AUTOINMUNE:

Varias rosetas, predominio de células plasmáticas en áreas portales, hepatocitos multinucleados.

G).-Sin datos específicos en biopsia hepática

## ACTIVIDAD HISTOLÓGICA.

Se considerará:

**Sin actividad:** cuando no exista inflamación lobular ni portal, o bien cuando ésta sea mínima.

**Actividad mínima:** cuando exista inflamación portal y lobular pero sin necrosis.

**Actividad leve:** cuando exista necrosis leve de la placa limitante a nivel portal y necrosis focal o cuerpos acidófilos a nivel lobular.

**Actividad moderada:** cuando exista necrosis de la placa limitante moderada a nivel portal con daño celular focal severo a nivel lobular.

**Actividad severa:** cuando exista necrosis severa de la placa limitante y puentes de necrosis.

### **ESTADIFICACIÓN HISTOLÓGICA:**

**Ausencia de fibrosis:** cuando no exista evidencia de fibrosis en el tejido hepático.

**Fibrosis leve:** expansión fibrosa periportal.

**Fibrosis moderada:** puentes fibrosos porto-portales (1 o más puentes).

**Fibrosis severa:** puentes fibrosos portocentrales (1 o más puentes).

**Cirrosis:** nódulos de regeneración y fibrosis.

### **IX.-SELECCION DE LAS FUENTES , METODOS, TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE DE RECOLECCION DE LA INFORMACION.**

La investigación se realizó en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", obteniéndose información de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica aceptados de 1986 a 1996 utilizando un formato para vaciar información obtenida del expediente clínico y clasificación histológica. Esta última se contó con el apoyo del Departamento de Patología de esta institución para la revisión de los libros de reporte histopatológico para seleccionar a los pacientes con hepatitis crónica y captar los reportes extraviados en el expediente.. Se anexa formato de captación de datos histológicos.

## XI.- DEFINICIÓN DE PLAN DE PROCESAMIENTOS Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACION.

Los datos clínicos como histológicos fueron vaciados en un formato único (Ver anexo). Evaluados y procesando información en computadora.

Los resultados se expresaron en estadística descriptiva, porcentajes vaciando resultados en tablas o en gráficas, por cada una de las clasificaciones descritas. Asi como cuadros comparativos complementarios de resultados.

### RECURSOS HUMANOS

INVESTIGADOR DIRECTOR DEL PROYECTO.- Dra.- Liliana Worona Dibner. Jefe del Dpto Gastroenterología. HIM.

INVESTIGADOR ASOCIADO.- Dra.- Ma. Angeles Pérez Hernández. Residente de tercer año de pediatría médica.

Asi como el personal administrativo, técnico de los departamentos de estadística y patología.

### RECURSOS MATERIALES.

Como recursos materiales se utilizó material de papelería, material de oficina necesario para la captación de datos.

El procesamiento de datos por medio de PC Hewlett Packard. Financimiento por parte de la tesista.

#### IV. RESULTADOS.

De un total de 172 (100%) pacientes aceptados en el HIMF de 1986 a 1995, con diagnóstico de enfermedad hepática crónica, 21 (12.2%) tuvieron diagnóstico clínico e histológico de hepatitis crónica. La edad media de los pacientes fue de  $127.8 \pm 171.15$  meses (rango:10-840). La relación M/F fue de 11 /10. De acuerdo a la clasificación histológica tradicional, solo uno fue diagnosticado como hepatitis crónica persistente (4.76%); los 20 restantes fueron hepatitis crónicas activas (95.24%); 9 (45%) con actividad leve, 4 (45%) moderada, 2 (10%) severa y 5 (25%) no especificada.

En relación a la etiología, se encontró un predominio de hepatitis autoinmunes (8/21, 38.1%), siguiendo, en orden de frecuencia, hepatitis B (5/21, 23.81%), hepatitis C (4/21, 19.05%), y hepatitis tóxica (2/21, 9.52%). En dos casos (9.52%), no fue determinada la causa. La mayor parte de los casos (15/21, 71.4%) fueron sintomáticos. Al agruparlas según su etiología, se aprecia que el 100% de las HAI, el 75% de las hepatitis crónicas C y el 60% de las B fueron sintomáticas en su presentación; los dos casos de hepatitis tóxicas fueron asintomáticos, mientras que de los dos pacientes con hepatitis de etiología no determinada, solo uno se presentó con sintomatología.

En el grupo de hepatitis crónicas por VHB, la edad media de los pacientes fue de  $92 \pm 68.1$  meses (rango: 14-158); tres fueron hombres y dos mujeres. De acuerdo a la clasificación tradicional, solo un caso (20%) se reportó como hepatitis crónica persistente; el 80% (4/5) se manifestó como hepatitis crónica activa. En relación a la clasificación propuesta por Desmet se consideró: dos hepatitis crónicas B con actividad mínima, una sin fibrosis (20%) y la otra con fibrosis leve (20%); dos hepatitis crónicas B con actividad leve, una sin fibrosis (20%) y la otra con fibrosis leve (20%); y una hepatitis crónica B con actividad intensa sin fibrosis (20%). Todos los casos presentaron Ags VHB positivo en suero; un caso presentó además positividad para Age HB y anti c-VHB. En relación a los cambios histológicos observados, solo tres de los cinco pacientes (60%) presentaron células en vidrio esmerilado; en uno de ellos se encontró además presencia de núcleos arenosos y tinción de orceína positiva, y en otro, núcleos arenosos, lesión en

los conductos y cuerpos de Mallory. En los dos casos restantes (40%) no se encontraron datos histológicos sugestivos de infección por VHB; ambos presentaron lesión en los conductos. No se hicieron pruebas de inmunohistoquímica. En ninguno de los casos se realizó biopsia de control, por lo que no se especifica si existió regresión de los cambios histológicos. El 40% (2/5) evolucionó hacia la mejoría (regresión de hepatomegalia, ausencia de síntomas, y normalización de los niveles de transaminasas ) sin tratamiento, en un promedio de 13.5 meses  $\pm$  2.12 (rango: 12-15 meses), uno diagnosticado como hepatitis crónica B con actividad mínima y fibrosis leve y otro como hepatitis crónica B con actividad mínima sin fibrosis. En un caso (20%), diagnosticado como hepatitis crónica B con actividad leve y fibrosis leve, se inició tratamiento con interferón alfa por persistir transaminasemia, luego de cuatro años de evolución de la enfermedad. Al mes de tratamiento, la biopsia hepática de control reportó mayor grado de actividad (moderada) y fibrosis leve. La mortalidad registrada en este grupo fue del 40%, correspondiente a dos pacientes; uno falleció por insuficiencia hepática luego de cuatro meses de realizado el diagnóstico (hepatitis crónica B con actividad intensa sin fibrosis) y de 16 meses de evolución de la enfermedad, el otro por insuficiencia cardíaca secundaria a insuficiencia renal crónica terminal (hepatitis crónica B con actividad leve sin fibrosis).

En el grupo de **hepatitis crónicas por VHC**, la edad media de los pacientes fue de 93  $\pm$  61.5 meses (rango:12-156), con una relación M/F de 2/2. El 100% fue clasificado de acuerdo a la nomenclatura tradicional como hepatitis crónica activa. De acuerdo a la clasificación propuesta por Desmet fueron: una hepatitis crónica C con actividad leve y fibrosis mínima (25%), una hepatitis crónica C con actividad moderada sin fibrosis (25%) y dos hepatitis crónicas C con actividad intensa, una sin fibrosis (25%) y la otra con fibrosis mínima (25%). Dos de los cuatro casos (50%), presentaron serología positiva para anti-VHC, uno de ellos, mostró positividad de PCR para VHC en suero. De los dos casos restantes, solo en uno se realizó determinación de anticuerpos anti-VHC en suero, la cual fue negativa, por lo que el diagnóstico se basó en los hallazgos histológicos. En relación a éstos, los cuatro casos (100%) mostraron datos sugestivos de infección por VHC, caracterizados por lesión en los conductos y cuerpos de Mallory en un caso, esteatosis macrovesicular y cuerpos de Mallory en otro; agregación linfocítica, lesión en los conductos y esteatosis en el tercero; en el cuarto se reportó como cambios compatibles con

infección por VHC sin especificarlos. Solo un paciente (25%) con serología y PCR positivo para VHC recibió tratamiento con interferón alfa (tres ciclos de seis meses), sin encontrar mejoría (hepatomegalia persistente, transaminasemia, evolución histológica de actividad de leve a moderada) luego de un periodo de evolución de 35 meses desde el inicio del tratamiento. Los restantes (75%), no recibieron tratamiento; dos (66.6%) fallecieron por insuficiencia hepática, uno luego de un tiempo de evolución de nueve meses y de 27 días de realizado el diagnóstico (hepatitis crónica C con actividad leve y fibrosis mínima, con anti-VHC negativo) y el otro, luego de seis años de evolución y cuatro años del diagnóstico (hepatitis crónica C con actividad intensa y fibrosis mínima, con anti-VHC positivo). En un caso (33.3%), se desconoce la evolución.

En el grupo de **hepatitis crónicas autoinmunes (HAI)**, la edad media de los pacientes fue de  $81.5 \pm 50.9$  meses (rango:10-144). El 75% (6/8), tuvo cambios histológicos sugestivos de infección por VHC (Figura 4). Todos los casos se manifestaron histológicamente como hepatitis crónica activa según la clasificación tradicional. Al clasificarlos de acuerdo a Desmet surgen: tres hepatitis autoinmunes con actividad intensa y fibrosis intensa (37.5%) , dos hepatitis autoinmunes con actividad moderada, uno con fibrosis moderada (12.5%) y otro sin fibrosis (12.5%); y tres hepatitis autoinmunes con actividad leve, uno con fibrosis moderada (12.5%), uno con fibrosis leve (12.5%) y el otro sin fibrosis (12.5%). Todos los pacientes presentaron positividad para anticuerpos antinucleares; el 50% fue positivo para anticuerpos anti-músculo liso, de los cuales tres (37.5%) fueron positivos además para anticuerpos antimitocondriales. De las hepatitis autoinmunes que presentaron cambios histológicos sugestivos de VHC, ninguna presentó serología positiva para anti VHC; sin embargo tampoco se determinó PCR para VHC. El 62.5% (5/8) recibió tratamiento con esteroides; en uno fue necesario agregar azatioprina luego de 10 meses de tratamiento debido al empeoramiento de la imagen histológica. La totalidad de estos casos evolucionó a la mejoría clínica, encontrándose asintomáticos con normalización (3 casos) o disminución (2 casos) de aminotransferasas. Solo cuatro pacientes fueron rebiopsiados luego de un tiempo medio de 8.2 meses (rango: 4-12), apreciándose mejoría histológica en los cuatro. Dos pacientes (25%), no recibieron tratamiento por presentar histología sugestiva de infección por VHC con serología negativa para dicho virus; uno de ellos falleció por insuficiencia hepática a los 21 meses de evolución y el otro, abandonó los controles después de 46 meses en que se

encontraba con mejoría clínica parcial (regresión de hepatomegalia, disminución de niveles de transaminasas sin normalizarse), y persistencia del daño histológico (actividad moderada). Del grupo de pacientes con histología sugestiva de infección por VHC y serología negativa para dicho virus, uno recibió tratamiento exclusivo con interferón alfa (8 dosis en 2 meses), sin evidenciar mejoría en su evolución (ascitis, hepatomegalia y transaminasemia persistentes) después de 2 meses y sin biopsia hepática de control. Se desconoce su evolución posterior. En relación a los cambios histológicos relacionados con etiología autoinmune, el 25% presentó agregación linfoide, células plasmáticas y rosetas. En el 75% de las HAI se encontraron cambios histológicos sugestivos de infección por VHC (lesión de ductos biliares en el 100%; agregación linfoide en el 66.6%; esteatosis en el 66.6%); coexistiendo con cambios histológicos sugestivos de afección autoinmune en el 83.3% (5/6) (predominio de células plasmáticas, 66.6%; hepatocitos multinucleados, 66.6% y rosetas, 16.6%).

Los dos casos de **hepatitis crónicas por tóxicos** se manifestaron histológicamente a una edad media de  $468 \pm 526$  meses (rango:96-840), como hepatitis crónicas activas de acuerdo a la nomenclatura tradicional. Según la clasificación de Desmet se consideraron hepatitis crónicas tóxicas con actividad leve, una sin fibrosis y otra con fibrosis intensa. Ambos fueron del sexo femenino. A ninguna se le realizó serología. Se relacionaron con la administración prolongada de quimioterapia (uno con cisplatino, ciclofosfamida y VP16, el otro con cisplatino y ciclofosfamida). En ambos casos se suspendió el tratamiento inmunosupresor. Un caso evolucionó hacia la mejoría clínica (asintomática, con normalización de amonitransferasas) en ocho meses y del otro se desconoce su evolución.

La edad media de los casos de **hepatitis crónica de causa indeterminada** fue de  $132 \pm 33.94$  meses (rango:108-156). La relación M/F fue de 1/1. De acuerdo a la nomenclatura tradicional, ambas fueron clasificadas como hepatitis crónicas activas. Según la clasificación de Desmet, una se consideró como hepatitis crónica inducida por tóxico con actividad leve sin fibrosis y la otra como hepatitis crónica inducida por tóxico con actividad moderada sin fibrosis. Un paciente presentó serología negativa para anti-VHC, Ags-VHB y ANA, sin serología para otros agentes virales y para otros marcadores autoinmunes, presentando cambios histológicos de infección por VHC y de enfermedad autoinmune (con actividad moderada sin fibrosis). En el

caso restante, no se realizó serología y presentó cambios histológicos sugestivos de infección por VHC (con actividad leve, sin fibrosis). Ninguno de los dos recibió tratamiento. El paciente con serología negativa para VHB, VHC y ANA, falleció por insuficiencia hepática a los 35 días de ingreso al hospital y luego de una evolución de la enfermedad de 2 años. Del caso restante se desconoce su evolución.

**TABLA 1.- GRADOS DE ACTIVIDAD ESTADIO DE LAS HEPATITIS CRÓNICAS.**

**Correlación entre nomenclatura antigua y clasificación de Desmet.**

PAC	NOM. ANTIGUA	DESMET Y COLS.
1	HCP	Hepatitis crónica B con actividad mínima y fibrosis leve
2	HCA	Hepatitis crónica B con actividad mínima y fibrosis leve.
3	HCA leve.	Hepatitis crónica B con actividad leve y fibrosis leve.
4	HCA leve.	Hepatitis crónica B con actividad leve sin fibrosis.
5	HCA con necrosis en puente.	Hepatitis crónica B con actividad intensa sin fibrosis.
6	HCA leve con fibrosis.	Hepatitis crónica C con actividad leve y fibrosis mínima.
7	HCA con fibrosis	Hepatitis crónica C con actividad leve y fibrosis mínima.
8	HCA moderada.	Hepatitis crónica C con actividad moderada sin fibrosis
9	HCA intesna sin fibrosis.	Hepatitis crónica C con actividad intensa sin fibrosis
10	HCA leve con fibrosis leve.	Hepatitis crónica autoinmune con actividad leve y fibrosis leve.
11	HCA leve y fibrosis moderada	Hepatitis crónica autoinmune con actividad leve y fibrosis moderada.
12	HCA moderada.	Hepatitis crónica autoinmune con actividad moderada sin fibrosis.
13	HCA moderada	Hepatitis crónica autoinmune con actividad moderada con fibrosis moderada.
14	HCA con fibrosis extensa.	Hepatitis crónica autoinmune con actividad intensa y fibrosis intensa.
15	HCA intensa con fibrosis intensa.	Hepatitis crónica autoinmune con actividad intensa y fibrosis intensa .
16	HCA con extensa actividad portal y lobulillar	Hepatitis crónica autoinmune con actividad intensa y fibrosis intensa.
17	HCA probable virus C	Hepatitis crónica autoinmune con actividad leve y fibrosis moderada.
18	HCA leve.	Hepatitis crónica tóxica con actividad leve sin fibrosis.
19	HCA leve.	Hepatitis crónica tóxica con activiad leve sin fibrosis.
20	HCA moderada.	Hepatitis crónica indeterminada con actividad moderada sin fibrosis.
21	HCA leve probablemente viral.	Hepatitis crónica indeterminada con actividad leve sin fibrosis.

NOM, nomenclatura. HCA, hepatitis crónica activa. HCP, hepatitis crónica persistente

## V. DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los aspectos que surgen del análisis de nuestra serie en relación a la determinación de prevalencia de acuerdo a las etiologías de hepatitis crónica podemos observar que en nuestro medio hay una baja prevalencia de hepatitis crónica (12.2%), con un predominio de la hepatitis crónica autoinmune y menor prevalencia de hepatitis crónica por VHB y VHC, la cual es baja en el periodo de realización del estudio, así como en relación a los reportes mencionados en América latina. La prevalencia más baja es ocupada por hepatitis crónica secundaria a hepatotóxicos, siendo la administración de quimioterápicos la causa predominante en nuestra población hospitalaria. Las hepatitis crónicas indeterminadas en su etiología se relacionaron más que a difícil diagnóstico o presentación asintomática o atípica, a la falta de constancia del paciente manifestada principalmente por abandono de seguimiento y en su caso de tratamiento, no llegándose a realizar en estos pacientes en ocasiones el inicio del abordaje para hepatitis crónica.

No existió un predominio significativo en la presentación de la enfermedad relacionada sexo (relación: 11/10).

La edad media de presentación de hepatitis crónica en los pacientes fue en escolares (10 años 6 meses).

De acuerdo a la clasificación histológica tradicional la presentación histológica predominante de hepatitis crónica fue hepatitis crónica activa con grado de actividad leve hasta en un 33.3%. Un solo caso de hepatitis crónica persistente con actividad mínima. No observándose influencia de la etiología en su presentación. Ni existió relación importante entre el grado de severidad de actividad histológica con la evolución clínica que presentaron los pacientes.

Se observó en cuanto a la presentación clínica de acuerdo a etiologías que las hepatitis crónicas autoinmunes fueron todas sintomáticas, contrariamente las hepatitis crónicas por hepatotóxicos fueron todas asintomáticas.

En cuanto a la evolución clínica de la hepatitis crónica se observaron diferencias de acuerdo a etiología:

- Las hepatitis crónicas por VHB se presentaron principalmente en lactantes y preescolares, En su evolución natural no presentaron complicaciones significativas, con regresión paulatina de sintomatología

hasta resolución total clínica y bioquímica. Una defunción por insuficiencia hepática después de 4 meses de diagnóstico y el otro caso de defunción condicionado principalmente por complicación de su padecimiento de base (insuficiencia renal crónica terminal), independiente, de la hepatitis crónica. Con evolución clínica adecuada a largo plazo.

- En las hepatitis crónicas por VHC, con predominio de prevalencia en edad escolar, independiente del sexo. Con evolución en el curso natural de la enfermedad, con retardo en la regresión del cuadro clínico, con presentación más severa, con evolución a insuficiencia hepática y muerte. Bioquímicamente mayor predominio de transaminasemia. Con evolución más desfavorable en quienes no reciben tratamiento. No existiendo correlación del grado de actividad histológica con evolución a insuficiencia hepática. El tiempo de evolución al igual que en la infección crónica por VHB fue de 9 meses.
- Las hepatitis autoinmunes todas sintomáticas predominando su presentación en edad escolar, con evolución hacia la mejoría en quienes recibieron tratamiento inmunosupresor, no así en quienes no recibieron tratamiento, evolucionando uno de ellos a insuficiencia hepática, causa de muerte. Observándose histológicamente presencia de cambios histológicos sugerentes de infección crónica por VHC, motivo que condicionó retraso en el inicio de tratamiento con esteroide en uno de los casos, manejado incluso con interferón, sin respuesta adecuada, persistiendo daño histológico en biopsias de control. Se han reportado casos de coexistencia de infección por VHC con hepatitis autoinmune. Consideramos que la búsqueda intencionada para hepatitis autoinmune cuando las pruebas serológicas convencionales para VHB y VHC son negativas, son importantes ya que la prontitud con que se inicie el manejo inmunosupresor influirá en forma importante en mejorar el pronóstico para estos pacientes.
- En relación a las hepatitis crónicas por tóxicos, nos orienta a tomar en cuenta nuestra población pediátrica con recepción de quimioterápicos hepatotóxicos, en quienes debe realizarse un seguimiento y monitoreo clínico y bioquímico durante la administración de estos medicamentos.
- Las hepatitis crónicas de causa indeterminada, fueron condicionadas principalmente por la falta de un abordaje adecuado, condicionado por abandono del tratamiento por parte del paciente. Se observó en esta revisión cambios histológicos sugerentes de VHC y autoinmune, que no

podieron determinarse en forma adecuada al no acudir nuevamente, no permitiendo llevar control adecuado de su evolución.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Cabrerizo M. Distribution of the predominant hepatitis B virus precore variante in hepatitis B antigen positive children and their effect on treatment response. *pediatric Research*. 1996. 19 (6):980-984.
2. Carew WD, Patel G: Viral Hepatitis in the 1990s, Part III. Hepatitis C, Hepatitis E and other viruses *Cleve. Clinic J Med* 1992; 59; 595-601.
3. Anónimo. The A to F viral hepatitis. *Lancet* 1990; 116: 1158-1160.
4. Aguirre GJ. Una nueva clasificación de la hepatitis crónica. *Patología* 1994. 12: 119-142.
5. Boletín mensual de epidemiología de la Secretaría de Salud. 1996; 13:15.
6. Desmet.- Classification of chronic hepatitis: Diagnosis grading and staging. *Hepatology*. 1994. 19: 1513- 1520.
7. Knodell Robert G. Ishack Kamal. Et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1995. Vol 1. No 5. pp 431-435.
8. Walker. *Pediatric Gastrointestinal Diseases*. 2a. edition. Vol. 1. 1996.
9. Wilson MS. New classification of chronic hepatitis and more advances in anatomic. *Pathology* 1996. Vol 3. No.1:pp 64-70.
10. Trivedi, Premila. Mowat, Alex. *Chronic hepatitis Clinical Aspects and Mangement of specific disorders*. pp 510-522.
11. Brines J y Codoñer P: *Hepatopatías agudas. Hepatitis viral en : De Cruz HM. Tratado de Pediatría 7a. Edic. Editorial espaxs. Barcelona* 1995; 1191-1216.
12. Editorial: Hepatitis G?. *Lancet* 1991, 117:1070.
13. Krugman S: *Viral Hepatitis: A, B, C, D and E. Prevention. Pediatrics in Review*. Vol. 11. No.6. July 1992; 241-247.
14. Lemon SM: Type A viral hepatitis. *N Engl J Med*. 1985; 111: 1059-1067.
15. Lettau LA: Alphabet now complete. NIH discovers hepatitis Z virus. *Ann Int Med*. 1991; 119:167.
16. Iorio. R.S Guida. Porzio S. Chronic Non A. Non-B hepatitis Role of hepatitis C virus. *Archives of disease in Childhood*. 1991;68: 219-222.
17. Maggiore Guiseppe. Chronic hepatitis in children. *Current opinion in pediatrics*. 1995. 7: 519-546.
18. Lee RG: *Diagnostics Liver Pathology*. Mosby, St Louis 1994.

19. Pérez Victor. Costa Iyra. Simposium: Terapéutica de las hepatitis crónicas virales.
20. Prince, Alfred M. Brotman, Betsy. Inchauspé. Genevieve. Patterns and Prevalence of Hepatitis C virus infection in Posttransfusion Non-A, Non-B Hepatitis. *The Journal Infectious Diseases* 1991; 167:1296-1211.
21. Martin P. hepatitis C genotypes: The key to pathogenicity?. *Ann Int Med.* 1995; 122-227.
22. Ruiz EG. Padrón AC. Gamboa MJ y Valencia MP: hepatitis fulminante en niños. *Rev Mex Ped.* 1990.45:65-78.
23. Stransky J. Gunzakova. Clinical importance of assesment of anti-HCV IgM antibodies in chronic hepatitis C. *Acta virológica.* 1996. 40 (2):61-65.
24. Takahashi Michiko. Gotaro Yamda et al. Hepatitis C virus antibody titration in patients with chronic hepatitis C, before and after interferon treatmen. *Acta médica. Okayama.* 1992. 46 (5):pp III-III6.
25. De Cook KM. Govindarajan S. Valinluck B et al: Hepatitis B virus DNA in fulminant hepatitis B *Ann Int Med* 1986, 105: 546-547.
26. Davis G. Jhonson. Yn Lau. Managing chronic hepatitis C virus infection interferon alfa is benefical if corticosteroids fail. *british Medical Journal London.* 1991.pp 15-16 b.
27. Hadler SC, Alcalá MM. Rivero D et al. *Epidemiology* 1992; 116:1507-1516.
28. Fagan EA: Hepatitis A to G and beyond. *Brit J Hosp Med* 1992;47: 127-111.
29. Gamboa marrufo. Valencia Myoral. significado clínico de los marcadores serológicos de las hepatitis virales. *Boletín Hospital Infantil de México.* Oct. 1997.
30. Noursbaum, Jean-Baptiste; Pol, Stanislas; Nalpus, Bertrand. Et al. Hepatitis C virus type 1b (II). Infection in France and Italy. *Annals of Internal medicine.* 1995. Vol 122. No.1:161-167.
31. Ozsogly S. Kocak N. Acute hepatic failure related to hepatitis A. *Lancet* 1989, 1: 901.
32. Pawlotsky, Jean Michel: Roudot-Thoraval, Françoise: Simmond, Peter. *extrahepatic Immunologic.*
33. Macsween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ: *Pathology of the liver.* 2a. Edic. Churchill Livingstone edimburg 1990.
34. Phillips MJ, Poucel S. patterson J. Valencia P. *The Liver. An Atlas and text of ultrastructural pathology* Raven press. New York 1987.

35. Chea PL, Looi LM, Lin HP and Yap ST. A case of childhood hepatitis B virus infection related primary hepatocellular carcinoma with short malignant transformation time. *pathol* 1991, 21: 66-68.
36. Kelly S.A. Hepatitis C infection after blood product transfusion. *Archives of disease in childhood*. 75 (5). 161-165.1996.
37. Krugman S: Viral hepatitis: A, B, C, D and E. *Infection Ped in Rev* 1992; 11: 201-212.
38. Balistreri WF. Acute and chronic viral hepatitis en: De Suchy FJ en *Liver: Disease in children*. Editores Mosby ST Louis 1994. 460-509.
39. Perrillo RP: Interferon in the management of chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 38: 577-593. 1997.
40. Autschbach F and others. Hepatocellular expression of lymphocyte function-associated antigen 3 in chronic hepatitis. *hepatology* 14: 323-330. 1991..
41. Volpes R. van den Oord JJ. Desmet VJ: Vascular adhesion molecules liver inflammation. *Hepatology*. 15: 269-275. 1992.
42. Mondelli M and others. Specificity of T lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes are directed against VHB and antigen expressed on hepatitis.
43. Chu CM and others: HLA class I antigen display on hepatocyte membrane in chronic hepatitis B virus infection: its role in the pathogenesis of chronic type B hepatitis. *hepatology* 7: 1311-1316. 1987.
44. Malizia G and others: Expression of leukocyte adhesion molecules in the liver of patients with chronic hepatitis B.
45. Lau JYN. Wright TL: Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet* 342.: 1335-1340.
46. Santis AG and others: Tumor necrosis factor- $\alpha$  production induced in T lymphocytes through the AIM/CD69 activation pathway. *Eur J Immunol* 22: 1253-1259, 1992.
47. García Monzon C and others: Functional analysis of peripheral blood lymphocytes isolated from patients with chronic hepatitis type B. *dig Dis Sci* 37: 73-78. 1992.
48. Foster GR. Thomas HC: Recent advances in the molecular biology of hepatitis B virus: mutant virus and the host response, *Gut* 34: 1-3, 1993.
49. Milich DR and others: Immune response to hepatitis B virus core antigen (HBcAg): localization of T cell recognition sites within HBcAg/HBeAg. *J Immunol* 139: 1223-1231. 1987.

50. Missale G and others: human leucocyte antigen class I-independent pathways may contribute to hepatitis B virus-induced liver disease after liver transplantation. *hepatology* 18:491-496.1993.
51. Takahashi Michiko Yamada Gutaro. natural course of chronic hepatitis C. *The american journal of Gastroenterology*. 1991. Vol 88. No 2.:pp240-241.
52. Scheuer JP. and others: The pathology of hepatitis C. *Hepatology* 15:567-571,1992.
53. Koziel MJ and others: Intrahepatic cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus in persons with chronic hepatitis, *J Immunol* 149:3339-3344, 1992.
54. Ferrari and others: T-cell response to structural and nonstructural hepatitis C virus antigens in persistent and self-limited hepatitis C virus infections. *Hepatology* 18:1055-1060.1993.
55. Schupper H and others: Peripheral-blood mononuclear cell responses to recombinant hepatitis C virus antigens in patients with chronic hepatitis C. *hepatology* 18:1055-1060,1993.
56. Rizzeto M. Canese MG, Gerin JI et al: transmission of the hepatitis B virus associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis* 1980; 141:590-602.
57. Kurosaki M and others: rapid sequence variation of the hypervariable region of hepatitis c virus during the course of chronic infection. *Hepatology*. 18:1293-1299.1993.
58. Robertson DAF and others: Persistent measles virus genome in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 2:9-11.1987.
59. Triger DR and others: Raised antibody titres to measles and rubella viruses in chronic active hepatitis. *Lancet* 1:665-667,1972.
60. Mieli-Vergani G and others: Lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Clinic Exp Immunol* 38:16-21,1979.
61. Chisari FV and others: Functional properties of lymphocyte subpopulations in hepatitis B virus infection. L suppressor cell control of T lymphocyte responsiveness. *J. immunol* 126:38-44.1981.
62. Nouri-Aria KT and others: effect of corticosteroids on suppressor-cell activity in "autoimmune" and viral chronic active hepatitis. *N England J Med* 307:1401-1304.1982.

63. Montano L and others: An analysis of the composition of the inflammatory infiltrate in autoimmune and hepatitis B virus-induced chronic liver disease. *Hepatology* 3:292-296.1983.
64. Mieli-Vergani and others: Different immune mechanisms leading to autoimmunity in primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis of childhood. *Hepatology* 9:198-203,1989.
65. Yamamoto AM and others: identification and analysis of cytochrome P45011D6 antigenic sites recognized by antiliver-kidney microsome type-1 antibodies (LKM1). *Eur J Immunol* 23:1105-1111,1993.
66. Watcher B and others: Characterization of liver cytokeratins a major target of anti-SLA antibodies. *J Hepatol* 11:232-239.1990.
67. Lohr H and others: The human hepatic asialoglycoprotein receptor is a target antigen for liver-infiltrating T cells in autoimmune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 12:1314-1320. 1990.
68. Lohr H and others. Liver-infiltrating T helper cells in autoimmune chronic active hepatitis stimulate the production of autoantibodies against the human asialoglycoprotein receptor. *In vitro. Clinic Exp Immunol* 88:45-49.1992.
69. Doherty DG and others: Allelic sequence variation in the HLA Class II genes and proteins in patients with autoimmune hepatitis. *hepatology* 19:609-615.1994.
70. Ishack KG, Baptista Amelia et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis *journal of the hepatology*.1995.22:696-699.
71. Scheuer JP, Lefkwitch JH. Liver biopsy interpretation 5a. edition. WB Saunders. Londres,1994.
72. Pérez V, Tanno H, Vallamil F et al. Recombinant interferon alfa-2b following prednisone withdrawal in treatment of chronic type B hepatitis. *J. Hepatitis J. Hepatol* 1990: SIII-SII7.
73. IVillari Daniella Et al. Histological behaviour of chronic hepatitis in patients treated with alpha interferon. *Pathology*.1992.24:pp 241-246.
74. Ishack KG. Chronic hepatitis. Morphology and nomenclature. *Modern Pathol* 1994; 7:685-707.
75. Lefkowirch; et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: A multicenter comparative study with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*.1991,104:595-601.
76. Maddrey, Willis. Mason, Andrew. Most, Erick et al. Viral hepatitis. *Gastroenterology clinics of Nprth America*. Vol. 21.No.1. Sept 1994.pp429-615.

77. Mowat AP. Liver disorders in childhood. De. 3 1993. Heineman. Butterworths, in press.
78. Boyer JL, Reuben A: Chronic hepatitis, en Schiff L y Schiff Er )Eds): Diseases of the liver, 7a. De. De JB Lippincott. Philadelphia. 1991:586.
79. Scheuer PJ: Classification of chronic hepatitis a need for reassessment. J. Hepatol 1991. 13:372-374..
80. Kumate J, Gutiérrez G. Muñoz O y Santos J: Hepatitis viral en: Manual de Infectología clínica. 14ava. Edic. Editores Méndez 1994:149-166.
81. Scheuer PJ. Ashrafzadeh P. Sherlock S. Brown D. Dusheiko G. The pathology of hepatitis C. Hepatology 1992:15:567-71.
82. Bach N. Thung SN. Schaffner. The histologic features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. Hepatology 1992:15:572-7.
83. Gerber MA. Krawczynski Alter MJ. Et al. Histopathology of community acquired chronic hepatitis. Mod Pathol 1992:5:483-6.
84. Lefkowitz JH. Schiff ER. Davis GL, et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. Gastroenterology 1993:104:595-603.
85. Dienes HP: Viral and Autoimmune Hepatitis. Morphologic and pathogenetic Aspects of cell Damage in hepatitis with Potential Chronicity, pp 1-107. Stuttgart, Gustav Fischer verlag, 1989.
86. Dienes HP, Popper H, Manna M et al. Histologic features in autoimmune hepatitis. Z Gastroenterology 27:325-330, 1989.
87. Bach N. Thung SN. Schaffner F. The histological features of hepatitis C. Hepatology 15:567-577, 1992.
88. Fasconi M. Lenzi M. Ballardini G et al. Anti-HCV in autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. Lancet 336:823, 1990.
89. Garson JA, Lenzi M, Ring C, et al: Hepatitis C viremia in adults with type 2 autoimmune hepatitis. J Med virol 34:223-226, 1991.
90. Lenzi M. Johnson PJ. McFarlane IG. Et al. Antibodies to hepatitis C virus in autoimmune liver disease: evidence for geographical heterogeneity. Lancet 338:227-280, 1991.
91. Todros L. Touscoz G, D'Urso N, et al. Hepatitis C virus-related chronic liver disease with autoantibodies to liver-kidney microsomes (LKM). J Hepatol 13:128-131, 1991.

92. Bianchi FB, Lenzi M, Cassani F, et al: Immunology and autoimmunity in hepatitis C. In immunology and liver, edited by Meverzum Buschenfelde K-H. Hoofnagle. Kluwer Academic Publishers, 1993.
93. Kawanishi H: Morphological association of lymphocytes with hepatocytes in chronic liver disease. *Arch Pathol Lab med* 101:286-290, 1977.
94. Richey J Rogers S. Giant multinucleated hepatocytes in an adult with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 73:570-574, 1977.
95. Bernard O. Hadchouel M. Severe giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood. *J Pediatric* 99:704-711, 1981.
96. Schinozaki T. Saito K. Shikari K. HBsAg-positive giant-cell hepatitis with cirrhosis in a 10 month-old-infant. *Arch Dis Child* 56:64-74, 1981.
97. Thaler H: Post-infantile giant cell hepatitis. *Liver* 2:293-403, 1982.
98. Thijs JC. Bosna KA. Henzen- Longmans SC. Meuwissen SGM: Post-infantile giant-cell hepatitis in a patient with multiple autoimmune features. *Am J Gastroenterol* 80:294-297, 1986.
99. Philips MJ. Blendis. Syncytial giant cell hepatitis: sporadic hepatitis with distinctive pathological features a severe clinical course and paramyxoviral features. *N. England Med.* 324:455-460, 1991.
100. Devaney K. Goodman. Post-infantile giant-cell transformation in hepatitis. *Hepatology* 16:327-333, 1992.
101. Lau JYN. Koukoulis. Syncytial giant-cell hepatitis-a specific disease entity. *J Hepatology.* 15:216-219, 1992.
102. Goldstein GB. Drug induced active chronic hepatitis. *Am J Dig Dis* 18:177-184, 1993.
103. Wright R. Drug-induced chronic hepatitis *Scand J gastroenterol* 9:93-96, 1974.
104. Zimmerman HJ: Drug-induced chronic-liver disease. In *Toxic Injury of the liver. Part B* edited by Farber E, Fisher MM. pp 687-737. New York. Marcel Dekker, 1980.
105. Pessayre D. Larrey D: Acute and chronic drug-induced hepatitis. *Ballieres Clin gastroenterolog* 2:385-422, 1988.
106. Sharp JR. Ishack KG. Zimmerman HJ. Chronic active hepatitis and severe hepatic necrosis associated with nitrofurantoin. *Ann Intern Med* 92: 14-19, 1980.
107. Pérez, Eddy. Prevalencia de Marcadores serológicos para VHB, Vhc y VIH en República Dominicana. *Bol Hosp Infant Mex* .Sept 1997.

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

FORMATO No. I.

NOMBRE:

EDAD:

REGISTRO.

FECHA DE INGRESO.

F.ECHA DE EGRESO.

DIAGNOSTICO

CLINICO.

INICIAL.

FECHA.

DIAGNOSTICO

CLINICO

FINAL.

FECHA.

DX

HISTOPATOLOGICO.

FECHA.

LAMINILLA DE BIOPSIA.SI.-

No.

NO.

**I. ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA EN HISTORIA CLINICA.****A.- FAMILIARES .**

HEPATITIS POR:	SI.	NO
VHB.		
VHC		
VHD		
AGUDA		
CRÓNICA		
SEROLOGIA VIH (+)		
AUTOINMUNE		
OTRAS		

ENFERMEDAD AUTOINMUNE.	SI.	NO.
LES		
PÚRPURA HENOCH SCHONLEIN		
NEFRITIS MEMBRANOSA		
TIROIDITIS		
COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA INESPECIFICA.		
SX SJOGREN		
ANEMIA HEMOLÍTICA		

### B.ANTECEDENTES PERSONALES

• CONTACTO CON PERSONAS INFECTADAS CON	SI.	NO
VHB		
VHC		
VHD		
VIH		

• ACTIVIDAD SEXUAL	SI	NO.
PROFILAXIS		
• USO DE DROGAS IV		
• TRANSFUSION DE SANGRE Y/O HEMODERIVADOS		
• TRANSPLANTE		
• CIRUGIA		
• INFECCION POR VIH SEROLOGIA POSITIVA		
• OSTEOPATIA INEXPLICABLE		
• HEPATITIS AGUDA.		
• ICTERICIA		

TOXICOS	SI.	NO
AFLATOXINAS		
TETRACLORURO DE CARBONO		
AMANITA		
NITROFURANTOINA		
ALFAMETILDOPA		
DANTROLENO		
SULFAMIDAS		
RADIACION		

ENF. AUTOINMUNES.	SI.	NO.
LES		
PURPURA HENOCH SCHONLEIN		
NEFRITIS MEMBRANOSA		
TIROIDITIS		
CUCI		
SX SJOGREN		

## II. CLASIFICACION CLINICA.

SINTOMATICO	
ASINTOMATICO	

SINTOMAS.	SI	NO
FATIGA		
MAL EDO. GENERAL		
DOLOR ABDOMINAL		
PERDIDA DE PESO		
HIPOREXIA		
ARTRALGIAS.		
MIALGIAS		
OTROS		

SIGNOS.	SI	NO.
ICTERICIA		
HIPOCOLIA		
ACOLIA		
COLURIA		
FIEBRE		
HEPATOMEGALIA		
ESPLENOMEGALIA		
HIGADO PEQUEÑO		
ENSANCHAM LOB IZQ HIGADO		
HIGADO NODULAR O CIRROSIS		
ASCITIS		
EDEMA		
SHUNT PORTOSISTEMICO CUTANEO		
SANGRADO		
HIPERTENSION PORTAL		
FALTA DE CRECIMIENTO		
DESGASTE MUSCULAR		
TELANGIECTASIA FACIAL		
ERITEMA PALMAR		
ACNE		
ADENOPATIAS		
LESIONES DERMICAS		
ASTERIXIS		

**GRADO DE SEVERIDAD DE CIRROSIS. CLASIFICACION DE CHILD-PUG**

puntaje	bilirrubinas (mg/dl)		albúmina (gr/dl)		TP (seg)		Enc. Hepática (estadio)		ascitis	
	paciente	valor de referencia	paciente	valor de referencia	paciente	valor de referencia	paciente	valor de referencia	paciente	valor de referencia
1		< 2		> 3.5		1 - 4		ninguno		ausente
2		2-3		2.8-3.5		4 - 6		1 - 2		moderada (detectable)
3		>3		< 2.8		> 6		3 - 4		severa (tensa)
<b>PUNTUACION FINAL</b>										
CLASE A: 5-6 B: 7-9 C: >9										

**MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS DE HEPATITIS CRONICA.**

HEPATITIS AUTOINMUNE                      SI              NO

AMENORREA		
ARTRITIS		
PLEURESIA		
COLITIS ULCERATIVA		
DERMATITIS		
TIROIDITIS		
PAROTIDITIS		
TROMBOFLEBITIS		
DIABETES MELLITUS		
ANEMIA HEMOLITICA		
ACNE		
LES		
ENCEFALOPATIA		
CID		

HEPATITIS POR VHB-                      SI              NO

SX GUILLAIN BARRE		
NEFROPATIA MEMBRANOSA		
VASCULITIS		
SD. GIANOTTI CROSTI (ACRODERMATITIS)		
MENINGITIS		
MIELITIS		
ENCEFALITIS		
POLINEURITIS		
SX GUILLAIN BARRE.		

## GRADO DE SEVERIDAD BIOQUÍMICA

	TGO U/l	
LEVE	< 100	
MODERADO	100 - 400	
SEVERO	> 400	

## EVOLUCION POSTERIOR

VIVE	TIEMPO DE EVOLUCION:(MESES)
FALLECIO	TIEMPO DE EVOLUCION (MESES):
	A).-POR INSUFICIENCIA HEPATICA
	B).-OTRA CAUSA:

## III. DX ETIOLOGICO.

## 1.-SEROLOGIA.

HEPATITIS CRONICA POR VHB	SI	NO.
Ags HB		
Age HB		
Anti s HB .		
IgG		
IgM		
Anti-c-HB .		
IgG		
IgM		
Anti-e-HBIgM		
DNA HB		

HEPATITIS CRONICA POR VHC	SI.	NO.
Anti VHC		
RNA VHC		

HEPATITIS CRÓNICA POR VHD	SI.	NO.
Anti VHD		
RNA VHD		
Ags VHB		
Anti -c- HB. IgG		
IgM.		

HEPATITIS POR EBV	SI.	NO.
Antígeno temprano		
Ag tardío		
Anticapside IgM		
Antinúcleo IgM		

HEPATITIS POR CMV	SI.	NO.
Anti CMV IgG IgM		

HEPATITIS CRONICA AUTOINMUNE	SI.	NO.
ANA		
Anti KLM		
Anti m. liso		
Ag soluble hepático		
Ag páncreas-hígado		
Antimitocondriales-		

2)BIOPSIA HEPATICA:

HEPATITIS CRÓNICA POR VHB	SI.	NO.
CÉLULAS EN VIDRIO ESMERILADO.		
NÚCLEOS ARENOSOS.		
TINCIÓN POSITIVA POR INMUNOHISTOQUÍMICA PARA AgsHB .		
TINCIÓN POSITIVA POR INMUNOHISTOQUÍMICA PARA Ag- c-HB.		
PARTÍCULAS DE AgsHB EN CITOPLASMA DE LOS HEPATOCITOS.		
PARTÍCULAS DE Ag-C-HB EN NÚCLEO DE LOS HEPATOCITOS.		

HEPATITIS CRÓNICA POR VHC.	SI.	NO.
AGREGACION LINFOIDE O FOLICULAR EN ÁREAS PORTALES.		
LESIONES EN DUCTOS BILIARES.		
ESTEATOSIS.		
CUERPOS DE MALLORY..		

HEPATITIS CRÓNICA POR VHD.	SI.	NO.
NÚCLEOS ARENOSOS.		
AgVHD EN NÚCLEO POR MEDIO DE INMUNOHISTOQUIMICA.		

HEPATITIS CRÓNICA AUTOINMUNE	SI.	NO.
VARIAS ROSETAS.		
PREDOMINIO DE CÉLULAS PLASMÁTICAS EN ÁREAS PORTALES.		
HEPATOCITOS MULTINUCLEADOS.		

### 3).- CLASIFICACION ETIOLÓGICA FINAL:

HEPATITIS CRÓNICA POR VHB.	
HEPATITIS CRÓNICA POR VHC.	
HEPATITIS CRÓNICA POR VHD.	
HEPATITIS CRÓNICA POR OTROS VIRUS.	
HEPATITIS CRÓNICA AUTOINMUNE..	
HEPATITIS CRÓNICA POR TÓXICOS.	
HEPATITIS CRÓNICA CRIPTOGÉNICA.	

### IV.- CLASIFICACION HISTOLOGICA:

CLASIFICACIÓN CONVENCIONAL.	HISTOLÓGICA
HEPATITIS CRÓNICA PERSISTENTE.	
HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA	
LEVE.	
MODERADA.	
SEVERA.	
HEPATITIS CRÓNICA LOBULILLAR.	