

HEPATITES CRÔNICAS POR VÍRUS - MODELO DE DOENÇA CRÔNICA DE INTERESSE EM SAÚDE PÚBLICA

Venâncio Avancini Ferreira ALVES*
Raimunda Telma de Macêdo SANTOS*
Alda WAKAMATSU*

RIALA 6/821

ALVES, V. A. F.; SANTOS, R. T. M.; WAKAMATSU, A. - Hepatites Crônicas por vírus - modelo de doença crônica de interesse em saúde pública. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 57(1): 21-24, 1998.

RESUMO: HEPATITES CRÔNICAS POR VÍRUS - MODELO DE DOENÇA CRÔNICA DE INTERESSE EM SAÚDE PÚBLICA

Venâncio Avancini Ferreira Alves ; Raimunda Telma de Macêdo Santos ; Alda Wakamatsu
Laboratório de Imuno-histoquímica - Divisão de Patologia - Instituto Adolfo Lutz

DESCRIPTORIOS: Hepatites virais, Hepatite crônica B, Hepatite crônica C, Imuno-histoquímica, Hibridização "in situ".

ASPECTOS GERAIS

As Hepatites por vírus são doenças de grande importância universal, com significativa prevalência em nosso meio. Recentemente, devido a seu caráter transmissível, com possibilidades de medidas preventivas incluindo ministração de imunoglobulinas ou vacinas, bem como seu potencial de induzir doenças agudas (ocasionalmente graves, como as formas de Necrose Maciça e Submaciça) e de cronificação, o Ministério da Saúde do Brasil tornou compulsória sua notificação aos órgãos de Vigilância Epidemiológica.

Para a definição de medidas sanitárias e terapêuticas impõem-se estudos bioquímicos (no IAL, a cargo da Seção de Análises Clínicas) e sorológicos (no IAL, Laboratório de Hepatites do Serviço de Virologia). Nos casos crônicos, são de grande importância os estudos de replicação viral (no IAL, Laboratório de Biologia Molecular do Serviço de Virologia), bem como as pesquisas morfológicas para diagnóstico e estadiamento da lesão e imuno-histoquímicas para pesquisa de antígenos virais e da resposta do hospedeiro (no IAL, Laboratório de Imuno-histoquímica).

CONCEITUAÇÃO E ETIOLOGIA

O conceito mais aceito para a definição de hepatite crônica é o de conjunto de manifestações clínicas, bio-

químicas, sorológicas e anátomo-patológicas com inflamação hepática não resolvida no prazo de 6 meses ⁽¹⁾.

Numerosas entidades, de causas muito variadas, podem ser incluídas nesta definição, mas há franca tendência entre os hepatologistas em restringir o conceito de Hepatites Crônicas àquelas de origem viral, auto-imune e as relacionadas a ação de drogas, aceitando-se ainda as de causa incerta ^(1,2). Ainda que haja superposição de vários parâmetros entre estas entidades e outras hepatopatias como cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, doença de Wilson e deficiência de alfa-1-antitripsina, os principais autores consideram que estas condições devem ser estudadas separadamente.

Dentre as hepatites crônicas virais, sabe-se que mais de 90% dos casos de hepatite aguda produzida pelo vírus da hepatite B (VHB) evoluem para cura completa enquanto alguns, entretanto, desenvolvem hepatite crônica. Desses, a maioria apresenta a chamada hepatite crônica persistente e apenas 3% dos pacientes com hepatite B desenvolvem hepatite crônica ativa e cirrose ⁽³⁾. A Hepatite D (ou Delta) ocorre como co-infecção ou superinfecção com a Hepatite B, sendo tal associação relacionada a casos agudos de significativa gravidade e também a elevados índices de cronificação ⁽⁴⁾.

Não existem relatos fidedignos que a hepatite A possa evoluir para a cronicidade, o mesmo parecendo válido com relação à hepatite E.

* Laboratório de Imuno-histoquímica - Divisão de Patologia - Instituto Adolfo Lutz
Av. Dr. Arnaldo, 355 - 7º andar - CEP 01246-902, São Paulo-Brasil.

Os dados disponíveis sugerem que a hepatite C possa evoluir para a cronicidade em pelo menos 40% dos casos (5,6,7,8). Nota-se, portanto, que embora na maioria dos casos as hepatites virais se comportem benignamente, um número considerável evolua para a cronicidade, o que representa um problema de grande importância clínica e terapêutica com um prognóstico eventualmente reservado. A recentemente identificada Hepatite G parece ter seu significado relacionado a infecção conjunta com o vírus da hepatite C (VHC).

ASPECTOS MORFOLÓGICOS

A nova classificação histopatológica das hepatites crônicas (1,2,9) surgiu da consciência da necessidade de se oferecer parâmetros mais objetivos, reprodutíveis e com correlação com aspectos clínico-terapêuticos. Para tal, impõe-se analisar separadamente:

1. aspectos ligados ao "estadiamento", significando distúrbios arquiteturais (quanto da arquitetura lobular já foi destruída).
2. alterações de natureza necro-inflamatória, oferecendo uma "gradação da atividade" das lesões em curso, que devem ser sub-compartimentalizadas em Portais, Periportais e Lobulares.

Conforme sugere a nova classificação da IASL (1,2,9), a gradação dos diversos itens deve buscar resposta às situações mais habitualmente vividas em cada ambiente. Para nosso meio, propomos para a semi-quantificação do estadiamento e da gradação da atividade das hepatites crônicas os seguintes critérios:

- I. ESTADIAMENTO: Alteração estrutural
 - zero - nenhum dano à arquitetura lobular
 - 1 - expansão fibrosa de espaços porta
 - 2 - expansão portal com septos porta-porta
 - 3a - septos porta-centro, nódulos ocasionais
 - 3b - nódulos numerosos, com preservação parcial da arquitetura lobular
 - 4 - cirrose

II. ATIVIDADE NECRO-INFLAMATÓRIA ATUAL:

Atividade Portal:

zero a 4, conforme a quantidade de linfócitos e histiócitos portais, devendo ser anotada a presença (ou não) de agregados ou foliculos linfóides e a agressão ao epitélio biliar.

Atividade peri-portal:

- zero - ausência de lesões da interface
- 1 - Necrose em sacabocados (NSB) discreta
- 2 - NSB moderada
- 3 - NSB intensa
- 4 - NSB muito intensa

Atividade Lobular:

Semiquantificação das variáveis de lesão lobular, recebendo, em conjunto, uma avaliação em graus de 0

(ausência de lesões) a 4 (muito acentuadas). Devem ser analisadas em separado as necroses de padrão focal e as confluentes.

O laudo anátomo-patológico também deverá incluir os Marcadores Etiológicos, destacando-se, no caso das Hepatites por Vírus, a presença de "Hepatócitos com Citoplasma em Vidro Fosco" como fortemente sugestivo de infecção pelo VHB e o conjunto: Foliculos Linfóides Portais, Agressão ao Epitélio de Ductos Biliares e Atividade Necro-inflamatória Lobular com significativo infiltrado mononuclear ao longo de sinusóides como indicativo de infecção pelo VHC (10).

ASPECTOS IMUNO-HISTOQUÍMICOS

A identificação de antígenos em amostras de tecido para biópsia ou necrópsia pode ser obtida por métodos imuno-histoquímicos com diversos sistemas de amplificação, como por exemplo peroxidase-antiperoxidase (PAP) ou avidina-biotina-peroxidase (ABC), aplicáveis inclusive em amostras fixadas rotineiramente em formol tamponado e incluídas em parafina.

No caso das Hepatites Crônicas B, a identificação etiológica pode ser feita de modo específico pela detecção do antígeno de superfície (AgHBs) no citoplasma ou membrana de hepatócitos. Tal antígeno não é habitualmente detectável nas hepatites agudas, exceto nas formas de transição para cronicidade. Nas hepatites crônicas, encontramos inicialmente, com amplificação pelo sistema PAP (11), positividade para este marcador em 98 dentre 139 casos (70%), à semelhança de YOO e cols. (12) com 43 casos positivos em 58 estudados (77%) e URLICH e cols. (13) com 18 em 24 casos (75%). Naquele nosso material, a positividade foi maior nos processos inativos (87,5%), contrastando com os 64% de reatividade nas formas de intensa atividade histológica. Mais recentemente, comprovamos maior sensibilidade no sistema de amplificação ABC, que possibilitou a detecção do AgHBs em todas as 42 amostras de biópsias de hepatite crônica B (14). Não encontramos qualquer correlação da expressão tecidual do AgHBs com evidências de replicação, havendo demonstração da produção deste antígeno mesmo em casos com o genoma viral já integrado ao do hepatócito.

Outro antígeno cuja detecção é de grande utilidade é o antígeno central-core (AgHBc). Sua expressão é preferencialmente nuclear, sendo, juntamente com a detecção de DNA viral por hibridização ou, de forma mais sensível, por reação em cadeia pela polimerase (PCR), marcador fidedigno da replicação viral (15,16). Em nossas casuísticas de 1988 (11) e de 1995 (14), foi elevada a concordância entre positividade tecidual para AgHBc e sorologia positiva para AgHBc. Nas fases mais avançadas da infecção, com integração do genoma

viral ao do hepatócito, deixa de ocorrer a expressão do gene da região "c" (17).

A pesquisa de sequências do genoma viral por Hibridização Molecular "in situ" mostra-se também como um potencial marcador de replicação viral. Até agora, entretanto, esta metodologia apresenta sensibilidade inferior à obtida através da identificação do AgHBc mediante imuno-histoquímica (14).

A pesquisa de marcadores teciduais do VHC em amostras de biópsia fixadas em formol e incluídas em parafina é motivo de grande interesse na literatura mais atual (18). Nossa recente experiência sugere ser a região do core do VHC a fonte mais promissora de antígenos para tal tipo

de estudo, tendo WAKAMATSU (19) detectado positividade em 40 dentre 50 hepatites crônicas C estudadas, com marcação mais significativa em 27 casos (54%). Foi notada uma tendência a relação direta com o grau de atividade periportal e inversa com o grau de lesão lobular.

Em conclusão, o estudo das Hepatites Crônicas Virais, de grande importância em Saúde Pública, tem a morfologia e a imuno-histoquímica como ferramentas fundamentais. No Instituto Adolfo Lutz, tal linha de pesquisa é atualmente direcionada à detecção de marcadores etiológicos e de replicação viral, trazendo contribuição à avaliação prognóstica e ao monitoramento da resposta ao tratamento antiviral.

RIALA 6/821

ALVES, V.A.F. ; SANTOS, R.T.M. ; WAKAMATSU, A. - Viral chronic hepatitis - A model for chronic diseases with major Public Health interest. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 57(1): 21-24, 1998.

DESCRIPTORS: Viral hepatitis, chronic hepatitis B, Chronic hepatitis C, immunohistochemistry, in situ hybridization.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. DESMET, V.J.; GERBER, M.; HOOFNAGLE, J.H.; MANN, M.; SCHEUER, P.J. - Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology*, 19:1513-1520, 1994.
2. ISHAK, K.; BAPTISTA, A.; BIANCHI, L.; CALLEA, F.; DE GROOTE, J.; GUDAT, F.; DENK, H.; DESMET, V.; KORB, G.; MACSWEEN, R.N.M.; PHILLIPS, M.J.; PORTMANN, B.G.; POULSEN, H.; SCHEUER, P.J.; SCHMID, M.; THALER, H. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepatol.* 22:696-699, 1995.
3. REDEKER, A.G. - Viral hepatitis. Clinical aspects. *Amer. J. Med. Sci.*, 270:9-16, 1975.
4. BIANCHI, L & GUDAT, F.: Chronic hepatitis. In: MACSWEEN, R. N. M.; ANTHONY, P. P.; SCHEUER, P. J.; PORTMANN, B.; BURT, A. D., eds. *Pathology of the Liver*, 3rd ed: *Edinburgh, Churchill Livingstone*, 1994; 20:15-20.
5. ALTER, H.J. - The dominant role of non-A, non-B in the pathogenesis of post-transfusion hepatitis: a clinical assessment. *Clin. Gastroent.*, 9:155-170, 1980.
6. BERMAN, M.; ALTER, H.J.; ISHAK, K.G. et al - The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 91:1-6, 1979.
7. HOPF, U.; MOLLER, B.; KUTHER, D. et al - Long-term follow-up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). *J. Hepatol.* 10:69, 1990.
8. KNOVELL, R.G.; CONRAD, M.E. & ISHAK, K.G. - Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B, post-transfusion hepatitis. Role of gammaglobulin prophylaxis in its prevention. *Gastroenterology*, 72:902-909, 1977.
9. ALVES, V.A.F.; GAYOTTO, L.C.C.: Patologia das Hepatites. Cap.4 in DA SILVA, L.C.: *Hepatites Agudas e Crônicas*, Ed. *Sarvier*, 1995, 2nd Edição.
10. SCHEUER, P.J.; ASHRAFZADEH, P.; SHERLOCK, S.; BROWN, D.; DUSHEIKO, G.M. - The pathology of hepatitis C. *Hepatology*, 15:567-571, 1992.
11. GAYOTTO, L.C.C.; ALVES, V.A.F.; VIANNA, M.R.; STRAUSS, E.; CARRILHO, F.J.; SILVA, L.C. - Histopathological, immunohistochemical and serological markers in chronic liver disease due to HBV. *J. Hepatol.* 7 (suppl.1): S 131, 1988.
12. YOO, J.Y.; HOWARD, R.; WAGGONER, J.G. et al - Peroxidase-antiperoxidase detection of hepatitis B surface and core antigen in liver biopsy specimens from patients with chronic type B hepatitis. *J. Med. Virol.*, 23:273-281, 1987.
13. URLICH, T.R.; THEN, L.; GITNICK, G. et al - Chronic active hepatitis of hepatitis B and non-A, non-B etiology. *Am. J. Surg. Pathol.*, 6:33-39, 1982.
14. SANTOS, R.T.M.: Hepatite B - Detecção do genoma viral por hibridização "in situ" e correlação com expressão imuno-histoquímica do AgHBs e AgHBc. *Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP*, 1995.
15. AKIRA, T.; NAKAYAMA, H.; MIYAZAKI, Y. - Relationship between the replication of hepatitis B virus and the localization of virus nucleocapside

- antigen (HBcAg) in hepatocytes. *J. Gen. Virol.*, 68:871-877, 1987.
16. SUSUKI, K.; UCHIDA, T.; SHIKATA, T. - Histopathological analysis of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in relation to HBV replication. *Liver*, 7:260-270, 1987.
17. SHAFRITZ, D.A.; SHOUVAL, D.; SHERMAN, H.I. - Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of the cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 305:1067-1073, 1981.
18. GUIDO, M.; THUNG, S.N.: The value of identifying Hepatitis C virus in liver pathology specimens. (Editorial). *Hepatology* 23: 376- 378, 1996.
19. WAKAMATSU, A.: Detecção imuno-histoquímica de antígeno core em comparação com o estadiamento histopatológico. *Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP*, 1996.
- Hepatite C - Análise crítica da detecção de marcadores imuno-histoquímicos em comparação com parâmetros histológicos de gravidade de lesão.

Recebido para publicação em 31/03/97