

Hepatitis Viral B

*Alfredo Martén O. ***

*Ignacio Salom E. ****

*Gabriel Macaya T. *****

*Jorge Vargas M. ******

1. Enfoque clínico-histológico de las formas agudas y crónicas*

RESUMEN:

Se hace un resumen histórico de la enfermedad, que incluye observaciones clínicas, histológicas e inmunológicas. Con el nivel actual de conocimiento que ofrecen estos parámetros, se propone un enfoque ubica las diferentes respuestas del huésped humano a su contacto con el virus B. La hepatitis crónica con sus diferentes variantes, se considera como una de esas respuestas iniciales, además de la hepatitis aguda y de los casos en que no hay respuesta alguna por parte del huésped, al menos aparentemente. Especial interés se le ha dado a las imágenes de microscopía de luz, presencia o ausencia de partículas virales en el tejido hepático, presencia o ausencia de partículas Dane en sangre periférica y a la potencial oncogenicidad del virus B.

1. INTRODUCCION:

La hepatitis, una de las primeras enfermedades del hígado observadas por el hombre, es sin lugar a dudas, a la que mayor esfuerzo le dedican investigadores y clínicos en la ac-

tualidad. Sabemos que existen descripciones compatibles con el cuadro clínico desde la época babilónica y también en los escritos de Hipócrates del siglo V a. C. (31), aunque no es sino hasta el año 751 en que se vuelve a hablar de dicha enfermedad, en una carta del Papa Zacarías. Luego se encuentran nuevas referencias durante períodos de guerra (15), particularmente la Guerra Franco-Prusa (1618-1648), la Guerra Civil de los Estados Unidos (1776), y la Primera Guerra Mundial (28). Pero es hasta la Segunda Guerra Mundial en que se describen dos grupos bien diferenciados desde el punto de vista clínico y epidemiológico: Hepatitis A y Hepatitis B. (7, 16, 30). Posteriormente Blumberg en 1962, describe el antígeno que en 1968 se acepta como el marcador inmunológico específico de la Hepatitis B (5), hoy día conocido, gracias al aporte de otros estudios (3, 8), como HBsAg (Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B).

Recientemente también se ha encontrado un antígeno específico de la Hepatitis A (HAAg) (13) y existe fuerte evidencia de que haya un tercer grupo de hepatitis aún no bien delimitado, que se denomina Hepatitis No. A, No. B. (6, 17).

Otros estudios (14, 18, 25), muestran la existencia de al menos dos tipos de Hepatitis No. A, No. B con períodos de incubación marcadamente diferentes: uno de menos de 2 semanas y otro con períodos de incubación mayores (promedio de 7 a 10 semanas con ámbito de 2 a 22 semanas), (18). Además de lo apuntado, puede presentarse una

*Primera de una serie de tres partes.

**Asistente de Gastroenterología y Docente ad-honorem, Sección y Cátedra de Medicina, U.C.R., Hospital México, C.C.S.S.

***Residente Sección de Medicina, Hospital México, C.C.S.S.

****C.I.B.C.M. (Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular), U.C.R.

*****Asistente Anatomía Patológica y Profesor Interino Licenciado U.C.R., Hospital México, C.C.S.S.

forma crónica, cuyas manifestaciones clínicas, evolución, criterios diagnósticos y tratamiento se han ido aclarando lentamente.

La Hepatitis A no se ha podido demostrar claramente como productora de Hepatitis crónica (1, 31) y algunas Hepatitis No. A, No. B parecieran sugerir similitud de evolución con la Hepatitis crónica por virus B, al menos en un 10 por ciento de los casos. (1).

Otras posibilidades etiológicas para la hepatitis crónica, además del virus B, son menos probables, aunque histológica e inmunológicamente (de forma independiente), pueden presentarse cuadros similares a los de una Hepatitis crónica. Tal el caso de las hepatitis criptogénicas (22), las hepatitis lupoides ("por inmunidad alterada"), la enfermedad de Wilson y algunos casos de Hepatitis por etanol o por drogas (28).

Esto ha dejado a la Hepatitis B como la fuente etiológica estadísticamente fundamental de la Hepatitis crónica. (1, 28, 31).

El descubrimiento de otros antígenos asociados al virus B y la determinación de sus respectivos anticuerpos en suero y hepatócitos de los individuos estudiados, ha venido a enriquecer el estudio de la enfermedad y de su evolución.

II ENFOQUE ACTUAL:

2.I. HEPATITIS B AGUDA:

El período de incubación para el virus B varía entre 50 y 160 días después de contraída la infección por vía parenteral, por sangre o sus productos, o por otros líquidos corporales, (24,28). Clínicamente se manifiesta con los pródromos, síntomas y signos de la Hepatitis A: generalmente con ictericia, hepatomegalia dolorosa y esplenomegalia en más de un 20 por ciento de los enfermos. Sin embargo puede ser más severa y estar asociada a un síndrome similar al de la enfermedad del suero con severas artralgias (28).

Desde el punto de vista histológico, al igual que en la Hepatitis A, hay inflamación aguda de todo el hígado, con necrosis hepatocelular de predominio centrolobulillar. La infiltración celular predomina en las zonas portales. Los sinusoides tienen hiperplasia del revestimiento endotelial, polimorfonucleares y eosinófilos. Balonamiento de los hepatocitos, plemorfismo, hialinización, células gigantes multinucleadas, mitosis, coles-

tasis centrolobulillar, necrosis focal y proliferación de conductillos biliares. El sostén reticular queda indemne (28).

Recientemente se ha tratado de correlacionar con bastante éxito, la imagen histológica y los hechos bioquímicos e inmunológicos concomitantes. Bianchini, 1977, resume en buena medida lo que podría aceptarse con relación al cuadro agudo (4). (Cuadro 1).

Cuadro 1 HEPATITIS VIRAL B Variantes agudas de la Hepatitis viral B, según Bianchi, 1977

1. Aguda clásica con necrosis focal
2. Predominio colostático
3. Recidivante
4. Fulminante con necrosis masiva
5. Subaguda con necrosis en puentes.
 - A. Sin necrosis en sacabocado ni HBsAg
 - B. Con necrosis en sacabocado y HBsAg y HBcAg.
6. Aguda con necrosis focal y necrosis en sacabocado.

Las cuatro primeras variantes mostradas en el Cuadro 1, tienen similitud histológica, aunque en la segunda hay marcada colestasis intralobulillar y corresponde a una evolución más prolongada. La fulminante se presenta como una necrosis masiva en un ámbito de incidencia del 0.2 al 0.4 por ciento. La recidivante (1.5 a 18 por ciento) se define más bien por el curso clínico. Lo que todas tienen en común es la ausencia aparente de componentes virales intracelulares, debido a una adecuada eliminación de tales componentes a través del mecanismo de necrosis. (Tipo Eliminación de Bianchi). Sin embargo en la Hepatitis B, el HBsAg ha sido encontrado en la superficie de los hepatócitos en la fase inicial de la etapa clínica (2). Además la positividad del HBsAg en suero, se encuentra desde la etapa prodrómica y hasta dos semanas después del onset clínico, y también el HBcAg se ha demostrado en el período pre-clínico. (26).

La Hepatitis subaguda con necrosis en puentes puede presentarse como:

- a. Sin necrosis en sacabocado y sin presencia mantenida de partículas virales intracelulares por buena eliminación (Tipo Eliminación).

b. Presencia de HBsAg y HBcAg en grumos con necrosis en sacabocado y curso clínico tórpido o agresivo con tendencia a la cronicidad.

La forma aguda con necrosis focal y en sacabocado, presenta HBsAg y HBcAg en grumos con clínica claramente tendiente a la cronicidad.

2.2 HEPATITIS CRONICA:

La Hepatitis crónica definida inicialmente en forma precisa por los patólogos europeos (9), se subdivide ahora desde el punto de vista histológico en Persistente y Activa (11) y se prefiere tomar un período de 6 meses desde el brote inicial, para hacer el diagnóstico. (28).

La Activa tiene como características histológicas fundamentales: infiltrado inflamatorio crónico muy severo en la periferia del lobulillo, que se extiende desde las zonas portales hacia el parénquima formando septos; necrosis en sacabocado y ruptura de la placa limitante del lobulillo. La reacción celular incluye linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y a veces eosinófilos y polimorfonucleares.

La Persistente tiene como características: infiltrado inflamatorio crónico menor que en el caso anterior y de predominio portal, mínimo necrosis focal y escasa fibrosis, e indemnidad de la placa limitante del lobulillo. (31).

Aunque la evidencia es reciente, y no totalmente aceptada, también se ha encontrado relación entre la clínica, la histología y el perfil inmunológico de las formas crónicas, como dijimos antes. Bianchi, 1977, da un enfoque bastante actualizado. Sin embargo, creemos que su enfoque debe modificarse. Por ello más adelante justificaremos el que se propone en el presente trabajo.

2.2.1. Enfoque según Bianchi:

Muestra tres grupos (4): a) Hepatitis crónica persistente, b) Hepatitis crónica activa y c) Portadores, según los siguientes criterios. (Cuadro 2):

- Presencia o ausencia del antígeno de superficie (HBsAg), o del antígeno de "core" HBcAg, en el tejido y
- Presencia o ausencia de partículas Dane en sangre.

Además se considera a la Hepatitis crónica, como una de las posibilidades evolutivas de la Hepatitis viral B aguda, al igual que la mayoría de los autores.

Cuadro 2 HEPATITIS CRONICA Clasificación de las diferentes formas de hepatopatía crónica, según Bianchi, 1977.

1. HEPATITIS CRONICA PERSISTENTE:

- Predominio de HBcAg.
- Predominio de HBsAg.
- HBsAg y HBcAg en grumos.

2. HEPATITIS CRONICA ACTIVA:

- HBsAg en grumos y poco o nada HBcAg, sin partículas Dane en sangre.
- HBsAg en grumos y mucho HBcAg, con partículas Dane en sangre.

3. PORTADORES:

- Predominio de HBcAg, infeccioso.
- Predominio de HBsAg, poco o nada infeccioso.

2.2.2. Enfoque Propuesto:

La hepatopatía por virus B debe considerarse como una enfermedad potencialmente oncogénica, que puede presentarse en forma aguda en algunos casos, o comenzar como Hepatitis "crónica" desde el inicio. El cuadro 3 muestra las tres posibilidades de evolución existentes, al ponerse en contacto el virus B con el organismo de un individuo: A) que no suceda nada, B) que se produzca el cuadro de Hepatitis aguda (Cuadro 4) (con marcada tendencia a la recuperación total y la escasa posibilidad de muerte como necrosis masiva o fulminante), y finalmente: C) que produzca una hepatitis crónica.

Se seguirá empleando el término "crónico" ya que es el que actualmente se utiliza, aunque resulte incongruente usarlo para referirse a la etapa inicial de un proceso. Por la misma discrepancia con relación de los conceptos de tiempo, se prefiere no utilizar el término "hepatitis subaguda", y en su lugar se utiliza el de "necrosis en puentes sin necrosis en sacabocado", no ocasionando así dificultad al

clasificarla como una de las cuatro variantes histológicas de la hepatitis aguda. (Cuadro 4).

Los hallazgos histológicos del cuadro agudo con necrosis focal, representan la imagen clásica, que clínicamente también puede presentarse en más de un brote, o sea en forma recidivante. Existen además los cuadros colostáticos y fulminantes, bien delimitados ambos desde los puntos de vista clínico e histológico. Estas cuatro variantes del cuadro agudo tienen en común el presentarse siempre como formas ictericas y no presentar necrosis en sacabocado. (Fig. 1).

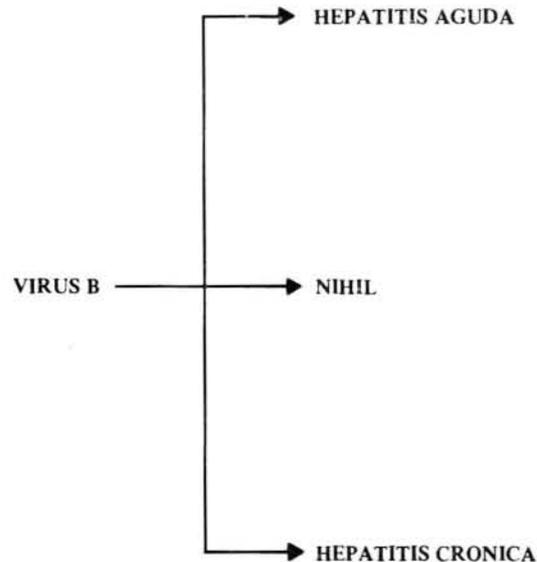
En el Cuadro 5 se esquematiza la evolución de las tres variantes crónicas (a) portadores, b) necrosis en puentes, c) necrosis focal), que exceptuando los casos de los portadores y los persistentes con predominio de HBsAg, evolucionan naturalmente hacia el carcinoma. (10, 12, 19, 20, 21, 27, 29). También se hacen ver los hechos comunes

de necrosis en sacabocado como respuesta histológica inicial al contacto con el virus B, y la posibilidad de presentación anictérica en ese mismo momento, que puede ser tan alta como hasta de un 50 por ciento. (1).

Los casos de necrosis en puentes y necrosis focal, tienen la característica de presentar siempre histología alterada: aparentemente en forma menos agresiva en los casos de los persistentes, y mucho más agresiva en los pacientes con hepatitis crónica activa (Fig. 2). A partir de este punto las manifestaciones inmunológicas y el conocimiento de la biología celular y molecular del virus, reflejan mejor el curso y la agresividad de la enfermedad (26, 24). Finalmente, los portadores son aquellos individuos que tienen manifestaciones antigénicas mantenidas, a pesar de que hasta el presente no se les haya demostrado alteraciones histológicas hepáticas concomitantes.

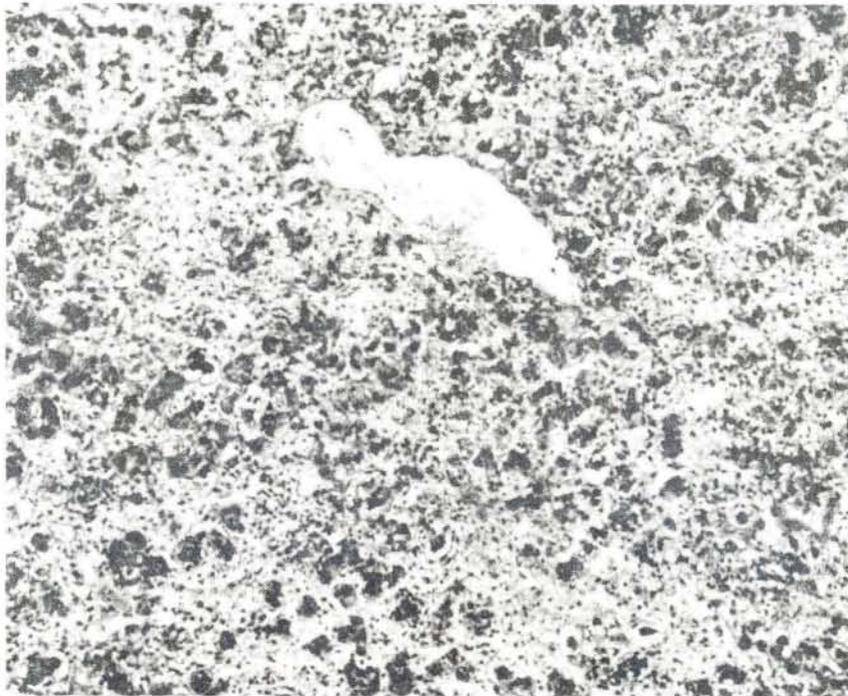
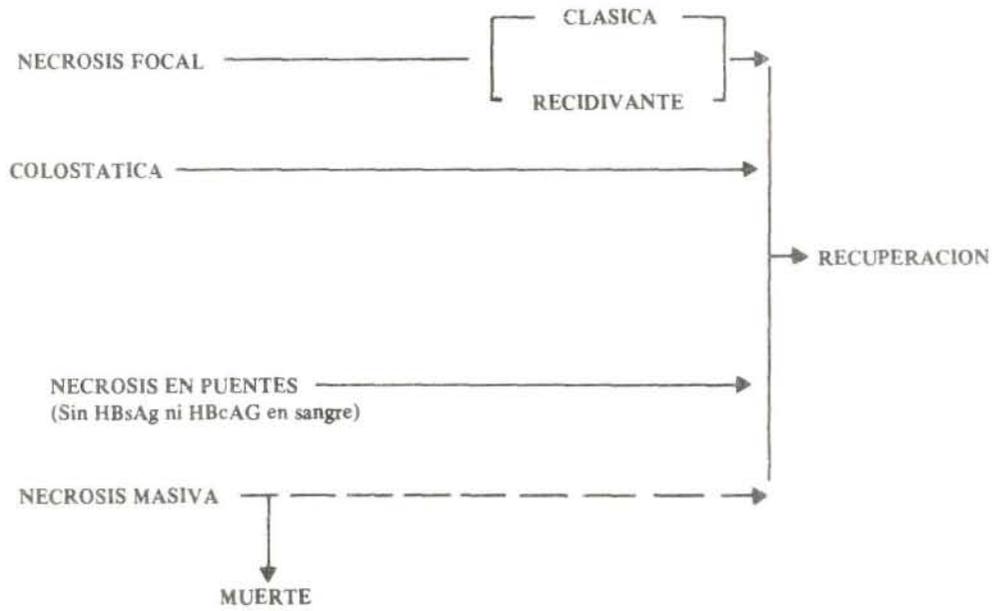
Cuadro 3
Marco de Referencia para la Hepatitis Viral B:
Las Grandes Vías

RESPUESTAS AL CONTACTO CON EL VIRUS B



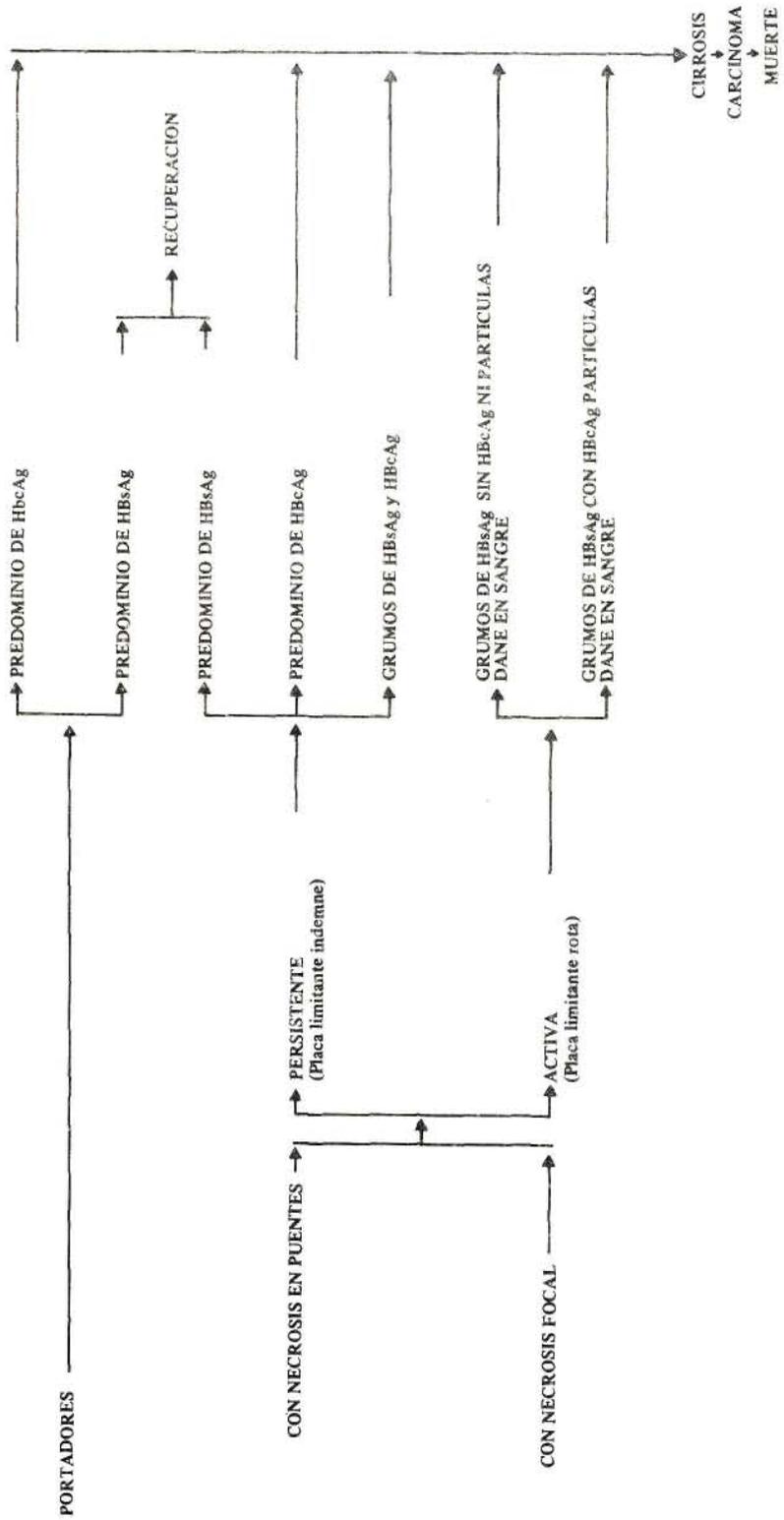
Cuadro 4
Marco de Referencia para la Hepatitis Viral B:
Hepatitis Aguda

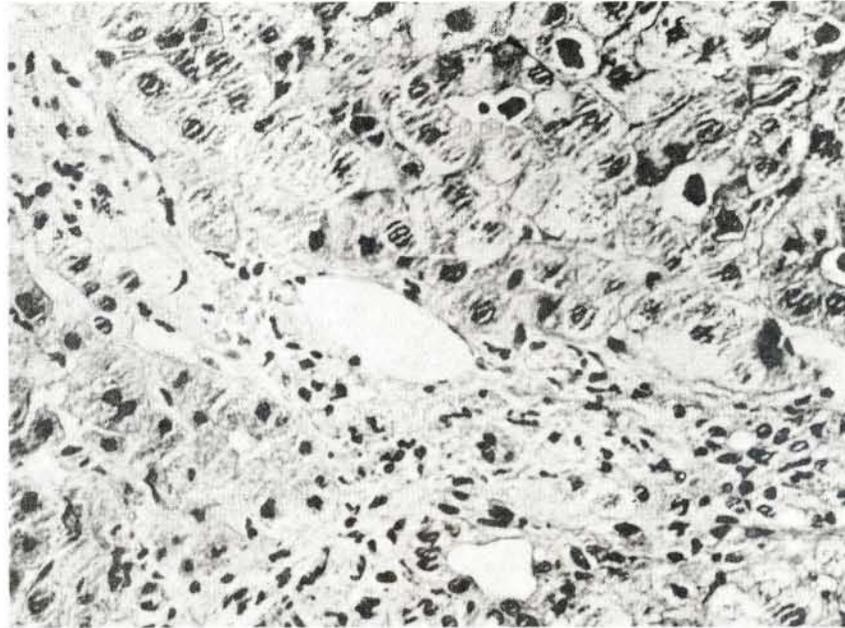
HEPATITIS AGUDA POR VIRUS B
(Ictérica y sin necrosis en sacabocado)



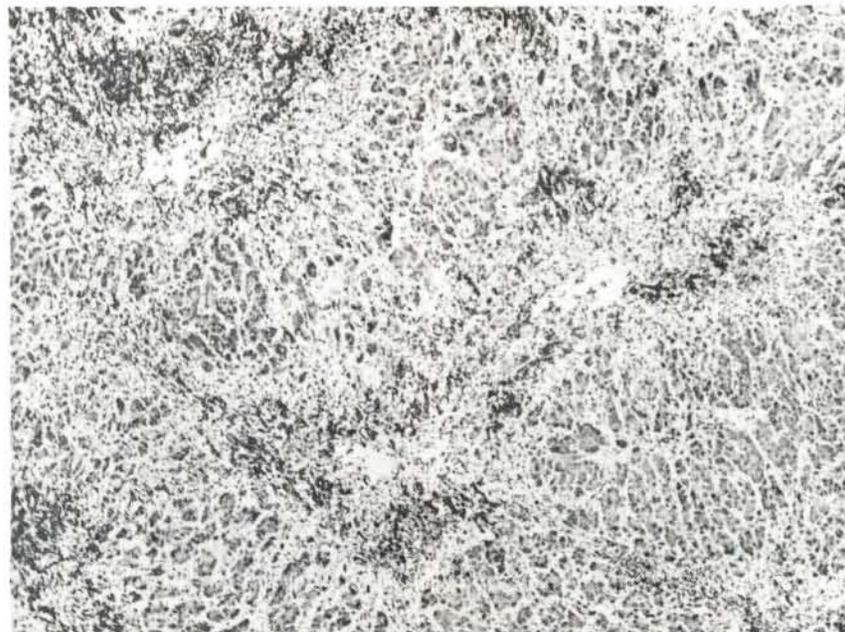
A

Cuadro 5
Marco de Referencia para la Hepatitis Viral B;
Hepatitis Crónica
HEPATITIS CRONICA
 (Ictérica o Anintérica con necrosis en sacabocado en la fase inicial)

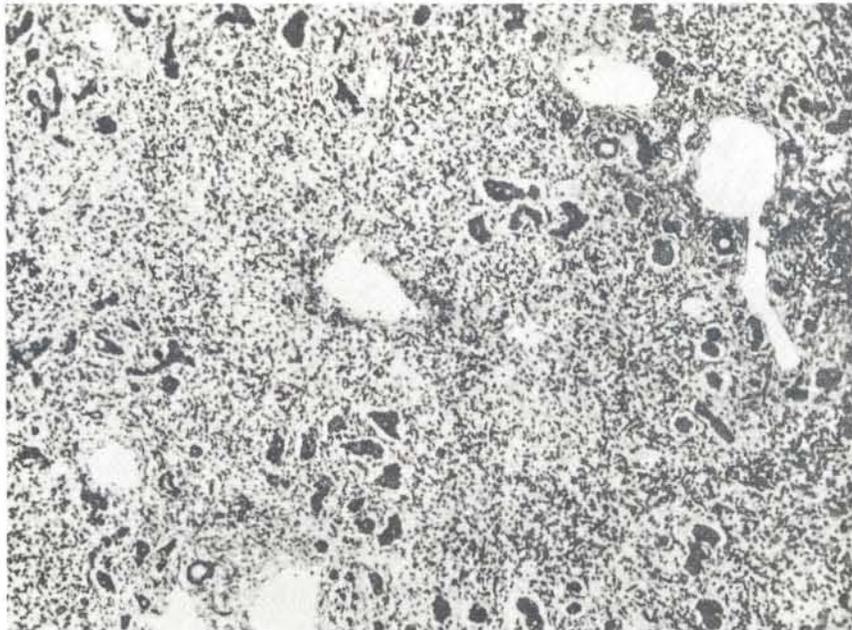




B

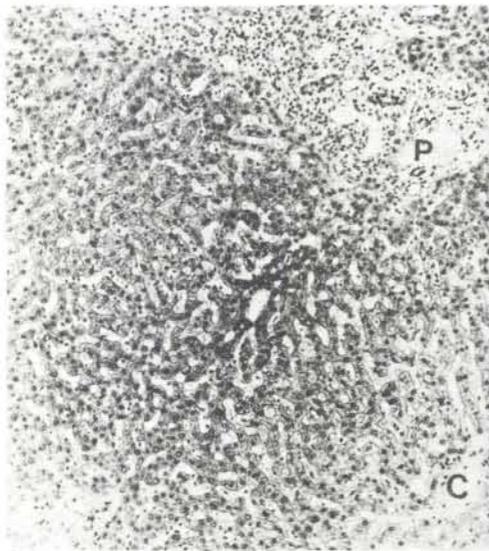


C

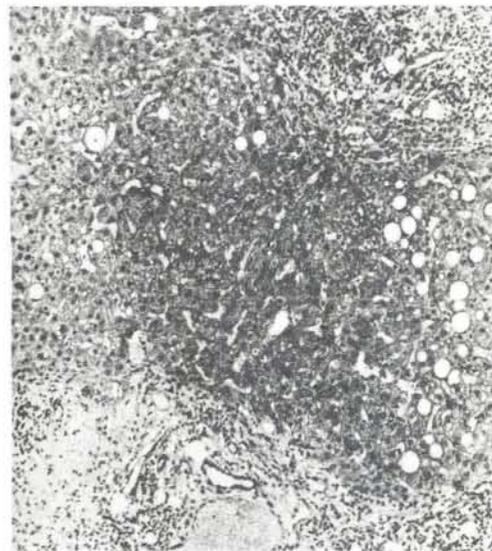


D

FIGURA 1. Variantes histológicas del cuadro agudo de la Hepatitis Viral B, a) Necrosis focal, b) Colostática, c) Necrosis en puentes sin necrosis en sacabocado, d) Necrosis masiva. Todas con tinción de H y E; a y d = 100X, b = 300X y c = 50X.



A



B

FIGURA 2. Variantes histológicas del cuadro crónico de la Hepatitis Viral B. a) Hepatitis Crónica Persistente (HCP); la arquitectura lobulillar está conservada y hay escaso infiltrado celular o necrosis. En los espacios porta (P) hay aumento de células inflamatorias crónicas, b) Hepatitis Crónica Activa (HCA): en los lobulillos hay necrosis en sacabocado y en los espacios porta hay inflamación crónica que rompe la placa limitante. Ambas con magnificación original 100X y tinción H y E.

SUMARY:

A historical review of the disease is made including clinical, histological and immunological aspects. According to the level of knowledge reached in all those fields, the different ways of response due to contact with hepatitis B virus by the human host are coherently presented. Chronic hepatitis with its variants, acute hepatitis and those individuals apparently with no response at all to the virus, are considered as the initial ways of response mentioned. Light microscopy patterns, presence or not of viral particles in liver tissue, presence or not of Dane particles in peripheral blood and potential oncogenicity of B virus are dealt with particular interest.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- AACH, R.D. *Med. Clin. North. Am.*, 62:59, 1978.
- 2.- ALBERTI, A., REALDI, G., TREMOLADA, F. y SPINA, G.P. *Clin. exp. Immunol.*, 25: 396,1977.
- 3.- ALMEIDA, J.D., RUBINSTEIN, D. y STOTT, E.J. *Lancet*, 11:1225,1971.
- 4.- BIANCHI, L. *Hepatology*, 2o. Cuarto,1977.
- 5.- BLUMBERG, S.B. *Tok. J. Med. Sci.* 76: 1, 1968.
- 6.- BRYAN, J.A. y GREGG, M.B. *Am. J. Med. Sci.*, 270:271,1975.
- 7.- CAMERON, J.D.S. *Quart J. Med.*, 12 NS 139, 1943.
- 8.- DANE, D.S. CAMERON, C.H., BRIGGS, M. *Lancet*, 1:695,1970.
- 9.- De GROOTE, J., DESMET, V.J., GEDIGK, P., KORB, G., POPPER, H., POULSEN, H., SCHEUER, P.J., SCHMID, M., THALER, H., UEHLINGER, E. y WEPLER, W. *Lancet*, 11:626,1968.
- 10.- DIBLE, J.H., McMICHAEL, J. y SHERLOCK, S. *Lancet*, 11:402,1943.
- 11.- *Diseases of the Liver and Biliary Tract (Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and diagnostic methodology)*. Fogarty International Center Proceedings No.22, 1976.
- 12.- DUDLEY, F.J., SCHEUER, P.J. y SHERLOCK, S. *Lancet*, 11:1388,1972.
- 13.- FEINSTONE, S.M., KAPIKIAN, A.Z. y PURCEL, R.H. *Science*. 182:1026,1973.
- 14.- FEINSTONE, S.M., KAPIKIAN, A.Z., PURCELL, R.H. *N. Engl. J. Med.* 292:767,1975.
- 15.- GARDNER, H.T. *Amer. J. Med.*, 8:561, 1950.
- 16.- HAVENS, W.P. *Medicine (Baltimore)*, 27: 279,1948.
- 17.- HILLERMAN, P.R., PROVOST, P.J., MILLER, W.J., VILLAREJOS, V.M., ITTENSOHN, O.L., McATTER, W.J. *Am. J. Med. Sci.* 270:93,1975.
- 18.- HRUBY, M.A. y SCHAUF, V. *J.A.M.A.*, 240:1355,1978.
- 19.- JOHNSON, P.J., KRASNER, N., PORTMANN, B., EDDLESTON, A.L.W.E. y WILLIAMS, R. *Gut*, 19:1022,1978.
- 20.- KRARUP, N.B. y ROHOLM, K. *Acta Med. Scand.*, 108:306,1941.
- 21.- KUBO, Y., OKUDA, K., SHIMOKAWA, Y., TSUNEAKI, A., NAGATA, E., HASHIMOTO, M., JINNOUCHI, S., SAWA, Y., OBATA, H. y HAYASHI, N. *Gastroenterology*, 72:1213,1977.
- 22.- LINDBERG, J. *Scand. J. Infect. Dis. (Suppl.)* 12:1,1978.
- 23.- MACAYA, G., ANDERSEN-VISONA, K., VILLAREJOS, V.M. *J. Med. Virol.*, en prensa, 1979.
- 24.- MACAYA, G., MARTEN, A., y SALOM, I. (en preparación).
- 25.- PRINCE, A.M., GRADY, G.F., HAZZI, C., BROTMAN, B., KUHNS, W.J., LEVINE, R. W., MILLIAM, S.J., *Lancet*, 11:241,1974.
- 26.- SALOM, I., MACAYA, G. y MARTEN, A. *Acta Med. Cost.*, 23, 1980.
- 27.- SCHAEFER, J.W., SCHIFF, L., GALL, E.A., y OIKAWA, Y. *Amer. J. Med.*, 42: 348, 1967.
- 28.- SHERLOCK, S. *Lancet*, 1:817,1948.
- 29.- SHERLOCK, S. en *Diseases of the Liver and Biliary System*, 5a. edición. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.
- 30.- Von VOEGT, H. *Munch Med. Wochenschr.* 89:76,1942.
- 31.- WOOLF, I. y WILLIAMS, R. *Br. J. Hosp. Med.*, 17:117,1977.