

**HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO
“JOSÉ LUIS MIRANDA”
SANTA CLARA, VILLA CLARA**

**COMPORTAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA
HEPATITIS C EN PACIENTES ONCOPEDIÁTRICOS**

Por:

Dr. Rodolfo Valdés Landaburo¹, Dra. María del Pilar Escobar Capote², Dr. Carlos Castañeda Guillot³, Dr. Bienvenido Gra Oramas⁴, Dra. Elvira Borbolla Busquets⁵ y Dr. Gervasio Sánchez Iglesias⁶

1. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Hospital Pediátrico “José Luis Miranda”. Santa Clara, Villa Clara.
2. Especialista de I Grado en Gastroenterología. Instituto de Gastroenterología. Ciudad de La Habana.
3. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Asistente. Facultad “Calixto García”. Instituto de Gastroenterología. Ciudad de La Habana.
4. Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar. Facultad “Calixto García”. Instituto de Gastroenterología. Ciudad de La Habana.
5. Especialista de II Grado en Bioestadística. Instituto de Gastroenterología. Ciudad de La Habana.
6. Especialista de I Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Universitario “José Luis Miranda”. Santa Clara, Villa Clara.

Resumen

Para conocer el comportamiento de la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes oncopediátricos, nos propusimos determinar la frecuencia de positividad al anti VHC en este grupo de pacientes, y describir el diagnóstico laparoscópico e histológico del hígado en los mismos, asociando este último a la presencia o ausencia del antígeno de superficie del virus B, así como al comportamiento de la alaninoaminotransferasa. Se realizó un estudio descriptivo y transversal a 254 pacientes menores de 16 años con diagnóstico de enfermedad maligna, provenientes del Instituto de Oncología y del Instituto de Hematología, ambos de Ciudad de La Habana, en el período comprendido entre enero de 1992 y diciembre de 1996. Diecisiete niños (6,7 %) fueron positivos a la detección del anti VHC. El 53,9 % tenían asociado el antígeno de superficie del virus B. Diez niños tuvieron la alaninoaminotransferasa alterada. El diagnóstico laparoscópico e histológico de hepatitis crónica se realizó en el 46,1 % y el 77 % de los casos respectivamente. La detección de positividad para el anti VHC en pacientes oncopediátricos no es un hallazgo inusual. Más de la mitad de los niños tenían asociado el antígeno de superficie del virus B, por lo que se demostró la alaninoaminotransferasa alterada y daño hepático crónico severo en aquellos enfermos con positividad simultánea a los marcadores de infección por los virus B y C de la hepatitis.

Descriptor DeCS:

HEPATITIS C
ALANINA AMINOTRANSFERASA

Subject headings:

HEPATITIS C
ALANINE AMINOTRANSFERASA

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) es actualmente reconocido como una de las mayores causas de hepatitis viral y quizás de enfermedad hepática crónica, se considera que existen más de 100 millones de personas en el mundo que padecen la enfermedad¹. Los niños no han podido quedar exentos de ser infectados por este agente viral, máxime cuando la producción de una vacuna eficaz se ve dificultada por el alto poder de mutaciones del virus, lo que obviamente lo protege de la respuesta inmune.

Conociéndose que la vía parenteral constituye el principal mecanismo de adquisición de la infección², es obvio que los niños con enfermedades malignas estén particularmente expuestos a la infección por este virus, dada la combinación de varios factores, como la necesidad frecuente de transfusiones de sangre y hemoderivados, las repetidas extracciones sanguíneas e instrumentaciones médicas a que son sometidos, así como al estado de inmunodeficiencia causado por la enfermedad oncológica subyacente y la poliquimioterapia citostática que favorece en muchos el estado de portador crónico.

Realizamos este trabajo con el objetivo de conocer la frecuencia de anticuerpos contra el virus C (anti VHC) en este grupo de pacientes, y describir en ellos los hallazgos bioquímicos, laparoscópicos e histológicos del hígado.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, donde el universo estuvo constituido por 318 niños menores de 16 años, provenientes de los Servicios de Oncología y Hematología con el diagnóstico de enfermedad maligna, para determinar la frecuencia de portadores de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C. De los 318 niños citados, 254 acudieron a Consulta de Gastroenterología Pediátrica del Instituto de Gastroenterología (IGE). Entre los que no se presentaron, 46 habían fallecido y no se conocieron los motivos de inasistencia de los restantes. A estos pacientes se les realizó la determinación cualitativa de anticuerpos contra las proteínas del core del VHC por el sistema cubano SUMA, según el principio de ensayo inmunoenzimático indirecto tipo microelisa. A aquellos que presentaron positividad para este marcador serológico se les realizó también un examen confirmativo para la detección de anti VHC en el suero por el sistema UBI.-HC-EIA. Los pacientes positivos fueron ingresados en el Servicio de Pediatría del IGE donde se les realizó la determinación de alaninoaminotransferasa (ALAT), así como pesquiasaje del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgsHB) para determinar la frecuencia de infección asociada con este virus.

Posteriormente se les realizó laparoscopia, según lo establecido por la Escuela Cubana de Endoscopia Digestiva, teniendo en cuenta las particularidades del paciente pediátrico, así como la biopsia hepática para el estudio anatomopatológico, y así conocer la presencia o no de daño hepático; en caso de presentarse este último, se clasificó según los criterios establecidos en Cancún³.

Análisis estadístico: Se calculó la frecuencia de niños portadores de anti VHC mediante el cociente niños positivos anti VHC entre el total de niños estudiados multiplicado por cien.

Todas las variables fueron analizadas de forma descriptiva; los resultados se presentaron en frecuencias absolutas y relativas. También se determinó la asociación entre la presencia o no del AgsHB en los niños con anti VHC positivos y los niveles de ALAT, así como la relación entre la presencia o no de hepatitis crónica en el diagnóstico histológico y los niveles de ALAT según la prueba de la probabilidad exacta de Fisher con un nivel de significación $\alpha = 0,05$.

Para comparar la proporción de pacientes con AgsHB positivos y negativos en el grupo con diagnóstico histológico de hepatitis crónica, se utilizó una prueba de hipótesis para dos proporciones de grupos independientes con un nivel de significación $\alpha = 0,05$.

Resultados

De 254 pacientes oncopediátricos pesquisados, obtuvimos una frecuencia de 17 niños positivos al anti VHC (6,7 %) como se observa en la figura 1, aunque sólo 13 pudieron ser estudiados, ya que cuatro pacientes presentaban enfermedad subyacente en estadio terminal, por lo que fue imposible realizar el estudio anatomopatológico. El pesquisaje del AgsHB en la serie mostró que el 53,9 % de los pacientes (siete niños) tenían positividad simultánea a dicho marcador de la infección por virus B.

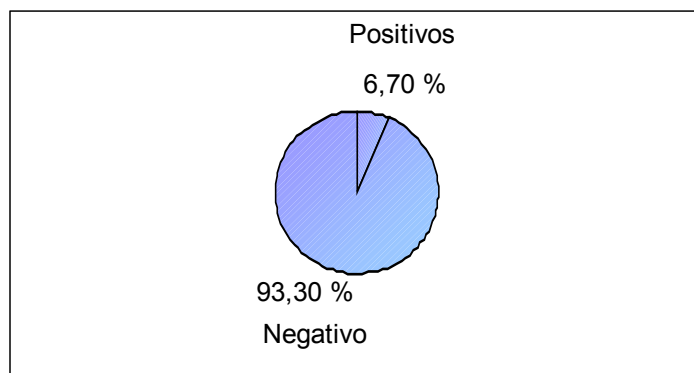


Fig 1 Frecuencia de Anti VHC en el grupo de niños estudiados.

La tabla 1 expone el comportamiento de la ALAT y su asociación al AgsHB; se observó que todos los niños con este marcador serológico positivo tenían la ALAT alterada; los otros tres pacientes con dicha enzima alterada no presentaron positividad para el AgsHB. Se compararon las proporciones de ambos subgrupos (100 % vs 50 %) y la diferencia resultó estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

Tabla 1 Asociación entre los niveles de alaninoaminotransferasa y la presencia o ausencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

AgsHB	ALAT			
	Normal		Alterada	
	No.	%	No.	%
Negativo (n=6)	3	50	3	50
Positivo (n=7)	0	0	7	100

AgsHB: Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

ALAT: Alaninoaminotransferasa.

El estudio laparoscópico del hígado mostró que en una alta proporción de pacientes (46,1 %) se realizó el diagnóstico de hepatitis crónica (Fig 2).

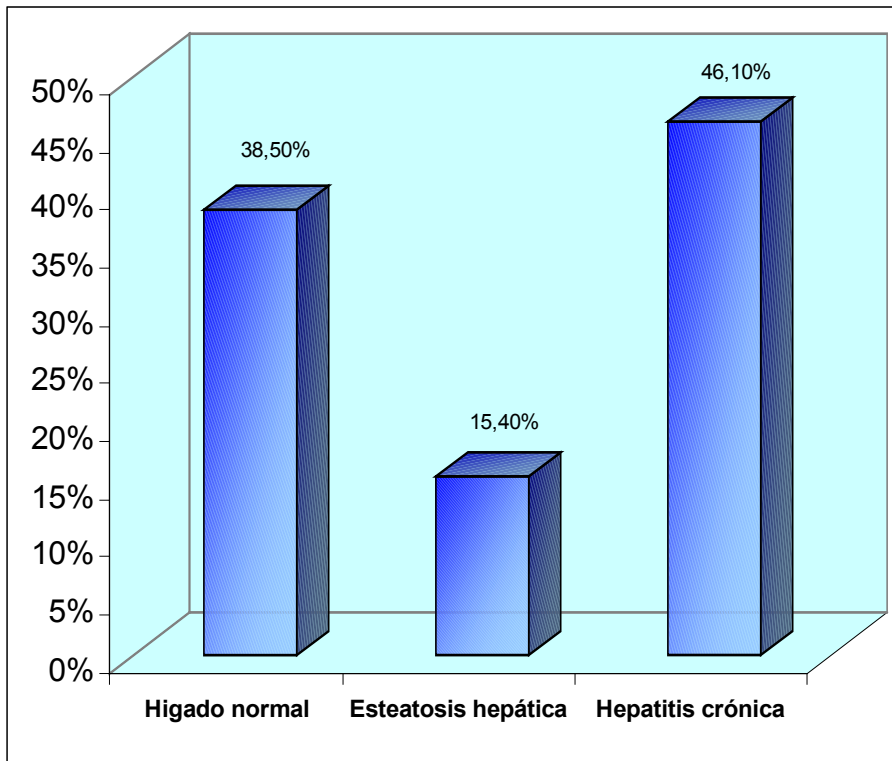


Fig 2 Resultados laparoscópicos en pacientes oncopediátricos con anticuerpos al VHC

El diagnóstico histológico de los pacientes que tenían AgsHB negativo incluyó todas las categorías diagnósticas observadas en nuestros niños (histología normal, esteatosis hepática y hepatitis crónica); sin embargo, todos aquellos con AgsHB positivo tuvieron hepatitis crónica, y ésta a su vez fue severa, lo que representa el 70 % de los casos (tabla 2). Al comparar las proporciones de pacientes con AgsHB positivos y negativos en el grupo de hepatitis crónica, se observaron diferencias significativas entre las mismas ($p < 0,05$).

Tabla 2 Diagnóstico histológico en los pacientes con hepatitis C con asociación al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y sin ella.

Diagnóstico histológico	AgsHB			
	Negativo		Positivo	
Estudio hístico	No.	%	No.	%
Histología normal (n=2)	2	100	0	0
Esteatosis hepática (n=1)	1	100	0	0
Hepatitis crónica (n=10)	3	30	7	70

AgsHB: Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

El análisis de la asociación entre la presencia o no de hepatitis crónica en el diagnóstico histológico y los niveles de ALAT (tabla 3) revela que los pacientes sin hepatitis crónica (histología normal o esteatosis hepática) presentaron niveles de ALAT normales; por otra parte, es evidente que todos los que tenían algún grado de hepatitis crónica presentaban cifras de ALAT alteradas. Esta asociación fue altamente significativa ($p < 0,01$).

Tabla 3 Asociación entre diagnóstico histológico y los niveles de alaninoaminotransferasa.

Diagnóstico histológico	ALAT			
	Normal		Alterada	
	No.	%	No.	%
Sin hepatitis crónica (n=3)	3	100	0	0
Con hepatitis crónica (n=10)	0	0	10	100

ALAT: Alaninoaminotransferasa.

Discusión

En Cuba se desconoce cuál es exactamente la magnitud del problema que constituye la infección del virus de la hepatitis C; sin embargo, un estudio epidemiológico realizado en 1991⁴ sitúa a nuestro país en una zona de alta prevalencia.

En la niñez no son muchos los estudios que evalúan la frecuencia de la infección por este agente viral; además, el hecho de que se estudien las variables epidemiológicas en distintos grupos de riesgo hace que se noten diferencias substanciales en los resultados encontrados.

La seroprevalencia de anticuerpos contra el VHC encontrada en el grupo de pacientes oncopediátricos fue inferior a la informada por Frank y colaboradores⁵ en niños sobrevivientes al tratamiento anticanceroso. Nuestros resultados son similares a los publicados por Monteleone y colaboradores⁶ en un estudio realizado en niños estadounidenses con enfermedades malignas, y superiores al 1,2 % comunicado por otros investigadores⁷ en una serie de 98 niños. Puede observarse en estos informes que existe una gran diferencia entre las frecuencias de anti VHC en los niños con enfermedades malignas, aun cuando se tratan de estudios en pacientes con el mismo factor de riesgo.

La asociación de los virus B y C de las hepatitis en un mismo paciente ha sido publicada por algunos autores^{8,9}. Nosotros detectamos en más de la mitad de los niños positividad del AgsHB, lo cual coincide con otras publicaciones^{10,11}. Esta asociación viral era esperada en el grupo estudiado, pues se conocía la susceptibilidad especial de este tipo de enfermo a las infecciones virales, debido a que ambos virus comparten la vía de transmisión parenteral.

Es conocido que la elevación de la ALAT refleja el grado de lesión hepática, lo que evidencia habitualmente replicación viral; no obstante, se ha demostrado que la viremia puede persistir a pesar de la normalidad de las aminotransferasas^{12,13}. En nuestra casuística, la ALAT se mostró alterada en una alta proporción de pacientes, independientemente de la asociación o no al AgsHB; sin embargo, todos los que presentaron positividad para este marcador de infección por el virus B tuvieron la enzima alterada; pudiera ser esta asociación viral la que explique las diferencias de nuestros resultados respecto a otros informes¹⁰.

Aunque actualmente es difícil encontrar bibliografía en la que se apoye el diagnóstico de las hepatitis virales en un estudio laparoscópico, la experiencia acumulada por la Escuela Cubana de Endoscopia Digestiva sugiere tener en cuenta esta exploración, por los aportes que proporciona al diagnóstico. En nuestro estudio una elevada proporción de niños mostró un aspecto laparoscópico del hígado sugerente de hepatitis crónica, cifra que merece ser considerada, sobre todo al compararla con el estudio de Díaz y colaboradores¹⁰, en el que

ningún paciente fue concluido con este diagnóstico. Según los resultados anatomopatológicos, pocos pacientes presentaron estudio hístico normal, resultado similar al ofrecido por Levaría¹⁴; este hecho pudiera ser explicado por varios motivos: el tiempo de evolución de la enfermedad, la carga viral recibida, entre otros, pero preferimos no discutirlo por no ser variables tenidas en cuenta en nuestro estudio. Contrario a una comunicación de Bortolotti y colaboradores¹⁵, en nuestro estudio todos los pacientes con algún grado de hepatitis crónica presentaron cifras de ALAT alteradas, como fiel expresión de daño hepático, y llamamos la atención sobre el mayor grado de lesión hística que presentaron los siete pacientes que tenían simultáneamente positividad al AgsHB como marcador de infección por el virus B. Este hecho avala lo planteado por otros colegas¹⁶⁻¹⁸, quienes sugieren que la infección por el virus B puede incrementar los efectos de la infección por el virus C, máxime si los enfermos se han enfrentado a terapia inmunosupresora, como sucedió en los niños de nuestra serie.

Otros autores^{10,19} han detectado como lesión hística predominante el daño mínimo de los hepatocitos, lo cual, obviamente, no coincide con nuestros resultados, debido fundamentalmente a que en más de la mitad de nuestros pacientes también existía evidencia de infección por el VHB.

En la actualidad hay aún cierta incertidumbre con respecto al VHC y su repercusión clinicopatológica, pero se sabe perfectamente que la respuesta al tratamiento antiviral está muy lejos de ser la esperada²⁰; por tanto, es necesario insistir en las medidas de control de los productos sanguíneos, ya que la elaboración de la vacuna contra este virus parece ser, si se produce, un logro a largo plazo.

Summary

In order to know the behavior of infection with hepatitis C virus in oncopediatric patients, we tried to determine the occurrence of positivity to the anti-hepatitis C virus in these group of patients and to find out the laparoscopic and histologic diagnosis of the liver in them, the later associated to the presence or absence of the surface antigen of the virus B, as well as the behavior of alaninoaminotransferase. A descriptive and transversal study was performed on 254 patients under 16 years of age with diagnosis of malignant disease from the oncology Institute and Hematology Institute of Havana City during the period January, 1992 to December, 1996. Seventeen children (6,7 %) were positive to anti-hepatitis C virus. 53,9 % had associated the surface antigen of virus B. Ten children had disturbed alaninoaminotransferase. Laparoscopic and histologic diagnosis of chronic hepatitis was established in 46,1 % and 77 % of the cases, respectively. The detection of positiveness for anti-hepatitis C virus in oncopediatric patients is not an unusual finding. More than a half of the children had the surface antigen of the virus B associated; thus, disturbed alaninoaminotransferase and severe chronic hepatic damage was shown in those patients with simultaneous positiveness to infection markers by hepatitis viruses B and C.

Referencias bibliográficas

1. Lunel F, Stuyver I, Brechot C, Maester G. Update on hepatitis C virus its variability and the implications. *Transfus Clin Biol* 1998;5:147-165.
2. Strader DB, Seef LB. The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;8:324-328.
3. Desmet H, Gerber M, Hoofnagle JH, Manna M, Sheuer PJ. Classification of chronic hepatitis. Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-1520.
4. Galban GF, Collado MF, Mora S. Seroprevalencia del virus de la hepatitis C en diferentes grupos de población y factores de riesgo asociados. Cuba 1991. *Rev Cubana Med Gen Integ* 1993;9: 52-62.

5. Frank FM, Hocker S, Mor W, Puchhammer SE, Hofmann H, Zoubeck A, et al. Association of hepatitis C virus infection with chronic liver disease in pediatric cancer patients. *Eur J Pediatr* 1993;142:490-2.
6. Monteleone PM, Andrzejewski C, Kellher JF. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in transfused children with haematological malignancy. *Br J Haematol* 1998;91:410-12.
7. Myers B, Irving W, Hollingsworth R, Readett D, Lilleyman JS, Dolan G. Hepatitis C virus infection in multitransfused children with haematological malignancy. *Br J Haematol* 1998; 91:410-12.
8. Drobeniuc J, Hatin YJ, Harpaz R, Favorov M, Melnik A, Iarvoi P, et al. Prevalence of hepatitis B, D and C virus infections among children and pregnant women in Moldova: additional evidence supporting the need for routine hepatitis B vaccination of infants. *Epidemiol Infect* 1999;123:463-7.
9. Majda SE, Omulecka A, Srafluk I. Clinical picture of chronic hepatitis C in children. Polish experience. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64:20-4.
10. Diaz T, Trujillo M, Fragoso T, Sagaró E, Marrero E, Borbolla E, et al. Prevalencia del anticuerpo contra el virus de la hepatitis C en niños hospitalizados. *Rev Gastroenterol Perú* 1997;17:154-61.
11. Koike K, Kobayashi M, Gondo M, Hayashi Y, Osuga T, Takada S. Hepatitis B virus DNA is frequently found in liver biopsy samples from hepatitis C virus infected chronic hepatitis patients. *J Med Virol* 1998;54:249-55.
12. Poynard T, Bedosa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C: the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825.
13. Lechner S, Rispeter K, Meisel H. Antibodies directed to envelope proteins of hepatitis C virus outside of hypervariable region 1. *Virology* 1998;243:313.
14. Lavernia MA. Prevalencia del anti VHC en pacientes transfundidos en el Hospital Pediátrico de Centro Habana durante el año 1993. *Rev Gastroenterol Perú* 1997;17:162-7.
15. Bortolotti F, Vajro P, Gianochino R. IFN treatment of chronic hepatitis C in childhood. *J Hepatol* 1997;26 (suppl 1):S 83.
16. Zarski JP, Bohn B, Bastic A, Pawlosky JM, Bost BF. Characteristic of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998;28:27-33.
17. Kocabas E, Aksaray N, Alhan E, Tanyeli A, Koksall F, Yarkin F. Hepatitis B and C virus infections in Turkish children with cancer. *Eur J Epidemiol* 1997;13:869-73.
18. Petrik J, Guella L, Wight DG, Pearson GM, Hinton J, Parker H, et al. Hepatic histology in hepatitis C virus carriers coinfecting with hepatitis B virus. *GUT* 1998;42:103-6.
19. Lucas S, Bartolome J, Rodríguez Oñigo E, Casqueiro M, Millán A, Ruiz Moreno M, et al. Distribution of hepatitis C virus infection in liver biopsies from children and adults with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2001;64:1-5.
20. Jonas MM. Treatment of chronic hepatitis C in pediatric patients. *Clin Liver Dis* 1999;3: 855-67.