

## HISTOLOGIA HEPATICA EN PACIENTES HEMODIALIZADOS CRONICOS INFECTADOS CON EL VIRUS DE LA HEPATITIS C\*

ALEJANDRO IOTTI<sup>1</sup>, MARIA ALEJANDRA AVAGNINA<sup>1</sup>, OSCAR MANDO<sup>3</sup>, ANA CUSUMANO<sup>2</sup>,  
ROSARIO BRUNET<sup>2</sup>, ROBERTO IOTTI<sup>1</sup>, MARIO TURIN<sup>2</sup>, BORIS ELSNER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Patología, <sup>2</sup>Unidad Renal, <sup>3</sup>Sección Hepatología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Buenos Aires

**Resumen** Hemos revisado las biopsias hepáticas de 21 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), de la Sección Nefrología y Hemodiálisis positivos para el virus de la hepatitis C (HCV), por Elisa II y/o PCR. Eran 14 hombres y 7 mujeres, cuyas edades variaban entre 20 y 65 años (promedio 41 años). El tiempo promedio en diálisis era de 64 meses (entre 12 y 192 meses). Seis pacientes eran además Hbs ag positivos. Fueron biopsiados por presentar elevación persistente de las transaminasas de más de 6 meses. Para graduar las lesiones hepáticas se usó el Índice de Knodell modificado. Todas las biopsias tenían hepatitis crónica, en 2 asociada a cirrosis. Ocho pacientes tenían una hepatitis crónica leve; diez, una hepatitis crónica moderada; y sólo tres pacientes tenían una lesión severa. La fibrosis fue leve en 13 casos, moderada en 6 y 2 tenían cirrosis. El análisis de las lesiones consideradas características de la hepatitis crónica C mostró: nódulos linfoides en 6 casos (29%), lesión del epitelio ductal en 7 (33%), y esteatosis en 7 (33%). Los hallazgos histológicos en nuestros pacientes son similares a los reportados de las poblaciones HCV positivos no IRC.

**Palabras clave:** hepatitis C, hemodiálisis, histopatología

Las alteraciones hepáticas son complicaciones comunes en los pacientes hemodializados crónicos, siendo las de etiología viral las más frecuentes.

Con el empleo de medidas preventivas de la infección del virus de la hepatitis B, la mayoría de los casos de hepatitis en dializados se deben a infección por el virus C (HCV).

En la Argentina la prevalencia de HCV en los servicios de hemodiálisis supera el 50% como promedio.<sup>1</sup> Nuestra Unidad no escapa a esta realidad, si bien la prevalencia por año de hepatitis C viene disminuyendo lentamente, desde el

72,5% en 1992 al 45% al momento del cierre del presente estudio.

Pese a lo frecuente de la infección por HCV en las unidades de hemodiálisis, existen muy pocos datos en la literatura sobre la histopatología hepática de estos pacientes<sup>1, 2, 3</sup>. Los objetivos del presente trabajo fueron evaluar la severidad de las lesiones hepáticas y la frecuencia de marcadores histológicos de infección crónica por el HCV en hemodializados crónicos.

### Material y métodos

Se analizaron las biopsias hepáticas de 21 pacientes con tratamiento hemodialítico crónico de la Sección Nefrología y Hemodiálisis, realizadas entre octubre de 1991 y octubre de 1996. Dichas biopsias correspondían a 14 hombres y 7 mujeres con una edad promedio de 41 años con un rango entre 20 y 65 años. El tiempo promedio en diálisis fue de 64 meses con un rango entre 12 y 192 meses. El total de pacientes crónicos dializados du-

Recibido: 10-X-1996

Aceptado: 28-V-1997

\*Trabajo presentado parcialmente en el XXXII Congreso Argentino de Patología, Buenos Aires, 1996.

Dirección postal: Dra. Alejandra Avagnina, Billinghurst 2447, 1425 Buenos Aires, Argentina

rante dicho período de tiempo fue de 226, de los cuales resultaron positivos para HCV, por técnica de ELISA, 103. Catorce pacientes seroconvirtieron en el servicio, mientras que el resto resultó positivo al primer control realizado. Los pacientes biopsiados eran todos positivos para el HCV por ELISA II. Sólo en 8 de ellos se pudo realizar la técnica de PCR para confirmación, dado lo reciente de esta técnica, resultando positiva en 7 y negativa en uno. Seis pacientes eran también portadores crónicos del virus B, presentando todos HBs Ag positivo con Hbe positivo.

El criterio clínico para la realización de la biopsia fue la elevación persistente (más de 2 veces y media) de las transaminasas séricas por más de seis meses, en forma continua, o en picos en el transcurso del año previo a la biopsia.

Con respecto al tiempo de evolución de la hepatitis C en estos 21 pacientes, el mismo sólo pudo ser determinado en 6, dado que el resto presentó HCV (+) al efectuarse la primera determinación rutinaria en el Servicio en 1991, o al ingresar a tratamiento hemodialítico. En los que pudo determinarse el tiempo de infección, el mismo varió de 6 a 14 meses al momento de efectuarse la biopsia.

Todas las biopsias se realizaron por punción, excepto una que se efectuó por vía transjugular. Las realizadas por punción se hicieron utilizando una pistola Bard Pro Mag 2,2, y agujas calibre 14G, bajo guía ecográfica. Sólo un paciente sufrió un hemoneumotórax como complicación.

Las biopsias se procesaron rutinariamente y se coloraron con Hematoxilina-Eosina y Tricrómico de Masson. Las lesiones histológicas se graduaron según el Índice de Knodell modificado.<sup>4,5</sup>

Se realizaron, además, técnicas de inmunomarcación con anticuerpos policlonales para los antígenos de superficie (HBsAg) y core (HBcAg) del virus B por el método de avidina-biotina-peroxidasa. Se evaluó también la presencia de hemosiderosis, cuantificándola de 0 a 4+ con la técnica de Perls.

Para el estudio estadístico se utilizó la prueba de chi cuadrado.

## Resultados

Desde el punto de vista histopatológico, ocho pacientes (38%) tenían una hepatitis crónica leve, diez (47%) una hepatitis crónica moderada, y tres (14%) mostraban una hepatitis crónica severa: dos pacientes (9%) presentaban cirrosis.

Cuando se graduó la inflamación y la fibrosis según el índice de Knodell modificado, se observó que el valor de inflamación promedio fue de 6,42 y el de fibrosis de 1,80.

La mayoría de las biopsias mostraban una fibrosis leve (62%), en tanto que un 27% mostraba una fibrosis moderada y solamente el 9% de las biopsias tenían cirrosis.

La Tabla 1 resume los hallazgos de las lesiones características de hepatitis crónica C presentes en esta población. Como puede observarse, seis biopsias (29%) mostraban folículos linfoides (Fig. 1), siete (33%) tenían lesión de conductos biliares (Fig. 2), otras siete (33%) mostraban esteatosis mientras que once (52%) tenían una o más lesiones presentes.

Los depósitos de hierro en las biopsias fueron escasos (+ y++) en 14 pacientes (67%) (Fig. 3), en tanto solamente 2 pacientes presentaban

TABLA 1.- *Lesiones características de hepatitis crónica C*

Folículos linfoides	6 biopsias (29%)
Lesión de conductos biliares	7 biopsias (33%)
Esteatosis	7 biopsias (33%)
Una o más lesiones presentes	11 biopsias (52%)

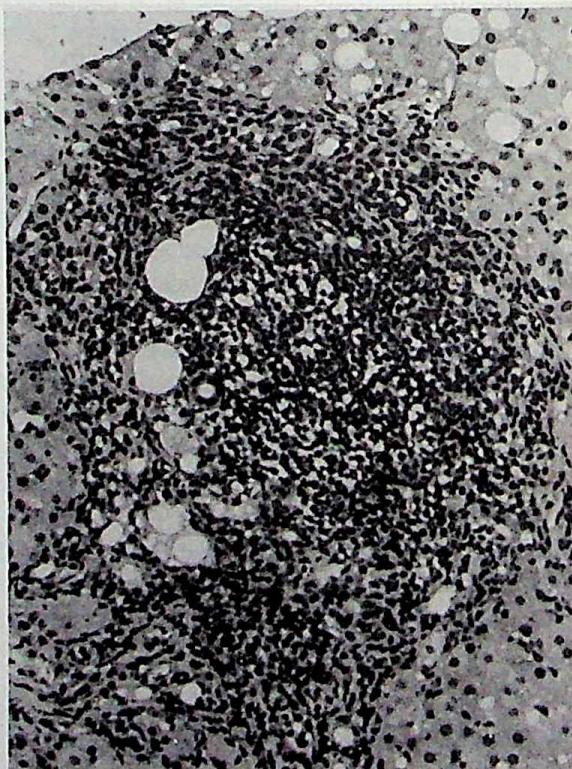


Fig. 1.- Folículo linfoidal en una hepatitis crónica moderada. H-E 200X

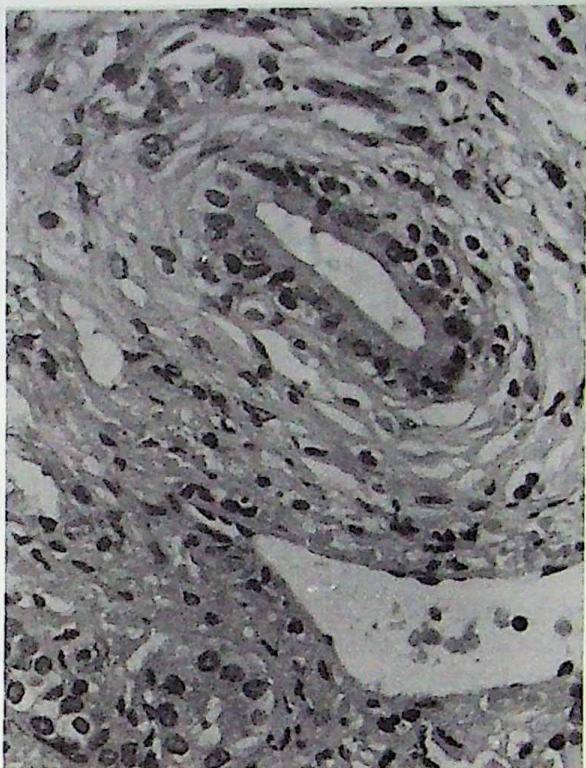


Fig. 2.- Fibrosis concéntrica e infiltrado linfocitario en el conducto biliar. H-E 400X

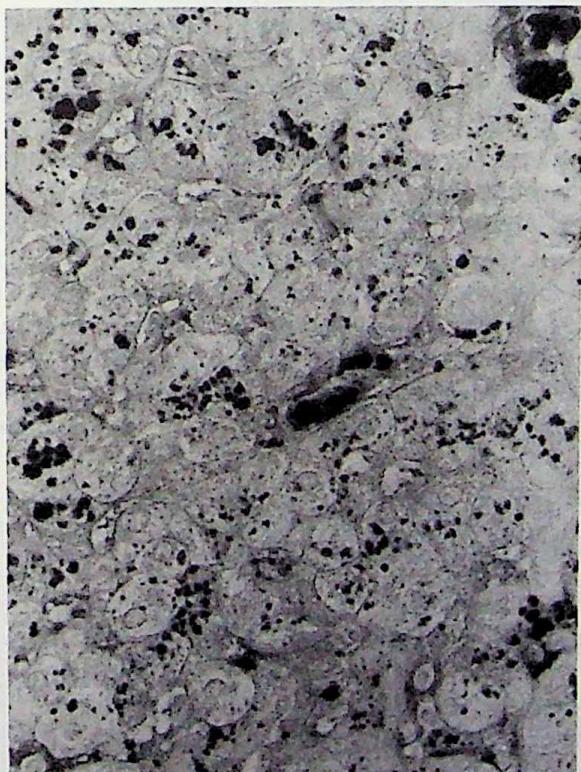


Fig. 3.- Depósitos de hierro en hepatocitos y células de Kupffer. Perls 400X

siderosis elevada (+++ y +++) (9%), y 5 no tenían depósitos (24%). Los dos únicos pacientes que tenían depósitos aumentados fueron: una paciente anéfrica, dializada durante 175 meses, que al momento de la biopsia aún no utilizaba eritropoyetina y había recibido 140 transfusiones y otro enfermo que se había autoprescripto altas dosis de Fe intravenoso (estimándose la administración de más de 10 grs de sacarato ferroso al momento de la biopsia).

Cuando se analizó separadamente la población con hepatitis B+C versus la que presentaba infección a virus C exclusivamente, no se observaron diferencias en los valores promedio de inflamación y fibrosis entre ambas, siendo de 6,33 y 1,83 en la primera y de 6,46 y 1,73 en la segunda.

En tres de los seis casos con infección combinada B+C se observó positividad tisular para los antígenos HBsAg y HBcAg. La tinción para HBsAg fue citoplasmática y se observó en menos del 5% de los hepatocitos en todos los pacientes. En cambio, la tinción para HBcAg fue nuclear, y apareció en el 15 y 20% de los hepatocitos.

## Discusión

A pesar de la alta frecuencia de la infección por HCV en las unidades de diálisis existen pocos estudios que analicen patrones histológicos hepáticos<sup>1, 2, 3</sup>. Caramelo y col.<sup>2</sup> describen que la mayoría de estos pacientes presentan hepatitis crónica con porcentajes de cirrosis similares al de nuestra serie (9%). En los resultados observamos que todos los pacientes tenían hepatitis crónica, con predominio de las lesiones de grado histológico leve a moderado. La fibrosis fue leve en la mayoría de los casos (62%).

La baja incidencia de cirrosis, a pesar de un tiempo en diálisis relativamente prolongado de gran parte de los pacientes (promedio 64 meses), puede significar que la progresión de la enfermedad requiere un período muy largo de tiempo o que sólo un número reducido de infectados llegan al estadio final.

Ciertas lesiones histológicas son consideradas características de la infección crónica por el virus de la hepatitis C<sup>8-11</sup>. Entre ellas encontramos la formación de acúmulos o folículos linfoides, la

TABLA 2.- Comparación de lesiones histológicas características de hepatitis por virus C con otra serie nacional

	Folículos linfoides	Lesiones ductales	Esteatosis
Iotti A. y col. (este trabajo)	6/21 (28%)	7/21 (33%)	7/21 (33%)
Avagnina M.A. y col. <sup>11</sup>	69/185 (37%)	64/185 (35%)	71/185 (38%)
Prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ )	N.S.	N.S.	N.S.

N.S. = No significativo

presencia de lesiones del epitelio ductal y esteatosis macro o microvesicular. Sin embargo, la frecuencia con que se hallan estas lesiones en diferentes series de la literatura es muy variable<sup>8-14</sup>. Así, McMahon R. y col.<sup>13</sup> en su serie compuesta por pacientes asintomáticos HCV positivos sin insuficiencia renal crónica describen la presencia de acúmulos o folículos linfoides en un 69% de las biopsias con un 11% de pacientes con evidencias de lesión ductal. En tanto Gerber M. y col.<sup>14</sup> reportan en su serie un 45% de biopsias con lesiones linfoides, y un 76% con daño ductal. Comparando los hallazgos de estas lesiones en nuestros pacientes con los observados en una serie nacional de pacientes sin insuficiencia renal crónica, recientemente reportada por Avagnina MA. y col.<sup>11</sup> (Tabla 2), no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las dos poblaciones en ninguna de las lesiones histológicas estudiadas.

Cuando analizamos la población con infección B+C en relación a los infectados con el virus C solamente, no se observaron diferencias significativas en la actividad histológica ni en la fibrosis. Estos hallazgos coinciden con los descriptos en pacientes no hemodializados<sup>6,7</sup>. En los pacientes con infección B + C resultó llamativa la presencia de antígenos del virus B en las biopsias hepáticas, ya que se considera que la coinfeción por el virus C inhibiría la expresión tisular del virus B. Así, estos antígenos no fueron hallados en ninguno de los 50 pacientes en la serie de Colombari y col.<sup>6</sup>. Creemos que la positividad antigenica demostrada por inmunohistoquímica en nuestros casos puede vincularse a una deficiencia en la inmunidad celular de los pacientes

en hemodiálisis crónica que favorecería la replicación y expresión tisular del virus B.<sup>1</sup>

Nos interesó determinar los depósitos de hierro en estas biopsias dado que se ha sugerido que la siderosis condicionaría la respuesta al tratamiento con alfa interferón en la hepatitis C<sup>12</sup>. Dichos depósitos resultaron escasos en la mayoría de los pacientes, lo que probablemente esté relacionado a un adecuado control de la anemia, bajo índice transfusional y el uso de eritropoyetina recombinante humana. Al respecto, es importante destacar que desde 1991 se utiliza rutinariamente en el servicio eritropoyetina recombinante humana como tratamiento de la anemia crónica asociada a la insuficiencia renal crónica, siendo el índice transfusional desde entonces menor a 1 por paciente/año.

En conclusión, este estudio muestra que los pacientes portadores de hepatitis a virus C en hemodiálisis crónica tienen similar histopatología que los pacientes sin insuficiencia renal crónica, no observándose diferencias entre los que presentan hepatitis C solamente versus los que presentan coinfeción de los virus de las hepatitis B + C.

**Agradecimiento:** Se agradece al Lic. Joaquín Paz la realización del estudio estadístico.

## Summary

*Hepatitis C and chronic hemodialysis. Liver histopathologic analysis*

Liver biopsies were analyzed in 21 patients with chronic renal failure (CRF) who tested posi-

tive for Hepatitis C Virus (HCV), using Elisa II and/or PCR. The study included 14 men and 7 women, the average age being 41 years old (range: 20-65). The average span of time under dialysis was 64 months (range: 12-192). Hbs ag. was positive in six patients. Patients underwent biopsy for showing persistent rise of transaminase for more than 6 months. The modified Knodell Index was used to grade hepatic lesions. All biopsies showed chronic hepatitis, of which 2 were associated with cirrhosis. Eight patients were infected with mild chronic hepatitis, ten were infected with moderate chronic hepatitis, and only three patients had a severe lesion. Fibrosis was mild in 13 cases, moderate in 6, and 2 had cirrhosis. Chronic Hepatitis C characteristic lesions analysis showed lymphoid nodules in 6 cases (29%), ductal epithelium lesions in 7 (33%), and steatosis in 7 (33%). Chronic HCV infection in our patients seems to have histologic characteristics similar to those reported in HCV positive non CRF patients.

## Bibliografía

1. Camps D, Azcona S, Bertola S, et al. Prevalencia de anticuerpos antihepatitis por virus C en hemodializados crónicos. *Medicina (Buenos Aires)* 1992; 52: 511-5.
2. Caramelo C, Ortiz A, Aguilera B, et al. Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 822-8.
3. Almroth G, Ekermo B, Franzen L, Hed J, et al. Antibody responses to hepatitis C virus and its mode of transmission in dialysis patients. *Nephron* 1991; 59: 232-5.
4. 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. *Hepatol* 1981; 1: 431-5.
5. Lindh G, Weiland O, Glaumann H: The application of a numerical scoring system for evaluating the histological outcome in patients with chronic hepatitis B followed in long term. *Hepatol* 1988; 8: 98-103.
6. Colombari R, Dhillon A, Piazzola E, et al: Chronic hepatitis in multiple virus infection: histopathologic evaluation. *Histopathol* 1993; 22: 319-25.
7. Krogsgaard K, Wantzin P, Mathiesen L, Ring-Larsen L. The Copenhagen Hepatitis Acute Programme. Chronic evolution of acute hepatitis B: the significance of simultaneous infection with hepatitis C and D. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 275-80.
8. Scheur PJ, Ashrafszadeh P, Sherlock S, Brown D, Dusheiko GM: The pathology of hepatitis C. *Hepatol* 1992; 15: 567-71.
9. Lefkowitch JH, Schiff ER, Davis GL, et al: Pathological diagnosis of chronic hepatitis C, a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. *Gastroenterol* 1993; 104: 595-603.
10. Frider B, Sookoian S, Castiglioni T, et al: Lesiones histológicas en la hepatitis crónica C *Acta Gastroent Latinoam* 1993; Ed. especial: 60.
11. Avagnina MA, Darwich JR, Bruch Igartúa E, et al: Lesiones histológicas hepáticas en 155 pacientes con infección crónica HCV. *Acta Gastroent Latinoam*. 1995; 25: 231
12. Olynik JK, Reddy RK, Bisceglie AM, et al: Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 1995; 108: 1104-9.
13. McMahon RFT, Yates AJ, McLindon J, et al. The histopathologic features of asymptomatic hepatitis C virus-antibody positive blood donors. *Histopathol* 1994; 24: 517-24.
14. Gerber MA, Krawczynsky K, Alter MJ, et al. Histopathology of community acquired chronic hepatitis C. *Mod Pathol* 1992; 5: 483-6.

-----  
*The antibodies are magic bullets which find their targets by themselves, so as to strike at the parasites as hard and the body cells as light as possible.*

Los anticuerpos son balas mágicas que se las arreglan para encontrar su blanco, con el fin de pegarle lo más fuerte posible a los parásitos y lo más suavemente posible a las células normales.

Paul Ehrlich (1854-1915)