

4

HEPATITIS DELTA

* Jorge Horacio Mogollón Torres

RESUMEN

La historia, la histopatología básica y los aspectos serológicos diagnósticos de la hepatitis delta se discuten en este artículo que presenta las características clínicas y patológicas de tres casos de Hepatitis Fulminante Delta, estudiados durante el año 1988. De los análisis epidemiológicos se deduce la necesidad de una campaña de vacunación contra el virus B.

Palabras clave : Hepatitis Delta, Hepatitis B, Hepatitis Fulminante.

SUMMARY :

On the basis of three cases of fulminant delta hepatitis, the history and the histopathologic features of this disease are presented. The relationship between the B virus and the delta virus is emphasized and the need of a vigorous vaccination campaign, against B virus, is stressed.

Key Words: Delta Hepatitis, B Hepatitis, Fulminant Hepatitis.

* Patólogo, Hospital Erasmo Meoz, Cúcuta, N. de S. Colombia.

HISTORIA

La hepatitis Delta (HD), ahora sobre el tapete de los investigadores europeos y norteamericanos, nos ha acompañado desde hace varias décadas. Conocida entre nosotros con el nombre de "**Hepatitis Fulminante Epidémica de la Sierra Nevada de Santa Marta**" los casos se remontan a las épocas de la United Fruit Co. cuando se confundía con los brotes de Fiebre amarilla. Justo es reconocerlo, quien empieza a desenredar el ovillo es Augusto Gast G. con sus trabajos en viscerotomías, un elegante sucedáneo de la necropsia, particularmente útil en el estudio de la enfermedad hepática. Este autor publica sus observaciones en el año 1955 sin alcanzar un apropiado reconocimiento a su esfuerzo. En el año 1981 los colegas del Instituto Nacional de Salud (1), estudian una epidemia en Clénaga, Magdalena; pero no la relacionan con la presencia del Agente Delta, descrito por Mario Rizzeto, en Turín, en 1977. Tampoco la relacionan con la llamada "**Fiebre Negra del Río Purus**" o "**Hepatitis de Labrea**" (5) cuadro de falla hepática fulminante descrito por médicos brasileros en la localidad de Labrea y conocido desde la década del 30. En el año 1983-84 Popper y su grupo (2-3) se interesan en una epidemia de hepatitis en los indios Yucpa, en Venezuela, en la Serranía de Perijá, en la frontera con Colombia a pocos kilómetros de la Sierra Nevada de Santa Marta. En 1986 Bernardo Bultrago (4) en alianza con el grupo de Popper, describe las características histopatológicas específicas de la "**Hepatitis de Santa Marta**" y la relaciona con la infección con el virus Delta. De aquí en adelante la infección con el virus Delta, debe sospecharse en todo caso de falla hepática fulminante y las características histológicas de la entidad deben ser documentadas, una forma de llegar a un diagnóstico en nuestro medio, donde la disponibilidad de estudios serológicos apropiados, no está a la mano. Tres de estos casos, estudiados desde el punto de vista clínico y patológico, forman la base de este artículo, que pretende actualizar el tema sobre una entidad que, repito, hace años nos acompaña en forma clandestina.

EL VIRUS

Inicialmente identificado como un nuevo antígeno del virus de la hepatitis B, en la actualidad se reconoce como un virus satélite del virus B, un virus defectivo que para sobrevivir debe contar con la presencia del otro (parásito del parásito). Mide 36 nm. y contiene una molécula de RNA con una cubierta de moléculas del antígeno superficial de la hepatitis B. El antígeno inicialmente identificado parece estar compuesto de proteínas específicas del virus D. Mediante la microscopía electrónica y por técnicas electroforéticas se ha concluido que este agente posee una RNA circular, característica solo descrita en virus de las plantas y no de los animales.

El virus B, VHB, es quizás el virus humano que más se ha estudiado, cuya estructura ha sido determinada y para el cual la taxonomía ha creado una nueva familia de virus: los hepadnavirus. A partir de los trabajos de Blumberg con el llamado Antígeno australiano en 1965 y con el hallazgo de la partícula Dane en 1970, se sabe que el virus posee una cubierta proteica que constituye el antígeno superficial de la hepatitis B (HBsAg), un nucleocápside viral que contiene el antígeno central (HBcAg) y el llamado antígeno e (HBeAg), y un DNA viral circular que se remata con una polimerasa del DNA (transcriptasa reversa). A pesar de todo, los mecanismos que llevan a una infección viral aguda o crónica y el papel que juega en la transformación maligna de los hepatocitos permanecen en el misterio. Parece establecido que el virus B no posee un efecto citopático directo(7).

La asociación virus B - Virus Delta, es capaz de producir cuadros de hepatitis aguda y crónica, que probablemente son interpretados en la clínica y en la epidemiología como debidos al virus B. Hoy por hoy se sabe que los portadores del virus B constituyen el campo más apropiados para la infección con Delta, que con frecuencia tiene un curso fulminante debido a una necrosis masiva explicada por "la replicación explosiva de

Delta y la correlación entre la síntesis y el efecto patogénico del virus. En estas bases se postula un mecanismo citopático directo" (8). Otras observaciones postulan la posibilidad de fenómenos de autoinmunidad inducida por el virus Delta, particularmente en las formas crónicas (9). De gran interés desde el punto de vista epidemiológico son los bien documentados casos de infección inaparente con el virus Delta, que en algunos Bancos de Sangre alcanza el 30%. (8)

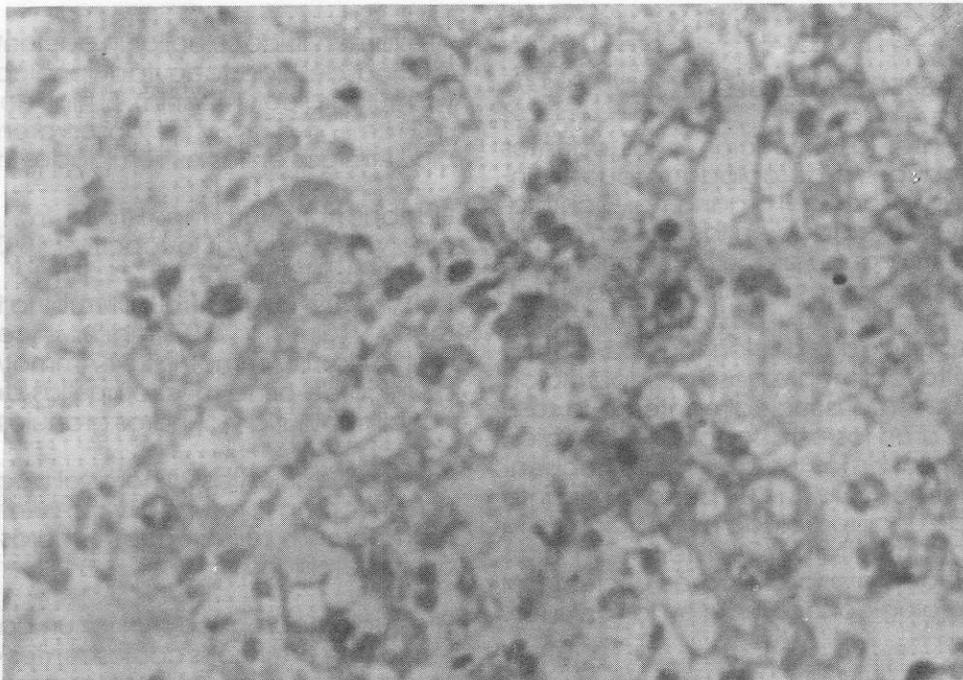
LA HISTOPATOLOGIA

El aspecto microscópico de la lesión asociada al agente Delta, fue descrito por Buitrago, y Popper y su grupo (4), quienes dividen las lesiones en 7 grupos, de acuerdo con la extensión del proceso, la inflamación, la presencia o ausencia de fibrosis y cambios regenerativos. En todo caso, hay un denominador común que marca la afección: la esteatosis en goticas y la necrosis eosinofílica. (Fig. 1).

La Esteatosis en goticas comunica al hepatocito una apariencia única: la célula se agranda y múltiples vacuolas de grasa aparecen en su citoplasma, midiendo entre 3 y 6 μ m, frecuentemente conservando el núcleo en posición central, el cual, se hace irregular, discretamente hiper cromático o vesicular con notables espacios paracromáticos. En ocasiones las células tienden a formar sincicios con citoplasma eosinófilo y las inevitables goticas. El término "**célula en mórula**" describe muy apropiadamente el tipo de alteración morfológica (5).

La necrosis eosinofílica: los hepatocitos muertos desarrollan una marcada eosinofilia de su citoplasma, conservando a veces restos de núcleo hiper cromático o simplemente, dejando una formación irregularmente oval, con una peculiar eosinofilia granular como si las goticas estuviesen esfumándose en medio de grumos rosados.

Figura 1. Esteatosis en goticas y necrosis eosinofílica. (450 X)



Con frecuencia se reconoce la arquitectura del lobulillo, bastante bien preservada y los cambios necróticos no poseen una distribución preferencial como ocurre con la Flebre amarilla, el principal diagnóstico diferencial clínico y patológico. Las células de Kupffer sufren una marcada hiperplasia y la reacción inflamatoria periportal que uno esperaría encontrar con frecuencia no se presenta y si lo hace es leve. Grados variables de hemorragia son notables y a veces se ven estructuras pseudoacinares y colestasis. El síndrome de Reye y los cambios producidos por las tetraciclinas se citan en el diagnóstico diferencial; en ambos hay marcada esteatosis pero ciertamente en ninguno ocurre una necrosis eosinofílica prominente.

Debe anotarse que no siempre el cuadro histológico es diagnóstico: hepatitis fulminante B, no A y no B, que produce una necrosis submasiva requiere de estudios inmunocitoquímicos para demostrar la presencia del virus Delta (10). En la misma forma sólo estudios virológicos harán un diagnóstico diferencial confiable con la Flebre amarilla. (4)

ASPECTOS SEROLOGICOS

Naturalmente, la exposición a los agentes virales produce la apropiada respuesta inmunitaria por parte del organismo. El antígeno Delta es detectado en las fases iniciales, coincidiendo con su producción intrahepática, y luego aparecen anticuerpos anti-Delta, inicialmente IgM y posteriormente una fuerte y sostenida reacción IgG. La antigenemia Delta fácilmente pasa desapercibida pues se presenta principalmente en la fase preclínica o en los estados clínicos iniciales. Para complicar más las cosas, con frecuencia la enfermedad sigue un curso fulminante que impide una apropiada evaluación de la respuesta inmunitaria. Con todo, en sitios donde el laboratorio clínico es eficiente el cuadro serológico se resume en la Tabla No. 1. (8)

Tabla No.1
Serología de la hepatitis Delta

	HBe Ag	Anti delta IgM	Anti HBcAg IgM	Ag Delta
AGUDO	+	+	+	±
CRONICO	+	+	+	-
INFECCION ANTERIOR	±	-	±	-

La dificultad encontrada en la práctica de sofisticadas pruebas de laboratorio puede en parte obviarse mediante la demostración de los cambios morfológicos característicos que la infección Delta produce en el hepatocito.

LOS CASOS

No. 1. Niño de 8 años, procedente de Tibú (N. de S.) que ingresa el 23-VII-88 al HEM con cuadro clínico de 5 días de evolución caracterizado por vómitos, debilidad y anorexia, imposibilidad para caminar y somnolencia. Se señaló que el paciente había sufrido de paludismo.

Al examen físico se halló un paciente afebril, icterico, deshidratado, taquipneico (30/min) y taquicárdico (142/min). El hígado se palpó a 2 cms. p.d.r.c. y se observaron lesiones plodérmicas en las extremidades inferiores.

El laboratorio informó: Hto. : 46%, Hb: 15.5 gr%; VSG: 2 mm/h; leucocitos: 13.000/mm³; N: 76%, L 21%, B: 1%, M: 2%; PT: 12" (sin control); PTT: 39" (sin control); bilirrubina total: 10.9 mgr% y directa: 8.07 mgr%; glicemia: 104 mgr%; Na: 127 mmol/L; K: 4.7 mmol/L; el citológico de orina mostró huellas de albúmina, bilirrubinuria y cilindros granulosos.

En las subsiguientes 24 horas el paciente entró en coma profundo y presentó severa hematemesis falleciendo 48 horas después de su admisión.

El estudio necrópsico mostró un cadáver icterico con equimosis coalescentes en el dorso de los pies; al exponer las cavidades se apreciaron petequias epicárdicas y sub-

pleurales. El hígado se apreció 2 cms. p.d.r.c. amarillo, con su cápsula lisa y brillante y al corte se apreció una arquitectura lobular preservada y una consistencia algo blanda. Midió 24 x 14 x 7 cms. Además se observaron 100 cc. de líquido ascítico amarillo y Petequias difusas en el tracto gastrointestinal.

Microscópicamente el hígado mostró los cambios descritos de esteatosis en goticas y necrosis eosinofílica, preservación de la arquitectura lobulillar, hemorragia intralobulillar extensa, colestasis focal e hiperplasia de células de Kupffer. Muy escasos linfocitos se apreciaron en los espacios porta y no se observó fibrosis significativa.

No. 2. Joven de sexo masculino, 14 años, procedente de Sardinata (N. de S.), admitido al HEM el 22-XI-88 con cuadro de 2 semanas de evolución consistente en ictericia, fiebre, vómito amarillo, adinamia y anorexia. Días antes de su ingreso había sido examinado por médico particular quien diagnosticó una hepatitis viral y recomendó dieta. El paciente en las últimas cuarenta y ocho horas mostraba cambios en su comportamiento y marcha inestable. Como antecedente importante se anotó que a la edad de 5 años había sufrido poliomielitis quedando como secuela, acortamiento del miembro inferior derecho.

Al examinarlo se encontró un paciente afebril, muy icterico, débil. T.A. : 100/60; pulso: 104/min; frecuencia respiratoria: 24/min. Se describió como poco colaborador, estuporoso, sin rigidez de nuca pero con signo de Babinski bilateral. No se hallaron adenopatías, ni visceromegalias. Se observó la atrofia del miembro inferior derecho como secuela de su polio.

Los datos de laboratorio fueron: Hto: 36%; Hb: 11.7 gm%; leucocitos: 10.400/mm³, N: 55%, L: 39%, E: 5%, bandas: 1%; VSG: 5 mm/h; bilirrubina total: 25.4 mgrs%, con una directa de 19.5 mgrs%; transaminasa GO: 80 U/L; transaminasa GP: 70 U/L; fosfatasas alcalinas: 650 U/L; glicemia: 105 mgrs%; creatinina: 0.76 mgrs%.

El curso de su enfermedad fué rápidamente progresivo, pasando de estuporoso a comatoso en 24 horas y falleciendo en dicho estado luego de 48 horas de su ingreso.

Los principales hallazgos de la necropsia, que no incluyó el SNC, pueden resumirse en una marcada ictericia, Petequias epicárdicas, edema y congestión pulmonar bilateral (600 grms. cada pulmón) y un hígado que pesó 1.050 grms. descrito como blando, pardo amarillento y liso, que al corte reveló preservación de su patrón lobulillar y una coloración pardo-amarillenta similar a la del hígado en "nuez moscada" excepto que tenía un carácter alternante: zonas pardas con zonas amarillas. La histología demostró una extensa necrosis submasiva con áreas en donde se observaba la esteatosis en goticas y necrosis eosinofílica.

No. 3. Niña de 10 años, natural y procedente de Pamplona (N. de S.) quien venía recibiendo tratamiento médico a base de ASA y corticosteroides durante los dos últimos años por presentar cuadro clínico diagnosticado en otra institución como artritis reumatoidea juvenil. Dos semanas antes de su admisión presentó malestar general, anorexia, epigastralgia y diarrea.

Al examen físico se apreció ictericia de escleras en una paciente afebril con pequeñas adenopatías cervicales, sensibilidad en el hemiabdomen superior y hepatoesplenomegalia de 8 y 10 cms. p.d.r.c. respectivamente. Se estableció un contacto con un primo que tenía hepatitis. Además se apreció edema periarticular en rodillas y tobillos.

Inicialmente el laboratorio informó: Hb: 9.0 grms/dl; Hto: 33%; leucocitos: 12.050/mm³, N: 68%, L: 32%; PT: 16" (sin control); PTT: 90" (sin control); bilirrubina total : 5.4 mgr% con directa de 3.5 mgr%.

Admitida al HEM el 3-XII-88 se encontró taquicárdica (120/min), febril (38.9 oC), con epistaxis, consciente. Sin embargo el laboratorio informó una bilirrubinemia de 11 mgr% con predominio de la directa. En los días siguientes

tes a su admisión presentó melenas y la bilirrubina total llegó a los 17 mgr%, las transaminasas se elevaron a 360 U/L para la pirúvica y a 850 U/L para la oxaloacética. Las fosfatasa alcalinas fueron de 565 U/L. Entró en coma, persistieron las hemorragias por boca y nariz y falleció en el séptimo día de su hospitalización.

No fue posible practicar estudios de necropsia, pero una punción hepática percutánea obtuvo hígado que al ser analizado histológicamente reveló los cambios de esteatosis en goticas y necrosis eosinofílica.

Los casos descritos ilustran el cuadro clínico de la hepatitis fulminante atribuible a la asociación Virus B - Virus Delta, por análisis histopatológico del material de necropsia que incluyó coloración con Victoria Blue para demostrar el antígeno superficial B y los cambios histológicos ya descritos. Esta coloración ha sustituido a la Orceína como método histoquímico en la detección de HVB (11).

LOS ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

El virus Delta tiene una distribución mundial, como la que tiene el virus de la hepatitis B. Realmente preocupa la prevalencia de la infección por virus B en nuestras comunidades en donde el grupo etario entre los 5 y los 9 años alcanza un 53% de positividad (1). Si aceptamos que la superinfección con Delta agrava los casos B, tal vez deba sorprendernos que no tengamos devastadoras epidemias de hepatitis fulminante. En Colombia se reconocen cuatro focos principales en donde Delta se mantiene activo: el área de la Sierra Nevada de Santa Marta; la zona de Concordia - Salgar en el Departamento de Antioquia; la zona de Araracuara en el sur; y la zona de Tibú, en Norte de Santander de donde proceden los casos aquí descritos (12).

Lo más importante es que a principios de esta década, una vacuna efectiva contra la hepatitis B ha sido desarrollada y que la protección contra el virus B significa protección contra el virus Delta. De acá se desprende

que en forma inmediata debiera existir una campaña de vacunación contra hepatitis B, comenzando quizás con el "personal de alto riesgo", médicos y paramédicos, que conviven por razones de su oficio con el virus B y se exponen por la misma razón al virus Delta, muchas veces sin ser totalmente conscientes de la gravedad potencial de esta exposición. Resulta imposible no anotar la predilección del virus Delta por los niños (60% de los casos en menores de 14 años) y la tendencia reconocida a la diseminación intrafamiliar. Otra razón para vacunar cuanto antes.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Bernardo Buitrago García, quien gentilmente revisó y diagnosticó el material histológico.

REFERENCIAS

1. Aguilera A., Morales A., Buitrago., et al. Hepatitis Fulminante Epidémica de la Sierra Nevada de Santa Marta. *Biomédica*; 187 - 197, 1981.
2. Popper H., Thung S. N., Gerber M. A., et al. Histologic Studies of Severe Delta Agent Infection in Venezuelan Indians. *Hepatology*; 3: 906 - 912, 1983.
3. Hadler S. C., de Monzón M., Ponzetto A., et al. Delta Virus infection and severe Hepatitis. *Ann. Intern. Med.*; 100: 339 - 344, 1984.
4. Buitrago B., Popper H., Hadler S. C., et al. Specific Histologic Features of Santa Marta Hepatitis: A severe form of Hepatitis Delta Virus in Northern South America. *Hepatology*; 6: 1285 - 1291, 1986.
5. Fonseca J.C., Gayoto L.C.C., Ferreira L.C.L., et al. Labrea Hepatitis - Hepatitis B and Delta antigen Expression in Liver Tissue: Report of Three Autopsy Cases. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 27: 224 - 227, 1985.
6. Kos A., Dijkema R., Arnberg A.C., The Hepatitis Delta virus possesses a circular RNA. *Nature*; 323: 558 - 560, 1986.
7. Gerber M.A., Thung S. N. Biology of Disease. Molecular and Cellular Pathology of Hepatitis B. *Lab. Invest.* 52: 572 - 590, 1985.

8. Rizzetto M., Verme G. Delta Hepatitis - Present Status. *J. Hepatol*; 1: 187 - 193, 1985.
9. Zauli D., Crespi C., Bianchi F. B., et al. Autoimmunity in Chronic Liver Disease Caused by Hepatitis Delta virus. *J. Clin. Pathol*; 39: 897-899, 1986.
10. Govindarajan S., De Cook K., Peters R. L. Morphologic and Immunohistochemical Features of Fulminant Delta Hepatitis. *Hum Pathol*; 16: 262 - 267, 1985.
11. Tanaka K., Mori W, Suwa S. Victoria Blue-nuclear fast red stain for HBs antigen detection in paraffin section. *Acta Pathol Japon* 31:93-98,1981.
12. Buitrago B., Hadler S.C., Popper H., et al. Epidemiologic Aspects of Santa Marta Hepatitis over a 40-year period. *Hepatology*; 6: 1292 - 1296, 1986.