

Evoluciones atípicas de la recidiva de la hepatitis C en el trasplante hepático.

Dra. Teresa Serrano. Hospital de Bellvitge. Barcelona.

La cirrosis por hepatitis C es la principal indicación de trasplante hepático y la recidiva de la hepatitis C en el injerto ocurre en la práctica totalidad de los pacientes. Sin embargo, la historia natural de la recidiva de la hepatitis C es poco conocida y aparentemente muy variable. Hay pacientes que desarrollan una viremia post-trasplante con daño hepático mínimo pero un 30% desarrollan cirrosis al cabo de una media de 5 años (1, 7). Además la recidiva de la hepatitis C en el injerto progresa más rápidamente a cirrosis que lo que ocurre en el hígado nativo y, una vez instaurada la cirrosis, las descompensaciones también ocurren antes.

En los pacientes trasplantados se indica la biopsia hepática cuando hay una alteración en la bioquímica que sugiere una disfunción del injerto pero, no son habituales las biopsias de protocolo. Las 2 razones principales para no hacerlas son los riesgos de la biopsia hepática percutánea y las dudas sobre la utilidad de estas biopsias en pacientes con transaminasas normales (2). Con la introducción de nuevos tratamientos esperanzadores para la hepatitis C, los centros con programa de trasplante hepático, se están animando a hacer biopsias de protocolo con el fin de identificar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento precoz (3).

En nuestro hospital, estas biopsias de protocolo se iniciaron en el año 2001 y se están realizando a los 6 meses, al año y posteriormente cada año. Esto nos ha permitido conocer,

por un lado cual es la evolución estándar de las recidivas de la hepatitis C en los injertos y, por otro lado detectar las evoluciones atípicas de estas recidivas.

Dentro de las **evoluciones atípicas** tenemos aquellas que implican un peor pronóstico, algunas bien conocidas y reportadas en la literatura, como pueden ser las recidivas precoces o las hepatitis colestásicas fibrosantes y, otras menos conocidas como las recidivas antes del año con marcada actividad periportal.

1. Las **recidivas precoces** antes de los 6 meses y especialmente antes de los 3 meses que se acompañan de alteración de la bioquímica hepática y que obligan a realizar una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico, indican una recidiva agresiva de la hepatitis C (5, 7).

2. Un pequeño número de enfermos desarrolla un tipo de hepatitis de evolución agresiva y de difícil manejo, llamada **hepatitis colestásica fibrosante**, que se caracteriza por una bilirrubina $> 100 \text{ mol/L}$, una bioquímica de colestasis y una carga viral muy elevada. Este tipo de hepatitis suele aparecer al mes del trasplante y progresa durante un período de 3 a 6 meses hasta provocar el fallo hepático. Histológicamente se caracteriza por una proliferación colangiolar que simula una obstrucción biliar y por una balonización perivenacentrolobulillar con colestasis hepatocitaria. Este tipo de hepatitis suele aparecer después de la administración de dosis altas de inmunosupresores (6, 3).

3. Las recidivas antes del año con **marcada actividad necroinflamatoria periportal** también indican un peor pronóstico

y, teniendo en cuenta que las alteraciones de la bioquímica no correlacionan con las lesiones histológicas, la única manera de detectarlas es con el estudio histológico. Estos pacientes pueden beneficiarse de la instauración precoz del tratamiento antiviral (1, 7).

4. Puede haber otro tipo de evoluciones atípicas que no conllevan un peor pronóstico, pero que sí nos ayudan a entender mejor la historia natural de la recidiva de la hepatitis C en el injerto hepático. De un 20 a un 30% de los casos tienen siempre un bioquímica normal y, sin embargo, al hacer la biopsia, se observan lesiones de hepatitis. Es probable que la progresión de sus lesiones sea lenta pero también es engañoso no considerar que este grupo tiene recidiva de la hepatitis C (2, 4).

5. Un porcentaje desconocido de los casos con alteración de la bioquímica muestran lesiones de hepatitis crónica pero la carga viral (RNA del VHC) es negativa. En estos casos es interesante vigilar si la carga viral se positiviza más adelante o se acompaña de presencia de autoanticuerpos en sangre (4).

No sólo interesa conocer la historia natural de la hepatitis C en los injertos hepáticos e identificar histológicamente los que pueden tener una evolución más agresiva sino que interesa conocer la asociación de estas evoluciones atípicas con otros parámetros clínicos, bioquímicos, virológicos, inmunológicos e histológicos de otra índole.

Hay estudios que demuestran que los injertos de **donantes añosos** muestran recidivas más agresivas de la hepatitis C (1).

Es relativamente reciente la posibilidad que tenemos de conocer la **carga viral** y hay mucho interés en ver la relación entre la carga viral y las lesiones histológicas en el injerto. La mayor parte de los pacientes muestran una carga viral de 10 a 20 veces mayor en el post-trasplante. Sin embargo, al igual que en el pretrasplante estos niveles no correlacionan con los niveles de transaminasas (ALT) en sangre ni con las lesiones histológicas, lo que apoya la idea de que el VHC no es directamente citopático (1). Sin embargo, hay un estudio donde unos títulos elevados del RNA del VHC a las 2 semanas del trasplante predecían el desarrollo de una hepatitis en el injerto (8). En la forma atípica de recidiva denominada hepatitis colestásica fibrosante, sí que nos ayuda a hacer el diagnóstico una carga viral muy elevada, ya que en esta forma de recidiva el daño citopático por el virus es directo (6, 7).

Está descrita la influencia negativa de los **episodios de rechazo agudo celular**, concretamente los que requieren **bolus de corticoides** en la evolución de la recidiva de la hepatitis C. También esta reportada la influencia negativa de la **infección por citomegalovirus**. Hay que concretar mejor hasta que punto pueden favorecer evoluciones más agresivas (1, 5, 6).

Finalmente las distintas **pautas inmunosupresoras** pueden influir positivamente o negativamente en la evolución de las recidivas de la hepatitis C. Aunque su influencia es difícil de valorar y a veces el seguimiento con algunas pautas es aún corto, es interesante hacer un esfuerzo para ver como pueden influir en la historia natural de la recidiva de la hepatitis C en el injerto hepático (3, 6, 7).

Para concluir quiero recalcar que no sólo es importante distinguir la recidiva de la hepatitis C del rechazo, sino identificar las distintas formas de recidiva de la hepatitis C para seleccionar la mejor pauta de tratamiento. Además hay que replantearse cual es el ritmo de biopsias más adecuado, para identificar y tratar lo más precozmente posible las formas de recidiva más agresivas.

Bibliografía

1. Curry MP. Hepatitis B and hepatitis C viruses in liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 955-963.
2. Berenguer M, Rayon JM, Prieto M et al. Are posttransplantation protocol liver biopsies useful in long term? *Liver Transpl* 2001; 7: 790-796.
3. Charlton M and Wiesner R. Natural history and management of hepatitis C infection after liver transplantation. *Seminars in liver disease*; 24 (suppl.2): 79-88.
4. McCaughan GW and Zebry A. Pathogenesis of hepatitis C virus recurrence in the liver allograft. *Liver Transpl* 2002; 8: S7-S13.
5. Testa G, Crippin JS, Netto GJ et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000; 6: 553-561.
6. Demetris AJ, Eghtesad B, Marcos A et al. Recurrent hepatitis C in liver allografts. Prospective assessment of diagnostic accuracy, identification of pitfalls, and observations about pathogenesis. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 658-669.

7. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. Liver Transpl 2002; 8: S14-S18.
8. Gretch DR, Bacchi CE, Corey et al. Persistent hepatitis C virus infection after liver transplantation: clinical and virological features. Hepatology 1995; 22: 1-9.