

## UTILIDAD DE LA BIOPSIA HEPÁTICA EN EL DIAGNÓSTICO Y CATEGORIZACIÓN DE DONANTES ASINTOMÁTICOS CON VIRUS B O C DE LA HEPATITIS.

Este escrito es el resultado de varias investigaciones institucionales realizadas en el Instituto de Gastroenterología, relacionadas con el estudio de donantes voluntarios de sangre, portadores de los virus B o C de la hepatitis y la importancia de la biopsia hepática, en el estudio detallado de las alteraciones histológicas, en estos donantes. La respuesta inmune de cada persona infectada por los virus B o C de la hepatitis, define la alteración histológica que se pueda presentar en tejido hepático y las alteraciones en el orden clínico y bioquímico que se presentan en estas personas, pudiendo catalogarse como enfermos o no.

### 2.1- PORTADORES DE LOS VIRUS B O C DE LA HEPATITIS.

En relación al virus B de la hepatitis, la prevalencia de la infección varía de 0,1% en algunos países de Europa y América del Norte hasta el 15% en algunos países de Asia y África (1), se conoce que una de las formas de evolución clínica, es el denominado portador sano o asintomático, considerando que tiene inicialmente AgsHB positivo en suero, con cifras de ALAT normales y sin síntomas y signos de enfermedad hepática. Desde 1970 se reportan numerosos estudios, con realización de biopsias hepática, que se pueden resumir de la siguiente forma:

Tabla 1 Resultados histológicos en pacientes portadores sanos de VHB.

	<b>N</b>	<b>Normal</b>	<b>Lesión Mínima</b>	<b>HCP</b>	<b>HCA</b>	<b>Esteatosis</b>	<b>CH</b>
ALAT normal	220	67	108	33	-	-	12
ALAT elevada	139	17	48	30	38	2	4

HCP Hepatitis crónica persistente HCA Hepatitis crónica activa CH Cirrosis hepática  
Bibliografía (2-10).

Estos resultados señalan un mayor número de biopsias de hepatopatías crónicas, con enzimas elevadas, aunque también se observan lesiones mínimas y de hepatitis crónicas persistentes con cifras normales de ALAT.

Similar al virus B de la hepatitis, se ha definido el criterio de portador sano del virus C, como el sujeto con anticuerpos contra el virus C de la hepatitis, RNA-HVC en suero positivo, aminotransferasas normales y sin lesión histológica en el hígado (11,12). La presencia de lesiones histológicas en algunos sujetos, han puesto en duda la existencia del portador sano o asintomático de este virus (13), sin embargo, se acepta la existencia del denominado portador sano inactivo, igual que por el virus B. En la siguiente tabla se resumen, algunos trabajos con resultados histológicos de sujetos con anti-HVC y RNA-HVC positivos y enzimas normales.

Tabla 2 Resultados histológicos en pacientes portadores de VHC.

	<b>N</b>	<b>Normal</b>	<b>Lesión Mínima</b>	<b>HCP</b>	<b>HCA</b>	<b>CH</b>	<b>Esteatosis</b>
ALAT normal	614	80	27	269	217	7	14

HCP Hepatitis crónica persistente HCA Hepatitis crónica activa CH Cirrosis hepática Bibliografía (13-19).

Los resultados de estos estudios reflejan, siguiendo la misma metodología y con un número apreciable de sujetos estudiados, la presencia del 13% de casos con histología normal, considerándose como portadores del virus C de la hepatitis. Igual que en el virus B, estos portadores sanos, con enzimas normales, son candidatos a donantes de sangre voluntarios, que solo después del estudio de su sangre, para la detección de marcadores virales de los virus de la hepatitis y la medición de las aminotransferasas, se determina que son portadores del virus C y al estudiarlos correctamente, mediante la biopsia hepática se pueden categorizar como enfermos o portadores.

## **2.2 OBJETIVO GENERAL**

Determinar lesiones histológicas en biopsias hepáticas, de donantes de sangre asintomáticos con AgsHB o anti-HVC positivos.

### **2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar la presencia de alteraciones histopatológicas hepáticas, en donantes de sangre asintomáticos virus B o C positivos y categorizarlos o no como enfermos.

### **2.4 MATERIAL Y MÉTODOS.**

En un proyecto de investigación institucional, se estudiaron de forma prospectiva las biopsias hepáticas procedentes de donantes voluntarios de sangre, enviados al Instituto de Gastroenterología por algunos bancos de sangre de Ciudad de La Habana, al detectarse el anti-HVC o el AgsHB en la sangre donada. A cada donante enviado se le repitió el estudio de los marcadores virales en el Laboratorio de Inmunología del IGE, mediante la técnica ultramicroenzimática (SUMA) con los reactivos del Centro de Inmunoensayo; aquellos pacientes que fueron positivos se le realizó un examen físico, una historia epidemiológica y un estudio de enzimas hepáticas, proponiéndoseles la realización de una biopsia hepática bajo visión laparoscópica. Se estudiaron 130 biopsias de donantes B positivo y 100 biopsias de donantes anti HVC positivo en un período de dos años, solamente fueron utilizadas las biopsias que presentaron como mínimo 6 espacios porta, fueron procesados según lo referido en el capítulo de introducción y evaluados 20 cortes histológicos en cada biopsia y cuantificadas las alteraciones histológicas según el Sistema de Knodell, referido anteriormente.

Se clasificaron las biopsias según sus alteraciones en normales, hepatitis crónica mínima, leve, moderada y severa. Se consideró el diagnóstico de cirrosis según los criterios histológicos conocidos y el de esteatosis si presentaban vacuolas grasas, más del 15% de los hepatocitos y se clasificaron algunas biopsias como lesión mínima si presentaban las siguientes alteraciones:

En aumentos de 100x en el lobulillo, menos del 5% de hepatocitos balonados o con degeneración acidófila, menos del 5% de necrosis aislada de hepatocitos o menos de 2 o 3 focos de necrosis de 3 a 4 hepatocitos con escasos linfocitos y en espacios porta la presencia de escasas células inflamatorias en menos del 25% de tractos portales. Se utilizó la denominación de lesión mínima en este trabajo,

como un símil a lesiones histológicas en glomérulos, de fácil comprensión por los patólogos y pretendiendo se comprendiera la magnitud de la lesión descrita.

Se estudió un segundo grupo de 63 biopsias de donantes voluntarios, agrupados como donantes especiales por plasmaféresis provenientes del Banco de Sangre Provincial, que fueron clasificados como anti HVC positivo, se siguió el mismo procedimiento del grupo anterior y en el estudio histológico y se introdujo la clasificación de hepatitis aguda mínima, si se observaban las siguientes alteraciones histológicas:

Moderado balonamiento celular y hepatocitos disminuidos de volumen con citoplasma eosinófilo de preferencia centrolobulillar, presencia de cuerpos, acidófilos y necrosis celular aislada de hepatocitos, escasos pequeños focos necroinflamatorios en el lobulillo, presencia de pigmento biliar en algunos hepatocitos, que en total representan alrededor del 20% de hepatocitos lesionados y ligero edema en algunos espacios porta con escaso infiltrado linfoplasmocitarios.

En ambos estudios la cifra de ALAT se consideró normal hasta 40 UI, no presentándose alteraciones en el examen físico de los donantes que fueran atribuidos a la glándula hepática, clasificándose como donantes asintomáticos. Los resultados se presentan en tablas, utilizando estadísticas de tipo descriptivo.

## 2.5 RESULTADOS

Los resultados del estudio de las biopsias de los donantes AgsHB o anti HVC positivos, son presentados en la Tabla 1 y Gráficos1 y 2.

Tabla 1 Resultados histológicos de biopsias hepáticas de donantes asintomáticos.

<b>Clasificación histológica</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
Hígado normal	140	60.86
Lesión mínima	32	14.91
Hepatitis crónica	53	23.04
Cirrosis	2	0.86
Esteatosis	3	1.30
Total	230	100

Fuente. Resultados de la investigación.

GRAFICO 1  
 RESULTADOS DE BIOPSIAS DE DONANTES  
 ASINTOMATICOS B POSITIVOS N=130

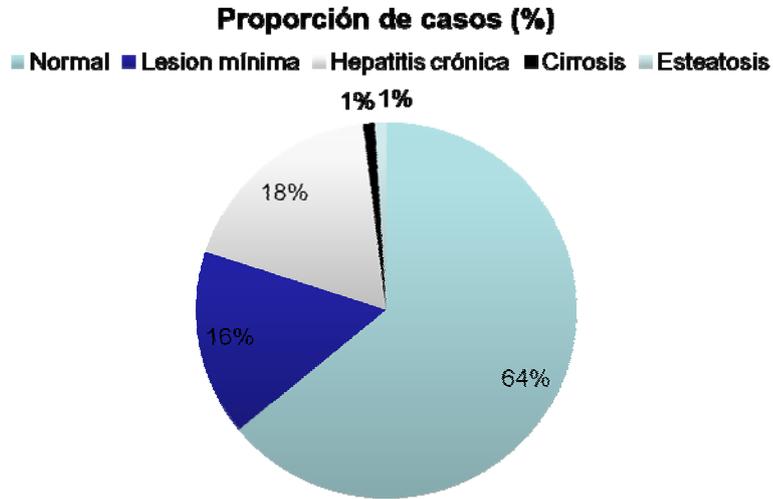
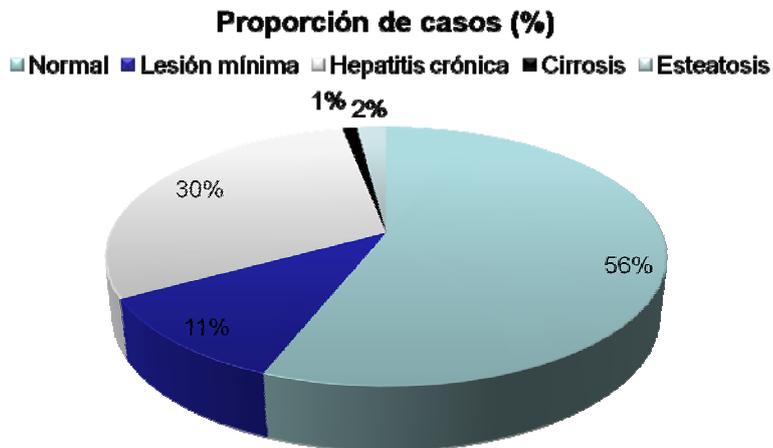


GRAFICO 2  
 RESULTADO DE BIOPSIAS DE DONANTES  
 ASINTOMATICOS C POSITIVOS N=100



En la tabla 1 se observa, que el 39,14% de las biopsias estudiadas presentaban alteraciones histológicas, dependientes de los virus de la hepatitis y que el 23,04% eran hepatitis crónicas. El gráfico 1, muestra que el 36% de los donantes asintomáticos o sanos con AgsHB+ presentaban alteraciones histológicas en la biopsia hepática, mientras que en los donantes anti-HVC+, la

biopsia presentó alteraciones en el 44%. Estas alteraciones, a excepción de la esteatosis hepática, pueden ser atribuidas a los virus B o C de las hepatitis, es de destacar que el 18% de la biopsias de donantes con virus B, correspondieron a hepatitis crónica y el 30% en los donantes C positivo. (Ver Gráfico 1 y 2).

En la literatura revisada en las publicaciones con metodología similar a la utilizada en este trabajo, se informan resultados generalmente coincidentes, Afifi et al (20), en un estudio de 115 casos, obtienen que el 33% de las biopsias de virus B presentaban alteraciones y el 75% de las de virus C. En relación a los donantes de sangre virus B positivos, los resultados de diferentes publicaciones (21-26), informan alteraciones histopatológicas del hígado entre el 20% y 60%, siendo del 44% en las publicaciones en su conjunto. En relación a los donantes de sangre con virus C positivo, se han publicado en los últimos 20 años numerosos trabajos (20,27-30), en los cuales se reportan alteraciones histológicas hepáticas en alrededor del 90% de las biopsias; sin embargo es de señalar que tanto para el virus B como para el C, un porcentaje importante de estas alteraciones se clasifican como lesiones mínimas o inespecíficas, dadas por alteraciones de daño celular como balonamiento o acidofilia del citoplasma del hepatocito, algún pequeño foco necroinflamatorio o escasa respuesta inflamatoria del lobulillo.

En este trabajo se obtuvo, que el 18% de las biopsias de virus B positivo, presentan hepatitis crónica y en el 30% del virus C; en las mismas publicaciones citadas en el párrafo anterior, se reportan que en las biopsias de donantes B se diagnosticó, hepatitis crónica en el 44% y en el 72% de las biopsias de donantes con virus C; en publicaciones más recientes referidas a donantes asintomáticos virus C positivos se reportan resultados algo disímiles entre un trabajo y otro, con diagnóstico histológico de hepatitis crónica, que van desde el 8% de las biopsias, hasta un trabajo del 100% (31-34); mientras que otra publicación en donantes jóvenes se reporta el 50% con hepatitis crónica (35). Es de señalar que en estos resultados, se diagnosticaron dos casos como cirrosis, coincidiendo en lo revisado en la literatura en que se reporta entre el 2 y 4% de cirróticos en estos donantes asintomáticos.

En la tabla 2 se presentan los resultados de los donantes con lesión histológica y cifras normales de ALAT.

Tabla 2 Relación de lesiones histológicas en donantes con ALAT normal.

<b>Clasificación histológica</b>	<b>Total de lesiones</b>	<b>Total ALAT normal</b>	<b>%</b>
Lesión mínima	32	20	62.5
Hepatitis crónica	53	30	56.6
Cirrosis	2	2	100
Esteatosis	3	2	66
Total	90	54	60

Fuente: Resultados de la investigación

En esta tabla se observa que el 60% de los donantes con alteraciones histológicas presentaban cifras normales de ALAT, de 53 con hepatitis crónica en 30 la ALAT fue normal, corresponden al 56,60% de las biopsias diagnosticadas como hepatitis crónica, lo que se considera una cifra alta, para estos donantes.

Tabla 3 Presencia de lesión histológica en donantes con cifras normales de ALAT, según virus B o C.

<b>Clasificación histológica</b>	<b>AgsHB</b>			<b>Anti HVC</b>		
	<b>n</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Lesión mínima	21	12	57.14	11	8	72.72
Hepatitis crónica	23	7	30.43	30	23	76.66
Cirrosis	1	1	100.00	1	1	100.00
Esteatosis	1	1	100.00	2	2	100.00
Total	46	21	45.65	44	34	77.27

Fuente: Resultados de la Investigación

Esta Tabla 3 muestra los resultados de donantes, según su tipo de virus con alteraciones histológicas y ALAT normal, representando el 45,65% en los donantes con virus B y elevándose hasta 77,2% en las de virus C; las biopsias diagnosticadas como hepatitis crónicas y ALAT normal, fueron el 30,43% en los donantes B y el 76,66 % en los donantes C, en estos últimos 3 de 4 tenían enzimas normales. En la tabla siguiente, se presentan los resultados de las biopsias diagnosticadas como hepatitis crónicas, clasificadas según la magnitud de sus alteraciones, con cifras de ALAT normales.

Tabla 4 Resultados de biopsias de hepatitis crónica en donantes con ALAT normal

Clasificación histológica	AgsHB+			Anti HVC		
	n	No.	%	n	No.	%
Mínima	2	2	100.00	12	12	100.00
Leve	6	4	66.66	11	9	81.81
Moderada	11	1	9.09	7	2	28.57
Severa	4	-	-	0	-	-
Total	23	7	30.43	30	23	76.66

Fuente: Resultados de la investigación

En ambos grupos de donantes, se observan un amplio predominio de cifras normales de ALAT, en aquellas hepatitis crónicas diagnosticadas con un menor grado de lesión necroinflamatoria (mínimas y leves). Es de señalar que el 28,57% de las biopsias de hepatitis crónica moderada cursan con ALAT normal, en el grupo de donantes con virus C. La tabla muestra que en el grupo de donantes B, predominan los grados mayores de lesión, con 15 de 23 biopsias, diagnosticadas como hepatitis crónicas moderadas o severas; mientras que en el grupo de donantes C, predominan los grados menores de lesión, con 23 de 30 biopsias diagnosticadas como hepatitis crónicas mínimas o leves.

El estudio de las biopsias y en su categorización en diferentes grados de la hepatitis crónica, en las muestras de biopsias de donantes asintomáticos, permiten clasificarlos según la magnitud de las lesiones histopatológicas y tienen un criterio cualitativo de su gravedad. Los resultados de esta clasificación, demostraron que las biopsias de hepatitis crónica del grupo de virus B, se categorizan la mayoría como moderadas o severas; mientras los del grupo C hubo un franco predominio de lesiones menos severas, catalogándose más del 76,66% de la mismas como mínima o leve; esta forma de clasificar las hepatitis crónica reviste gran utilidad para evaluar la respuesta a las diferentes terapéuticas y por el patólogo es fundamental su conocimiento.

En este capítulo que se analizan los resultados de las biopsias de estos dos grupos de donantes, y cuáles eran las cifras de ALAT en el tiempo que se tomó la muestra biopsia, se observa en las tablas antes comentadas, el elevado número de donantes que presentando lesiones histológicas tenían cifras

normales de la ALAT, incluyendo biopsias de hepatitis crónicas de diferentes grados de lesión e incluso cirrosis hepática. Esta situación ha sido evaluada en la literatura revisada, con diferentes enfoques y resultados, que se discuten a continuación.

El estudio de los donantes de sangre positivos al AgsHB, se reporta en numerosos trabajos, algunos de los cuales con realización de biopsias hepáticas, que se puede resumir de la siguiente manera:

Resumen de resultados histológicos en donantes con infección por VHB.

	<b>N</b>	<b>Normal</b>	<b>Lesión Mínima</b>	<b>HCP</b>	<b>HCA</b>	<b>CH</b>
ALAT normal	121	78	15	15	13	-
ALAT elevada	49	2	30	15	1	1

HCP: Hepatitis crónica persistente HCA: Hepatitis crónica activa CH: Cirrosis Hepática Bibliografía (21-26).

Estos resultados demuestran, que el 96% de los donantes, con ALAT elevada presentaban algún grado de alteración histológica, aunque un número importante de donantes con cifras normales enzimáticas 35,50%, también presentaban alteraciones histológicas.

En el siguiente resumen se presentan, algunos resultados de trabajos, de donantes de sangre anti-HVC positivos con estudios de biopsia hepática

Resumen de resultados histológicos donantes con infección por VHC.

	<b>N</b>	<b>Normal</b>	<b>Lesión Mínima</b>	<b>HCP</b>	<b>HCA</b>	<b>CH</b>
ALAT normal	184	39	57	56	32	0
ALAT elevada	220	0	73	130	17	0

HCP Hepatitis crónica persistente HCA Hepatitis crónica activa CH Cirrosis hepática Bibliografía (20,27-30,36).

Los resultados de estos trabajos demuestran la presencia de lesiones histológicas de hepatopatías crónicas, en el 100% de los donantes con ALAT elevada, pero también en el 78,90% con cifras normales de ALAT.

Entre los temas más debatidos en la literatura, relacionados con las personas con virus B o C de la hepatitis, es lo relacionado con las cifras de la ALAT y la

presencia o no de alteraciones histopatológicas en la biopsia hepática (16-19) y más particularmente en relación al virus C, en que las lesiones tienen menos intensidad. Esta problemática, es una realidad en relación a los donantes de sangre asintomáticos, muchos de los cuales presentan cifras normales de ALAT.

La relación de las cifras de la ALAT y las alteraciones histopatológicas hepáticas, observados en la biopsia hepática, también es discutida en la literatura, se plantea la utilidad de la realización de la biopsia hepática o no en los donantes asintomáticos. Curtiss et al (16), plantean que sí la infección de estos virus está bien documentada, hay que considerar la biopsia hepática.

Sí la ALAT es normal o cerca de lo normal, otro autor (36) refiere que la alta frecuencia de hepatopatía crónica en donantes asintomáticos, con ALAT normal no excluye la realización de la biopsia; Berenjeba (37), refiere que los portadores crónicos asintomáticos pueden tener lesiones histológicas del hígado que pueden llegar hasta la cirrosis. Afifi et al (20) señala un paralelismo entre las láminas histológicas (hepatitis crónicas) y los resultados biológicos (citólisis) y virológicos, existe entre la mitad de los sujetos estudiados y Loria (38) plantea que existe correlación entre las variables biológicas e histológicas, a pesar de la distribución heterogénea de las lesiones hepáticas y la fluctuación de las transaminasas.

Sin embargo, otros autores (39-40), plantean que no siempre la biopsia es indispensable para llegar a un diagnóstico de portador sano, la ausencia de correlación de la actividad sérica de las transaminasas con la severidad de las lesiones histológicas, en algunos casos, no justifica la realización de la biopsia hepática. El criterio de la realización o no de la biopsia hepática, en los donantes asintomáticos o inactivos de los virus B o C de la hepatitis, no corresponde al patólogo, y lo esencial para el patólogo, es hacer con la mayor calidad el diagnóstico de cada biopsia hepática, lograr utilizar la clasificación actual de las hepatitis crónicas (41) y realizar la evaluación cuantitativa de las diferentes lesiones histológicas observadas en el cilindro hepático, que permite un estudio detallado de cada alteración y una valoración numérica de la actividad necroinflamatoria por una parte y de la reparación mediante la fibrosis separadamente (42); con los resultados expresados de la muestra estudiada el autor considera la necesidad de realizar la biopsia hepática en estos donantes.

El estudio detallado de las alteraciones histopatológicas hepáticas, en los casos con diagnóstico de hepatitis crónica por biopsia, permite la valoración cuantitativa de estas alteraciones y siguiendo el método de Knodell (43), en la siguiente tabla, se presentan los resultados del estudio cualicuantitativo de estas biopsias, calculando índice de actividad histológica sin incluir la fibrosis.

Tabla 5. Resultados del Método de Knodell, en las hepatitis crónicas.

	<u>L. lobul.</u>	<u>Infl Portal</u>	<u>Necros, Perip</u>	<u>Índice Actividad</u>	<u>Fibrosis</u>
Virus B n=23	0.77	2.40	2.70	5.87	0.78
Virus C n=30	0.43	1.50	1.60	3.53	0.63

Fuente: Resultados de la investigación

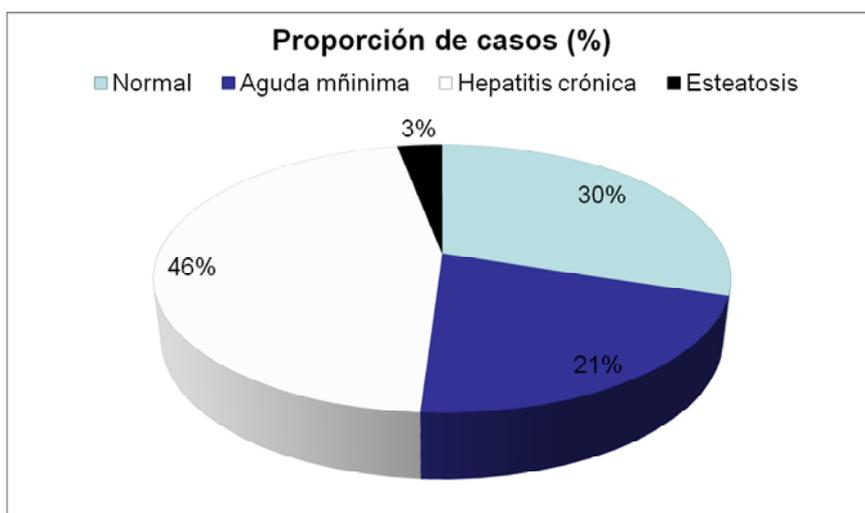
En el índice de actividad necroinflamatoria, en las hepatitis crónica de ambos grupos de donantes, la actividad necroinflamatoria 5,87, la necrosis periportal de 2,70 y el infiltrado de espacios porta de 2,40 de las biopsias de los donantes B, fue mayor que los valores obtenidos en el grupo C. Estos resultados cuantitativos confirman que las lesiones histopatológicas del virus B son mayores que los del virus C. En un estudio de 98 portadores asintomáticos (44), se reporta un índice de actividad histológica por el método de Knodell de 7,0 con 1,8 de fibrosis, en un área como Hong Kong donde existe una alta prevalencia de virus B. Otro trabajo (46) en 58 biopsias de portadores inactivos B, según el método de Ishak (45), reporta un índice de actividad histológica de 2,0 y una fibrosis de 1.4, no existiendo ninguna biopsia con una evaluación mayor de 6 en su actividad necroinflamatoria.

En cuanto donantes asintomáticos virus C, la utilización de métodos cuantitativos es usada en diferentes trabajos, con el método de Knodell (47), se reporta una media en el índice de actividad necroinflamatorias de 2,8 con 9 pacientes solamente con un índice mayor de 6; otra publicación reporta valores de 3,5  $\pm$  0,8 para el índice de actividad necroinflamatoria y 1.5  $\pm$  0,4 para la fibrosis (48). Obviad et al (30) en su trabajo relaciona las cifras de ALAT, con la valoración de los diferentes alteraciones histológicas de la hepatitis crónica y obtiene que en el grupo con la ALAT doble de la cifra normal, tiene una valoración mayor de las lesiones necroinflamatorias y de la fibrosis.

Estos resultados confirman lo útil que es la evaluación cuantitativa de las diferentes lesiones histopatológicas de la hepatitis crónica, que se pueden asociar con los resultados de ALAT, que permiten tener un criterio de la evaluación de las lesiones y demuestran que en general las lesiones del virus C son menos severas.

En el grupo de donantes especiales por plasmaféresis, se obtuvieron los siguientes diagnósticos de las 63 biopsias estudiadas, que se presentan en el gráfico 3.

GRAFICO 3  
RESULTADO DE BIOPSIAS DE DONANTES POR  
PLASMAFERESIS C POSITIVOS N=63



Se observa que el 70% de las biopsias presentaban alteraciones histológicas relacionadas con el virus de la hepatitis C, a excepción de los dos casos de esteatosis, que representan solo el 3% de la muestra estudiada; es de destacar que el 21% de las biopsias tenían lesiones de daño celular y de necrosis de carácter agudo, que se clasificaron como hepatitis aguda mínima, como un resultado a señalar es que el 46% de las biopsias fueron de hepatitis crónica, lo que representa una elevada cifra de donantes de esta investigación con lesiones crónicas. (ver Gráfico 3) En la tabla siguiente se presentan los resultados histológicos y las cifras de ALAT, al momento de realizar la biopsia, en este grupo de donantes por plasmaféresis, infectados por el virus C.

Tabla 6. Resultados histológicos y cifras de ALAT en donantes por plasmaféresis

Clasificación histológica	ALAT normal			ALAT elevada	
	n	No.	%	No.	%
Hígado normal	19	17	89.47	2	10.52
Hígado normal	13	-	-	13	100.00
Hepatitis crónica	29	14	48.27	15	51.72
Esteatosis	2	-	-	2	100.00
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>31</b>	<b>49.20</b>	<b>32</b>	<b>50.80</b>

Fuente: Resultados de la investigación

En este grupo de donantes especiales por plasmaféresis, 31 donantes presentaban cifras normales de ALAT para el 49,20 % de la muestra, mientras que el 100% de las diagnosticadas como hepatitis aguda mínima presentaban la ALAT elevada. Se destaca que el 48,27% del total de las 29 biopsias de hepatitis crónica en estos donantes, tenían cifras de ALAT normales, lo que justifica la necesidad del estudio de estos donantes mediante una biopsia hepática.

En la siguiente tabla se relaciona la clasificación histológica de las hepatitis crónicas, con las cifras de ALAT normales y elevadas, en este grupo de donantes por plasmaféresis.

Tabla 7. Relación de biopsias de hepatitis crónica y cifras de ALAT en donantes por plasmaféresis.

Clasificación histológica	ALAT normal			ALAT elevada	
	total	n	%	n	%
H. C. mínima	12	8	66.66	4	33.33
H. C. leve	5	3	60.00	2	40.00
H. C. moderada	7	2	28.57	5	71.42
H. C. severa	5	1	20.00	4	80.00
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>14</b>	<b>48.27</b>	<b>15</b>	<b>51.72</b>

Fuente: Resultados de la investigación

Los resultados de la tabla muestran, que las hepatitis crónicas, clasificadas como mínimas y leves, en el 64,70% tenían cifras de ALAT normales y que al aumentar, según la clasificación, las biopsias con mayor grado de lesión necroinflamatoria, se observan mayor número de donantes con cifras elevadas

de ALAT; sin embargo el 25 % de las moderadas y severas presentaban cifras normales de ALAT.

El estudio de los donantes especiales por plasmaféresis portadores del virus C de la hepatitis, demostró que presentaban alteraciones histológicas relacionados con el virus en el 70% de la muestra, en especial con el 46% de las biopsias catalogadas como hepatitis crónica y de ellos la mitad tenían cifras normales de ALAT. Al ubicarse las hepatitis crónica en la clasificación actual, se observa que los grados menores de lesión (HC mínima leve) tienen en general cifras normales de ALAT, mientras que las hepatitis crónica moderada presentan cifras elevadas de ALAT. Un resultado importante fue la presencia de lesiones histopatológicas con daño celular leve (balonamiento y acidofilia del citoplasma) y respuesta inflamatoria escasa en el lobulillo, con cifras de ALAT ligeramente elevadas, en los cuales la necrosis del hepatocito y la respuesta inflamatoria de los espacios porta fueron de muy poca intensidad y de limitada extensión, catalogadas por el aspecto histológico como aguda mínima. Estos resultados justifican el estudio de la biopsia hepática en estos donantes especiales, estando estos resultados en concordancia con lo obtenido por Laskus et al (49) que encontraron que el 77% de sus casos presentaban hepatitis crónica.

La realización de la biopsia hepática en los donantes de sangre asintomáticos, con virus de la hepatitis, para la caracterización de las alteraciones histopatológicas hepáticas y la categorización de estos donantes, se considera de utilidad con los resultados presentados en este trabajo investigativo. Se afirma la necesidad de la biopsia hepática, y el estudio detallado de la misma y su asociación con los resultados enzimáticos; pues es bien conocido que solamente por el estudio clínico, enzimático o virológico de estos donantes asintomáticos, no es posible determinar la presencia de alteraciones hepáticas o no. (28,50,51).

El bajo costo y la relativa seguridad de la biopsia hepática, el alto costo y la morbilidad de la terapia de Interferón, en combinación o no con otras antivirales; y los resultados de donantes con ALAT normales repetidas con alteraciones histológicas, demandan la realización del estudio biopsico inicial. Los resultados presentados en las diferentes tablas, en los dos grupos de donantes voluntarios de sangre, demuestran la utilidad de la biopsia hepática

en la categorización de estos donantes, en conocer sí presentan o no enfermedad hepática, a pesar de no presentar sintomatología clínica o cifras anormales de la ALAT.

## **2.6 CONCLUSIONES**

**Se determinó la presencia de diferentes lesiones histológicas y que la biopsia hepática es necesaria, para el estudio de donantes de sangre asintomáticos, para categorizarlos como enfermos, aún con cifras de ALAT normales.**

### **Bibliografía**

- 1- Lee VM, Hepatitis B virus infection. New England Journal of Medicine,1997; 337:1733-1745.
- 2- Feiman SV; Sinclair MD, Wrobel AM. Results of long term prospective study of the hepatitis B surface antigen carrier state .Hepatogastroenter, 1982,29:5861.
- 3- Woolf IL, Boyes BE, Jones D.Asymptomatic liver disease in hepatitis B antigen carriers Journal of Clinical Pathology,1974;27.348-352.
- 4- Villanueve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raunond G, Bourcier M et al. Chronic carries of hepatitis B American Journal of Digestive disease,1976;21:18-25.
- 5- Liaw YF; Sung JL .Liver biopsy in asymptomatic carriers of HBsAG . Gastroenterology,1979;76:1084-1087
- 6- Koretz R, Leiven KJ; Ribhun D .Hepatitis B surface antigen carriers-to biopsy or not to biopsy. Gastroenterology,1978;75:860-863.
- 7- de Franchis R, Arminic A, Vecchi M. Chronic asymptomatic HBs AG carriers: histologic abnormalities and diagnostic and prognostic values of serologic markers of the HBV. Gastroenterology,1980;79:521-527.
- 8- Simon JB; Patel SK. Liver disease in asymptomatic carries of hepatitis B antigen. Gastroenterology,1974;66: 1020-1028.

- 9- Schaffer RA, Finlayson DC, Prince AM. Liver disease in asymptomatic hepatitis B antigen carriers. *Journal of Clinical Investigation*,1974;53:71-73.
- 10- Holtermuller KH; Baumuster HG, Schafer A, Eckordt V, Arnat H I. Prospective study of hepatitis B antigen positive carriers. *Gastroenterology*,1975;69:830-832.
- 11- Brillanti S, Foli M; Gaiani A, Miglioni R, Barbara L .Persistent hepatitis C viraemia without liver disease.*Lancet*,1993;34 :464-465.
- 12- Alberti A, Morsica G, Chemello L, Cavaletto D, Noventa F, Pontisso P et al. Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti HCV. *Lancet*,1992;340:697-698.
- 13- Payen JL, Izopet J. Le status de porteur sain du virus de l'hepatitis C existe-t-il . *Gastroenterology Clinical Biology*,1996;20:531-534.
- 14- Arejas J, Pedroto I, Freitas T, Cerqueira R, Texeira R, Pinho L et al .Hepatitis C virus carriers with normal ALT activity: viraemia, genotype, histology and effect of interferon therapy.*Hepatology*,1995,22 . Suppl.343A
- 15- Montolito G, Zignego AL, Ruggieri ME, Monti M, Bascone F, Careccia G. Liver histology and serum HCV-RNA o antiHVC positive patients with persistent normal amino transferase levels *Hepatology*,1995;22:4Suppl.459.
- 16- Curtiss Jr, Herrera JL. Liver histology and patients with chronic hepatitis C and normal or near normal ALT levels.*Hepatology*,1995;212:4 Suppl.271.A
- 17- Marcellin P, Kilani A, Cymes K, Martinot M, Gournay J, Benhamou C et al. Virological and histological characteristics in antiHCV patients subjects with normal transaminases levels, *Hepatology*,1995;22:4 Suppl.273A
- 18- Diago M, Carbonell P,Gonzalez C ,Zapater R, Cors R, Rivera P, et al. Clinical and histological features in anti HCV Riba indeterminate patients with normal ALT. *Hepatology*,1995;22.4 Suppl272A.
- 19- Gholson CH, Morgan K, Catinis G, Favror D, Taylor B ,Gonzalez E et al., 271A Chronic hepatitis C with normal aminotransferas levels . A clinical histologic study. *American Journal of Gastroenterology*,1997;92:1788-1791
- 20- Afifi R ,Essaid A, Sebti MF;. Comparison entre deux groupes de donneurs de sang porteurs d'hepatitis viral B or C. Etude a propôs de 115 cas. *Annals Gastroenterology Hepatology*,1998;34:221-225.

- 21- Vittal SB, Dourdorekas D, Shobassy N. Asymptomatic hepatic disease in blood donors with hepatitis B antigenemia .American Journal of Clinical Pathology,1974;62:649-654.
- 22- Dragoks K, Ferenti P, Denk H; Huwolka F. Clinical and histological long-term study of HBsAG positive blood donors in Austria .Hepatology 1982,2:747-749.
- 23- Singleton J, Merril D, Fitch B . Liver disease in Australia antigen blood donors. The Lancet,1971;2:785-787.
- 24- Reinicke B, Dykkjaer E, Poulsen H. A study of Australia antigen positive blood donors and their recipients with special reference to liver histology. New England Journal of Medicine,1972;286:867-870.
- 25- Iwarson S , Lindholm A ,Lundin P.Hepatitis-associated antigen and antibody in Swedish blood donors. Vox Sang,1972;22:501-509.
- 26- Russel RI; Goldberg DM, Allan J. A study of hepatic disease in Australia antigen and antibody positive blood donors .American Journal of Digestive Disease,1974;19:113-121.
- 27- Alberti A, Chemello L, Cavaletto D, Tagger A, Dal Canto A, Bizzori N, et al. Antibody of hepatitis C virus and liver disease in volunteer blood donors .Annals Internal Medicine, 1991;114:1010-1012.
- 28- Sefarty L, Nosbaum JB, Elglhouzzi MH, Giral P, Legendre C, Poupon R. Prevalence .severity and risk factors of liver disease in blood donors positive in a second generation anti hepatitis C virus screening test.Hepatology 1995,21:775-778.
- 29- Esteban J. Lopez Talavera JC, Genesca J, Madoz P, Viladomiu L. Muniz E et al. High Rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus.Annals of Internal Medicine,1991,115:443-445.
- 30 -Obaid A, Conry-Cantilena C Alter HJ, Hayashi P. Voluntier blood donors with antibody to hepatitis C virus:clinical,biochemical, virologic and histologic features. Annals of Internal Medicine,1995;123:330-335.
- 31- Naito M, Hayashi M, Hagiwara H, Hiramatsu N, Kasahara A, Fusamoto H, et al. Serum hepatitis C virus RNA quantity and histological features of hepatitis C virus carries with persistently normal ALT levels. Hepatology,1994;19:871-875.

- 32- Irwing WL, Neal Kr, Underwood JCE, Simmonds PN, James v. Chronic hepatitis in United Kingdom blood donors infected with hepatitis C virus. *British Medical Journal*,1994;308:695-696.
- 33- Prieto M, Olaso V, Verdu C, Cordoba J,Gispert C,Rayon M, et al. Does the healthy hepatitis C virus carriers state really exist.? An Analysis using polymerase chain reaction. *Hepatology*,1995;22:413-417.
- 34- Zanella A, Conte D, Prati D, Mozzi F, Capetti C, Zanuso F, et al. Hepatitis C virus RNA and liver histology in blood donors reactive to a single antigen by second generation recombinant immunoblot assay *Hepatology*,1995;21:913-917
- 35- Barros SGS, Vasconcelos MR, Arruda CA, Cavazzola RT, Chies MA, Madruga GPS, et al. Liver biopsy discloses occult chronic viral hepatitis C in young asymptomatic blood donors in Southern Brazil .*Hepatology*,1995;22:271A
- 36- Sookoian S, Castiglioni T, Kina M, Castaño G,Vilar S, Viudz P et al. Liver biopsy in anti HCV+ blood donors in Buenos Aires *Hepatology*,1995;22 Suppl
- 37- Benrejeba R Khediri F, Ebdell N, Bavali R; Benahmed F, Etude histologique et immuno-histochimique prospective du foie chez les donneurs de sang porteurs chroniques asymptomatiques de l'antigene HBs A propos de 34 cas. *Annals Gastroenterol Hepatol*,1994;30:157-162.
- 38- Loria A ,Giral P, Sefarty L, Guechot J, Legendre C, Poupon R. Hepatite viral C :Correlations anatomo-cliniques et biologiques. *Gastroenterol Clinique Biologiques*,1995;19:508-513.
- 39- Debonne JM, Klotz F, Parzy D, HovetteP, Martet C,Aubry P. Porteurs sains et pseudo-porteurs sains du virus de la hepatite B. Approche clinique, biologique et histologique compare. *Annals Medicine Intern*, 1992; 143:160-164.
- 40- Deugnier Y, Interet de la biopsie hepatique dans la prise en charge des malades ayant une infection chronique par le virus de l'hepatite C .*Gastroenterol Cliniques Biologiques*,1997;21:51-556.
- 41- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer P: Classification of chronic hepatitis : diagnosis, grading and staging . *Hepatology*,1994;19:1513-1520
- 42- Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: Knodell histological index and beyond. *Hepatology* 2000;31:241-246.
- 43- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz n. et al: Formulation and application of numerical scoring system for assessing

histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*,1981;1:431-435.

44- Lau G, Wu P, LO Ch, Lau V, Lam Sh. Histological changes of concurrent hepatitis C virus infection in asymptomatic hepatitis B virus patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1998;13:52-56.

45- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Calles F ,De Grotte J, Gudat F et al: Histologic grading and staging of chronic hepatitis. *Journal Hepatology*,1995;22:696-699.

46- Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremii M ,Pham BN, Castelman C et al. Serum hepatitis B vi-rus DNA levels and liver histology inactive HBsAG carriers. *Journal of Hepatology*,2002 36:381-386.

47- Ahmed MM ,Elias E, O'Donnel K, Shau J, Kennedy F, Harrison FA et al. Histological progression of chronic hepatitis C virus infection in treated asymptomatic blood donors. *Hepatology*, 1995; 22:271A

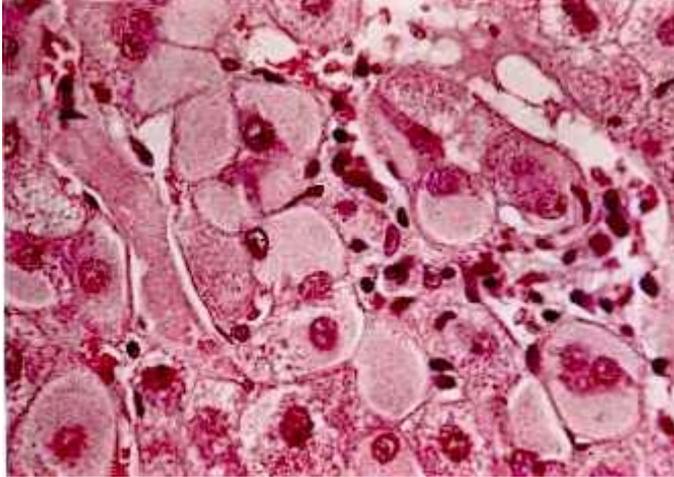
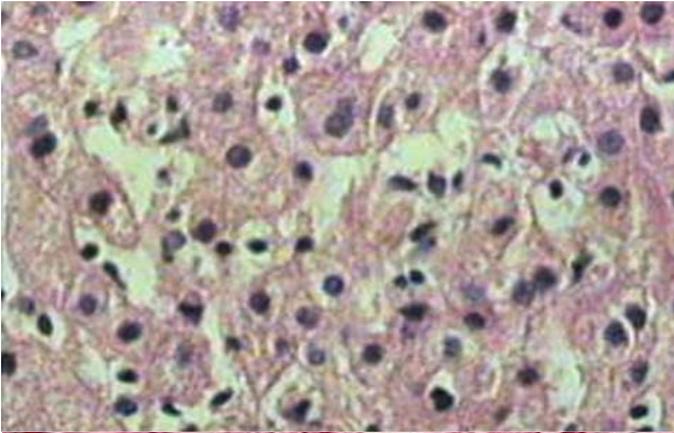
48- Assy N, Minuk GY, Serum aspartate aminotransferase values as a useful predictor for the histologic features of chronic hepatitis C infection in adults .*Hepatology*, 1995;22:272A.

49- Laskus T, Cianciari J, Slysarczy. Follow up of NANB hepatitis outbreak in plamaphere3sis unit. *Lancet*,1989;334-391.

50- Pouti C, Magrini A, Stati T, Rigato P, Montognese F, Rossi P. Clinical, histological and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal of abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology*,1997;26:1393-1398.

51- Nutt AK, Hassan A, Lindsey J, Lamps LW, Raufman JP. Liver biopsy in the evaluation of patients with chronic hepatitis C who have repeatedly normal o near-normal serum alanine aminotransferase levels. *The American Journal of Medicine*,2000;109:62-64.

Necrosis focal mínima (aguda mínima)



Hepatocitos en vidrio esmerilado. (AgsB+)