
Infección crónica por el VHC

Chronic Hepatitis C virus infection

M. Iñarrairaegui¹, I. Elizalde¹, A. Martínez Echeverría², J. M. Zozaya¹, R. Beloqui³,
J. M. Martínez-Peñuela³

RESUMEN

Tras la infección aguda por el virus de la hepatitis C (VHC), un porcentaje importante de pacientes no aclara el virus y desarrollan una hepatitis crónica C. Los síntomas, cuando existen, suelen ser inespecíficos. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan además manifestaciones extrahepáticas de la infección, debidas fundamentalmente al linfotropismo del virus C. De éstas destacan, por su clara asociación con el VHC, la crioglobulinemia mixta y la producción de autoanticuerpos (autoAc). Otras enfermedades como el linfoma no Hodgkin (LNH) o la tiroiditis autoinmune no tienen una asociación claramente establecida.

Aunque la mayoría de los pacientes con hepatitis crónica C tienen niveles ligeros o moderadamente elevados y fluctuantes de transaminasas, hasta un tercio de los infectados pueden presentar niveles persistentemente normales de transaminasas.

El diagnóstico de la infección crónica por el VHC se basa en pruebas serológicas, que detectan la presencia de anticuerpos frente al VHC, y en pruebas virológicas que detectan RNA del VHC, que confirman la existencia de infección activa.

Por último, un aspecto importante en la infección crónica por el VHC, tras el diagnóstico, es establecer el estadio de fibrosis y el grado de inflamación, ya que ambas características son muy importantes para predecir la evolución natural y la necesidad de tratamiento. Hoy en día esta información sólo puede obtenerse mediante biopsia hepática, que está indicada en pacientes con infección crónica por el VHC y transaminasas elevadas. Su indicación en pacientes con transaminasas normales permanece todavía controvertida.

Palabras clave. Hepatitis crónica C. Infección crónica C. Clínica y diagnóstico.

ABSTRACT

Following acute hepatitis C virus infection (HCV), a significant percentage of patients do not clear the virus and develop a chronic hepatitis C. The symptoms, when they exist, are usually unspecific. Besides, approximately one third of the patients present extrahepatic manifestations of the infection, basically due to the lymphotropism of HCV. Outstanding amongst these, due to their clear association with HCV, are mixed cryoglobulinaemia and the production of autoantibodies (autoAb). Other diseases such as non-Hodgkin lymphoma (NHL) or autoimmune thyroiditis do not have a clearly established association.

Although the majority of patients with chronic hepatitis C have slight or moderately high levels and fluctuations of transaminases, as many as one third of those infected can show persistently normal levels of transaminases.

The diagnosis of chronic HCV infection is based on serological tests, which detect the presence of antibodies against HCV, and on virological tests that detect RNA of the HCV, which confirm the existence of active infection.

Finally, an important topic of chronic HCV infection, following diagnosis, is to ascertain the stage of fibrosis and the degree of inflammation, since both characteristics are very important for predicting the natural evolution and the need for treatment. Nowadays, this information can only be obtained through liver biopsy, which is recommended in patients with chronic HCV infection and high transaminases. Whether liver biopsy should be performed in patients with normal transaminases is still subject of controversy.

Key words. Chronic hepatitis C. Chronic C infection. Clinical manifestations and diagnosis.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 2): 69-81.

-
1. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona.
 2. Servicio de Medicina Interna-Aparato Digestivo. Hospital García Orcoyen. Estella. Navarra.
 3. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:
Mercedes Iñarrairaegui
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital de Navarra
Irunlarrea s/n
31008 PAMPLONA
Tfno: 848 422114
E-mail: pitudoc@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Entre un 55 y un 85% de los pacientes que se infectan por el virus de la hepatitis C (VHC) no consiguen aclarar el virus y desarrollan una hepatitis crónica de gravedad variable. Dado que no hay datos clínicos, de laboratorio o características virales que se correlacionen con la gravedad de la enfermedad, la biopsia hepática es el único método del que disponemos para distinguir una hepatitis crónica leve de una moderada o grave.

CUADRO CLÍNICO GENERAL

Aproximadamente un tercio de los pacientes con hepatitis crónica por el VHC presentan una infección asintomática, con niveles bajos o persistentemente normales de transaminasas, a pesar de que presentan viremia detectable y a pesar de que pueden tener daño hepático, en general leve.

En los pacientes sintomáticos el cuadro clínico general es inespecífico, siendo los síntomas más habituales la astenia, las molestias músculo-esqueléticas y el dolorimiento en hipocondrio derecho. Estas manifestaciones no guardan correlación ni con las transaminasas, que generalmente presentan niveles ligeramente elevados y fluctuantes, ni con las alteraciones histológicas¹. Sin embargo, como detallaremos más adelante, existen otra serie de manifestaciones clínicas, denominadas extrahepáticas, que, aunque infrecuentemente, se asocian característicamente a la infección crónica por el VHC.

Por último, hasta en un 20% de los pacientes con hepatitis crónica por VHC la enfermedad progresa desarrollándose una cirrosis hepática. Estos pacientes presentan riesgo de desarrollar complicaciones propias de la cirrosis, bien en relación con la hipertensión portal (hemorragia gastrointestinal, encefalopatía hepática, ascitis) o en relación con la insuficiencia hepatocelular. Cuando aparecen las complicaciones propias de la hipertensión portal o del fallo funcional hepático (disminución de albúmina, elevación de bilirrubina, alargamiento del tiempo de protrombina), el pronóstico de vida de estos

pacientes queda muy ensombrecido y deben ser evaluados para trasplante hepático².

Un 1-4% anual de estos pacientes con cirrosis hepática por el VHC desarrollan un carcinoma hepatocelular, constituyendo la principal etiología de este tumor en nuestro medio.

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC

La infección crónica por el VHC se ha asociado a una gran variedad de alteraciones extrahepáticas que pueden ensombrecer el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, otras alteraciones extrahepáticas relacionadas con la infección por el VHC, como la producción de autoanticuerpos (autoAc) o algunos casos de crioglobulinemia mixta, pueden no provocar sintomatología clínica.

Dado que los diversos estudios publicados muestran datos discordantes, existe controversia en cuanto a la prevalencia y la etiopatogenia de dichas alteraciones extrahepáticas, como iremos viendo a continuación.

Prevalencia

La prevalencia de las manifestaciones extrahepáticas varía según las series, aunque revisiones recientes^{3,4} apuntan que hasta un 38% de los pacientes con infección por VHC presentan síntomas relacionados con al menos una manifestación extrahepática.

Etiopatogenia

La mayoría de las manifestaciones extrahepáticas de la infección por el VHC son de naturaleza autoinmune y/o inmunoproliferativa, y por ello, es muy tentador suponer que un factor muy importante en su desarrollo es el linfotropismo del VHC. Las distintas manifestaciones clínicas varían en función de la presencia de factores genéticos o ambientales predisponentes⁵. Algunas de las asociaciones son claras y su mecanismo etiopatogénico está bien establecido, como ocurre en los casos de la crioglobulinemia mixta (CM) y la produc-

ción de autoAc. Sin embargo, la asociación con otras patologías como el linfoma no Hodgkin (LNH) o la tiroiditis autoinmune, permanece todavía controvertida.

Los mecanismos patogénicos responsables de las manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHC son fundamentalmente:

- a) Linfoproliferativos: por expansión clonal de células B secundaria a la estimulación antigénica crónica⁶.
- b) Autoinmunes: por fenómenos de mimetismo molecular entre proteínas víricas y antígenos (Ag) del huésped⁷.

Otro aspecto importante en relación con el VHC y la autoinmunidad, como se verá más adelante, es el hecho de que el tratamiento con Interferón α (IFN α) puede inducir o exacerbar algunos de estos fenómenos autoinmunes, como la hepatitis autoinmune inducida por IFN α o el desarrollo de disfunción tiroidea tras iniciar tratamiento con IFN.

a) Trastornos linfoproliferativos

1. Crioglobulinemia mixta (CM)

Es una enfermedad multisistémica, caracterizada por la presencia de inmunocomplejos (IC) que precipitan con el frío. Estas crioglobulinas están compuestas por factor reumatoide (FR) monoclonal IgM contra IgG policlonal (CM tipo II), y FR policlonal IgM contra IgG policlonal (CM tipo III).

En un reciente estudio prospectivo multicéntrico³, la prevalencia de crioglobulinemia fue del 56%, pero las manifestaciones clínicas de la crioglobulinemia aparecieron únicamente en el 20%. Estas manifestaciones clínicas se deben al depósito de crioglobulinas en vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre, dando lugar característicamente a la aparición de púrpura vasculítica, artralgias, glomerulonefritis y neuropatía periférica.

La expansión mono o policlonal de linfocitos B es la responsable de la producción de crioglobulinas y, por tanto, la crioglobulinemia se puede considerar un trastorno linfoproliferativo, pudiendo evolucionar en el 5-8% de los casos a transformación maligna de células B⁵.

La crioglobulinemia ha sido la primera manifestación extrahepática asociada al VHC, y su relación etiopatogénica está bien establecida. Un elevado porcentaje (60-90%) de pacientes con CM tipo II tienen marcadores de infección por VHC. Además, la CM aparece en pacientes con historia más larga de infección o de mayor edad, lo que sugiere que el desarrollo de la CM depende de la duración de la infección². También se ha sugerido cierta predisposición genética para desarrollar CM y, así, los pacientes HLA-B8 y/o HLA-DR3 presentan mayor riesgo de desarrollar CM⁸.

En cuanto a los posibles factores virales relacionados con la patogénesis de la CM, no se ha encontrado clara relación con un genotipo viral concreto. No obstante, se ha observado una elevada prevalencia del genotipo 2 en pacientes con CM en estudios italianos⁵.

La respuesta al tratamiento con Interferón α (IFN α) en pacientes con CM constituye una prueba indirecta de la relación patogénica entre la CM y el VHC. Se objetiva una respuesta al IFN α en más del 50% de los pacientes, con mejoría de la vasculitis cutánea y de la función renal, disminución de la viremia, de la concentración sérica de crioglobulinas y de la síntesis de FR IgM, pero aproximadamente el 80% de los que responden, recaen tras suspender el tratamiento⁹. La dosis y duración del tratamiento no están todavía bien establecidas.

Trabajos recientes han señalado la respuesta de la CM (y de otros trastornos linfoproliferativos) al tratamiento con rituximab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor CD20 de los linfocitos B. Esta observación, además de constituir una nueva opción de tratamiento para estos pacientes, ratifica la teoría de la patogenia linfoproliferativa de la CM asociada al VHC¹⁰⁻¹².

2. Linfoma y otros síndromes linfoproliferativos

El linfoma no Hodgkin (LNH) de células B se ha descrito en pacientes con infección por VHC, con y sin CM; en ambos casos el linfoma aparece tras infecciones virales de larga duración, al igual que ocurre con el desarrollo de la CM.

Durante este tiempo, pueden ocurrir algunas aberraciones genéticas. La traslocación cromosómica t(14,18) se ha observado en pacientes con infección crónica por el VHC, siendo mayor su prevalencia en aquellos pacientes con CM asociada. Esta traslocación provoca una sobreexpresión del protooncogen *bcl-2*, que confiere inmortalidad a la célula que lo presenta^{5,13}. Sin embargo, esta traslocación también puede aparecer en sujetos sanos, y su frecuencia aumenta con la edad y en las células en proliferación. Por tanto, su papel en el desarrollo de LNH asociado a VHC no está del todo aclarado¹¹.

En cuanto al tratamiento, al igual que en la CM, se ha descrito algún caso de remisión del LNH tras administración de rituximab¹⁰.

Respecto a la posible asociación con otros trastornos linfoproliferativos, no se ha objetivado asociación con el linfoma no-Hodgkin de células T ni con la enfermedad de Hodgkin. Sin embargo, se ha sugerido la asociación entre el VHC y la leucemia linfocítica crónica, la macroglobulinemia de Waldenström, el mieloma múltiple y otras gammopatías monoclonales, pero dicha relación permanece todavía bajo discusión.

3. *Glomerulonefritis membranoproliferativa*

La manifestación renal más frecuente en la hepatitis crónica por el VHC es la glomerulonefritis membranoproliferativa, asociada o no a CM. La patogenia se basa en el depósito de IC circulantes (VHC-antiVHC) en el glomérulo¹⁴. Clínicamente se manifiesta como proteinuria, con o sin hematuria, y finalmente insuficiencia renal. Puesto que su patogenia deriva del depósito de IC, el tratamiento con IFN α asociado a ribavirina (si ésta no está contraindicada por el deterioro de la función renal) puede mejorar la proteinuria y los niveles séricos de creatinina^{9,14}.

4. *Sialoadenitis*

La relación entre la sialoadenitis linfocítica o Síndrome de Sjögren (SS) y el VHC se ha demostrado en estudios epidemiológicos⁵. Esta inflamación de las glándulas salivares en relación con el VHC tiene cier-

tas características clínicas e histológicas que la diferencian del SS clásico. El infiltrado linfocítico es pericapilar más que periductal, sin destrucción de las glándulas salivares. Además, esta sialoadenitis no se acompaña de Ac anti-Ro y anti-La presentes en el SS clásico, ni de xeroftalmia, y no tiene predominio de sexo.

Considerando la frecuente asociación de la sialoadenitis con la CM en pacientes con infección crónica por VHC, así como la posible evolución de la sialoadenitis a un LNH de células B, se puede interpretar esta sialoadenitis como una manifestación clínica de los trastornos linfoproliferativos asociados al VHC. Sin embargo, en esta patología, no está demostrado ningún efecto beneficioso del tratamiento con IFN⁹.

b) Trastornos autoinmunes

1. *Autoanticuerpos*

El VHC se ha visto implicado en la ruptura de la tolerancia a los autoantígenos (autoAg) y en el desarrollo de autorreactividad⁷. Como consecuencia, la infección por el VHC se ha relacionado con el desencadenamiento de enfermedades autoinmunes y con la producción de autoanticuerpos (autoAc).

La hipótesis de la etiología de la autoinmunidad es el mimetismo molecular entre autoAg y proteínas virales. Sin embargo, en el caso de la infección por el VHC, la posibilidad de que la producción de autoAc esté en relación con la infección de los linfocitos B también debe tenerse en cuenta. Esta posibilidad tiene sus implicaciones sobre todo a la hora del tratamiento, ya que el IFN, que posee efecto inmunoestimulador, es potencialmente peligroso para los pacientes con fenómenos de autoinmunidad⁷.

El desarrollo de autoAc tiene poca expresión clínica. Su hallazgo, no obstante, tiene cierta importancia porque puede originar dificultades diagnósticas y, por tanto, obliga a una monitorización metódica durante el tratamiento, ya que el tratamiento con IFN puede exacerbar una enfermedad autoinmune subyacente.

En los últimos 10 años se han publicado más de 400 artículos sobre los fenó-

menos autoinmunes en el curso de la infección por el VHC; así, se han descrito una gran variedad de autoAc, con distinta prevalencia, probablemente debido al punto de corte elegido para considerarlos positivos, al tipo de sustrato y a la experiencia del examinador.

Los primeros autoAc asociados al VHC fueron los anticuerpos antinucleares (ANA), los antimúsculo liso (SMA) y los antimicrosomales hepatorenales tipo 1 (anti-LKM1). Su hallazgo en un paciente con infección crónica por VHC puede crear problemas de solapamiento de una hepatitis C y una hepatitis autoinmune, creando dificultades tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de estos pacientes. Los más frecuentes (en torno a un 21% de los pacientes), son los marcadores de la hepatitis autoinmune tipo 1 (ANA y/o ASMA), aunque estos autoAc difieren en título y patrón de inmunofluorescencia entre los que se detectan en pacientes con hepatitis C y los de pacientes con hepatitis autoinmune. Otros autoAc que se han encontrado en la infección crónica por VHC son los anti-LKM1 y anti-citosol hepático tipo 1 (LC1), característicos de la hepatitis autoinmune tipo 2.

En cuanto al tratamiento en estos pacientes, se elegirá tratamiento inmunosupresor en los pacientes con elevados títulos de AutoAc, edad joven, sexo femenino y/o HLA-DR3. Por el contrario, los pacientes de mayor edad, con títulos bajos de autoAc, sin historia previa de manifestaciones autoinmunes, serán los candidatos a tratamiento con IFN⁹.

Los anticuerpos anticardiolipina también pueden aparecer a título bajo en pacientes con infección por el VHC, título que aumenta tras el tratamiento con IFN. La presencia de estos Ac no se relaciona con el desarrollo de síndrome antifosfolípido, excepto por una cierta tendencia a la trombocitopenia⁷.

Por último, en niños con hepatitis C se ha descrito un aumento de anticuerpos anticélulas parietales.

2. Tiroiditis autoinmune

En pacientes con infección crónica por VHC hay una elevada prevalencia de disfunción tiroidea. Así, se han encontrado

anticuerpos antitiroideos hasta en un 30% de los pacientes infectados crónicamente por VHC, anticuerpos que incluyen Ac antitiroideos microsomales, antitiroglobulina y antiperoxidasa. Sin embargo, en algunos estudios no se han encontrado diferencias en la prevalencia de estos anticuerpos, cuando se comparan grupos de pacientes infectados con controles, de igual sexo y edad, de la población general⁵.

Los títulos de estos autoAc pueden aumentar significativamente y puede desarrollarse disfunción tiroidea tras iniciar tratamiento con IFN. De hecho está demostrado que estos pacientes son susceptibles de desarrollar tiroiditis de Hashimoto o Enfermedad de Graves y de disminuir la organificación intratiroidea de yodo, tras tratamiento con IFN. Presentan mayor riesgo de desarrollar disfunción tiroidea las mujeres, los pacientes con historia familiar de enfermedades autoinmunes y los pacientes con positividad para anti-LKM1.

Por todo ello, en estos pacientes, es obligatorio el screening de la función tiroidea y la determinación de Ac antitiroideos antes de iniciar el tratamiento y en el curso del mismo¹⁵.

3. Otras manifestaciones autoinmunes

Se ha descrito algún caso de anemia hemolítica autoinmune en pacientes con hepatitis crónica C no tratada previamente con IFN, con buena respuesta al tratamiento corticoideo¹⁶.

La trombocitopenia también constituye una manifestación extrahepática de la infección por el VHC. Su tratamiento es controvertido, ya que el uso de IFN α puede agravar la trombocitopenia y, por el contrario, hay publicada alguna serie pequeña con buena respuesta de la trombocitopenia al tratamiento con IFN¹⁷.

c) Otras manifestaciones extrahepáticas

1. Fibrosis pulmonar idiopática

La relación entre el VHC y la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) permanece controvertida⁵. Por un lado, se ha observado una mayor prevalencia de marcadores de infección por VHC en pacientes

con FPI que en controles. Además, se ha descrito el desarrollo de FPI en pacientes con infección crónica por VHC tras iniciar tratamiento con IFN. La CM puede complicarse con trastornos pulmonares intersticiales lo que sugiere que existe una asociación indirecta entre el VHC y la FPI.

2. Porfiria cutánea tarda (PCT)

En base a la elevada prevalencia de marcadores de VHC en pacientes con PCT, se ha propuesto una fuerte asociación entre la PCT esporádica y la infección por el VHC. Sin embargo, el papel del VHC en el desarrollo de la PCT no está claro. Hay datos preliminares que sugieren que la infección por el VHC induce una disminución en la concentración de uroporfirinógeno decarboxilasa⁵ (coenzima responsable de las manifestaciones de la PCT), tanto en pacientes con como sin PCT. Sin embargo, la mayoría de los estudios no encuentran alteraciones en el metabolismo de las porfirinas en los pacientes VCH sin PCT, sugiriendo por tanto, que la infección viral actúa como desencadenante de la PCT en pacientes genéticamente predisuestos⁵.

3. Líquen plano

La asociación del líquen plano con el VHC también se basa en observaciones epidemiológicas en determinadas áreas geográficas, observaciones que no se han confirmado en otras zonas, lo que apoya la hipótesis de que el VHC actuaría como un factor desencadenante sobre pacientes predisuestos⁵. Por otra parte, el tratamiento con IFN ha desencadenado la aparición de líquen plano en pacientes con infección por VHC⁹.

DIAGNÓSTICO

Dado que la mayoría de los pacientes presentan síntomas inespecíficos o no presentan clínica, frecuentemente el estudio se inicia tras el hallazgo casual de un aumento de las transaminasas, fundamentalmente de la alanino amino transferasa (ALAT). Es frecuente también la elevación de la gamma-glutamiltanspeptidada (GGT), del hierro sérico y de la ferritina.

El diagnóstico etiológico de infección crónica por el VHC se realiza en pruebas serológicas y virológicas.

Test serológicos

Identifican la presencia de anticuerpos frente al VHC (frente a diferentes antígenos del *core* y proteínas no estructurales del virus). Únicamente indican exposición al virus, sin diferenciar entre infección aguda, crónica o resuelta. Estas pruebas se utilizan como screening y como técnica diagnóstica inicial.

La determinación de los anticuerpos se realiza mediante ELISA, test de los que se han desarrollado tres generaciones, aumentando su sensibilidad y acortando el período ventana de seronegatividad tras la infección aguda. Debido a la alta sensibilidad alcanzada con los ELISA de tercera generación (próxima al 100%), el inmunoblot RIBA, como test serológico confirmatorio, se utiliza cada vez con menos frecuencia.

Test virológicos

Detectan secuencias específicas de ácidos nucleicos virales (RNA del VHC) que indican infección activa (replicación viral). Estos test son necesarios para confirmar la infección activa y para monitorizar los efectos del tratamiento. La determinación del RNA-VHC puede ser:

- a) cualitativa: mediante PCR cualitativa, detecta RNA de VHC con una sensibilidad de 100 copias/ml. Este test resulta útil como test confirmatorio en pacientes con anti-VHC positivo, en pacientes con enfermedad hepática de etiología desconocida anti-VHC negativo (inmunocomprometidos) y en pacientes en los que se sospeche una infección aguda por VHC (para evitar el período ventana, ya que daría un falso negativo con los test serológicos).
- b) cuantitativa: mediante PCR cuantitativa, permite medir los niveles séricos de RNA de VHC (carga viral). Resulta útil para valorar las posibilidades de respuesta al tratamiento y monitorizar la respuesta al mismo.

Por último, se han desarrollado varias pruebas para la determinación del genotipo viral, de utilidad práctica para establecer la duración del tratamiento.

Biopsia hepática

Tras el diagnóstico de infección crónica por el VHC, es importante establecer la gravedad de la afectación hepática. Esta afectación no guarda relación directa con los niveles de transaminasas ni con características virales, por tanto, el único método disponible hoy en día para valorarla es la biopsia hepática.

La biopsia hepática se considera indicada en pacientes con hepatitis crónica C con transaminasas elevadas, sobre todo en aquellos en que se plantea tratamiento anti-viral o cuando coexisten otras posibles causas de hepatopatía crónica. La biopsia no resulta necesaria ni al finalizar el tratamiento ni en pacientes con signos indirectos de cirrosis hepática.

En pacientes con transaminasas normales, el papel de la biopsia es todavía controvertido. Aunque la frecuencia de progresión a fibrosis en estos pacientes es mucho menor, sólo un 20% de los pacien-

tes tienen la histología completamente normal y un pequeño porcentaje tiene un daño hepático considerable. Por ello, como no se dispone de marcadores séricos fiables que indiquen qué pacientes tienen daño histológico relevante, algunos autores recomiendan biopsiar a todos los pacientes con transaminasas normales.

Histología

La biopsia hepática aporta en primer lugar datos orientativos de la etiología viral y en segundo lugar información sobre el estadio de la fibrosis y el grado de inflamación. Ambas características son muy importantes para predecir la posible evolución de la enfermedad y la necesidad de tratamiento.

Los hallazgos histológicos en la hepatitis crónica C no son patognomónicos pero existen rasgos que ayudan a diferenciarlos de otras hepatitis crónicas. Estas características histológicas de la hepatitis crónica C son:

1. El infiltrado inflamatorio portal es predominantemente linfocítico y característicamente forma folículos (Fig. 1) con centros germinales

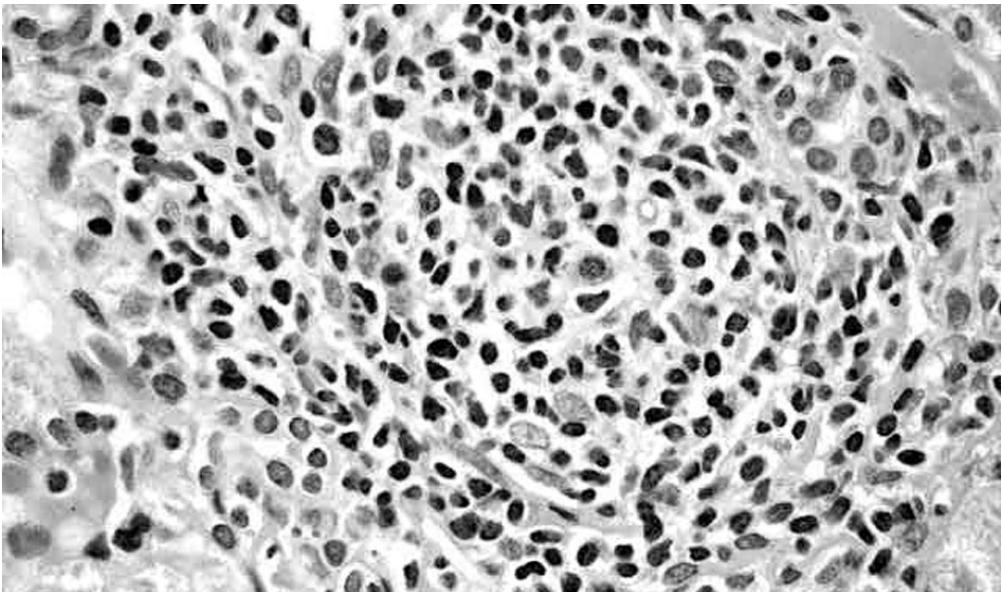


Figura 1. Infiltrado inflamatorio portal de linfocitos con tendencia a la formación de folículos (HE).

patentes¹⁸ en algunos casos. Infiltrados similares pueden encontrarse en hepatitis C agudas por lo que el diagnóstico diferencial entre formas agudas y crónicas es difícil¹⁹. También se evidencian folículos linfoides en otras entidades como la hepatitis B, la hepatitis autoinmune y la cirrosis biliar primaria, si bien en la hepatitis C son particularmente numerosos y patentes. Aunque el diagnóstico diferencial con la hepatitis autoinmune puede resultar complicado, la presencia de células plasmáticas en la placa limitante, nidos de hepatocitos formando rosetas en localización periportal y un estadio avanzado apoyan el diagnóstico de hepatitis autoinmune¹⁹. También se describen células dendríticas acompañando a este infiltrado linfoide. Estas células parecen estar implicadas en el proceso patológico del infiltrado inflamatorio²⁰.

2. Asociado al infiltrado inflamatorio portal puede existir daño de los conductos biliares, observándose estratificación, vacuolización, eosinofilia y degeneración nuclear del

epitelio o infiltración de la pared del ducto por linfocitos. También suele verse daño del epitelio biliar en la cirrosis biliar primaria, sin embargo en ésta la lesión es más marcada y grave con mayor destrucción de los ductos²¹. Aunque a veces puede existir pérdida de ductos pequeños, en la hepatitis crónica C no es característica una disminución notable de los mismos¹⁸.

3. Las alteraciones hepatocitarias incluyen degeneración acidofílica, cuerpos apoptóticos y degeneración balonzante con o sin cuerpos de Mallory.
4. Otro hallazgo histológico es la esteatosis macrogotular, más frecuente que en otras formas de hepatitis viral. Se ha relacionado una esteatosis marcada con infección por el genotipo 3 del virus, la cual puede desaparecer en estadios más avanzados con cirrosis establecida²².
5. Los sinusoides pueden estar focal o difusamente infiltrados por linfocitos. Esta imagen histológica recuerda a la afectación hepática en la mononucleosis infecciosa¹⁸ (Fig. 2).

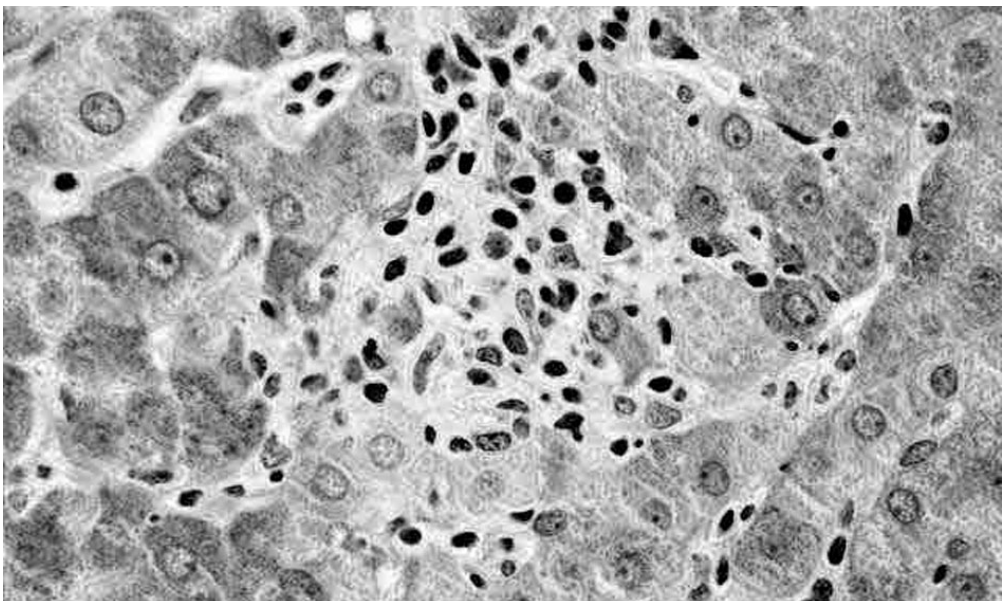


Figura 2. Infiltrado de linfocitos en sinusoides y acúmulo inflamatorio lobulillar (HE).

6. Aunque no es frecuente pueden encontrarse granulomas epitelioides de localización portal o intraacinar en algunos pacientes (Fig. 3). La etiología de los granulomas en las biopsias hepáticas es muy amplia por lo que su presencia en casos de hepatitis crónica C debe obligar a descartar otras causas²³. Harada y col proponen que los granulomas en la hepatitis C crónica pueden ser un predictor de respuesta favorable al tratamiento con IFN²¹.

Como en otras formas de hepatitis crónica la valoración histológica debe incluir el grado y estadio del proceso por su valor pronóstico y terapéutico. El grado viene determinado por el daño celular y la inflamación y puede variar desde necrosis hepatocitaria aislada y escaso componente inflamatorio portal (Fig. 4) a formas más graves con mayor infiltrado portal y periportal, afectación de la placa limitante y necrosis hepatocitaria más marcada (Figs. 5-7). El estadio de la hepatitis crónica lo determina el grado de fibrosis y la alteración de la arquitectura hepática. Se han utilizado

varios índices semicuantitativos para estudiar la evolutividad y actividad de la hepatitis crónica. El *knodell* mide el índice de actividad histológica basándose en cuatro parámetros (necrosis periportal con o sin necrosis en punteo, degeneración hepatocitaria intralobular y necrosis focal, inflamación portal y fibrosis)²⁴. Scheuer propone otro sistema en el que separa el grado de necroinflamación de la fibrosis²⁵. Posteriormente Ishak y col modifican el *knodell* e introducen un espectro más amplio y completo del grado de necroinflamación²⁶. Ikawa y col sugieren que estos dos últimos esquemas resultan más completos y reproducibles ya que el *knodell* no separa aspectos como el grado y el estadio, los tipos de necrosis hepatocitaria ni la fibrosis portoportal de la fibrosis porto-central²⁷. En 1996 el grupo *METAVIR* realiza un algoritmo para graduar la actividad en la hepatitis crónica C. Únicamente utilizan 2 variables, la necrosis en sacabocados y la necrosis lobulillar²⁸.

En general, la afectación hepatocitaria en la hepatitis crónica C en estadios precoces es leve con ligera inflamación linfocitaria en forma de agregados o folículos

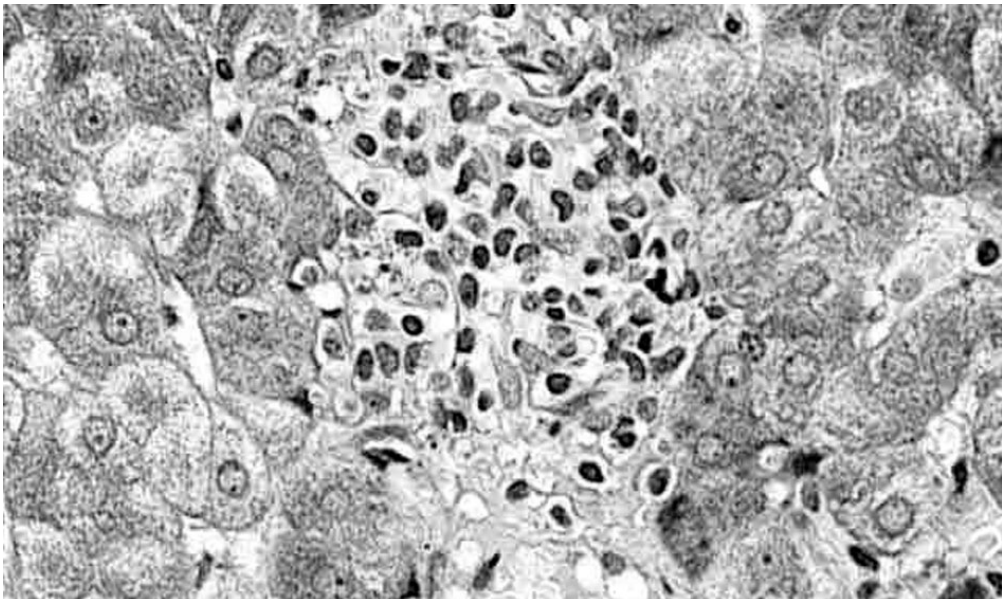


Figura 3. Imagen de granuloma intralobulillar (PAS).

linfoides, leve necrosis periportal, escasa apoptosis intraacinar y ligero infiltrado inflamatorio lobulillar¹⁸. Resulta difícil predecir la evolución natural de la hepatitis C. En cuanto a la histología se ha propuesto que el grado de actividad es un rasgo determinante en la evolución de la hepatitis C²⁹. La histología puede ser anormal incluso en pacientes asintomáticos y sin aumento de las transaminasas.

En los estadios finales de la enfermedad con cirrosis establecida resulta difícil identificar la etiología si bien en algunos casos de hepatitis C los folículos linfoides permanecen. El hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis C suele desarrollarse sobre un hígado cirrótico existiendo pocos casos sin cirrosis previa¹⁸. Se ha propuesto que la expresión de los hepatocitos de p21 (proteína inhibidora de

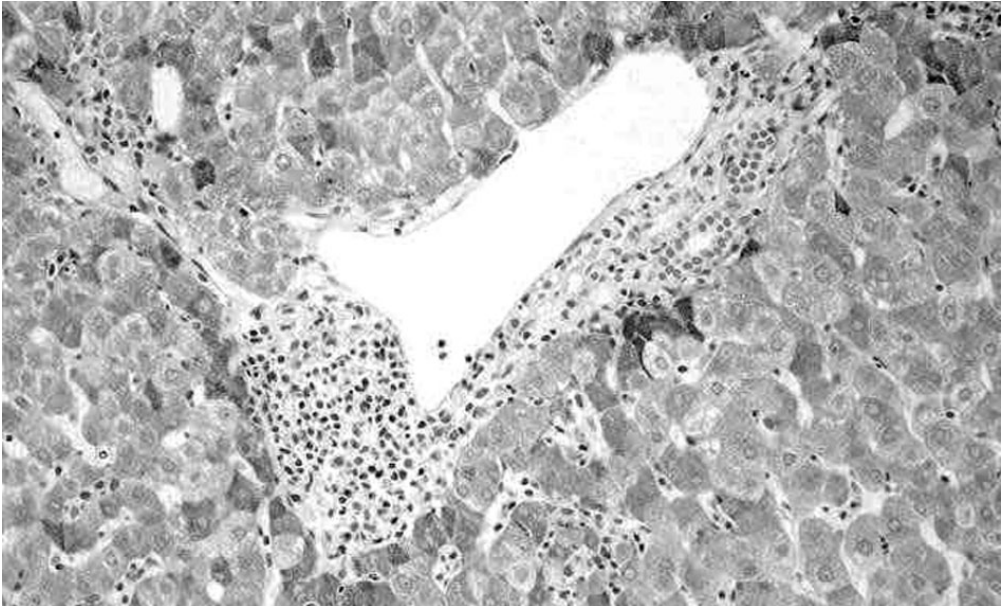


Figura 4. Afectación leve en la hepatitis crónica C (ligero infiltrado inflamatorio portal y escasa fibrosis) (HE).

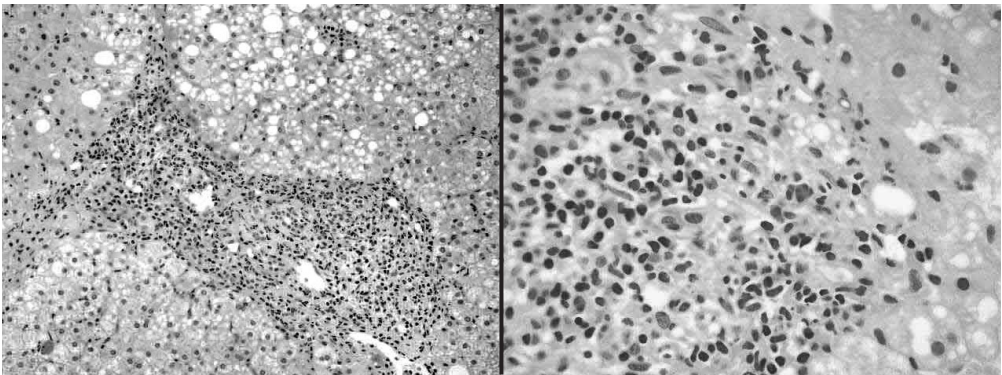


Figura 5 y 6. Afectación grave en la hepatitis crónica C (importante infiltración linfocítica en espacios porta con afectación de la placa limitante, necrosis hepatocitaria y esteatosis) (HE).

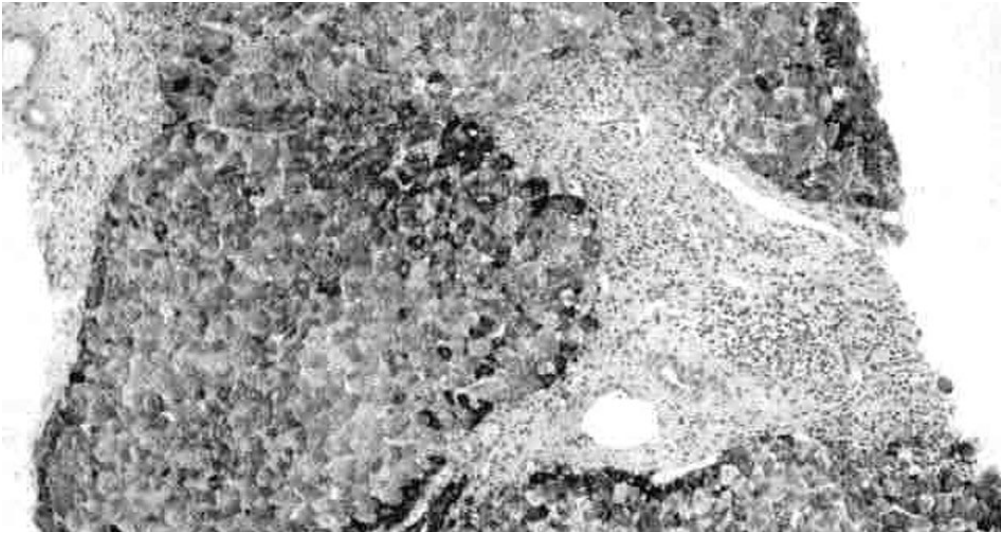


Figura 7. Imagen de lesión de larga evolución en la hepatitis crónica C (espacios porta ensanchados con infiltrado inflamatorio moderado a denso de linfocitos y tendencia al puenteo porto-portal) (Masson).

quinasas dependientes de ciclina) puede ser un predictor de desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis crónica C³⁰. La cantidad de hierro de la biopsia hepática en la hepatitis crónica C debe constar en el informe anatomopatológico ya que un exceso de hierro se ha relacionado con una peor respuesta al tratamiento con IFN³¹.

Debido a la poca carga viral presente en cada célula existe dificultad en la detección de proteínas virales mediante técnicas de inmunohistoquímica. También puede detectarse el RNA viral mediante PCR o técnicas de hibridación "in situ".

BIBLIOGRAFÍA

1. Hepatitis C virus. En: S. Sherlock & J. Dooley. Diseases of the liver and Biliary System. Blackwell Publishing. Oxford 2002: 309.
2. BERENQUER M, WRIGHT TL. Viral Hepatitis. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH Editores. Sleisenger & Fordtrans. Gastrointestinal and Liver diseases. Saunders. Philadelphia 2002: 1309.
3. CACOUB P, RENOU C, ROSENTHAL E, COHEN P, LOURY I, LOUSTAUD-RATTI V et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 47-56.
4. MAYO MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci* 2003; 325: 135-148.
5. ZIGNEGO AL, BRECHOT C. Extrahepatic manifestation of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol* 1999; 31: 369-376.
6. DAMACCO F, SANSONNO D, PICCOLI C, RACANELLI V, D'AMORE FP, LAULETTA G. The lymphoid system in hepatitis C virus infection: autoimmunity, mixed cryoglobulinemia, and overt B-cell malignancy. *Semin Liv Dis* 2000; 20: 143-157.
7. ZAULLI D, CASSANI F, BIANCHI FB. Auto-antibodies in hepatitis C. *Biomed & Pharmacother* 1999; 53: 234-241.
8. LENZI M, FRISONI M, MANTOVANI V, RICCI P, MURATORI L, FRANCESCONI R et al. Haplotype HLA-B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related cryoglobulinemia. *Blood* 1998; 91: 2062.
9. LUNEL F, CACOUB P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1999; 31 (Supl 1): 210-216.
10. LAMPRECHT P, LERIN-LOZANO C, MERZ H, DENNIN RH, GAUSE A, VOSWINKEL J et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1230-1233.

11. ARZOO K, SADEGHI S, LIEBMAN HA. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 922-924.
12. SANSONNO D, DE RE V, LAULETTA G, TUCCI FA, BOIOCCHI M, DAMMACCO F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood* 2003; 101: 3818-3826.
13. AGNELLO V, DE ROSA FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol* 2004; 40: 341-352.
14. BANDI L. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. Extrahepatic complications often are silent and thus overlooked. *Postgrad Med* 2003; 113: 73-76.
15. PAWLOTSKY JM, YAHIA MB, ANDREC, VOISIN MC, INTRATOR L, ROUDOT-THOROVAL F et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19: 841-948.
16. MOCCIA F, TOGNONI E, BOCCACCIO P. Autoimmune haemolytic anaemia in chronic hepatitis C virus infection: an unusual extrahepatic autoimmune manifestation. *Ann Ital Med Int* 2001; 16: 203-204.
17. RAJAN S, LIEBMAN HA. Treatment of hepatitis C related thrombocytopenia with interferon alpha. *Am J Hematol* 2001. 68: 202-209.
18. DHILLON AP, DUSHEIKO GM. Pathology of hepatitis C virus infection. *Histopathology* 1995; 26: 297-309.
19. LEFLOWITCCH JH, SCHIFF ER, DAVIS GL, PERRILLO RP, LINDSAY K, BODENHEIMERHC JR et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 104: 595-603.
20. GALLE MB, DEFRANCO RM, KERJASCHKI D, ROMANELLI RG, MONALTO P, GENTILINI P et al. Ordered array of dendritic cells and CD8+ lymphocytes in portal infiltrates in chronic hepatitis C. *Histopathology*. 2001; 39: 373-381.
21. HARADA K, MINATO H, HIRAMATSU K, NAKANUMA Y. Epithelioid cell granulomas in chronic hepatitis C: immunohistochemical character and histological marker of favourable response to interferon- α therapy. *Histopathology* 1998; 333: 216-221.
22. RUBBIA-BRANDT L, LEANDRO G, SPAHR L, GISTRA E, QUADRI R, MALE PJ et al. Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3. *Histopathology* 2001; 39: 119-124.
23. GOLDIN RD, LEVINE TS, FOSTER GR, THOMAS HC. Granulomas and hepatitis C. *Histopathology* 1996; 28: 265-267.
24. KNODELL RG, ISHAK KG, BLACK WC, CHEN TS, CRAIG R, KAPLOWITZ N et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
25. ISHAK K, BAPTISTA A, BIANCHI L, CALLEA F, DE GROOTE, GUDAT F et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-699.
26. SCHEUER PJ. Clasification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-374.
27. IKAWA H, HAYASHI Y, NINOMIYA T, YANO Y, NAKAJI M, NAGANO H et al. Various scoring systems evaluating histologic features of chronic hepatitis C treated with interferon. *Human Pathol* 2001; 32: 910-917.
28. BEDOSSA P, POYNARD T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289-293.
29. FONTAINE H, NALPAS B, POULET B, CARNOT F. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Human Pathol* 2001; 32: 904-909.
30. WAGAYAMA H, SHIRAKI K, SUGIMOTO K, ITO T, FUJIKAWA K, YAMANAKA T et al. High expression of p21 is correlated with human hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver diseases. *Hum Pathol* 2002; 33: 429-434.
31. FONTANA RJ, ISRAEL J, LE CLAIR P, BANNER BF, TORTORELLI K, GRACE N et al. Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis C: results of multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2000; 31: 730-736.