

La Evolución de las Lesiones en la Hepatitis Viral en Pacientes Tratados con Corticoides

DRES: SAEED MEKBEL, GUIDO MIRANDA
GUIDO JIMÉNEZ Y FERNÁN LARA*

El presente trabajo posee el carácter de informe preliminar y tiene dos objetivos: establecer el patrón evolutivo histológico de la hepatitis viral y buscar diferencias entre pacientes tratados y no tratados con esteroides. El primero lo consideramos de fundamental importancia, dada la preponderancia, de la cirrosis postnecrótica en nuestro país y la relación patogenética que se ha postulado entre ésta y la hepatitis viral. El segundo objetivo persigue una mayor precisión en el uso de los esteroides en la hepatitis y en ese aspecto complementa otro trabajo de índole clínica y de laboratorio, realizado con el mismo material (1).

MATERIAL Y METODOS:

Se incluyeron 36 pacientes con diagnóstico clínico de hepatitis viral, confirmada con biopsia, y que tenían por lo menos una segunda biopsia de control. Se excluyeron los pacientes con una sola biopsia hepática y aquellos que no tenían un cuadro histológico típico. Veintisiete pacientes habían recibido tratamiento con betametasona a la dosis inicial 2 mg. diarios que fue rebajada gradualmente hasta suspenderse en un período de 40 días. Nueve pacientes tratados con la terapéutica clásica de reposo y dieta, fueron usados como controles. Las edades oscilaron entre 20 y 52 años. Veintisiete pacientes pertenecían al sexo masculino y nueve al sexo femenino.

Las biopsias de hígado se practicaron con aguja Vim-Silverman. Los cortes fueron fijados en formalina y teñidos con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson y Laidlaw para retículo.

El criterio para el diagnóstico microscópico de hepatitis viral se adhirió a los caracteres clásicos descritos por diferentes autores (2-7).

Los períodos de observación de los pacientes varían entre 4 y 16 meses y el número total de biopsias fue de 89.

En el período en que se tomó la primera biopsia se practicaron pruebas de funcionamiento hepático y al tiempo de las biopsias subsiguientes se dosificó bilirrubina, transaminasa glutámica-pirúvica y fosfatasa alcalina en la mayoría de los pacientes.

* Servicios de Anatomía Patológica y Medicina Hospital Central del Seguro Social, San José.

Los intervalos entre las biopsias variaron entre 1 y 3 meses y éstas se practicaron de rutina sin tomar en cuenta la evolución clínica. Esta última y su correlación con las pruebas de Laboratorio, son objeto de otra comunicación (1).

Los caracteres histológicos que se analizaron y anotaron en cada caso fueron: infiltración de células inflamatorias, presencia de globos hialinos, fenómenos degenerativos hepatocelulares, (picnosis nuclear, precipitación del citoplasma, fenómenos regenerativos, estasis biliar, fibrosis, colapso, nodulación y esteatosis. Cada uno de estos cambios fue catalogado con +, ++ o +++, según que fuera leve, moderado o severo.

RESULTADOS:

La intensidad de los cambios en la biopsia inicial en los pacientes tratados y no tratados con esteroides, puede verse en la tabla 1. Nótese que había globos hialinos presentes en 31 de los 36 casos. En 4 de los 5 casos en que estaban ausentes, la enfermedad tenía más de 15 días de evolución. En tres casos había fibrosis focal, y en 5, pequeñas áreas de colapso, todas dentro del grupo de pacientes tratados con corticoesteroides.

TABLA 1

CARACTERES MICROSCOPICOS EN LA PRIMERA BIOPSIA

	ESTEROIDES				NO ESTEROIDES			
	0	+	++	+++	0	+	++	+++
Inflamación	0	7	18	2	0	4	3	2
Globos hialinos	3	17	6	1	2	6	1	0
Degeneración	0	9	18	0	0	6	3	0
Regeneración	6	18	3	0	3	6	0	0
Estasis biliar	2	20	5	0	1	5	2	1
Fibrosis	24	3	0	0	9	0	0	0
Colapso	22	5	0	0	9	0	0	0
Nódulos	27	0	0	0	9	0	0	0

En general, el daño hepatocelular correlaciona con los niveles de bilirrubina en sangre. De 15 casos con degeneración leve, la bilirrubina estaba por debajo de 6 mg% en 14; 12 de los 18 casos con degeneración moderada, tenían bilirrubinemia superior a 6 mg%. (Tabla 2).

TABLA 2

RELACION ENTRE BILIRRUBINEMIA Y LESION HEPATOCELULAR

	MENOS DE 6 mmgs.	MAS DE 6 mmgs.
Lesión hepatocelular ⁺	14	1
Lesión hepatocelular ⁺⁺	6	12

El resumen de los cambios en las biopsias de control, puede verse en la tabla 3. En los casos no tratados con esteroides, puede verse que sólo hay colapso en uno (J. A. S. O.), que no lo tenía en la biopsia original, mientras que había inflamación portal en cinco y asociada a fibrosis focal, en 3 casos. En todas las pruebas de funcionamiento se habían normalizado.

TABLA 3

HALLAZGOS DE LA ULTIMA BIOPSIA DE CONTROL

	ESTEROIDES	NO ESTEROIDES
Sin lesiones	4	0
Inflamación portal	13	5
Inflamación portal y fibrosis focal	7	3
Colapso y fibrosis	1	1
Cirrosis septal	1	0
Esteatosis sola	1	0

En el grupo de los pacientes tratados con esteroides, sólo uno de los pacientes (B. Ch. Ch.), que inicialmente mostró fibrosis y colapso, evolucionó hacia cirrosis hepática, que se ha mantenido en dos biopsias posteriores, en un período de 15 meses, con persistencia de actividad inflamatoria y pruebas funcionales alteradas.

En otro caso (R. S. S.), el cual mostró una hepatitis de forma usual en la primera biopsia, mostró empeoramiento de las lesiones, con extensas áreas de colapso y fibrosis en dos biopsias sucesivas, 1 y 5 meses después, con ligera mejoría en una cuarta biopsia tomada 6 meses después de la primera, siempre con transaminasa pirúvica superior a 160 unidades/ml. Es interesante anotar que en este caso ha habido globos hialinos en todas las biopsias y que la bilirrubina total ha descendido lentamente de 8.40 m., en el momento de la primera biopsia, a 1.4 m. al tiempo de la cuarta.

En este grupo de casos, había en las biopsias de control, 13 casos con inflamación portal sola, y 7 casos en los que había, además, fibrosis focal. En todos ellos el cuadro clínico y de laboratorio era normal.

Es de interés hacer notar que en ninguno de los casos habían esteatosis inicialmente y que en 8 apareció en biopsias posteriores, siendo leve en 7 casos y moderada en 1. En uno de ellos la grasa desapareció en un tercer espécimen examinado. Es posible que esta lesión esté relacionada con la dieta (8).

COMENTARIO:

Puede verse que de los 36 casos de hepatitis estudiados en esta serie, únicamente en tres había evidencia de actividad del proceso o de lesiones irreversibles, 5, 7 y 15 meses después de iniciado el cuadro. Uno de ellos evolucionó hacia la cirrosis hepática con formación de nódulos finos correspondiendo al tipo llamado por Gall, cirrosis post-hepatítica (9) y septal por Popper (4).

La prolongación del cuadro de la hepatitis viral con o sin exacerbaciones agudas es un hecho aceptado (10-15), en el cual muchos autores creen responsable un fenómeno de auto-inmunidad (16-21), por desnaturalización de proteínas hepáticas y producción de autoanticuerpos antihígado, ya que no se ha podido dilucidar la posibilidad de que el virus se fije al tejido hepático durante todo ese tiempo. En cuanto a la relación de la hepatitis infecciosa con la cirrosis postnecrótica, aunque aceptada como posible por la gran mayoría de los autores, es muy discutida en cuanto a su importancia. De un lado hay evidencia prospectiva en contra de cirrosis postnecrótica como meta evolutiva frecuente de la hepatitis y aún series grandes de pacientes en los que no se presenta cirrosis (22). Por otro lado, hay evidencia retrospectiva de un alto porcentaje de antecedente de hepatitis en pacientes con cirrosis postnecrótica, frecuencia que varía entre 24 y 59 por ciento para adultos (23-32) y hasta 81 por ciento en niños (34).

Un hecho importante es que en nuestro país y en la mayoría de los países subdesarrollados, la cirrosis postnecrótica es el tipo predominante, en contraste con los Estados Unidos y Europa, en donde predomina el llamado tipo nutricional (35, 36). Las razones ciertas para esta discrepancia no las conocemos, pero se ha sugerido que la desnutrición puede ser la responsable de un mayor número de casos de cirrosis como secuela de hepatitis viral en los países subdesarrollados (32). Es también evidente el hecho de que en Costa Rica el alcoholismo consuetudinario no es frecuente, en contraste con los países más desarrollados, en los cuales la ingestión abundante y prolongada de alcohol juega papel importante en la producción de cirrosis hepática de tipo nutricional. La importancia de cada uno de los factores hepatitis, alcohol y desnutrición y su interrelación en la patogenia de los diferentes tipos de cirrosis no puede aclararse exclusivamente sobre bases epidemiológicas, ni en un cuidadoso control clínico y patológico prolongado de los pacientes, ni con el aporte experimental. El descifrar la compleja patogenia de la cirrosis requiere del aporte coordinado de los tres campos de investigación.

No pudieron establecerse diferencias importantes en la evolución de las lesiones entre los grupos tratados con esteroides y los tratados con la terapia clásica de reposo y dieta, concordando con la observación clínica (1) y los datos encontrados por otros autores (37). Estos resultados favorecen aún más la idea de que los esteroides sólo deben usarse en el tratamiento de las hepatitis graves (37) y en aquellas de curso prolongado (38).

RESUMEN

Se presentan 36 casos de hepatitis viral seguidos con biopsias hepáticas, 27 tratados con esteroides y 9 controles tratados con la dieta clásica de reposo y dieta. No se encontraron diferencias evolutivas ni estructurales entre los dos grupos. En dos casos persistía el proceso en actividad 5 y 7 meses después de iniciado el cuadro clínico, respectivamente. Un tercer paciente desarrolló cirrosis hepática. Se discuten las relaciones entre hepatitis viral y cirrosis hepática.

SUMMARY

Thirty-six cases of viral hepatitis with serial liver biopsies are presented. Twenty-seven were treated with steroids and nine were used as controls. No differences in evolution or structure could be found between the two groups. In three cases there was persistent inflammatory activity as long as 15 months after the beginning, one of them having developed cirrhosis of the liver. Pathogenetic relations between viral hepatitis and cirrhosis are discussed.

REFERENCIAS

- 1.—JIMÉNEZ, G., LARA, F. MIRANDA, G. AND MEKBEL, S.:
Estudio comparativo de hepatitis viral tratada con corticoides. *Acta Méd. Costarricense*, este número.
- 2.—SMETANA, H. F.:
The Histologic diagnosis of viral hepatitis by needle biopsy. *Gastroenterology* 26:612, 1954.
- 3.—BAGGENSTOSS, A. H.:
Pathological Anatomy of viral hepatitis *J. A. M. A.* 165:1099, 1957.
- 4.—POPPER, H. AND F. SCHAFFNER.:
Liver: Structure and function. McGraw-Hill, New York, 1957.
- 5.—SHERLOCK, S.:
Needle biopsy of the liver: A review. *J. Clin. Path.* 15:291, 1962.
- 6.—RUBIN, E.:
Interpretation of the liver biopsy. Diagnostic criteria. *Gastroenterology* 45:400, 1963.
- 7.—THALER, H., BENDA, L. AND RISSEL, E.:
Histologic changes in viral hepatitis. Studies by liver biopsy. *Gastroenterology* 33:209, 1957.
- 8.—COLWELL, A. R., JR.:
Occurrence of accumulation of fat in the liver and its relation to excess weight in patients convalescing from viral hepatitis. *Ann. Int. Med* 4:1963, 1954.
- 9.—GALL, E. A.:
Posthepatic, postnecrotic and nutritional cirrhosis. A pathologic analysis. *Am. J. Path.* 36:241, 1960.
- 10.—ALBOT, G. AND LEBLANC, J.:
La prolongation des hépatites virales ictérogenes et ses variétés histo-biologiques. *Sem. Hôp. Paris* 38:540, 1962.

- 11.—CULLINAN, E. R., KING, R. C. AND RIVERS, J. S.:
The prognosis of infective hepatitis. A preliminary account of a long term follow-up.
Brit. M. J. 1:1315, 1958.
- 12.—CHALMERS, T. C.:
Viral hepatitis and its sequelae. *Am. J. Dig. Dis.* 6:189, 1961.
- 13.—KLATSKIN, G.:
Subacute post-hepatic necrosis and post-necrotic cirrhosis due to anicteric viral hepatitis. *Am. J. Med.* 25:338, 1958.
- 14.—TISDALE, W. A.:
Subacute hepatitis. *New England. J. Med.* 268:85, 1963.
- 15.—HAVENS, W. P.:
Viral hepatitis. Clinical patterns and diagnosis *Am. J. Med.* 32:665, 1962.
- 16.—JOSKE, R. A. AND W. E. KING.:
The "LE-cell" phenomenon in active chronic hepatitis. *Lancet* 2:477, 1955.
- 17.—MACKAY, I. R., L. I. TAFT AND D. C. COWLING.:
Lupoid hepatitis *Lancet* 2:1323, 1956.
- 18.—MACKAY, I. R., L. I. TAFT AND D. C. COWLING.:
Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic erythematosus. *Lancet* 1:65, 1959.
- 19.—TAFT, L. I.:
Autoclasia: A perpetuating mechanism in hepatitis. *Gastroenterology* 38:563, 1960.
- 20.—MACKAY, I. R.:
The problem of persisting destructive disease of the liver. *Gastroenterology* 40:617, 1961.
- 21.—PAGE, A. R. AND GOOD R. A.:
Plasma-cell hepatitis. *Lab. Invest.* 11:351, 1962.
- 22.—NEFZGER, M. D. AND CHALMERS, T. C.:
The treatment of acute infections hepatitis. Ten-year follow-up of the effects of diet and rest. *Am. J. Med.* 35:299, 1963.
- 23.—BAGGENSTOSS, A. H. AND STAUFFER, M. H.:
Posthepatic and alcoholic cirrhosis: Clinicopathologic study of 43 cases of each. *Gastroenterology* 22:157, 1962.
- 24.—RATNOFF, O. D. AND PATEK, A. J.:
Post-necrotic cirrhosis of the liver: A study of forty-five cases. *J. Chron. Dis.* 1:266, 1955.
- 25.—MIRANDA, M.:
Contribución al estudio de la hepatitis infecciosa y de la cirrosis hepática. *Rev. Biol. Trop.* 4:187, 1956.
- 26.—RUGGIERI, B. A., BAGGENSTOSS, A. H. AND LOGAN, G. B.:
Juvenile cirrhosis: A clinicopathologic study of twenty-seven cases *A. M. A. J. Dis Child.* 94:64, 1957.
- 27.—RATNOFF, D. D.:
Posthepatic cirrhosis. *J. A. M. A.* 165:1096, 1957.

- 28.—MAC DONALD, R. A. AND M ALLORY G. K.:
The natural history of postnecrotic cirrhosis: a study of 221 autopsy cases. *Am. J. Med.* 24:334, 1958.
- 29.—DA SILVA, L. C., M. R. MONTENEGRO, A., DE GODOY AND J. F. PONTES:
An evaluation of the problem of hepatic cirrhosis as seen in Sao Paulo, Brazil.
III Post-necrotic cirrhosis; clinical aspects. *Gastroenterology* 34:1121, 1958.
- 30.—BAGGENSTOSS, A. H.:
The influence of sex on the pathologic aspects of cirrhosis of the liver. *Postgrad. Med.* 26:319, 1959.
- 31.—WEISSBEIN, A. S. AND N. M. SCOTT, JR.:
Post-necrotic cirrhosis without antecedent acute liver disease, *Arch. Int. Med.* 106:71, 1960.
- 32.—DAVIDSON, C. S.:
Some contributions of Geographic study to understanding the pathogenesis of cirrhosis
En: Popper, H. y Schaffner, E. *Progress in Liver Disease*, Vol. I, Grune & Stratton, New York, 1961.
- 33.—DE PAULA E SILVA, G. S.:
Relaciones eventuales entre la hepatitis infecciosa y la cirrosis hepática. *Rev. Med. Chile* 89:747, 1961.
- 3.—CRAIG, J. M., GELLIS, S. S. AND HSIA, D. Y. Y.:
Cirrhosis of the liver in infants and children *A. M. A. J. Dis. Child.* 90:299, 1955.
- 35.—MIRANDA, G.:
Algunas características anatomoclínicas de la cirrosis hepática en Costa Rica. *Acta Méd. Costarricense*, 1:219, 1958.
- 36.—PÉREZ TAMAYO, R., GRACIA MEDRANO, P. AND SÁLÁS CORDERO, J.:
Cirrosis hepática. Revisión de 227 casos de autopsia. *Pren. Med. Mexi.* 24:136, 1959.
- 37.—VORHAUS, L. J. AND R. M. KARK,:
Management of the patient with acute (virus) hepatitis. *M. Clin. North America*, 40:1451, 1956.
- 38.—KERN, F. VINNIK, I. E., STRUTHERS, J. E. AND HILL, R. B.:
The treatment of chronic hepatitis with adrenal cortical hormones. *Am. J. Med.* 35:310, 1963.

Fig. 1.—Paciente R. S. S. Biopsia tomada 12 días después del comienzo del cuadro clínico, mostrando caracteres histológicos típicos de hepatitis aguda. H.E 100x.

Fig. 2.—R. S. S. Tercera biopsia tomada seis meses después del inicio, en la que se observan grandes áreas de destrucción del parenquima hepático, con colapso del retículo. Tricrómico 25x.

Fig. 3.—R. S. S. Cuarta biopsia obtenida un mes después de la anterior, mostrando reducción de las áreas de colapso. Tricrómico 25x.

Fig. 4.—B. Ch. Ch. Biopsia tomada un año después del inicio del cuadro, mostrando arquitectura nodular característica de cirrosis post-hepatítica. Tricrómico 25x.

