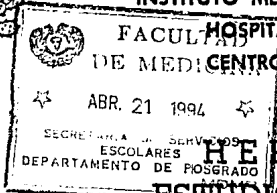


11201
16
2 eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

HEPATITIS C
ESTUDIO MORFOLOGICO
RETROLECTIVO EN PACIENTES
PEDIATRICOS Y ADULTOS DEL
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
ANATOMIA PATOLOGICA
P R E S E N T A

DR. PEDRO JAVIER TEC BASTO

ASESORES:

ASESORES: DR. JORGE GONZALEZ ANGULO
DR. GUILLERMO RAMON GARCIA



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1994



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



DR. ARTURO ROBLES PARAMO.

Jefe de la División de Educación
Médica e Investigación.

ASESORES:

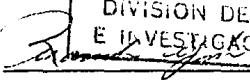


DR. JORGE GONZALEZ ANGULO

Jefe del Departamento de Anatomía
Patológica.

HECMR.

hospital de especialidades



DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

DR. GUILLERMO RAMON GARCIA.

Médico Adscrito al Departamento de
Anatomía Patológica. CMN Siglo XXI

A mi esposa, ANA LUCIA y a
nuestra hija, SELENE.

A mis padres: DANIEL y
AURORA.

A mis asesores:

DR. GUILLERMO RAMON GARCIA.

DR. JORGE GONZALEZ ANGULO.

Por su invaluable ayuda.

I N D I C E

| | |
|---------------------------------|----|
| INTRODUCCION..... | 1 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 3 |
| ANTECEDENTES CIENTIFICOS..... | 4 |
| OBJETIVOS..... | 14 |
| HIPOTESIS..... | 15 |
| PROGRAMA DE TRABAJO..... | 16 |
| RESULTADOS..... | 21 |
| DISCUSION..... | 34 |
| CONCLUSIONES..... | 36 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 37 |
| ANEXO..... | 41 |

INTRODUCCION

La Hepatitis viral se define como una infección de los hepatocitos que provoca necrosis e inflamación crónica. Con el advenimiento de las pruebas sanguíneas de rutina para la detección de HBsAg se generó la esperanza de una desaparición de la Hepatitis post-transfusional. Esta expectativa no se ha cumplido y la incidencia de este trastorno sólo experimentó una reducción moderada. Se descubrió que existe una forma de Hepatitis no asociada con virus de Hepatitis A o con virus de Hepatitis B, ni con ninguno de los marcadores serológicos para esos virus. Esta forma de enfermedad ha sido denominada Hepatitis no A-noB. En la actualidad, cerca del 90 % de las Hepatitis post-transfusionales registradas en Estados Unidos se clasifican como noA-noB. El concepto ampliamente aceptado en décadas pasadas de que sólo dos virus de Hepatitis eran los causantes de este proceso infeccioso, es obsoleto. La Hepatitis viral puede ser causada por cinco virus etiologica e inmunológicamente distintos: virus de Hepatitis A, virus de Hepatitis B, virus de Hepatitis C, virus de Hepatitis D y virus de Hepatitis E. La Hepatitis puede ocurrir también durante la historia natural de enfermedades causadas por citomegalovirus, virus Ebstein-Barr, virus herpes, virus varicela-zoster, adenovirus, enterovirus, virus de rubeola, arbovirus y otros agentes.

Desde 1989, con el aislamiento del virus de Hepatitis C, empezaron a reportarse, en la literatura mundial, estudios morfológicos tratando de caracterizar los cambios histopatológicos ocasionados por este virus. En el Departamento de Anatomía Pa-

.....

tológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico " La Raza ", a pesar de recibir biopsias hepáticas de pacientes con diagnóstico serológico de infección por virus de Hepatitis C, - procedentes de diversos hospitales (Hospital General, Hospital de Especialidades y Hospital de Infectología), aún no se realizaba el análisis conjunto del material mencionado. El presente trabajo está orientado a efectuar un estudio morfológico retrospectivo de biopsias hepáticas en pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico serológico de infección por virus de Hepatitis C, con la finalidad de caracterizar histopatológicamente -- esta enfermedad, en la población derechohabiente del Centro Médico " La Raza ".

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ CUALES SON LOS CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS QUE OCURREN EN EL HIGADO DE PACIENTES EN EDAD PEDIATRICA O ADULTA, CON DIAGNOSTICO SEROLOGICO DE INFECCION POR VIRUS DE HEPATITIS -- TIPO " C " ?

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Desde 1960 se identificó y caracterizó el virus de Hepatitis B (VHB) y en 1970 el virus de Hepatitis A (VHA). Sin embargo, la existencia de un padecimiento con periodo de incubación corto, alta frecuencia de portadores asintomáticos, gran tendencia de progresar a enfermedad hepática crónica y con posibilidad de ser transmitida enteralmente despertó el interés de clínicos e investigadores y la sospecha de que un agente infeccioso distinto al VHB y al VHA era el responsable de este tipo de enfermedad. La hipótesis se basaba en la incapacidad para demostrar serológicamente la existencia de VHB o de VHA. El análisis serológico de hepatitis asociada a transfusión sanguínea con pruebas de primera generación, para antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) resultaban insuficientes para implicar al VHB en más del 50% de los casos de hepatitis. Posteriormente, nuevos marcadores serológicos de infección para VHB fueron descubiertos, pero a pesar de la sofisticación diagnóstica desarrollada para la identificación del VHB, pocos casos de hepatitis post-transfusión pudieron ser atribuidos a este virus. Entonces, se trató de involucrar al VHA en todos aquellos casos de hepatitis post-transfusión que resultaban negativos al VHB; varios estudios serológicos demostraron convincentemente que el VHA no desempeñaba ningún papel en los casos de hepatitis asociados a transfusión. Retrospectivamente, además, el VHA no resultaba un candidato razonable, ya que su periodo de incubación era más corto, la viremia muy limitada en concentración y en duración, y por tanto, carece de portadores crónicos necesarios -

.....

para la transfusión sanguínea. Esta incertidumbre, y la gran posibilidad de que más de un agente resultara el causante de la enfermedad, fue la razón por la que se eligió tentativamente el nombre de " virus de Hepatitis NoA-NoB " para designar a estos posibles agentes causales. (8)

En 1989 fue descubierto el virus de hepatitis C (VHC), - Choo y colaboradores lo describen como: " virus de RNA compuesto de aproximadamente 10,000 nucleótidos que codifican 3,000 aminoácidos, y se ha relacionado con la familia de togavirus o flavivirus ", desde entonces, es considerado el agente responsable de la mayoría de los casos de hepatitis NoA-NoB; se ha estudiado su prevalencia en varias enfermedades hepáticas y el papel carcinogénico del VHC parece ser más importante que el del VHB. (1,4,26,30) Se sabe también que el VHC presenta diferentes secuencias de RNA que permiten clasificarlo en tres grupos básicos: I, II y III. (17)

EPIDEMIOLOGIA:

Los aspectos epidemiológicos de la Hepatitis C resultan interesantes y han sido sugeridas como rutas de transmisión:

- Exposición parenteral.- Transfusiones sanguíneas, uso de drogas intravenosas, tatuajes, lesión accidental por agujas contaminadas con sangre.
- Contacto persona-persona.- Sexual, no sexual (intradomiciliario).
- Transmisión vertical: madre-hijo.
- Desconocida en más del 50% de los casos. (2,9,11,16)

.....

Del gran número de investigaciones realizadas al respecto, se desprenden la siguientes conclusiones:

- No ha sido demostrada la presencia de VHC en semen o en secreciones cervicales; únicamente en saliva. (9,34)
- La prevalencia de infección por VHC en personas heterosexuales es baja.
- En la población homosexualmente activa, la prevalencia de infección por VHC es baja (4%). (10,16)
- Más que el número de parejas sexuales, es importante el tipo de pareja. Se consideran relaciones de alto riesgo: personas con infección por virus de inmunodeficiencia adquirida, politransfundidos, hemofílicos, pacientes con hemodiálisis, farmacodependientes de drogas intravenosas. (8,24,34)
- La transmisión sexual puede ocurrir pero es baja especialmente cuando se compara con infección por VHB. (8)
- La transmisión sexual no es posible sin ninguna exposición de sangre, sea por daño epitelial o vascular, que permita la transferencia del virus. (16)
- La hepatitis C puede ser transmitida verticalmente madre-hijo aunque su frecuencia es baja, suele ser silenciosa y puede iniciar un estado de portador crónico. (31,34,35)
- El virus de la inmunodeficiencia adquirida facilita la transmisión del VHC. La coinfección de VIH y VHC puede estimular la replicación e incrementar la infectividad. (10,12,16)
- Los anticuerpos a VHC aparecen tardíamente en el curso de la infección y sus títulos son elevados en las infecciones crónicas. (11,22,23)

-
- El VHC ha sido identificado como causa principal de hepatitis NoA-NOB de transmisión parenteral. (27)
 - El estado de portador sano para hepatitis por VHC no existe o es poco común, ya que la infección crónica por VHC está invariablemente asociada a daño hepático. (10)

CUADRO CLINICO:

La historia natural de Hepatitis por VHC se caracteriza -- por dos fases: aguda y crónica. Los síntomas de la fase aguda -- son similares a los observados en otros tipos de hepatitis, a excepción de que la enfermedad tiende a ser menos severa. El enfermo presenta debilidad, fátiga, hiporexia y ataque al estado general. Aproximadamente el 75% de los casos son anictéricos, -- por lo que es frecuente que la enfermedad pase completamente inadvertida. A diferencia de lo observado para Hepatitis B, donde la progresión a cronicidades del 5 al 10 %, la Hepatitis C evoluciona al estado crónico en aproximadamente el 50% de los casos. Clínicamente el enfermo puede manifestar sintomatología similar a la descrita en la etapa aguda o bien cursar asintomático, y con brotes de fátiga. (8,15,20,22)

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico de Hepatitis causada por virus C no puede -- ser realizado únicamente en bases clínicas. Bioquímicamente se caracteriza por elevación fluctuante de las aminotransferasas, sin embargo, tampoco esto es específico. Antes de que pudiera -- aislarse el VHC, el diagnóstico se realizaba por exclusión, ante la imposibilidad para demostrar la presencia de VHA o de VHB (5,22,23) Para el diagnóstico etiológico de Hepatitis se requiere

.....

re de serología; los métodos empleados en la actualidad son: -- Examen de inmunoabsorción lumínica enzimática (ELISA), Examen de inmunosecado recombinante (RIBA) y Reacción en cadena de polimerasa (PCR).

- ELISA sirve para detectar anticuerpos contra VHC en suero (C-100), es muy sensible, pero altamente inespecífico; comienza a ser positivo hasta varias semanas de ocurrida la exposición al virus. (35)
- RIBA, es un procedimiento en el que se emplean cuatro antígenos para VHC (S-1-1, C-100, C33c, C22-3). Si se detectan dos anticuerpos para antígenos de VHC, el examen es considerado positivo; Si solamente un anticuerpo está presente, el examen es considerado indeterminado; y es negativo cuando ningún anticuerpo es detectado. Este método inmunológico es más específico, pero menos sensible que el ELISA. (22,23)
- PCR, método de inmunodiagnóstico extremadamente sensible en la detección de infección por VHC, permite detectar cantidades pequeñas de moléculas de RNA viral y puede detectar viremia dentro de pocos días después de la exposición al virus y muchas semanas antes de la elevación de las transaminasas circulantes y de los niveles de anticuerpo viral en suero. -- Además, brinda información acerca del estado virémico cuando anti-VHC está presente pero la función del hígado es normal. También es monitor de la eficacia terapéutica y puede ser utilizado en el diagnóstico de infección por VHC crónica en pacientes que resultan seronegativos por otros métodos y es capaz de detectar transmisión vertical de VHC desde madres infectadas crónicamente. (13,17)

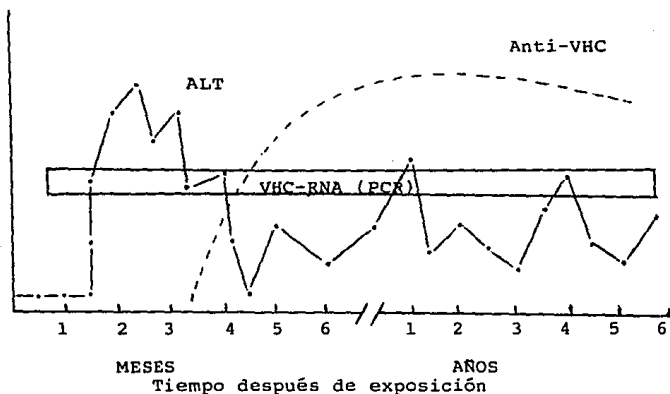
.....

Un resultado ELISA positivo y RIBA indeterminado, requiere de realización de PCR para tener certeza diagnóstica.

Un resultado ELISA negativo y RIBA indeterminado significa que el paciente no tiene infección por VHC. (34)

El curso típico de Hepatitis C aguda que progresa a enfermedad crónica muestra el perfil bioquímico-serológico que a continuación se esquematiza:

HISTORIA NATURAL DE HEPATITIS C



El nivel sérico de aminotransferasas es fluctuante en un periodo de tiempo prolongado.

El intervalo entre la exposición a VHC o el inicio de la enfermedad y la detección de anti-VHC por ELISA puede ser prolongado. En receptores de transfusión, el intervalo promedio -- desde el inicio de la hepatitis hasta la detección de anti-VHC puede ser de 15 semanas (intervalo 4 a 32 semanas). En general, los anti-VHC persisten en pacientes que tienen enfermedad

.....

crónica, pero pueden desaparecer en quienes presentan un cuadro de hepatitis aguda resuelto. La evidencia de viremia en Hepatitis crónica C puede ser detectada con PCR, dos semanas después de y transfusión de sangre contaminada con VHC. El primer aumento de valores séricos de aminotransferasas puede ser detectado entre 6 y 8 semanas. Seis años de seguimiento revelaron persistencia de PCR positiva, antiVHC detectable y evidencia de Hepatitis Crónica Activa. Estudios prospectivos de pacientes con -- Hepatitis C post-transfusión han revelado evidencia de progresión a Cirrosis y a Carcinoma Hepatocelular. (26,27,29)

HISTOPATOLOGIA:

La biopsia hepática habitualmente no suele ser utilizada -- para diagnóstico en la fase aguda de hepatitis, pero encuentra su mejor indicación ante la sospecha de cronicidad. los criterios básicos para el diagnóstico de Hepatitis crónica son la -- elevación persistente de niveles séricos de transaminasas por -- un periodo mayor de 6 meses y daño hepático, caracterizado por lesiones necro-inflamatorias. (23)

Las características morfológicas descritas en casos de -- Hepatitis NoA-NoB incluyen:

- Agregados o folículos linfoides en los espacios portales, -- sólo o como parte de un infiltrado inflamatorio general. -- Varian desde simples agregados de células linfoides hasta folículos bien formados con centros germinales. Son mejor observados en especímenes sin proceso cirrótico.
- Daño significativo a los conductos biliares, irregularidades menores en el epitelio ductal o infiltración por linfocitos.

.....

- En el parénquima acinar se observan cuerpos acidófilos, infiltración linfocítica de los sinusoides, esteatosis micro y/o macrovesicular. (7,14,21,23,28,32)

Los hallazgos histopatológicos permiten dividir al padecimiento en cuatro categorías morfológicas:

* Hepatitis crónica persistente.

* Hepatitis crónica activa.

* Hepatitis crónica lobulillar.

* Cirrosis.

- Hepatitis crónica persistente se caracteriza por inflamación en espacios portales, con placa limitante intacta, con o sin hepatocitolisis intralobulillar.

- Hepatitis crónica activa se define como necrosis fraccionaria (destrucción de células hepáticas en la interfase entre el parénquima y el tejido conectivo, ambos con infiltrado inflamatorio predominantemente de linfocitos o de células plasmáticas), ruptura de la placa limitante, fibrosis y hepatocitolisis intralobulillar.

- Hepatitis crónica lobulillar se caracteriza por inflamación y necrosis predominantemente de localización lobulillar, con poca o ninguna participación de los espacios portales.

- Cirrosis, caracterizada por desorganización de la arquitectura hepática por cicatrices fibrosas que se interconectan, formación de nódulos y reorganización de la arquitectura vascular. (3,18,20,25)

La presencia de agregados o folículos linfoides en un diagnóstico de Hepatitis crónica activa o persistente, esteatosis -

.....
 y/o actividad lobulillar, constituyen la imágen característica y fácilmente reconocible, en biopsias hepáticas, de infección - por VHC. Sin embargo, sólo se observan juntas en la minoría de los casos. (28)

Es conveniente mencionar que la presencia de folículos linfoides no es patognomónica de infección por VHC, ya que puede ser observada en pacientes con infección por VHB, pero en estos casos suelen encontrarse con menor frecuencia, son menos definidos y carecen de centros germinales.

Debemos recordar que las características histológicas de - Hepatitis son compartidas y se presentan con mayor frecuencia - dependiendo del agente etiológico, por ejemplo, en infecciones causadas por VHB algunos hepatocitos acumulan grandes cantidades de antígeno en su citoplasma, el cual adopta una apariencia finamente granular, por lo que se les ha llamado células en --- " vidrio esmerilado " y son consideradas característica histológica propia de este agente infeccioso. (15,18,21,32)

Con la finalidad de valorar el índice de actividad histológica de Hepatitis, en biopsias de hígado, Knodell desarrolló un sistema de calificación basado en cuatro aspectos:

- * Necrosis periportal y/o en puente.
- * Cambios degenerativos intralobulillares y necrosis focal.
- * Inflamación portal.
- * Fibrosis.

(Ver anexo 1)

En su artículo publicado al respecto, Knodell concluye que los valores más altos corresponden a Hepatitis Crónica Activa y a Cirrosis. Este sistema de valoración es de mucha utilidad --

.....

debido a su objetividad y reproductibilidad, y puede ser empleado para valorar la respuesta a tratamiento. (19)

TRATAMIENTO:

Se han realizado varios intentos de tratamiento para Hepatitis C que han demostrado que los corticosteroides y el aciclovir resultan ineficaces. El interferon alfa tiene propiedades antivirales y es capaz de inhibir la replicación de otros virus causantes de hepatitis, por lo que resulta beneficioso para disminuir la actividad de la enfermedad. La respuesta a interferon es rápida, con un 85% de reducción máxima en las primeras 12 semanas de tratamiento, con remisión total o casi total de la inflamación lobulillar y portal, proporcional a la dosis. El tratamiento de elección recomendado es : 3 millones de unidades -- por semana, divididos en tres dosis, por 24 semanas de tratamiento total. Sin embargo, a pesar de la buena respuesta al tratamiento, éste no está exento de reacciones adversas. La biopsia hepática es de utilidad para valorar la mejoría con el tratamiento, los cambios morfológicos observados son básicamente: disminución de la proliferación de conductos biliares, disminución de la necrosis fraccionaria, disminución de los agregados linfoides en los espacios portales; La fibrosis desarrollada no se modifica con el tratamiento. (5,6,8,28,33)

OBJETIVO GENERAL

IDENTIFICAR EL PATRON HISTOPATOLOGICO DE HEPATITIS CAUSADA POR VIRUS TIPO " C ", EN PACIENTES DE EDAD PEDIATRICA O ADULTA.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Recopilar los cambios histopatológicos en biopsias hepáticas de pacientes pediátricos o adultos, con diagnóstico serológico de Hepatitis causada por virus tipo " C ".
- Enumerar los criterios histológicos útiles para el diagnóstico de Hepatitis causada por virus tipo " B ".
- Mencionar las características histopatológicas de Hepatitis - causada por virus tipo " C ", que permitan hacer diagnóstico diferencial con Hepatitis causada por virus tipo " B ".
- Definir sí existe diferencia en el patrón histopatológico de Hepatitis C entre poblaciones pediátrica y adulta.

HIPOTESIS

- 1.- La Hepatitis causada por virus C, muestra un patrón histopatológico característico en biopsias de hígado en pacientes pediátricos o adultos.
- 2.- Existen características histopatológicas en biopsias hepáticas que permiten sugerir la etiología en casos de Hepatitis ocasionada por infección por virus tipo B.
- 3.- Las características morfológicas observadas en biopsias hepáticas de pacientes con diagnóstico serológico positivo para infección por virus de hepatitis tipo C, permiten diferenciarla del patrón histopatológico ocasionado por infección mediante virus de Hepatitis tipo B.
- 4.- El patrón histopatológico observado en biopsias hepáticas de pacientes con diagnóstico serológico de infección por virus de Hepatitis C puede presentar variaciones dependiendo si se presenta en niños o en adultos.

HIPOTESIS ESTADISTICA

La Hepatitis causada por virus tipo C, carece de características histopatológicas que permitan diferenciarla del patrón histopatológico producido por infección por virus tipo B y no muestra variaciones histológicas al presentarse en niños o en adultos.

PROGRAMA DE TRABAJO

Se realizó, en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza (HECMR), - una investigación observacional, transversal, retrolectiva y -- descriptiva de los estudios histopatológicos de biopsias hepáticas en pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico serológico de Hepatitis C, efectuados en la Institución entre enero de 1990 y diciembre de 1992.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.- Edad: Mayores de 12 meses de edad.
- 2.- Sexo: Masculino o femenino.
- 3.- Diagnóstico serológico de anticuerpos para virus de Hepatitis tipo C (VHC), por métodos de ELISA de segunda generación y/o prueba confirmatoria de inmunoblot recombinante -- (RIBA).
- 4.- No haber recibido tratamiento previo para Hepatitis por virus tipo C.
- 5.- Biopsia hepática percutánea fijada en formaldehído diluido al 10 %, procesada en parafina, con cortes de 4 micras de grosor y teñida con hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson y retículo de Gomori.
- 6.- Diagnóstico histopatológico de Hepatitis Crónica Activa -- (HCA), Hepatitis Crónica Persistente (HCP), Hepatitis Crónica Lobulillar (HCL) o de Cirrosis, en biopsias de pacientes con diagnóstico serológico de Hepatitis por virus tipo C.

.....

CRITERIOS DE NO INCLUSION :

- 1.- Pacientes menores de 12 meses de edad con diagnóstico serológico de anticuerpos positivos para virus de Hepatitis tipo C.
- 2.- Pacientes con tratamiento previo para Hepatitis por virus C
- 3.- Diagnóstico histopatológico de HCA, HCP, HCL o de Cirrosis en pacientes sin diagnóstico serológico para Hepatitis C.
- 4.- Pacientes con serología positiva para el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
- 5.- Diagnóstico clínico y serológico de Hepatitis causada por virus tipo A.

CRITERIOS DE EXCLUSION :

- 1.- Pacientes con diagnóstico serológico positivo para infección tanto por virus de Hepatitis tipo C como por virus de Hepatitis tipo B.
- 2.- Haber recibido tratamiento con corticosteroides, aciclovir o interferon, previos a la biopsia hepática inicial.
- 3.- Pacientes en los cuales no sea posible obtener las laminas de biopsias hepáticas que cuenten con tinciones de hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson y reticulo de Gomori, y cuyo material de biopsia halla sido agotado durante el procesamiento.

.....

VALORACION HISTOLOGICA :

VARIABLES INDEPENDIENTES: Infección por virus de Hepatitis C.
Infección por virus de Hepatitis B.

VARIABLES DEPENDIENTES: Alteraciones histopatológicas en biop
sias hepáticas:

V1.- Necrosis fraccionaria periportal.

V2.- Actividad lobulillar.

V3.- Inflamación portal.

V4.- Fibrosis.

V5.- Nódulos linfoides.

V6.- Daño al epitelio de los conductos bi-
liares.

La necrosis fraccionaria periportal (V1) fue calificada de 0 a 10; la inflamación portal (V3) y la fibrosis hepática (V4) fueron calificadas de 0 a 4; la actividad lobulillar (V2), la cual incluye una combinación de necrosis individual de los hepa-
tocitos, cuerpos acidófilos, degeneración balonoide, inflama-
ción lobulillar y reacción de células sinusoidales con o sin --
pigmentación, fue calificada de 0 a 4.

La calificación histológica total fue definida como la suma de las cuatro características histopatológicas (V1+V2+V3+V4) de acuerdo a los criterios de Knodell (ver anexo 1) para la de-
terminación semicuatitativa del índice de actividad histológica de Hepatitis.

Además, tuvimos especial cuidado en la valoración de agre-
gados linfoides y del daño al epitelio de los conductos bilia-
res, ya que estas características han sido descritas previamen-

.....

te como presentes o comunes en Hepatitis C. La formación de folículos linfoides fue calificada de 0 a 3: 0=ausente, 1=condensaciones mal definidas de infiltrado linfoide, 2=agregados linfoides bien definidos pero sin centros germinales, y 3=folículos linfoides con centros germinales. El daño al epitelio de los conductos biliares fue calificado de 0 a 3: 0=ausente, 1=leve, 2=moderado, y 3=severo.

Las biopsias hepáticas seleccionadas fueron valoradas por ambos tutores, quienes no tuvieron conocimiento del diagnóstico serológico ni de la edad de los pacientes para cada uno de los casos estudiados, y por el RIII de la Especialidad de Anatomía Patológica.

GRUPO CONTROL :

- Pacientes con diagnóstico clínico, serológico e histopatológico de infección por virus de Hepatitis tipo B, del Centro Médico " La Raza " diagnosticados entre enero de 1990 a diciembre de 1992.

METODO ESTADISTICO :

Los resultados obtenidos del presente estudio son representados mediante el empleo de gráficos (barras o pastel) y cuadros comparativos. El análisis de las variables se realizó en base a la prueba de U-Mannwhitney y para determinar si existe diferencia estadística significativa entre los hallazgos histológicos recopilados de biopsias hepáticas de pacientes con diagnóstico serológico positivo para infección por virus de hepatitis

.....

tipo C, comparados con los cambios morfológicos encontrados en biopsias hepáticas de pacientes con diagnóstico serológico de - Hepatitis por virus tipo B; así como, el valor estadístico de - los hallazgos histopatológicos en biopsias de pacientes en edad pediátrica o en edad adulta, se utilizó como método estadístico la chi-cuadrada (χ^2) de Mantell y Hensel.

RECURSOS MATERIALES :

- Estudios histopatológicos de los archivos del Departamento de Anatomía Patológica del HECMR.
- Laminillas y/o bloques de parafina de los estudios histopatológicos de pacientes con diagnóstico serológico positivo para - Hepatitis tipo C y de Hepatitis tipo B, del Departamento de Anatomía Patológica del HECMR.
- Microscopio del Departamento de Anatomía Patológica del HECMR

RECURSOS HUMANOS ;

- Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del HECMR.
- Médico Adscrito al Departamento de Anatomía Patológica del -- Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Residente III de la Especialidad de Anatomía Patológica del - HECMR.
- Histotecnólogo del Departamento de Anatomía Patológica del - HECMR.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre enero de 1990 y diciembre de 1992, se estudiaron 43 biopsias de pacientes con diagnóstico serológico de Hepatitis C y 8 de pacientes con Hepatitis B en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico " La Raza ". Un caso de Hepatitis C fue eliminado debido a que la muestra fue insuficiente. De las 42 biopsias de pacientes con Hepatitis C: 30 correspondieron a pacientes adultos y 12 a menores de 18 años de edad. (fig 1). De los pacientes adultos 21 son de sexo femenino y 10 son de sexo masculino; de los pacientes menores de 18 años, 8 son de sexo femenino y 4 de sexo masculino. (fig. 2). En nuestra casuística puede observarse un marcado predominio de infección -- por virus de Hepatitis C (VHC) en el sexo femenino.

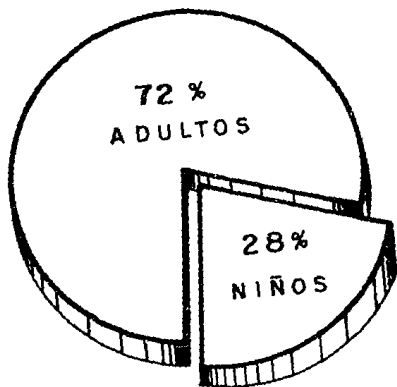
Las características de la evaluación histológica, tanto para Hepatitis C como B, se muestran en los cuadros 1 a 5.

Cuadro 1: NECROSIS PERIportal.

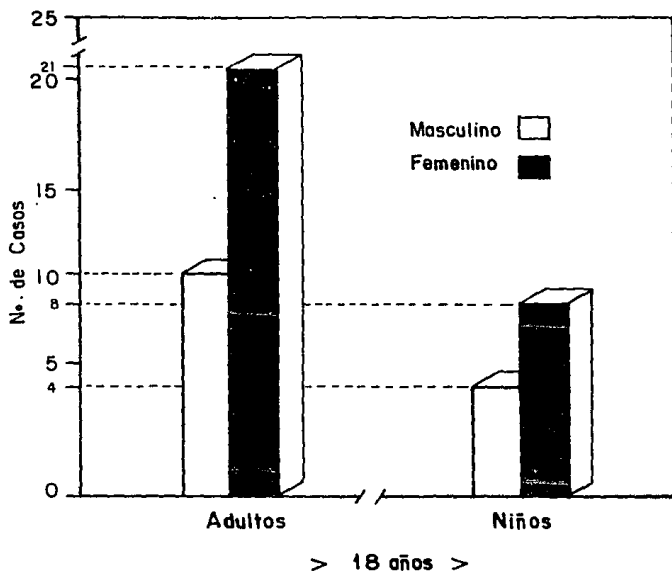
| | Indice de actividad histológica: KNOPELL | | | | | | | p |
|-------------|--|----|----|---|---|---|----|-----|
| | 0 | 1 | 3 | 4 | 5 | 6 | 10 | |
| HEPATITIS C | 12 | 11 | 10 | 5 | 4 | - | - | 0.1 |
| HEPATITIS B | 2 | 2 | - | 3 | - | 1 | - | |

Total de pacientes: 50. HECMR

FIG. 1: **HEPATITIS C**
(HE-CMR)



Total de pacientes = 43

FIG.2 HEPATITIS C**DISTRIBUCION POR SEXO / EDAD**

Cuadro 2.- DEGENERACION INTRALOBULILLAR.

| | IAH de KNODELL * | | | | |
|------------------------------------|------------------|----|----|---|------|
| | 0 | 1 | 3 | 4 | p |
| <u>CUERPOS ACIDOFILOS</u> | | | | | +0.1 |
| Hepatitis C | 10 | 31 | 1 | - | |
| Hepatitis B | 1 | 6 | 1 | - | |
| <u>DEGENERACION BALONOIDE</u> | | | | | +0.1 |
| Hepatitis C | 11 | 27 | 3 | - | |
| Hepatitis B | 2 | 4 | 2 | - | |
| <u>NECROSIS INTRALOBULILLAR</u> | | | | | 0.6 |
| Hepatitis C | 21 | 16 | 5 | - | |
| Hepatitis B | 4 | 4 | - | - | |
| <u>ESTEATOSIS</u> | | | | | +0.1 |
| Hepatitis C | 13 | 19 | 8 | - | |
| Hepatitis B | 4 | 4 | - | - | |
| <u>BINUCLEACION</u> | | | | | +0.1 |
| Hepatitis C | 2 | 30 | 10 | - | |
| Hepatitis B | - | 5 | 3 | - | |
| <u>HEPATOCITOS ATIPICOS</u> | | | | | +0.1 |
| Hepatitis C | 26 | 14 | 2 | - | |
| Hepatitis B | 5 | 1 | 2 | - | |
| <u>INFLAMACION INTRALOBULILLAR</u> | | | | | 0.09 |
| Hepatitis C | 10 | 17 | 15 | - | |
| Hepatitis B | - | 3 | 3 | - | |

* IAH: Indice de actividad histológica.

.....

Cuadro 3: INFLAMACION PORTAL.

| | IAH de KNODELL * | | | | |
|-------------|------------------|----|----|---|-----|
| | 0 | 1 | 3 | 4 | p |
| HEPATITIS C | - | 13 | 23 | 6 | 0.1 |
| HEPATITIS B | - | 1 | 4 | 3 | |

* IAH: Índice de actividad histológica.
Total de pacientes 50. HECMR

Cuadro 4: FIBROSIS

| | IAH de KNODELL | | | | |
|-------------|----------------|----|----|---|-----|
| | 0 | 1 | 3 | 4 | p |
| HEPATITIS C | 2 | 20 | 19 | - | 0.1 |
| HEPATITIS B | 1 | 3 | 2 | 2 | |

Total de pacientes 50. HECMR

Cuadro 5: OTROS HALLAZGOS COMPARATIVOS.

| | 0 | 1 | 2 | 3 | p |
|----------------------------------|----|----|----|---|------|
| <u>NODULOS LINFOIDES</u> | | | | | 0.25 |
| Hepatitis C | 12 | 13 | 12 | 5 | |
| Hepatitis B | 4 | 3 | 1 | - | |
| <u>DAÑO A CONDUCTOS BILIARES</u> | | | | | 0.05 |
| Hepatitis C | 10 | 14 | 16 | 2 | |
| Hepatitis B | 6 | - | 2 | - | |

Nódulos linfoides: 0=ausente. 1=Agregados mal definidos. 2=Nódu los linfoides sin centro germinal. 3=con centro germinal.

Daño a conductos biliares: 0=ausente, 1=leve, 2=moderado y 3=severo

.....

El análisis estadístico utilizando la prueba de x^2 y la -- prueba de U-Mannwhitney, de acuerdo al tipo de variable estudiada demostró que entre las características de ambos grupos no se encontraron diferencias significativas, por lo que pudieron ser comparados. De todas las características histopatológicas evaluadas, únicamente el daño al epitelio de los conductos mostró diferencia estadística significativa entre ambas poblaciones, -- con valor de $p=0.05$ (ver cuadros 1 a 5). Otra característica notable fue la presencia de inflamación en el espacio porta en -- forma de nódulos bien definidos con centro germinal o sin él, -- no hubo diferencia significativa, sin embargo la diferencia porcentual (40.5% en Hepatitis C contra 14.2% en Hepatitis B) sugiere que tal vez con una población mayor, éste factor podría -- ser relevante.

Los subgrupos de Hepatitis C, divididos en poblaciones pediátrica y adulta, pudieron ser estadísticamente comparados, -- sin embargo no se encontraron diferencias significativas entre los hallazgos histopatológicos de ambas poblaciones. (cuadros 6 a 10).

Cuadro 6: HEPATITIS C. Necrosis Periportal.

| | Indice de actividad histológica: KNOPELL | | | | | | |
|----------------------|--|---|---|---|---|---|----|
| | 0 | 1 | 3 | 4 | 5 | 6 | 10 |
| POBLACION ADULTA | 9 | 7 | 8 | 3 | 3 | - | - |
| POBLACION PEDIATRICA | 3 | 4 | 2 | 2 | 1 | - | - |

Total de pacientes 42. HECMR

Cuadro 7: HEPATITIS C. Degeneración Intralobulillar.

| | IAH de KNODELL * | | | |
|------------------------------------|------------------|----|----|---|
| | 0 | 1 | 3 | 4 |
| <u>CUERPOS ACIDOFILOS</u> | | | | |
| Población Adulta | 6 | 24 | - | - |
| Población Pediátrica | 4 | 7 | 1 | - |
| <u>DEGENERACION BALONOIDE</u> | | | | |
| Población Adulta | 6 | 21 | 3 | - |
| Población pediátrica | 5 | 6 | 1 | - |
| <u>NECROSIS INTRALOBULILLAR</u> | | | | |
| Población Adulta | 17 | 9 | 4 | - |
| Población Pediátrica | 4 | 7 | 1 | - |
| <u>ESTEATOSIS</u> | | | | |
| Población Adulta | 7 | 13 | 8 | 2 |
| Población Pediátrica | 6 | 6 | - | - |
| <u>BINUCLEACION</u> | | | | |
| Población Adulta | 1 | 20 | 9 | - |
| Población Pediátrica | 1 | 10 | 1 | - |
| <u>HEPATOCITOS ATIPICOS</u> | | | | |
| Población Adulta | 18 | 10 | 2 | - |
| Población Pediátrica | 8 | 4 | - | - |
| <u>INFLAMACION INTRALOBULILLAR</u> | | | | |
| Población Adulta | 1 | 17 | 12 | - |
| Población Pediátrica | - | 9 | 3 | - |

IAH: Índice de actividad histológica.

.....

Cuadro 8: HEPATITIS C. Inflamación Portal.

| | IAH de KNODELL* | | | |
|----------------------|-----------------|---|----|---|
| | 0 | 1 | 3 | 4 |
| POBLACION ADULTA | - | 6 | 19 | 5 |
| POBLACION PEDIATRICA | - | 7 | 4 | 1 |

* IAH: Indice de actividad histológica.

Total de pacientes 42. HECMR.

Cuadro 9: HEPATITIS C. Fibrosis.

| | IAH de KNODELL | | | |
|----------------------|----------------|----|----|---|
| | 0 | 1 | 3 | 4 |
| POBLACION ADULTA | 1 | 15 | 13 | 1 |
| POBLACION PEDIATRICA | 1 | 5 | 6 | - |

Total de pacientes 42. HECMR.

Cuadro 10: HEPATITIS C. Otros hallazgos comparativos.

| | 0 | 1 | 2 | 3 |
|----------------------------------|---|---|----|---|
| <u>NODULOS LINFOIDES</u> | | | | |
| Población Adulta | 6 | 9 | 11 | 4 |
| Población Pediátrica | 6 | 3 | 2 | 1 |
| <u>DAÑO A CONDUCTOS BILIARES</u> | | | | |
| Población Adulta | 7 | 8 | 14 | 1 |
| PoblaciónPediátrica | 3 | 6 | 2 | 1 |

Nódulos linfoides: 0=ausente, 1=agregados mal definidos, 2=nó-
los linfoides sin centro germinal y 3= con centro germinal.

Daño a conductos biliares: 0=ausente, 1=leve, 2=moderado y
3=severo.

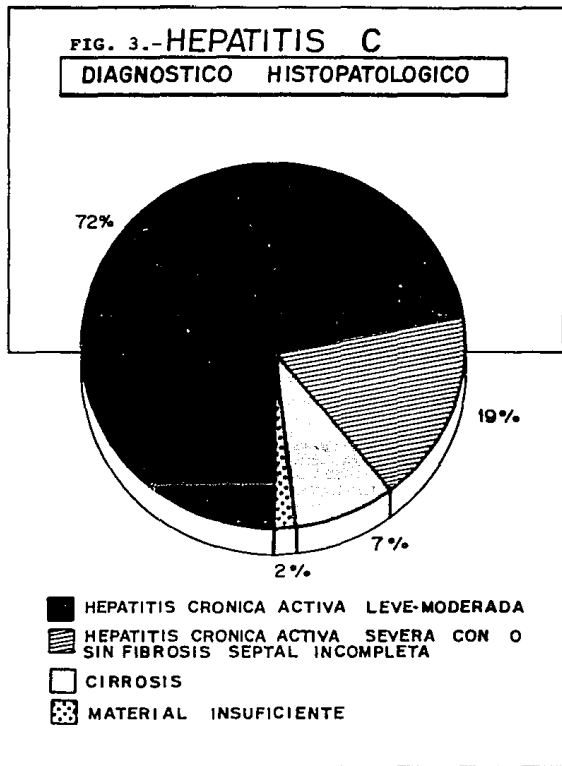
.....

Los diagnósticos histopatológicos de los casos revalorados fueron: Hepatitis crónica activa leve-moderada 31, Hepatitis -- crónica activa severa 8, de los cuales cinco mostraron una imagen de fibrosis septal incompleta, y 3 casos fueron diagnosticados como Cirrosis, lo anterior se esquematiza en la figura 3. La mayoría de los pacientes en este estudio tuvieron un índice de actividad histológica de hepatitis (ver anexo 1) que permitió categorizarlos como Hepatitis crónica activa leve-moderada.

En las figuras 4 y 5 se representan las alteraciones en el espacio porta, caracterizadas por inflamación de intensidad variable con formación de folículos linfoides y por daño del epitelio de los conductos biliares, que variaron desde infiltrado inflamatorio leve hasta la desaparición de los conductos.

La actividad lobulillar se muestra en las figuras 6, 7 y 8 caracterizada por necrosis individual de hepatocitos, formación de cuerpos acidófilos, esteatosis, degeneración balonóide, hepatocitos binucleados, necrosis focal e inflamación.

La figura 9 muestra en una tinción de retículo, la formación de bandas de fibrosis septal de espacio porta a espacio - porta, haciendose evidente en ella la presencia de acúmulos de linfocitos formando folículos.



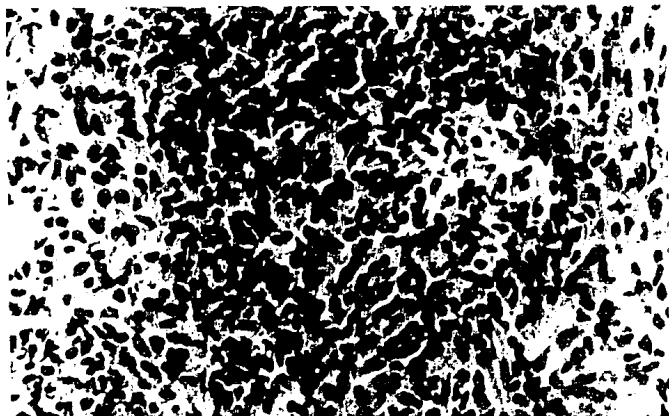


Fig. 4.- FOLICULO LINFOIDE EN ESPACIO PORTAL.
(original 40x).

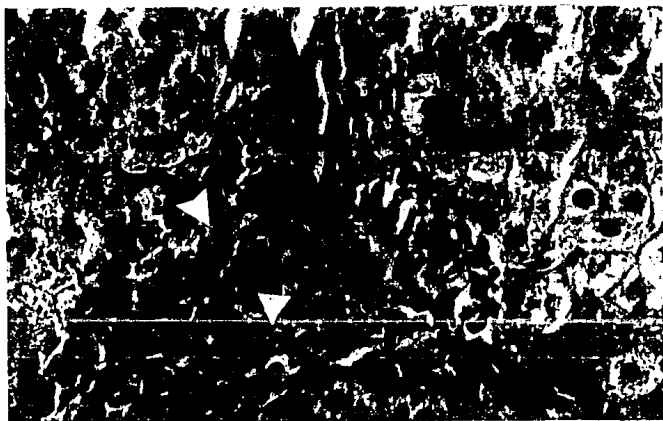


Fig. 5.- ESPACIO PORTA CON DAÑO AL EPITELIO DE LOS
CONDUCTOS BILIARES. (flechas)
(original 40x)



Fig. 6.- ACTIVIDAD LOBULILLAR: CUERPO ACIDOFILO. (flecha)
(original 40x)



Fig. 7.- ACTIVIDAD LOBULILLAR: ESTEATOSIS.
(original 25x)

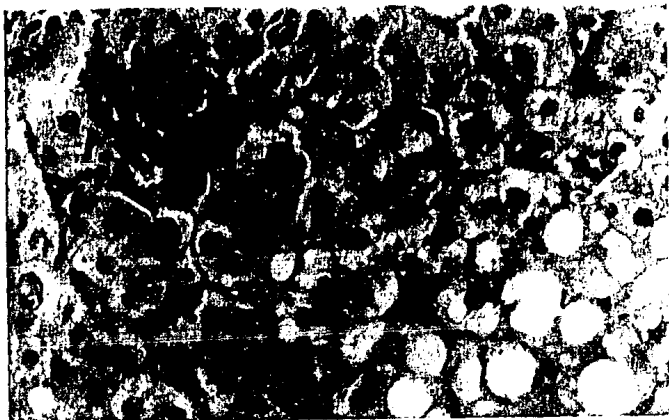


Fig. 8.- ACTIVIDAD LOBULILLAR: Necrosis focal, inflamación, binucleación y esteatosis.
(original 40x)

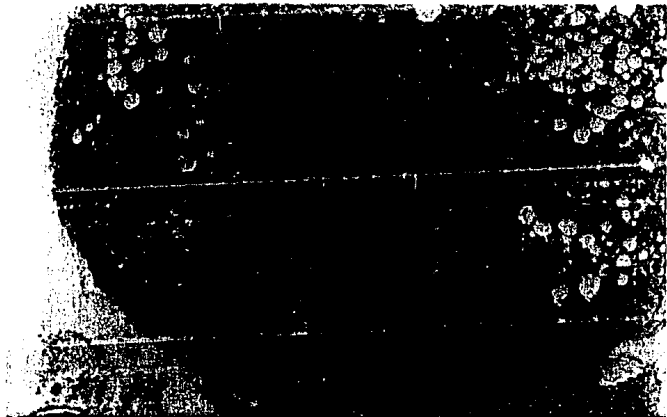


Fig. 9.- BANDAS DE FIBROSIS, NODULOS LINFOIDES Y NECROSIS
(Reticulo. Original 16x)

DISCUSION

Las características histológicas observadas en nuestra casística corresponden a las ya descritas para Hepatitis NoA-NoB en la literatura (4,7,21,32). Los pacientes seleccionados necesariamente contaron con resultados serológicamente positivos para virus de Hepatitis C, sin presentar positividad concomitante para virus de inmunodeficiencia humana, ni para virus de Hepatitis B, lo anterior con la finalidad de considerar los hallazgos histopatológicos obtenidos como un reflejo de manifestación morfológica de dicha enfermedad.

El patrón histopatológico más común fue la imagen de Hepatitis crónica activa leve-moderada (72%) con agregados linfoides en espacios porta, daño del epitelio de los conductos biliares en grado e intensidad variable; actividad lobulillar, incluyendo cuerpos acidófilos y esteatosis. A diferencia de otros autores, quienes han reportado como característica más importante la presencia de folículos linfoides (14,21,28), en nuestro estudio esta imagen histológica únicamente mostró una diferencia porcentual(40.5% en Hepatitis C contra 14.2% en Hepatitis B), - pero sin diferencia estadística significativa, lo anterior podría ser explicado por el número pequeño de biopsias con diagnóstico serológico de infección por virus B. La única característica histopatológica con valor estadístico significativo -- ($p=0.05$) en los casos evaluados fue la presencia de daño del epitelio de los conductos biliares, esto había sido descrito -- también por otros autores como relevante pero menos significati

.....
vo que la presencia de folículos linfoides (28). Es conveniente aclarar que a pesar de que el daño al epitelio de los conductos biliares no es privativo de Hepatitis C, como lo demuestra el hecho de que pueden presentarse en infecciones por virus de Hepatitis B, su frecuencia es más constante en Hepatitis C.

El patrón histopatológico observado en biopsias de poblaciones pediátrica y adulta con diagnóstico serológico para Hepatitis C, no mostraron manifestaciones diferentes relacionadas con la edad.

CONCLUSIONES

- 1.- La Hepatitis C se caracteriza por tener inflamación portal con daño a los conductos biliares, en grado variable y actividad lobulillar, tanto en población pediátrica como en adultos.
- 2.- El cambio histopatológico más característico en Hepatitis C es el daño a los conductos biliares, ya que es mucho menos frecuentes y menos intenso dicho cambio en Hepatitis B.
- 3.- El daño del epitelio de los conductos biliares y la formación de folículos linfoides en los espacios porta son útiles para el diagnóstico diferencial entre Hepatitis C y B, debido a que su presentación es más constante y más intensa en infecciones por virus de Hepatitis C.
- 4.- No hay diferencia en relación a la edad de los pacientes en el patrón histopatológico de la Hepatitis C.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ALTER, Harvey J. MD. Descartes before the horse: I clone, Therefore I am: The Hepatitis C virus in current perspective. Annals of Internal Medicine. 1991;115(8):644-9.
- 2.- ALTER, Miriam J. PhD; COLEMAN, Patrick J. PhD; ALEXANDER, W. James and -- ET.AL. Importance of heterosexual activity in transmission of Hepatitis B and NoANoB Hepatitis. JAMA. 1989;262(9):1201-5.
- 3.- BIANCHI, L. Prof.; DE GROOTE, J. Prof.; DESMET, V.J. and ET.AL. Acute and Chronic Hepatitis Revisited. The Lancet. 1977; October 29: 914-19.
- 4.- CHOO, Quo-Lim; KUO, George; WEINER, Amy J. and ET.AL. Isolation of a cDNA Clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B viral Hepatitis genome. Science 1989;244:359-62.
- 5.- DAVID, Enzo MD; PUCCI, Angela MD; PALLADIN, Daniela MD. and ET.AL. Histologic changes in liver biopsy specimens produced by recombinant interferon alfa-2b therapy for chronic NoANoB viral Hepatitis. Am J Clin Pathol. 1992;98:397-401.
- 6.- DAVIS, Gary L. MD; BALART, Luis A. MD; SCHIFF, Eugene R. MD. and ET.AL. Treatment of chronic Hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. New England Journal of Medicine. 1989;321(22): 1501-6.
- 7.- DIENES, HP.; HÜTTEROTH, Th; BIANCHI, L. and ET.AL. Hepatitis A, like -- noA-noB Hepatitis: Light and electron microscopic observations of three cases. Virchows Arch (Pathol. Anat.).1986;409:657-67.
- 8.- DIESTANG, Jules L. NonA-NonB Hepatitis. I. Recognition, epidemiology and -- clinical features. Review article. Gastroenterology 1982;85:439-62.
- 9.- DUSHEIKO, G.M.; SMITH, M.; and SCHEUER, P.J. Hepatitis C virus transmitted by human bite. The Lancet. 1990;336:503-4.
- 10.- ESTEBAN, Juan Ignacio MD; LOPEZ-TALAVERA, Juan Carlos MD; MADOZ, Pedro MD. and ET.AL. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to Hepatitis C virus. Annals of Internal Medi-

-
- cine. 1991;115(6):443-49.
- 11.- EVERHART, James E. MD; DI BISCEGLIE, Adrian M. MD; MURRAY, Linda M. Risk for NonA-NonB (type C) Hepatitis through sexual or household -- contact with carriers. Annals of Internal Medicine. 1990;112(7) 544-5.
 - 12.- EYSTER, M Elaine MD; ALTER, Harvey J. MD; ALEDORT, Louis M. MD. and ET.AL Heterosexual co-transmission of Hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). Annals of Internal Medicine. 1991;115(10):764-8.
 - 13.- FARCI, Patrizia; ALTER, Harvey J.; WONG, Doris and ET.AL. A long-term -- study of Hepatitis C virus replication in NonA-NonB Hepatitis. The New England Journal of Medicine.1991;325:98-104.
 - 14.- GERBER, Michael A.; KRAWCZYNSKY, Krzysztof; ALTER, Miriam J. and ET.AL.-- Histopathology of community acquired chronic Hepatitis C. --- Modern Pathology. 1992;5(5):483-6.
 - 15.- GOODMAN, Zachary. Pathology of viral Hepatitis, chronic Hepatitis, and -- and other infections of the liver. Pediatrics Pathology. Balistreri, William (editor). Hemisphere Publishing Corporation. New York. U.S.A. 1987. 285-313.
 - 16.- GUMUCIO, Jorge J. Editor. Transmission of Hepatitis C: sexual, vertical - or exclusively blood-borne? Hepatology.1992;16(6):1497-9.
 - 17.- HOUGHTON, Michael; WEINER, Amy; HAN, Jang and ET.AL. Molecular biology of the Hepatitis C viruses. Implications for diagnosis, develop--- ment and control of viral disease. Hepatology. 1991;14(2):381-8
 - 18.- ISHAK, Kamal G, MD. Light microscopic morphology of viral Hepatitis. Am J Clin Pathol. 1976;65(5):787-827.
 - 19.- KNODELL, Robert G.; ISHAK, Kamal G.; BLACK, William C. and ET.AL. For-- mulation and application of a numerical scoring system for ---- assessing histological activity in asymptomatic chronic active -- Hepatitis. Hepatology.1981;1(5):431-5.

-
- 20.- KORETZ, Ronald I; OLIVER, Stone and GITNICK, Gary L. The long-term course of NonA-NonB Hepatitis. Gastroenterology. 1980;79(5).Part 1:893-8
- 21.- KRYGER, Peter and CHRISTOFFERSEN, Per. Liver histopathology of the Hepatitis A virus infection: A comparison with Hepatitis type B and non-A, non-B. journal of Clinical Pathology. 1983;36:650-4.
- 22.- KRUGMAN, Saul MD. Viral Hepatitis: A, B, C, D and E Infection. Pediatrics in Review. 1992;13(6):203-12.
- 23.- MAC SWEEN, Roderick N.M., MD. The pathology of chronic Hepatitis. Liver - biopsy. Interpretation for the 1990's.1991:127-47.
- 24.- MAO CHAN, Tak; SUK FONG, Anna; PO CHENG, Ignatius and TZUN CHAN, Rachel. Prevalence of Hepatitis C virus infection in Hemodialysis ---- patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and - antibody assays. Hepatology.1993;17(1):5-8.
- 25.- MISTILIS, Steven P. MB. and BLACKBURN, C.R.B. MD. Active Chronic Hepatitis. The American Journal of Medicine.1970;48:484-95.
- 26.- NISHIOKA, Kusuya MD; WATANABE, Junnosuke BSc.;FURUTA, Seiichi and ET.AL. A high prevalence of antibody to the Hepatitis C virus in ---- patients with hepatocellular carcinoma in Japan. Cancer.1991;67 - (2):429-33.
- 27.- PATERLINI, Patrizia; DRISS, Françoise; NALPAS, Bertrand and ET.AL. Per--- sistence of Hepatitis B and Hepatitis C viral genomes in primary liver cancers from HBsAg-negative patients: A study of a low----- endemic area. Hepatology.1993;17(1):20-9.
- 28.- SCHEUER, Peter J; ASHRAFZADEH; SHERLOCK, Sheila and ET.AL. The pathology of Hepatitis C. Hepatology.1992;15(4):567-71.
- 29.- RUIZ, Juan; SANGRO, Bruno; CUENDE, José I. and ET.AL. Hepatitis B and C viral infections in patients with Hepatocellular Carcinoma. Hepatology.1992;16(3):637-41.

-
- 30.- TAKASE, Shujiro; TSUTSUNI, Mikihiro; KAWAHARA, Hiromu and ET.AL. The ---
Alcohol-altered liver membrane antibody and Hepatitis C virus --
infection in the progression of alcoholic liver disease. Hepato--
logy.1993;17(1):9-13.
- 31.- THALER, Michael; LANDERS, Daniel; HOUGHTON, Michael and ET.AL. Vertical -
transmission of hepatitis C virus. Lancet. 1991;338:17-8.
- 32.- THORNE, Charles; HIGGINS, Gerald; ULICH, Thomas and ET.AL. A histologic -
compararison of Hepatitis B with Hepatitis NonA-NonB chronic ---
active Hepatitis. Arch Pathol Lab. Med. 1982;106(9):433-36.
- 33.- VAN DER POEL, C.L.; CUYPES, H.T.M.; REESINK, H.W. and ET.AL. Confirma---
tion of Hepatitis C virus infection by new four-antigen recombi--
nant immunoblot assay. Lancet.1991;37:317-9.
- 34.- VAN DOORNUM, G.J.J.; HOOYKAAS, C.; CUYPERS, M.T. and ET.AL. Prevalence of
Hepatitis C virus infections among heterosexuals with multiple --
partners. Journal of Medical Virology.1991;35:22-7.
- 35.- WEJSTAL, R.; HERMODSSON, S.; IWARSON, S. and NORKRANS, G. Mother to --
infant transmission of Hepatitis C virus infection. Journal Medi-
cal Virology. 1990;30:178-80.

INDICE DE ACTIVIDAD HISTOLOGICA DE HEPATITIS.
SISTEMA DE VALORACION DE KNODELL.

| NECROSIS PERIportal +/- EN PUENTE | VALOR | DEGENERACION INTRALOBULILLAR- NECROSIS FOCAL | VALOR | INFLAMACION PORTAL | VALOR | FIBROSIS | VALOR |
|--|-------|--|-------|--|-------|---|-------|
| A. Ausente | 0 | A. Ausente | 0 | A. Ausente | 0 | A. Ausente | 0 |
| B. Necrosis fraccio- naria leve | 1 | B. Leve (cuerpos acidófilos, degeneración balonoide y/o escasos focos de necrosis en menos de un tercio de - los lobulillos) | 1 | B. Leve (escasas cé- lulas inflamatorias en menos de un ter- cio del espacio -- porta) | 1 | B. Expansión portal | 1 |
| C. Necrosis fraccio- naria moderada. (Afecta menos del -50% de la circun- ferencia de la ma- yoría de los espa- cios portales) | 3 | C. Moderada (afecta de uno a dos tercios de los lobuli- llos) | 3 | C. Moderada (abundan- tes células infla- matorias en uno a dos tercios del esp- acio portal) | 3 | C. Fibrosis en puente (porta-porta, o porta-vena central) | 3 |
| D. Necrosis fraccio- naria severa. (Afecta más del 50% de la circun- ferencia de la ma- yoría de los espa- cios portales) | 4 | D. Severa (afecta más de dos tercios de los lobulillos) | 4 | D. Severa (denso in- filtrado de células inflamatorias en - más de dos tercios del espacio portal) | 4 | D. Cirrosis | 4 |
| E. Necrosis fraccio- naria moderada + necrosis en puente | 5 | | | | | | |
| F. Necrosis fraccio- naria severa + necrosis en puente | 6 | | | | | | |
| G. Necrosis multinodular | 10 | | | | | | |