

## Histopatología de la Hepatitis C.

J. GARCÍA-CASTELL\*, B. MARTINEZ-GARCÍA\*, J. FERRANDO-MARCO\*, M. C. GONZÁLEZ-MONTE\*\*,  
J. PRIMO-VERA\*\*\* Y J. FERRIS-TORTAJADA\*\*\*\*

Anatomía Patológica\*, Medicina Preventiva\*\*, Medicina Interna\*\*\*, Pediatría\*\*\*\*  
Hospital Sagunt I.C.E., Port de Sagunt. Valencia

### SUMMARY

#### *Histopathology of Hepatitis C.*

*This study aims to define pathologic features in chronic hepatitis C and correlate them with epidemiological, clinical and biochemical data.*

*A total of 82 patients (56 male and 26 female), with hepatitis C underwent liver biopsy. Four diagnostic categories were described according to Knodell index, lymphoid follicles/aggregates, ductal damage, acidophil bodies and steatosis*

*The origin of infection was identified in 39 cases. Overall, 4 cases presented chronic active hepatitis with minimal changes, 56 aggressive chronic active hepatitis, 10 with progression to cirrhosis, and 12 with cirrhosis. no sex or biochemical differences were evident. Biochemical parameters lacked diagnostic and prognostic value. Aggressive diagnostic category. Lymphoid follicles/aggregates were present most frequently. Knodell index was higher in post-transfusional cases compared with drug-related cases.*

*Key words:* Hepatitis C. Liver biopsy. Histopathology.

### INTRODUCCION

El aislamiento y caracterización del virus de la Hepatitis C (VHC) ha permitido el desarrollo de tests encaminados a detectar anticuerpos contra los antígenos asociados al VHC(1). Los tests serológicos más recientes (2,3,4) permiten determinar anticuerpos contra proteínas estructurales y no estructurales del VHC, y afirmar que la mayoría de los antiguos casos de Hepatitis No A No B (HNANB) corresponden a VHC, y que los restantes casos puedan precisar tests más sensibles o ser debidos a virus actualmente no aislados.

Se han descrito una serie de parámetros histológicos que poseen un valor potencial diagnóstico (7,8,9), siendo los más importantes la necrosis erosiva, la afectación lobulillar, la inflamación portal y la presencia de fibrosis.

Nuestra intención en el presente trabajo es obtener la incidencia en nuestro medio de los hallazgos histológicos anteriormente mencionados en 82 pacientes, con un total de 82 biopsias, diagnosticados serológicamente de VHC, comparándolos a los descritos en la literatura, y al mismo tiempo intentar establecer una posible relación de edad, sexo, vía de contagio, y las determinaciones biológicas indicadoras de la función hepática (GOT, GPT; GGT, PT...), en el momento de la biopsia, por las implicaciones pronósticas que se pudieran derivar.

### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 82 pacientes con Hepatitis Crónica C cuyas aminotransferasas séricas habían estado aumentadas un tiempo medio de 15 meses (rango 8 y 26 meses), diagnosticados serológicamente en el Hospital de Sagunt entre los años 1983 y 1993. Se excluyeron los casos positivos a HBSAg, así como otras formas de enfermedad crónica (hemocromatosis, ascoholismo, en-

Correspondencia: Julia García Castell, Servei d' Anatomía Patològica, Hospital de Sagunt, Av. Ramón i Cajal, s/n. 46520 Port de Sagunt, Valencia.

fermedad autoinmunes, etc.).

A cada paciente se le practicó biopsia hepática, que fue cilíndrica en 80 casos y cuña en 2 casos. No se realizó ninguna biopsia durante la fase aguda de la enfermedad.

Los cilindros hepáticos fueron obtenidos por trucut o aguja Autovag-18, fijadas en formol y procesadas de forma habitual. Los bloques de parafina se cortaron, tiñéndose con Hematoxilina-Eosina, y se realizaron las técnicas de PAS-diestasa, reticulina, tricromo y hierro.

En todas las biopsias se determinó el índice de Actividad Histológica según el criterio de Knodell (HAI) (9) y los parámetros anatomopatológicos: agregados/folículos linfoides, daño de ductos, cuerpos acidófilos, infiltrados linfocitarios sinusoidales, fibrosis, necrosis erosiva, esteatosis, disposición de la esteatosis y tamaño de la misma.

Estos parámetros histológicos fueron definidos como sigue:

- Agregados/folículos linfoides en los tractos portaes (ausentes o presentes). Se valoró la presencia o ausencia de acúmulos de linfocitos o verdaderos folículos linfoides con centros claros reactivos en los espacios porta, cerca de los ductos interlobulARES. Se graduaron 0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 marcado.

- daño de ductos (ausente o presente): el daño ductal se consideró presente cuando se observó infiltra-

do linfocitario periductal, además de exocitosis epitelial, estratificación o pérdida de la polaridad de las células epiteliales, variación cromatismo nuclear, degeneración o actividad mitótica. Se graduó 0 ausente, 1 moderado, 2 marcado.

- cuerpos acidófilos (ausentes o presentes): como signo de hepatocitos degenerados por citotoxicidad. Se valoraron 0 ausentes, 1 presencia moderada, 2 presencia marcada.

- infiltrados linfocitarios sinusoidales: la presencia de linfocitos y células de Kupffer entre los sinusoides, fue graduada como 0 ausente, 1 leve-moderada, 2 marcada.

- fibrosis: se valoró según la HAI en 0 ausente, 1 expansión fibrosa portal, 3 puentes de fibrosis (portal o portal-central), y 4 cirrosis.

- necrosis erosiva: se valoró (según la HAI), en 0 ausente, 1 leve, 3 moderada, 4 marcada, 5 moderada más puentes de de necrosis, 6 marcada más puentes de necrosis y 10 necrosis multilobulillar.

- esteatosis: se valoró como 0 ausente, 1 leve-moderada, y 2 marcada. Asimismo se evaluó el tamaño (macro y microvesicular) y su distribución en el interior del lobulillo (difusa, central, media, periférica).

Los casos fueron clasificados en varias categorías diagnósticas: Hepatitis Crónica con mínimos cambios (HCMN), Hepatitis Crónica Agresiva (HCA), Hepatitis Crónica Agresiva en transición a Cirrosis (HCA-

**Tabla I.** Hepatitis crónica C. Asociación entre diagnóstico y parámetros anatomopatológicos.

Diagnóstico		Agregados/fol. linfoides				Daño ductos			C. Acidóf.		Infilt. linf. sinusoides		
		0	1	2	3	0	1	2	0	1	0	1	2
H.C. Mínimos cambios	n	3	1	0	0	4	0	0	4	0	2	2	0
	%	75,0	25,0			100			100		50	50	
H.C. Activa	n	18	24	12	2	44	12	0	42	14	16	33	7
	%	32,1	42,9	21,4	3,6	78,6	21,4		78,0	25,0	28,6	58,9	12,5
H.C. Activa transición a cirrosis	n	0	1	8	1	6	3	1	5	5	0	7	3
	%		10	80	10	60	30	10	50	50		70	30
Cirrosis	n	0	6	4	2	4	8	0	6	6	1	10	1
	%		50	33,3	16,7	33,3	66,7		50	50	8,3	83,3	8,3
Total	n	21	32	24	5	58	23	1	57	25	19	52	11

HC: Hepatitis crónica; n: número de casos.

Agregados/folículos linfoides (Chi<sup>2</sup>=27,8, p=0,0001; V de Cramer=0,34; Coeficiente de correlación de Spearman=0,47; p=0,00001).

Daño de ductos (Chi<sup>2</sup>=19,10, p<0,05; V de Cramer=0,34; Coeficiente de correlación de Spearman=0,37, p=0,0005).

Cuerpos acidófilos (Chi<sup>2</sup>=6,50, p=0,09 N.S.; V de Cramer=0,28; Coeficiente de correlación de Spearman=0,28, p=0,01).

Infiltrado linfocitario sinusoides (Chi<sup>2</sup>=9,37, p=0,15 N.S.; Coeficiente de correlación de Spearman=0,25, p=0,02).

**Tabla II.** Hepatitis crónica C. Asociación entre diagnóstico y parámetros anatomopatológicos.

Diagnóstico	Esteatosis			Disposición esteatosis				Tamaño esteatosis	
	0	1	2	Difusa	Central	Media	Periférica	Macro	Micro
H.C. Mínimos cambios	n	3	1	0	1	0	0	1	0
	%	75	25		100			100	
H.C. Activa	n	41	13	2	5	3	3	4	13
	%	73,2	23,2	3,6	33,3	20	20	26,7	86,7
H.C. Activa Transición a cirrosis	n	2	6	2	6	0	1	1	8
	%	20	60	20	75,0		12,5	12,5	100
Cirrosis	n	5	5	2	6	0	0	1	6
	%	41,7	41,7	16,7	85,7			14,3	85,7
Total	n	51	25	6	17	4	4	6	28
									3

HC: Hepatitis crónica; n: número de casos; Macro: macroesteatosis; Micro: microesteatosis.  
 Esteatosis ( $\chi^2=14,54, p<0,05$ ; V de Cramer=0,29; Coeficiente de correlación de Spearman=0,36,  $p=0,001$ ).  
 Disposición de la esteatosis ( $\chi^2=15,83, p=0,007$  NS.; Coeficiente de correlación de Spearman=0,32,  $p<0,05$ ).  
 Tamaño de la esteatosis ( $\chi^2=0,99, p=0,80$  NS.; Coeficiente de correlación de Spearman=0,04 no significativo).

CH), y Cirrosis Hepática (CH).

De cada paciente se recogieron a partir de la historia clínica las variables: sexo, edad, raza, negatividad para AgHBs, la posible fuente de exposición a la biopsia. Igualmente se recogieron los niveles cuantificados más próximos a la biopsia de algunas determinaciones analíticas: GOT, GPT, GGT, PT, Proteinograma y Ferritina.

Se calculó la distribución de frecuencias de las variables cualitativas y las medias y desviaciones standard de las cuantitativas.

Para analizar la posible asociación estadística entre variables discretas se utilizó el test Chi cuadrado. La intensidad de la asociación se comprobó mediante V de Cramer. Cuando las variables fueron consideradas ordinales, se analizó su posible asociación lineal mediante coeficiente de correlación de Spearman.

La posible asociación entre los parámetros anatomopatológicos y los parámetros bioquímicos, se analizó mediante procedimiento MANOVA. El nivel de significación fijado fue de 0,05.

## RESULTADOS

De los 82 pacientes con Hepatitis Crónica C estudiados, 56 (68'3%) fueron varones, y 26 (31'7) mujeres. La edad media del grupo fue de 41'7 años (D.E.: 12 años), y rango entre 17 y 68 años. La edad media de las mujeres fue de 46'7 años (D.E.: 12'3 años), significativamente superior a la de los hombres. 39.4 años (D.E. 11.5 años,  $f=6'45$ ;  $p=0'01$ ). Todos los pacientes eran de raza blanca.

La posible fuente de exposición era conocida en 39 casos (48%). De éstos, el 56% (22 casos) tenían como antecedente una transfusión sanguínea, el 26% (10 casos) drogadicción, el 15% (6 casos) otras formas de exposición parenteral, y el 3% restante (1 caso) drogadicción más transfusión sanguínea.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la biopsia fue de 3'2 años de media (D.E.: 3 años). El periodo de tiempo entre la posible exposición y la biopsia, en los casos en que se conocía, fue de 10'6 años de media (D.E.: 9 años).

Los diagnósticos fueron clasificados histológicamente como HCMN (4 casos), HCA (56 casos), HCA-CH (10 casos), y CH (12 casos). Ningún paciente cumplía criterios de Hepatitis Crónica Persistente.

La distribución de los casos por categorías diagnósticas respecto al sexo fue homogénea ( $\chi^2=1'93$ ;  $p=0'58$ ; d.l.=3). El análisis de la varianza mostró diferencias significativas en la edad media de las distintas categorías diagnósticas ( $F=6'4$ ,  $p=0'0005$ ). Los contrastes a posteriori sólo señalaron diferencias significativas entre el grupo de HCA y CH (HCA: 38'9; CH: 52'3).

Con respecto a la relación con el Índice de Knodell, los valores oscilaron entre 2 y 13.

La relación entre el diagnóstico histológico y los parámetros anatomopatológicos estudiados se observan en las Tablas I y II.

Los resultados globales bioquímicos de cada determinación no aportaron datos significativos.

Los resultados histológicos de los 22 pacientes post-transfusionales (PT) en relación con los 10 post-drogación i.v. (PD), dieron un HAI de 8(PT)/6(PD). La necrosis erosiva fue de 2(PT)/1'9(PD). La afectación lobulillar fue de 1'6(PT)/1'5(PD). La inflamación portal fue de 2'16(PT)/2(PD). La fibrosis fue de 2'3(PT)/1'4(PD). Los agregados/folículos linfoides fue de 1'3(PT)/0'6(PD). el daño ductal fue de 0'36(PT)/0'5(PD).

La presencia de cuerpos acidófilos fue de 0'32(PT)/0'5(PD). La infiltración sinusoidal fue de 1(PT)/1(PD). Y finalmente la esteatosis fue de 0'36(PT)/0'25(PD).

## DISCUSION

La infección por VHC es una causa frecuente de HANANB. Distriguida ampliamente en todo el mundo, ocasiona una morbilidad importante y graves problemas sanitarios, ya que alrededor del 50% de las personas infectadas desarrollan enfermedad hepática crónica (10,11).

El predominio de los varones con más de 2/3 partes de los casos es un dato similar al encontrado en otras casuísticas (7,12,13).

Los parámetros bioquímicos han sido similares a los encontrados en otras infecciones víricas hepáticas. Ninguna determinación ha dado un resultado con valor pronóstico o como indicador evolutivo. La ferritina ha estado más elevada en los casos de contagio transfusional, como era lógico de esperar.

Nuestra mayor incidencia de casos HCA está acorde con los hallazgos de otros autores (7).

Respecto a la distribución de las categorías diagnósticas con la edad, es lógico encontrar diferencias con significado estadístico, de la HCA en los pacientes más jóvenes y de CH en los de mayor edad, pues en los estadios evolutivos de una hepatitis a cirrosis se requieren generalmente largos periodos de tiempo. Estos datos son similares a los descritos en la literatura (7,14,15).

Los agregados y folículos linfoides suelen ya aparecer en las fases agudas de las hepatitis, y su presencia apoya la participación del sistema inmunológico del paciente en la patogénesis de la lesión hepática. Se comenta que son más frecuentes y mayor definidos en este tipo de hepatitis que en la B, y que por tanto sirve como hallazgo histológico diferencial. También suelen observarse en la Cirrosis Biliar Primaria y en la Hepatitis Crónica Autoinmune (sobre todo lúpica), aunque en menor proporción que en la VHC. Hemos encontrado Ag/Fol. linfoides en el 79% de los casos, coincidiendo con lo expresado en la literatura (7,16,17). En nuestro estudio, la mayoría de los casos de HCMN no presentaban Ag/Fol linfoides, pero en las formas más avanzadas había un predominio de este parámetro, siendo más llamativos en las CH. Otro dato interesante es la distribución de los mismos, ya que en la mayoría de las biopsias estaban localizados en la proximidad y alrede-

dor de los ductos biliares, hallazgo en concordancia a lo referido por otros autores.

Otro parámetro menos frecuente y más inespecífico es el daño de los ductos biliares. Su presencia traduce una reacción inmune a antígenos del epitelio biliar. Es el único parámetro que se modifica con el tratamiento con IF-alfa (8). El daño observado en la Hepatitis C nunca llega a la destrucción de los conductos biliares, cuya existencia es típica de las entidades siguientes: Cirrosis Biliar Primaria, Hepatitis Tóxica por drogas, y Rechazo de Transplantes Hepáticos. En nuestra casuística, sólo presentaban daño el 28-29%, y sólo 1 biopsia evidenciaba daño importante. En la mayoría de los casos publicados, la incidencia es similar a la encontrada por nosotros (7,8,17).

Con respecto a los cuerpos acidófilos, hallazgo inespecífico que traduce el efecto directo citotóxico de los agentes nocivos sobre los hepatocitos, los hemos encontrado en el 29-30% de los casos (alrededor del 50%) en las HCA-CH y CH. Así mismo, su presencia ha sido ligada a la existencia de infiltrado linfocitario sinusoidal como ha sido reseñado en la literatura. Con relación a este último parámetro histológico, nosotros hemos encontrado un predominio de casos positivos (76%), siendo similar al descrito por Lefkowitz et al (78%) (8) y Hans P. Dienes et al (18), pero siendo diferente a lo referido por otros autores (7,17), aunque su distribución entre casos leves e intensos es la misma (proporción 4:1).

La esteatosis hepática es otra manifestación del efecto citotóxico sobre el hepatocito. Ha sido descrita como un hallazgo de las Hepatitis NANB, objetivándola nosotros en el 40% de los casos, siendo similar a Lefkowitz et al (8) e inferior al reseñado por otros autores que oscila entre el 60-72% de los casos (17,12,8), pudiéndose explicar estas diferencias en base a razones ambientales y/o socioculturales entre los diversos países. Todos estos estudios, inclusive el nuestro, sí que objetivan una mayor incidencia de una afectación media siendo rara la degeneración grasa intensa. Nuestros hallazgos sobre el tamaño de la esteatosis sí que apoya los datos publicados en la literatura sobre el gran predominio de la forma macrovesicular. Un dato interesante encontrado por nosotros y no reseñado en la literatura, es el predominio de la distribución difusa, siendo muy rara su disposición central y media. Aunque Rogers D.W. et al (19) comenta que no encuentra relación entre el VHC y la esteatosis hepática no alcohólica, la mayoría de autores coinciden con nuestros hallazgos.

Respecto al modo de transmisión hemos tenido un HAI ligeramente superior en los pacientes con exposición PT respecto a los PD, siendo estos datos similares a los descritos por Gordon SC (20) y explicables por la viremia inicial masiva en los casos transfusionales y mínima en los de uso de drogas. Ello originaría una lesión hepática inicial de mayor intensidad y extensión en los casos PT (20,21). Los restantes parámetros

histológicos han sido similares entre los dos grupos, habiendo un discreto predominio de la afectación en los PT.

## RESUMEN

Al objeto de analizar y tipificar los hallazgos histológicos de las hepatitis crónicas C y su correlación con los parámetros epidemiológicos, clínicos y bioquímicos, hemos valorado 82 casos, (56 varones y 26 mujeres), canalizando el índice de Knodell, agregados/folículos linfoides, daño de ductos, cuerpos acidófilos y esteatosis, dentro de 4 categorías diagnósticas.

La fuente de exposición fue conocida en 39 casos. Hubo 4 casos de hepatitis crónica agresiva con mínimos cambios, 56 de agresiva, 10 de agresiva en transición a cirrosis y 12 de cirrosis, no observándose diferencias con respecto al sexo ni parámetros bioquímicos. Estos no tuvieron valor diagnóstico ni pronóstico. Hubo mayor incidencia de hepatitis crónica agresiva y el parámetro histológico más frecuente fue el agregado/folículo linfoide. El índice de Knodell fue más elevado en los casos post-transfusionales que en los expuestos a drogas.

**Palabras clave:** Hepatitis C. Biopsia hepática. Histopatología.

## BIBLIOGRAFIA

- Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364.
- Brown D, Powell L, Chrispeels J, et al. Improved diagnosis of chronic HCV infection by antibody to core epitopes (Abstract). *Hepatology* 1991; 14: 69A.
- Aach RD, Stevens CE, Hoilinger FB, et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first and second-generation assays. *N Engl J Med* 1991; 325: 1325-1329.
- Van Der Poel CL, Cuipers HTM, Reesink HW, et al. Confirmation of hepatitis C virus infection by new four antigen recombinant immunoblot assay. *Lancet* 1991; 337: 317-319.
- Dow BC, Follet EAC, Jordan T, et al. Testing of blood donation for hepatitis C virus. *Lancet* 1994 Feb; 343: 477-8.
- Córdoba J, Camps J, Rosell M, et al. Valoración de la sensibilidad y especificidad de un ELISA anti-VHC de tercera generación. *Gastroenterología y Hepatología* 1993; 16(5): 273-4.
- Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S, Brown D, and Dusheiko GM. The pathology of hepatitis C. *Hepatology* 1992; 15(4): 567-571.
- 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.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1(5): 431-435.
- Kobayashi K, Hashimoto E, Ludwig J, Hisamitsu T, Obata H. Liver biopsy features of acute hepatitis C compared with hepatitis A, B, and non-A, non-B, non-C. *Liver* 1993 Apr; 13(2): 699-72.
- De Castro M, Sánchez J, Herrera JF, et al. Hepatitis C virus antibodies and liver disease in patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1993 Apr; 17(4): 551-7.
- Bach N, Thung SN, and Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: A comparative analysis. *Hepatology* 1992; 15(4): 572-574.
- Sonzogni A, Curshellas E, Liehr H, Schell T, Bianchi K. Morphology of non-A-non-B hepatitis (HNANB). A study of 104 cases. *Pathologica* 1992 Mar-Apr; 84(1090): 187-95.
- Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993 Feb; 88(2): 240-3.
- Merican I, Sherlock S, McIntyre N, Dusheiko GM. Clinical, biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection. *QJ Med* 1993 Feb; 86(2): 119-25.
- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *Journal of Hepatology* 1991; 13: 372-374.
- Gerber MA. Chronic hepatitis C: The beginning of the end of a time-honored nomenclature? Editorial. *Hepatology* 1992; 15: 733-4.
- Dienes HP, Popper H, Arnold W, Lobeck H. Histologic observation in human hepatitis non-A, non-B. *Hepatology* 1982; 2(5): 562-71.
- Rogers DW, Lee CH, Pound DC, Kumar S, Cummings OW, Lumeng L. Hepatitis C virus does not cause nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 1992 Nov; 37(11): 1744-7.
- Gordon SC, Elloway RS, Long JC, and Dmuchowski CF. The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission: Blood transfusion vs. intravenous drug use.
- Jové J, Sánchez-Taplas M, Bruguera M, et al. Posttransfusional vs. sporadic non-A, non-B chronic hepatitis: A clinicopathological and evolutive study. *Liver* 1988; 8: 42-47.

