

TRABAJO FIN DE GRADO



FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

**“Estudio anatomo patológico de los trasplante hepáticos
realizados en el HCULB por VHC”**

Autora

Marta Calahorra Espés

Directora

María José Morandeira García

Codirector

Ariel Gonzales Sejas

Zaragoza, 5 de Junio de 2015

ABSTRACT

Introducción: El virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Un tercio de las personas con infección crónica por VHC desarrollarán al cabo de los años cirrosis hepática o hepatocarcinoma (HCC), necesitando el trasplante hepático para su supervivencia. La biopsia hepática valora el grado de inflamación y fibrosis, y mediante un protocolo de estudio y un sistema de clasificación anatomo-patológica conseguimos la homogeneización de su expresión verbal.

Material y métodos: En este trabajo hemos realizado un estudio epidemiológico descriptivo transversal. Para ello hemos contado con los 500 primeros trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) entre el 14 de diciembre de 1998 y el 16 de julio de 2014. De estos, hemos seleccionado 160 (151 pacientes) por presentar enfermedad hepática por VHC.

Resultados: Un 76,16% de los pacientes fueron hombres. Entre los 50 y los 70 años se encontró el 67,57% de los pacientes de nuestra muestra. Un 55,63% de los pacientes sobrevivieron tras el trasplante y de los que fallecieron, un 77,61% lo hicieron en los primeros 5 años post-trasplante. La cirrosis por VHC fue la causa de un 73,75% de los trasplantes, asociándose en un 45,76% de los casos a HCC. La recidiva de la enfermedad primaria fue la causa del retrasplante en un 58,33% y en el 41,66% restante lo fue el rechazo crónico. Al valorar la fibrosis al año y a los 5 años, un 65% de los pacientes empeoraron su grado de fibrosis. De los que fallecieron un 37,31% tenían fibrosis leve y un 29,85% tenían fibrosis modera-severa.

Conclusiones: La infección por VHC fue mayor en el sexo masculino y entre los 50-70 años. La cirrosis por VHC fue la principal causa de trasplante con una elevada asociación a HCC. Los pacientes fallecidos murieron en los primeros años post-trasplante debido principalmente a causas extrahepáticas. Algo más de la mitad de los retrasplantes fueron debidos a recidiva de la enfermedad y el resto a rechazo crónico. La fibrosis tuvo una progresión paulatina del primer año a los 5 años.

Palabras clave: Trasplante hepático, Cirrosis VHC, Biopsia hepática, Retrasplante hepático.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) is one of the main causes of chronic hepatic disease all over the world. One third of the people with chronic infection by HCV will eventually develop liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma (HCC) and will need a hepatic transplant in order to survival. The hepatic biopsy measures the degree of inflammation and fibrosis, and by means of specific protocol and an anatomopathological classification system we can reach the homogenization of its verbal expression.

Materials and methods: In this work, we have researched a descriptive transverse epidemiological study. For that, we have possessed the first 500 hepatic transplants made at Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) between 14th December 1998 and 16th July 2014. Of these, we have selected 160 (151 patients) since they have presented the hepatic disease via HCV.

Results: 76,16% of the patients were men. 67,57% of the patients of our sample were between 50-70 years old. 55,63% of the patients survived the transplant and of those who deceased, 77,61% died in the first 5 years post-transplant. Cirrhosis by HCV was the cause of 73,75% of the transplants, linked in a 45,76% of the cases related to HCC. The relapse of the initial disease was the cause of the retransplant in 58,33% and in the remaining 41,66% was the chronic rejection. On having measured the fibrosis a year after and again 5 years later, 65% of the patients' degree of disease worsened. Of those who died, 37,31% had slight fibrosis and 29.85% had moderate to severe fibrosis.

Conclusions: The infection for HCV was prominent in the male participants and in 50 to 70 year-olds. Cirrhosis via HCV was the main cause of transplant with a high association to HCC. The deceased patients died within the 5 years post-transplant due to mainly extrahepatic causes. Slightly more than half of the retransplants were owed to the relapse of the disease. The rest of the cases were due to chronic rejection. The fibrosis had a gradual progression within the first 5 years.

Key words: Hepatic transplant, Cirrhosis HCV, Hepatic biopsy, Hepatic retransplant.

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 ANTECEDENTES.....	5
1.2 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.....	6
1.3 VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	8
2. OBJETIVOS.....	13
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
2.1 MATERIAL.....	14
2.2 MÉTODOS.....	14
4. RESULTADOS.....	16
5. DISCUSIÓN.....	24
6. CONCLUSIONES.....	27
7. BIBLIOGRAFÍA.....	28
8. ANEXO.....	31

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 ANTECEDENTES

El trasplante hepático es considerado hoy en día como una terapia que salva la vida de aquellos pacientes que se encuentran en los últimos estadios de enfermedad hepática ¹. Actualmente en Europa se llevan a cabo en torno a unos 6000 trasplantes hepáticos al año, una cifra muy similar a la de Estados Unidos ². Dentro de la Unión Europea, España tiene la tasa más alta de donación de órganos ².

El primer trasplante hepático fue realizado en 1963 por Thomas Starzl, pero no fue hasta 1967 cuando se consiguió una supervivencia prolongada con el procedimiento ^{1,3,4}.

En 1968 en Estados Unidos se aceptó el término de “muerte cerebral” lo cual supuso un gran avance para el trasplante hepático en particular y el trasplante de órganos en general. Esto permitió una preservación de los órganos donantes en condiciones fisiológicas ideales, una mejor calidad del injerto y una mejora de la supervivencia. ^{1,5}

La introducción de la ciclosporina al final de los setenta como fármaco inmunosupresor para el paciente transplantado, permitió una menor toxicidad que con la azatioprina, así como la prevención del rechazo y de infecciones oportunistas severas. Más tarde en 1994 con la introducción del tacrolimus se observaron mayores mejoras de la supervivencia. ^{1,6}

En 1988 se realizó el primer trasplante hepático por bipartición o también llamado trasplante hepático Split ¹.

Un año después se describió el primer intento de trasplante con donante vivo, lo cual supuso una importante mejora en países cuya cultura no acepta la donación cadavérica ^{1,7}.

Desde los noventa ha habido una enorme expansión en el campo del trasplante hepático, y hoy en día existen cientos de centros especializados en más de ochenta países ¹.

Una de las principales limitaciones en el trasplante hepático es la escasez de órganos donantes y es por ello por lo que se realizan alternativas al trasplante convencional de donante cadáver para conseguir un mayor número de órganos. Algunas de estas posibilidades son el trasplante hepático Split y el trasplante hepático dominó o secuencial. Aunque ambos procedimientos técnicamente son más complicados y requieren

experiencia, los resultados son similares y permiten obtener un mayor número de donantes.²

Los avances en la inmunosupresión, las técnicas quirúrgicas, el riesgo de infección, la obtención, preservación, cuidado y asignación de los órganos donantes han hecho del trasplante hepático una terapia eficaz y de larga duración en los estadios finales-terminales de la enfermedad hepática, consiguiendo una supervivencia aproximada del 70-80% ^{1,2}.

1.2. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Las indicaciones del trasplante hepático han ido cambiando a lo largo de los años. Hoy en día la principal indicación de trasplante hepático es la cirrosis en un 50% de los pacientes, predominando tanto la patología alcohólica como el VHC. El hepatocarcinoma (HCC) ha pasado de constituir casi un 50% de las indicaciones de trasplante a ser un 10% en los años noventa. Actualmente constituye un 20% de las indicaciones de trasplante.^{1,2}

En la actualidad es indicación de trasplante el fallo hepático agudo y crónico, la cirrosis, las enfermedades metabólicas hereditarias, e incluso el HCC y otros tipos de cánceres como el hepatoblastoma, el colangiocarcinoma, etc ¹. Las principales indicaciones del trasplante hepático aparecen en la tabla 1.

Category	Disease
Acute liver failure	Acute hepatitis A Acute hepatitis B
Cirrhosis from chronic liver diseases	Drug/toxin hepatotoxicity Chronic hepatitis C virus Chronic hepatitis B virus Alcoholic liver disease Autoimmune hepatitis Cryptogenic liver disease
	Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis Secondary biliary cirrhosis
Metabolic disorders	Alpha-1 antitrypsin deficiency Hereditary haemochromatosis Wilson's disease Glycogen-storage disorders Type 1 hyperoxaluria
Malignancies	Familial homozygous hypercholesterolemia Primary hepatic cancer: hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma
Miscellaneous	Metastatic carcinoid tumours and islet cell tumours Polycystic liver disease Budd-Chiari syndrome

Tabla 1: Current main indications for liver transplantation. Fuente: Tung Wan Song A, Avelino-Silva VI, Arruda RA, Pugliese V, Carneiro LA, Abdala E. Liver transplantation: Fifty years of experience. *World J Gastroenterol.* 2014 May 14; 20(18): 5363-5374.

Las contraindicaciones para el trasplante hepático también han ido evolucionando, prueba de ello es como antes de la aparición de los antivirales y de la inmunoglobulina Antihepatitis B, la supervivencia para este tipo de pacientes tras el trasplante era escasa, lo que llevo al abandono de esta enfermedad como indicación para trasplante. Actualmente, estos pacientes presentan una excelente supervivencia ¹.

La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que anteriormente se consideraba una contraindicación absoluta para el trasplante hepático, ya no lo es, ya que gracias a las terapias antivirales estos pacientes pueden ser considerados candidatos potenciales de trasplante hepático ^{1, 8}.

La trombosis venosa portal también era considerada en el pasado como una contraindicación absoluta, sin embargo los avances en las técnicas quirúrgicas han conseguido que hoy en día se considere una contraindicación relativa en el trasplante hepático ^{1, 9}.

Otro ejemplo del avance se pone de manifiesto en que no hay un límite de edad universalmente aceptado para la donación de órganos, teniéndose más en cuenta el estado fisiológico y funcional del paciente. Esta circunstancia se debe a la necesidad de aumentar el número de donantes. Ya que incluso habiéndose demostrado que una edad mayor de 55 años es un factor de riesgo independiente para el resultado post-trasplante, las estadísticas demuestran que los donantes de edad avanzada se usan cada vez más. ^{1, 2}

Las principales contraindicaciones absolutas y relativas del trasplante hepático se muestran en la tabla 2.

Absolute contraindications
Active extrahepatic malignancy
Hepatic malignancy with macrovascular or diffuse tumour invasion
Uncontrolled infection, except infection of the hepatobiliary system
Active substance or alcohol abuse
Severe comorbid conditions
Noncompliance or insufficient motivation
Technical impediment
Brain death
Relative contraindications
Advanced age
HIV infection
Cholangiocarcinoma
Portal vein thrombosis
Psychosocial problems

Tabla 2: Current absolute and relative contraindications in liver transplantation. Fuente: Tung Wan Song A, Avelino-Silva VI, Arruda RA, Pugliese V, Carneiro LA, Abdala E. Liver transplantation: Fifty years of experience. *World J Gastroenterol.* 2014 May 14; 20(18): 5363-5374.

1.3. VIRUS DE LA HEPATITIS C

Epidemiología

La mayoría de las personas infectadas con el VHC no son conscientes de su infección. Según estimaciones recientes, más de 185 millones de personas han sido infectadas por VHC, de los cuales 350000 mueren cada año.^{10, 11, 12}

La hepatitis por VHC es la causa principal de muerte por enfermedad hepática crónica y es una indicación importante para el trasplante de hígado¹⁰.

El VHC es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo, y se prevé que un tercio de las personas con infección crónica por VHC desarrollaran al cabo de los años cirrosis hepática o HCC (ver Anexo, imágenes 1, 2 y 3), necesitando del trasplante hepático para su supervivencia^{10, 12}.

Existen ciertos grupos con mayor riesgo de infección por el VHC, como los adictos a drogas por vía parenteral, personas que han utilizado fármacos intranasales, beneficiarios de productos sanguíneos infectados o de procedimientos invasivos que no han seguido los controles adecuados para la detección de enfermedades contagiosas, personas con parejas sexuales infectadas, niños nacidos de madres infectadas, personas con VIH, trabajadores sanitarios después de un pinchazo con una aguja o de la exposición de las mucosas con sangre infectada por VHC y personas que llevan tatuajes o piercings^{10, 12}.

VHC

En la década de los setenta apareció un grupo de población que presentaban hepatitis aguda y crónica y que no podían explicarse mediante los virus de la hepatitis A (VHA) y B (VHB). A este tipo de hepatitis se les denominó hepatitis No A - No B.^{10, 13}

No fue hasta 1989 cuando Choo et al, denominaron “virus de la hepatitis C” a un nuevo ARN-virus monocatenario que clonaron a partir de plasma de chimpancés con hepatitis No A - No B^{10, 13}.

El VHC tiene un genoma muy variable, existiendo 6 genotipos principales y más de cincuenta subtipos. Esto se debe a la gran heterogenicidad viral resultado de la incapacidad de la enzima ARN polimerasa del virus para corregir errores en la replicación.¹⁰

La distribución de los genotipos y subgenotipos varía según las diferentes partes del mundo. Algunos genotipos son más fáciles de tratar lo que determina la duración y el tipo de medicamentos recomendados. Es por ello, que determinar el genotipo de un paciente es importante para adaptar apropiadamente la terapia.¹²

Historia natural de la infección por VHC

El VHC provoca tanto infección aguda como crónica. La infección por VHC aguda se define como la presencia del virus junto con una exposición a la infección durante seis meses. Por lo general es clínicamente silente, y rara vez se asocia con enfermedad mortal.^{12, 14}

Un 15-45% de las personas infectadas consiguen eliminar de manera espontánea el virus durante la infección aguda. El 55-85% restante tendrá infección crónica por VHC.¹²

La infección crónica por VHC puede producir cirrosis, fallo hepático y HCC^{12, 14}. Las personas con infección crónica presentan un riesgo de presentar cirrosis del 15-30% a los 20 años¹². El riesgo de padecer HCC en personas con cirrosis es del 2-4% por año¹².

La progresión de la infección aguda por VHC a infección crónica, cirrosis y/o HCC está influenciada por diferentes factores tales como la edad de la persona en el momento de la infección, el género, la raza, la respuesta inmune viral, el alcohol, la coinfección por VIH o VHB, la inmunosupresión, el grado de inflamación y fibrosis de la biopsia hepática y la comorbilidad^{12, 14}.

La cirrosis compensada puede progresar con el tiempo a cirrosis descompensada que se caracteriza por ascitis, varices esófago-gástricas, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y sepsis, complicaciones que comprometerán en gran medida la vida del paciente¹².

La historia natural de la infección por VHC aparece de manera resumida en la figura 1.

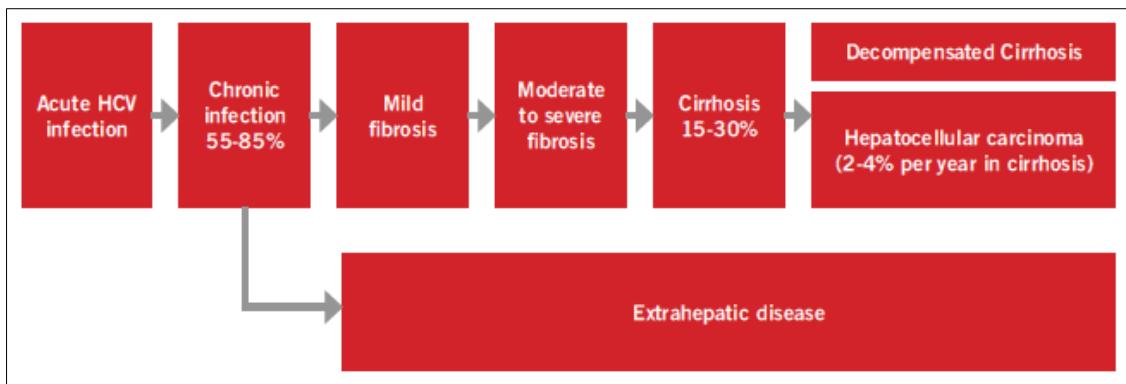


Figura 1: Natural history of HCV infection. Fuente: World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. France. WHO Library Cataloguing. 2014.

Tratamiento médico

La hepatitis crónica por VHC tiene actualmente un tratamiento médico bastante efectivo, esto previene la trasmisión a otros pacientes y disminuye el riesgo de padecer HCC ¹².

El objetivo principal de la terapia es tratar la infección consiguiendo una respuesta virológica sostenida (RVS), es decir ARN del virus indetectable doce o veinticuatro semanas después de la finalización del tratamiento¹¹. El 99% de los pacientes que logran una RVS se curan¹¹.

Algunos de los tratamientos para la hepatitis crónica por VHC son interferón alfa pegilado (PEG), ribavirina (RBV), simeprevir (SMV), daclatasvir (DCV) y sofosbuvir (SOF), este último todavía no aprobado en España ¹¹.

Estos fármacos están indicados en el tratamiento de pacientes con fibrosis grado 2 o superior¹¹.

Existen múltiples combinaciones de fármacos. Algunas de las directrices que se siguen son¹¹:

- El PEG y la RBV ya nunca se administran solos en biterapia clásica, siempre van asociados a otro antiviral.
- Existen combinaciones libres de PEG y RBV especialmente útiles en pacientes con cirrosis.
- Ninguno de los antivirales se usa en monoterapia.

- La indicación de los diferentes fármacos se realiza en función del genotipo del VHC, del estado general del paciente, etc.

Recurrencia del VHC

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para pacientes en la etapa terminal de su enfermedad hepática. Sin embargo, un hecho común y universal a todos los trasplantes por VHC, es la recurrencia de la enfermedad en el injerto en ausencia de tratamiento ¹¹. La reinfección del injerto se produce dentro de las primeras horas post-trasplante ¹⁵.

Esto parece estar relacionado con la carga de ARN viral en el paciente en el momento del trasplante, de su sistema inmune y la inmunosupresión a la que esté sometido ^{11, 15}.

La aparición de fibrosis en los hígados transplantados a paciente con VHC es de un 20-50% a los cinco años y de un 32-51% a los siete años, evolucionando finalmente más del 70% a hepatitis crónica ^{11, 15} (ver Anexo, imagen 4). Esta evolución es mucho más rápida que en el hígado no transplantando ¹⁵.

Se ha demostrado que una reducción de la carga de ARN mediante terapia antiviral antes de la realización del trasplante previene de la infección por VHC en el injerto (si la carga viral es indetectable al menos treinta días antes del trasplante) ^{11, 16}.

Además, aquellos pacientes post-trasplantados deberían ser considerados también beneficiarios de la terapia antiviral, ya que aumenta la supervivencia del paciente y reduce la recurrencia de la enfermedad protegiéndose también de la recurrencia del HCC ^{11, 16}.

Anatomía Patológica

La biopsia hepática permite la confirmación del diagnóstico clínico, la evaluación de la gravedad de la inflamación y la fibrosis, y la evaluación de posibles enfermedades concomitantes ¹⁷.

La infección por VHC comienza con una hepatitis aguda o también llamada hepatitis lobulillar caracterizada por una necrosis panlobulillar con infiltrado linfocitario, hiperplasia de las células de Kupfer, hinchaón hepatocitaria (degeneración baloniforme),

degeneración acidófila (que produce los cuerpos de Councilman) y la presencia de esteatosis hepática moderada¹⁸.

Desde el punto de vista anatomopatológico la hepatitis crónica se caracteriza por inflamación y folículos linfoides, lesiones en los ductos biliares, necrosis y fibrosis progresiva (ver Anexo, imágenes 5, 6 y 7). Su intensidad y localización va a ser variable a lo largo de la historia natural de la enfermedad. Por ello en la biopsia hepática debe valorarse¹⁸:

- La actividad portal/periportal
- La actividad lobulillar
- La fibrosis

Estos cambios histológicos en la arquitectura y actividad hepática en el trasplante de hígado necesitan un método adecuado que permita la homogeneización de su expresión verbal. Es por ello que usa un protocolo de estudio y un sistema de clasificación anatomopatológica.

El protocolo de trasplante hepático debe incluir estudios histopatológicos sistematizados tanto del hígado nativo, como del injerto. Para ello se realizan¹⁹:

- Biopsias del hígado nativo, con el propósito de confirmar el diagnóstico clínico y estudiar otras posibles patologías asociadas.
- Biopsias tiempo “0” (T0), que nos informan sobre el estado del órgano donante y los cambios de preservación del injerto. Las biopsias T0 realizadas son:
 - o T0-B o En banco.
 - o T0-C o Post-revascularización.
- Biopsias de seguimiento, que aportan datos sobre la evolución del proceso, el pronóstico, situaciones subclínicas, etc.
- Biopsias por disfunción hepática, donde se valora la presencia o no de rechazo, la recidiva de la enfermedad de base, etc.

Existen diferentes sistemas de clasificación anatomico-pathológica para la hepatitis crónica. Uno de ellos es el Sistema de Scheuer que por su reproducibilidad intra e interobservador, su simplicidad y su validación en trabajos de investigación lo convierten en una buena herramienta. En él se clasifica la actividad portal/periportal (P) y lobulillar (L) en cuatro grados, y en otros cuatro la fibrosis (F) ¹⁵.

El grado 1 de la actividad portal/periportal sugiere hepatitis portal. Cuando este infiltrado portal se desborda y se asocia con necrosis erosiva se trata de hepatitis periportal y constituye los grados 2 a 4 de la actividad portal/periportal. Los grados 1 a 3 de la actividad lobulillar se caracterizan por inflamación lobulillar y necrosis, y el grado 4 constituye el máximo grado de actividad lobulillar, al que se le denomina necrosis en puentes.²⁰

El avance progresivo de la actividad necroinflamatoria conduce a una remodelación patológica de la arquitectura tisular hepática con amplificación fibrosa portal, formación de septos porto portales y núcleos de regeneración. La posibilidad de recuperación de la normalidad arquitectónica finaliza cuando la fibrosis septal ha rodeado los nódulos regenerativos, a este fenómeno se le denomina cirrosis. Esta evolución se estadifica en cuatro grados de fibrosis.²⁰

En la figura 2 aparece el sistema de clasificación anatomo-patológica de Scheuer.

HEPATITIS CRÓNICA: Grado y estadio de Scheuer ⁽¹⁾			
Grado ESTADIO	P: Actividad portal/periportal	L: Actividad lobulillar	F: FIBROSIS
0	Ninguna o mínima	Ninguna	Ninguna
1	Inflamación portal	Inflamación sin necrosis	Ampliación fibrosa portal
2	Necrosis erosiva leve	Necrosis focal o cuerpos acidófilos	Septos porto-portales. Arquitectura intacta
3	Necrosis erosiva moderada	Necrosis focal moderada-grave	Distorsión arquitectura con fibrosis
4	Necrosis erosiva grave	Necrosis en puentes	Cirrosis probable o evidente

Figura 2: Índice de actividad porto-periportal y lobulillar (grados) y de fibrosis (estadio). Fuente: Colina F, García Muñoz H. Protocolo de Lectura Histológica de Biopsias Hepáticas con Hepatitis Crónica. Rev Esp Patol. 1998, 31(3): 279-285.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es llevar a cabo un análisis descriptivo de una amplia serie de trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Clínico Universitario Lozano

Blesa (HCULB) en pacientes con enfermedad hepática por virus de la hepatitis C (VHC) mediante el estudio de las biopsias hepáticas realizadas por el servicio de anatomía patológica.

3. MATERIAL Y METODOS.

3.1. MATERIAL

Para realizar nuestro trabajo hemos estudiado los primeros 500 trasplantes hepáticos realizados en el HCULB, y de ellos, aquellos cuya indicación de trasplante estaba en relación con el VHC.

Los trasplantes objeto de estudio fueron realizados en el periodo de tiempo comprendido entre el 14 de diciembre de 1998 y el 16 de julio de 2014.

De los 500 trasplantes 160 resultaron tener como agente etiopatogénico el VHC.

De los 160, 12 son retrasplantes y de estos 12, 9 corresponden a pacientes de este hospital ya trasplantados previamente en el mismo, mientras que 3 proceden de otros centros, por tanto para la realización de nuestro estudio contaremos con un total de 151 pacientes.

En cada uno de los trasplantes se realizaron los siguientes estudios anatopatológicos:

- Estudio del hígado nativo. (160)
- Estudio de las biopsias T0 B. (77)
- Estudio de las biopsias T0 C. (155)
- Estudio de las biopsias de seguimiento y/o disfunción hepática. (411)

Así, el total de biopsias realizadas han sido 803.

3.2. MÉTODOS

En todas ellas se realizaron estudios microscópicos junto con las técnicas anatopatológicas habituales para el estudio de la patología hepática, como son:

- Hematoxilina-eosina (HE)
- P.A.S. + diastasa
- Tricrómico de Gomosí
- Tricrómico de Masson

- Reticulina
- Azul Berlin
- Células plasmáticas (por inmunohistoquímica)

Con el objetivo de facilitar el estudio de los datos que íbamos a usar en nuestro trabajo, se realizó una hoja de recogida de datos con las siguientes variables:

- Sexo y edad
- Fecha del trasplante hepático
- Fechas del trasplante hepático previo (si lo hubiera)
- Biopsia del hígado nativo
- Biopsia T0 B
- Biopsia T0 C
- Biopsias de seguimiento y/o disfunción hepática

Posteriormente se llevó a cabo un análisis de los datos recogidos mediante un estudio epidemiológico de tipo descriptivo, más concretamente un estudio transversal, de prevalencia o de corte (estudio observacional cuyo objetivo es describir la magnitud de un problema de salud en el cual se estudian las características que tienen los pacientes en el presente, en un momento puntual).

Para ello se han valorado variables como:

- El género.
- La edad.
- La supervivencia post-trasplante.
- Los diagnósticos anatomo-patológicos del hígado nativo.
- El retrasplante y sus causas.
- La evolución de la enfermedad al año y a los cinco años post-trasplante.
- La asociación entre la muerte y la anatomía patológica del hígado.

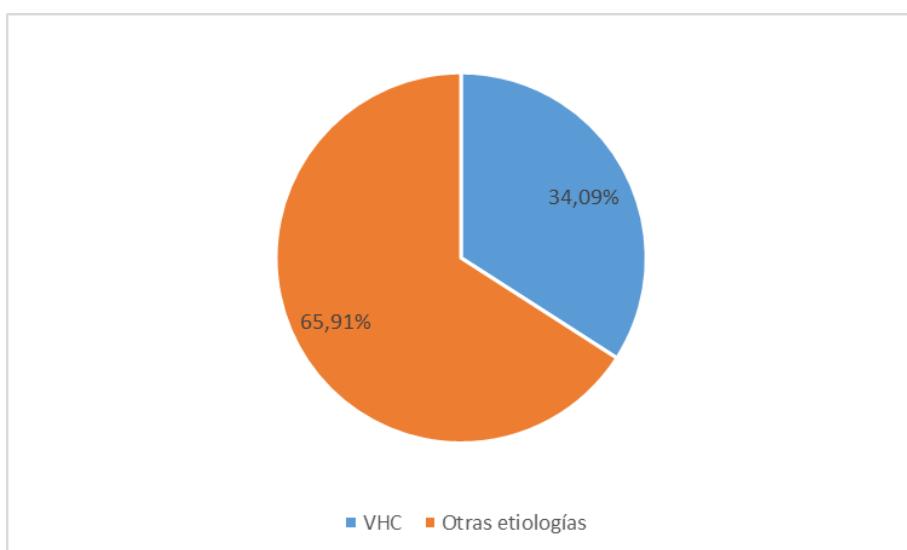
Para la valoración de las mismas se va a proceder a calcular una serie de elementos estadísticos básicos, como son, la prevalencia, el tanto por cien de proporciones, histogramas de frecuencias y diagramas circulares o de barras para lo cual simplemente se hará uso de una hoja de cálculo de Excel.

4. RESULTADOS.

El total de pacientes que han recibido un trasplante hepático en el HCULB en el periodo de tiempo comprendido entre el 14 de diciembre de 1998 y el 16 de julio de 2014 es de 443 pacientes. De estos, 151 pacientes tienen como etiología el VHC.

Teniendo en cuenta ambas cifras podemos decir que la prevalencia en tanto por cien de la infección por VHC en los pacientes trasplantados en el HCULB es de 34.09%. A continuación se representa esta prevalencia en el grafico 1.

Gráfico 1: Prevalencia de la infección por VHC en los pacientes trasplantados en el HCULB.



Nuestro estudio va a centrarse en aquellos pacientes cuya causa del trasplante hepático es el VHC. Es por ello que de los 500 trasplantes (443 pacientes) que han sido realizados durante este periodo de tiempo en el HCULB, nosotros estudiaremos únicamente 160 (151 pacientes).

De estos 160 trasplantes, se revisaron en total 803 biopsias, las cuales se clasificaron siguiendo el protocolo de trasplante hepático en: biopsias del hígado nativo, biopsias T0 y biopsias de seguimiento y/o disfunción. En la tabla 3 se recogen el número de biopsias realizadas y revisadas para nuestro trabajo.

Tabla 3: Número de biopsias

BIOPSIAS			
HIGADO NATIVO	B.T0-B	B.T0-C	B.SEGUIMIENTO/DISFUNCION
160	77 (3 NV)	155 (1 NV)	411

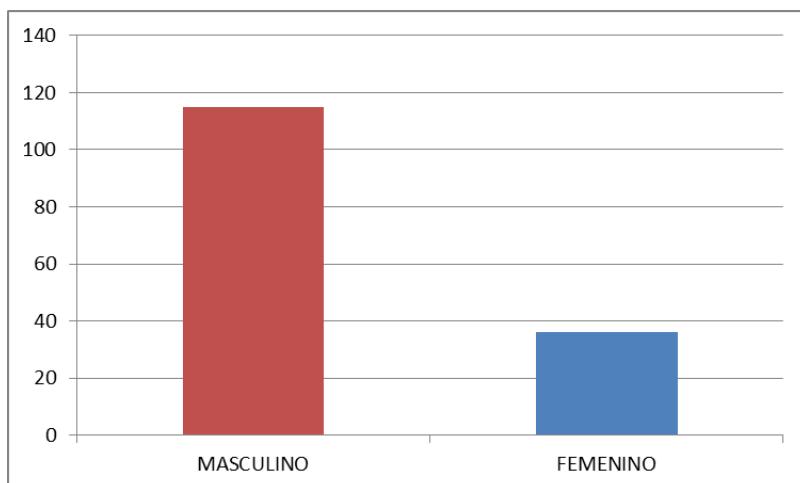
De los 151 pacientes que constituyen nuestra muestra hemos observado cuantos son hombres y cuantos son mujeres. En la tabla 4 aparecen recogidos estos datos.

Tabla 4: Número de hombres y mujeres.

GÉNERO	
MASCULINO	FEMENINO
115	36

El grafico 2 muestra el total de hombres y mujeres de una manera más representativa mediante un histograma de frecuencias.

Gráfico 2: Frecuencia de hombres y mujeres.



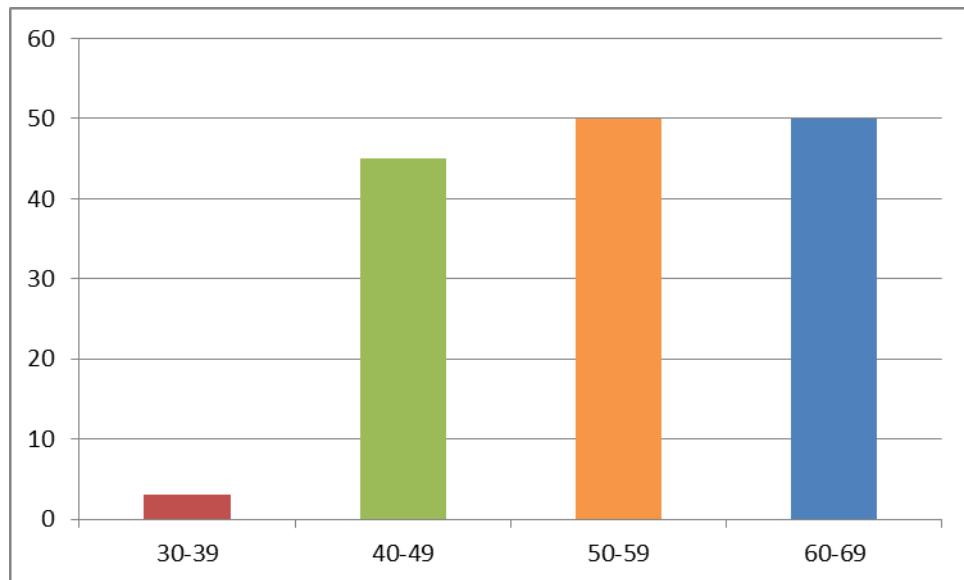
Si calculamos la prevalencia de la enfermedad en tanto por cien en hombres y en mujeres, un 76.16% de los que presentan la enfermedad en nuestra muestra son hombres y un 23.84% son mujeres.

También hemos estudiado el rango de edad en el que el trasplante hepático por VHC es más prevalente. Para ello hemos tenido en cuenta la edad de nuestros pacientes en su primera intervención, y hemos descartado los retrasplantes (12). Esto nos da un total de 148 pacientes intervenidos por primera vez. Los datos de los mismos se recogen en la tabla 5 y se representan en el gráfico 3.

Tabla 5: Edad de los pacientes trasplantados por VHC.

EDAD			
30-39	40-49	50-59	60-69
3	45	50	50

Gráfico 3: Frecuencia de edad de los pacientes trasplantados por VHC.

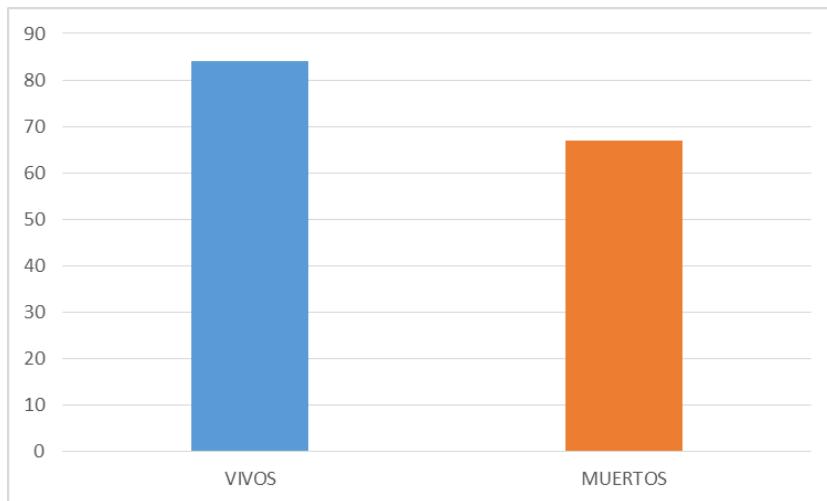


La prevalencia de la enfermedad en tanto por cien en nuestra muestra es:

- Entre los 30-39 años de un 2.03%
- Entre los 40-49 años de un 30.41%
- Entre los 50-59 años de un 33.78%
- Entre los 60-69 años de un 33.78%

Otra variable que hemos observado es la supervivencia post-trasplante de los 151 pacientes que constituyen nuestra muestra, de los cuales han fallecido 67 y siguen vivos 84. Ver gráfico 4.

Gráfico 4: Supervivencia post-trasplante.

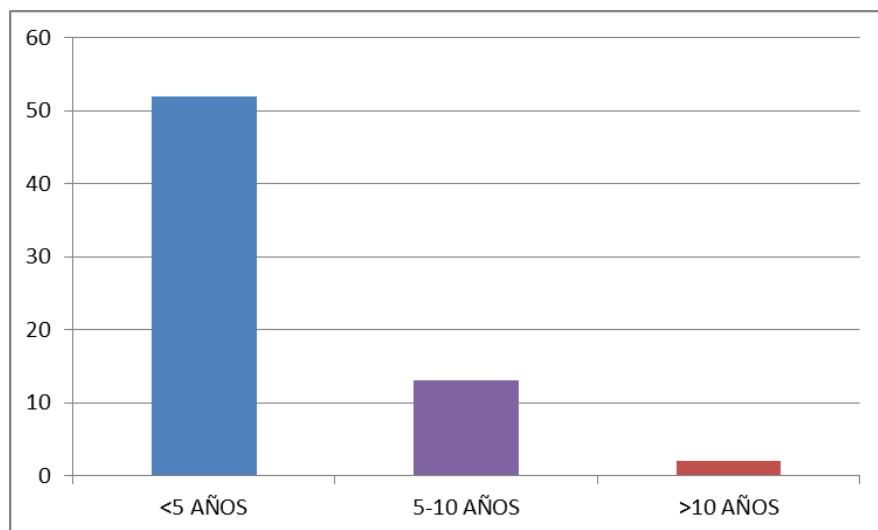


En la tabla 6 aparecen los datos sobre la supervivencia post-trasplante de los pacientes fallecidos, y están representados en el gráfico 5.

Tabla 6: Supervivencia post-trasplante en los fallecidos.

SUPERVIVENCIA		
<5 AÑOS	5-10 AÑOS	>10 AÑOS
52	13	2

Gráfico 5: Supervivencia post-trasplante en los fallecidos.



Hemos calculado la proporción de pacientes que han sobrevivido y que han fallecido, resultando que:

- Un 44.37% de nuestros pacientes han fallecido y han sobrevivido un 55.63%.

De los pacientes fallecidos la proporción en cada grupo de supervivencia es de:

- Un 77.61% tuvieron una supervivencia inferior a 5 años.
- Un 19.40% tuvieron una supervivencia de 5 a 10 años.
- Un 2.99% tuvieron una supervivencia superior a 10 años.

De entre los 160 trasplantes realizados hemos estudiado los diferentes diagnósticos anatomo-patológicos del hígado nativo. Los hemos clasificado en la tabla 7.

Tabla 7: Diagnósticos anatomo-patológicos del hígado nativo.

HIGADO NATIVO		
DX. PRINCIPAL	NÚMERO DE TRASPLANTES	OTROS DX.
CIRROSIS VHC	118	54 HCC
CIRROSIS VHC + ALCOHOL	23	8 HCC
CIRROSIS VHC + VHB	2	1 HCC
CIRROSIS VHC + VHB + ALCOHOL	2	
CIRROSIS VHC + VHB + VIRUS DE LA HEPATITIS D (VHD)	1	1 HCC
HEPATITIS CRÓNICA VHC	2	1 HCC + Colangiocarcinoma
RETRASPLANTE	12	

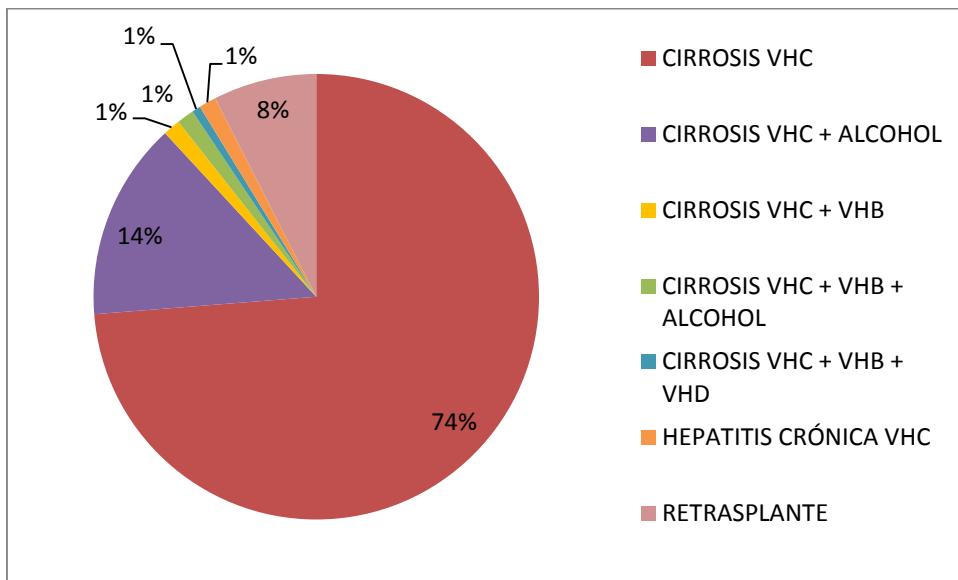
Con estos datos hemos calculado el tanto por cien de trasplantes que hay en cada grupo diagnóstico en función de la proporción existente en cada uno de los mismos.

Los resultados han sido:

- Un 73.75% son por cirrosis por VHC, de los cuales un 45.76% presenta además HCC.
- Un 14.38% son por cirrosis por VHC y enólica, de los cuales un 34.78% presenta además HCC.
- Un 1.25% son por cirrosis por VHC y VHB, de los cuales un 50% presenta además HCC.
- Un 1.25% son por cirrosis por VHC, VHB y enólica.
- Un 0.625% son por cirrosis por VHC, VHB y VHD, de los cuales el 100% presenta además HCC.
- Un 1.25% son por hepatitis crónica por VHC, de los cuales un 50% presenta HCC y el otro 50% presenta HCC más colangiocarcinoma.
- Un 7.5% de los trasplantes fueron retrasplantados.

Así se puede observar en el gráfico 6, que se muestra a continuación.

Grafico 6: Diagnósticos anatomopatológicos del hígado nativo.



De los 160 trasplantes hepáticos, 12 son retrasplantes. De estos, 7 presentan cirrosis por VHC (E4) y 5 fibrosis septal (E2).

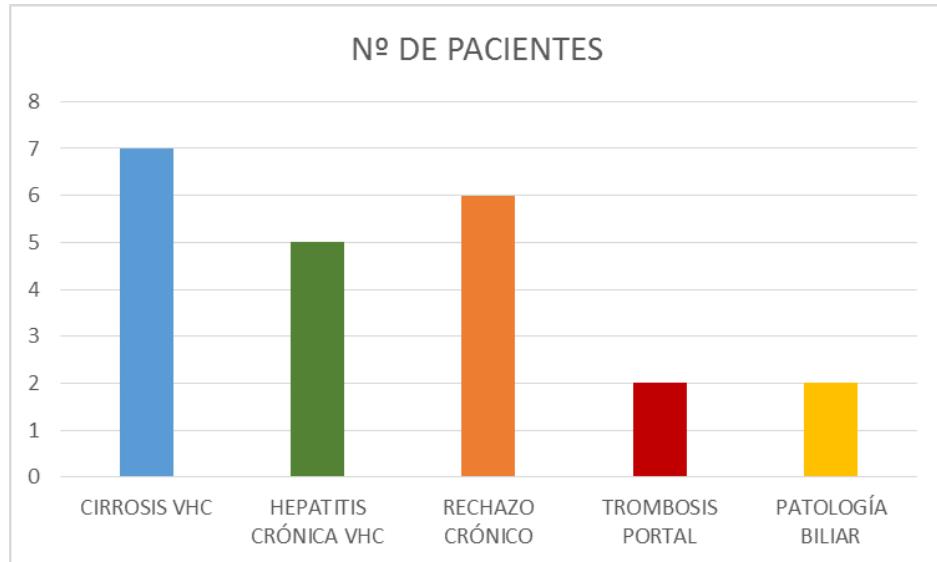
Además, 6 de los 12 tienen rechazo crónico asociado, 2 de grado severo y 4 de grado moderado.

Otros diagnósticos asociados son la trombosis portal, presente en 2 pacientes, y la coléstasis y/o patología biliar, presente en otros 2 pacientes.

Todos tienen recidiva de la enfermedad primaria, pero la causa principal del fracaso lo es en 7 (58,33%), mientras que en los 5 restantes (41,66%) la causa principal del retrasplante es el rechazo crónico.

En el gráfico 7 aparecen representados los diferentes diagnósticos y su frecuencia.

Gráfico 7: Diagnósticos anatomopatológicos del hígado retrasplantado.



Otra variable analizada en nuestro estudio ha sido la evolución de la enfermedad al año y a los cinco años post-trasplante. Para ello hemos seleccionado a 20 pacientes de los 151 por presentar 5 o más años con el trasplante hepático. En la tabla 8 aparecen recogidos estos datos.

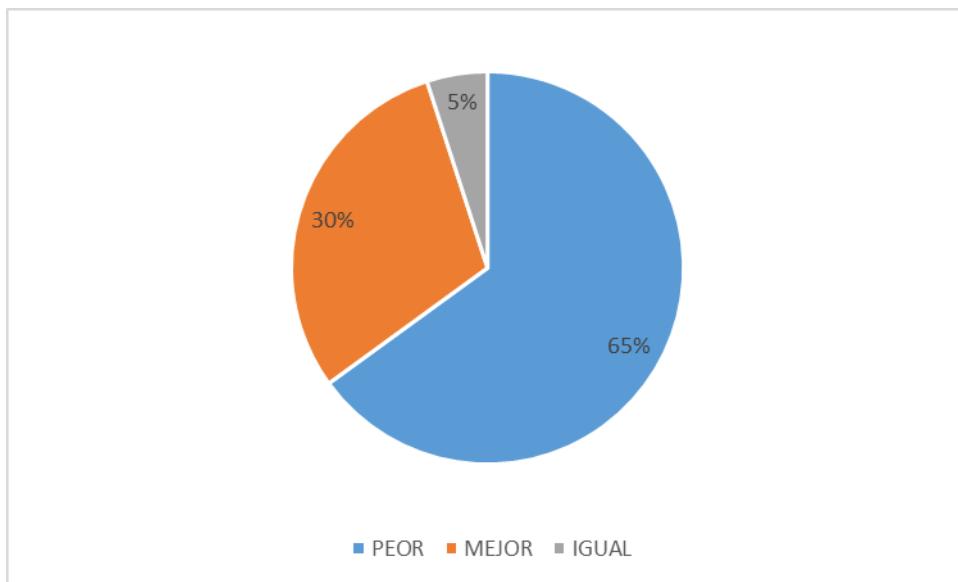
Tabla 8: Biopsias al año y a los 5 años, y su evolución.

PACIENTE	BIOPSIA AL AÑO	BIOPSIA A LOS 5 AÑOS	EVOLUCIÓN
1	G2E1	G2E1	=
2	G2E0	G3E1	>
3	G3E3	G3E4	>
4	G2E0	G2E1	>
5	G3E2	G3E3	>
6	G2E1	G2E2	>
7	G3E1	G3E3	>
8	G3E1	G3E4	>
9	G2E1	G3E2	>
10	G3E2	G2E3	>
11	G2E1	G2E2	>
12	G3E1	G2E1	=
13	G2E1	G1E1	=
14	G3E2	G1E0	<
15	G2E1	G2E1	=
16	G3E2	G2E2	=
17	G3E2	G2E2	=
18	G3E2	G3E4	>
19	G3E1	G3E3	>
20	G1E1	G3E2	>

De los 20 pacientes, 13 han empeorado, 6 se mantienen igual y 1 ha mejorado.

El tanto por cien de los pacientes que han empeorado es de un 65%, de los que se han mantenido igual es de un 30% y de los que han mejorado de un 5%. En el gráfico 8 aparecen representados estos porcentajes.

Gráfico 8: Evolución anatomicopatológica de los pacientes trasplantados.



Por último hemos estudiado la asociación existente entre la mortalidad y la anatomía patológica del hígado. Para ello hemos seleccionado a los 67 pacientes de nuestra muestra que han fallecido y hemos observado su última biopsia hepática realizada. Los datos obtenidos aparecen en la tabla 9.

Tabla 9: Anatomía patológica en las biopsias de pacientes fallecidos.

E 0-2 (fibrosis leve)	E 3-4 (fibrosis moderada-severa)	Hepatitis aguda/Rechazo agudo	No valorable
25	20	13	9

De los 67 pacientes, 25 presentaban fibrosis leve, 20 fibrosis moderada-severa, 13 hepatitis aguda y/o rechazo agudo, y 9 eran no valorables por falta de información en las biopsias.

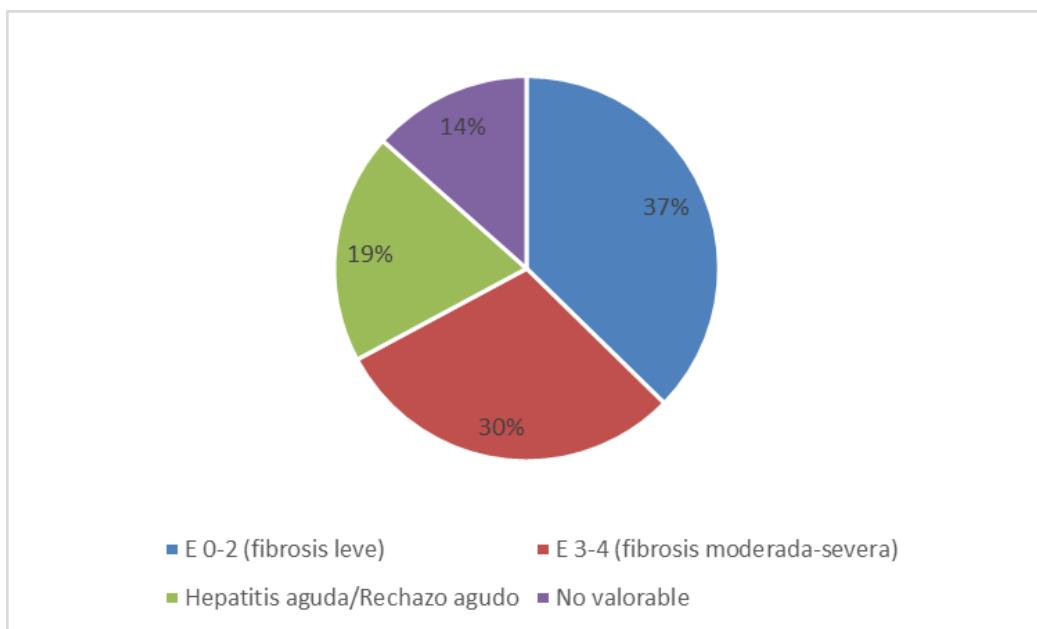
Hemos calculado el tanto por cien de cada uno de los grupos, resultando:

- Un 37.31% de los pacientes tenían fibrosis leve.

- Un 29.85% de los pacientes tenían fibrosis moderada-severa.
- Un 19.40% de los pacientes tenían hepatitis aguda y/o rechazo agudo.

En el gráfico 9 aparecen representados estos porcentajes.

Gráfico 9: Anatomía patológica en las biopsias de pacientes fallecidos.



5. DISCUSIÓN.

Una vez expuestos los resultados de nuestro estudio observacional, pasaremos a analizarlos y a compararlos con estudios previos.

Hemos observado que la prevalencia de la enfermedad en nuestra muestra es mayor en hombres que en mujeres, así como en los rangos de edad de entre 50-59 años y 60-69 años (67,57% juntando ambos rangos de edad). Por lo que podría concluirse que en nuestra muestra la enfermedad parece estar relacionada con el sexo masculino y con edades entre los 50 y los 70 años.

Al hacer una revisión bibliográfica hemos encontrado resultados muy dispares. Uno de los artículos²¹ concluye que la prevalencia de la enfermedad es mayor en mujeres de entre 55-65 años que en varones de ese mismo rango de edad. Sin embargo, otro de los artículos revisados²² habla de una mayor prevalencia en los varones entre los 45 y 60 años.

En cuanto a la supervivencia post-trasplante, en nuestra muestra son más los pacientes que sobreviven que los que fallecen, y dentro de los que fallecen la mayoría presentan

una supervivencia inferior a cinco años. Por ello podría decirse que aunque más de la mitad de los pacientes de nuestra muestra consiguen una larga supervivencia post-trasplante ya que a día de hoy permanecen vivos, de los fallecidos, la mayoría tiene una supervivencia inferior a cinco años.

Si comparamos estos resultados con otros estudios realizados y publicados, los datos obtenidos son similares. Uno de ellos¹, realiza una revisión bibliográfica sobre los últimos cincuenta años del trasplante hepático. En él se explica que la tasa de supervivencia tras el trasplante ha ido aumentando con el paso del tiempo, y que actualmente llega a entorno un 70% a más de 10 años en la mayoría de las indicaciones. Además comenta que casi un 60% de las muertes y los retrasplantes tienen lugar en el primer año post-trasplante.

Otra de las variables estudiadas ha sido el diagnóstico anatomo-patológico del hígado nativo. En artículos anteriormente revisados^{1, 2, 12} se dice que la principal indicación de trasplante hepático es la cirrosis, constituyendo un 50% de las indicaciones, de las cuales un 19% son de etiología alcohólica y un 13% por VHC. Además se estima que un 2-4% al año de los cirróticos por VHC presentan HCC.

En nuestra muestra, en la que solo hemos tenido en cuenta a los pacientes infectados por VHC la inmensa mayoría de los trasplantes realizados han sido por cirrosis por VHC, seguida en frecuencia por la cirrosis por VHC y alcohol. Además casi la mitad de los pacientes con cirrosis por VHC presentaban HCC. Esto puede hacernos intuir que la prevalencia de la cirrosis por VHC es mayor que la de ésta con otras etiologías, y que su asociación a HCC es bastante significativa.

Otro artículo²³ habla sobre la prevalencia de la infección por VHC en pacientes alcohólicos, que en nuestra muestra es de 15.63% (25 de los 160 trasplantes). En su estudio, observan una baja prevalencia de la asociación entre el VHC y el alcohol, siendo esto contrario a lo que tradicionalmente se ha concluido. Es por ello que realizan una revisión sistemática de diversos artículos en los que observan tasas de prevalencia muy variables, llegando a la conclusión de que la presencia o ausencia de enfermedades hepáticas o del uso de drogas inyectables (ambas presentes normalmente en los pacientes objeto de estudio), actúan como factores de confusión para la verdadera prevalencia de la infección por VHC entre los alcohólicos.

En cuanto a los diagnósticos anatomo-patológicos de los retrasplantes en nuestra muestra son diversos, presentando 7 de los 12 cirrosis por VHC (E4) y 5 fibrosis septal (E2).

Además, 6 tienen rechazo crónico asociado. Todos tienen recidiva de la enfermedad primaria pero la causa principal del fracaso lo es en 7 y en el resto es debido al rechazo crónico.

Al revisar artículos sobre el tema hemos encontrado en uno de ellos²⁴ que la totalidad de los trasplantes hepáticos recidivan y que la progresión de la enfermedad primaria en el injerto es mucho más rápida que en la primoinfección, llegando a estadios terminales de cirrosis en los primeros 10 años. Esto se debe a la inmunosupresión de los pacientes. En otro de los artículos², hablan sobre las principales causas del retrasplante, siendo el rechazo crónico la tercera causa de retrasplante, después de las complicaciones técnicas y el fallo primario del injerto. La recidiva de la enfermedad primaria constituye la cuarta causa de retrasplante.

Al comparar la evolución al año y a los cinco años que han tenido los hígados retrasplantados de nuestra muestra, hemos observado que más de la mitad de los pacientes han empeorado su estadio de fibrosis. En menor grado algunos pacientes se mantuvieron igual o mejoraron, aunque esto último se ha visto en una ínfima minoría. Es por ello que podría concluirse en función de los resultados obtenidos en nuestro estudio que a pesar de la realización del trasplante hepático la enfermedad recidiva y evoluciona con el paso del tiempo hacia estadios fibrosis cada vez mayores.

En un estudio revisado²⁵, han observado que en el primer año post-trasplante un 5% de los pacientes trasplantados (227 pacientes totales) tenían fibrosis portal. Después de 5 años, el porcentaje de los pacientes que habían desarrollado fibrosis portal, puentes de fibrosis y cirrosis había aumentado a 25%, 19%, y 6%, respectivamente.

Por último hemos estudiado el grado de fibrosis existente en la última biopsia de cada uno de los pacientes fallecidos de nuestra muestra para observar si existe alguna asociación entre la muerte y el grado de fibrosis hepática. Sin embargo, no se encuentran grandes diferencias en cuanto al número de pacientes fallecidos con estadio de fibrosis leve y los fallecidos con estadio de fibrosis moderado-grave. Ambos grupos presentan frecuencias similares, incluso predomina algo más la fibrosis leve. Por ello podríamos decir que no se aprecia una relación entre el grado de fibrosis y la muerte. Un estudio²⁵, compara la mortalidad entre pacientes con fibrosis avanzada y no avanzada, resultando muy similares en ambos, más concretamente un 21% (11 de 47) y un 27% (49 de 180) respectivamente. La principales causa de la mortalidad en ambos grupos fue la sepsis.

6. CONCLUSIONES.

Finalmente para acabar con el trabajo en las siguientes líneas resumimos las conclusiones que se han podido extraer de este trabajo:

- En nuestro estudio la prevalencia de la infección por VHC es mayor en el sexo masculino y en edades entre los 50 y los 70 años.
- En nuestro programa de trasplante, aquellos pacientes que fallecen o necesitan ser retransplantados lo hacen en los primeros años post-trasplante. Esto se debe generalmente a causas extrahepáticas.
- La cirrosis por VHC es una de las principales indicaciones de trasplante hepático en nuestro estudio y gran parte de estos pacientes asocian HCC. La frecuencia de esta asociación es elevada.
- Actualmente todos los pacientes trasplantados por VHC recidivan. En nuestro estudio, más de la mitad de los fracasos del trasplante se debieron a recidiva de la enfermedad, y el resto fueron por rechazo crónico del injerto.
- Los pacientes trasplantados por VHC en nuestro estudio muestran progresión paulatina de fibrosis al año y a los 5 años post-trasplante.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Tung Wan Song A, Avelino-Silva VI, Arruda RA, Pugliese V, Carneiro LA, Abdala E. Liver transplantation: Fifty years of experience. *World J Gastroenterol.* 2014 May 14; 20(18): 5363-5374.
2. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012; 57: 675-688.
3. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-676.
4. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin AJ, Porter KA. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168: 392-415.
5. Merion RM, Sharma P, Mathur AK, Schaubel DE. Evidence based development of liver allocation: a review. *Transpl Int* 2011; 24: 965-972.
6. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataraman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 2: 1000-1004.
7. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med* 1990; 322: 1505-1507.
8. Samuel D, Duclos Vallee JC, Teicher E, Vittecoq D. Liver transplantation in patients with HIV infection. *J Hepatol* 2003; 39: 3-6.
9. Shaw BW, Iwatsuki S, Bron K, Starzl TE. Portal vein grafts in hepatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161: 66-68.
10. Nguyen DL, Hu KQ. Clinical Monitoring of Chronic Hepatitis C Based on its Natural History and Therapy. *N Am J Med Sci.* 2014; 7 (1): 21-27.
11. Pawlotsky JM (coord), Aghemo A, Dusheiko G, Forns X, Puoti M, Sarrazin C. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. The International Liver Congress. London; 2014.
12. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. France. WHO Library Cataloguing. 2014.
13. Smith DB, Pathirana S, Davidson F, Lawlor E, Power J, Yap PL et al. The Origin of Hepatitis C Virus Genotypes. *J Gen Virol.* 1997; 78: 321-328.

14. Chen SL, Morgan TR. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci.* 2006; 3(2): 47-52.
15. Demetris AJ. Evolution of Hepatitis C Virus in Liver Allografts. *Liver Transpl.* 2009 Nov;15 Suppl 2:S35-41.
16. Vasavada BB, Chan CL. Rapid Fibrosis and Significant Histologic Recurrence of Hepatitis C After Liver Transplant Is Associated With Higher Tumor Recurrence Rates in Hepatocellular Carcinomas Associated With Hepatitis C Virus-Related Liver Disease: A Single Center Retrospective Analysis. *Exp Clin Transplant.* 2015; 13(1): 46-50.
17. Brunt EM. Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond. *HEPATOLOGY.* 2000 January: 241-246.
18. Ibañez Sanz G, Cano Valderrama O, Cuño Roldán JL, Ferre Aracil C, Bastón Rey I, Solís Muñoz P et al. *Manual de Digestivo y Cirugía General.* 7^a ed. Madrid: ACADEMIA DE ESTUDIOS MIR, S.L.; 2014.
19. Morandeira García MJ, Soria Navarro J, Castiella Muruzabal T. Anatomía Patológica del Trasplante Hepático. En: García Gil FA, Sanchez Miret JI. *Trasplante de Hígado.* Zaragoza: GOBIERNO DE ARAGÓN; 1999. 343-358.
20. Colina F, García Muñoz H. Protocolo de Lectura Histológica de Biopsias Hepáticas con Hepatitis Crónica. *Rev Esp Patol.* 1998, 31(3): 279-285.
21. Mei-Hsuan L, Hwai-I Y, Young Y, Gilbert LI, Chien-Jen Ch. Epidemiology and Natural History of Hepatitis C Virus Infection. *World J Gastroenterol.* 2014 July 28; 20 (28): 9270-9280.
22. Meyers RP, Krajden M, Bilodeau M, Kaita K, Marotta P, Peltekian K, et al. Burden of Disease and Cost of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Canada. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 28(5): 243-250.
23. Novo-Veleiro I, De la Calle C, Domínguez-Quibén S, Pastor I, Marcos M, Laso FJ. Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in Alcoholic Patients: Cohort Study and Systematic Review. *Alcohol Alcohol.* 2013 Sep-Oct; 48(5): 564-9.
24. Carrión JA, Navasa M, Forns X. Retransplantation in Patients with Hepatitis C Recurrence after Liver Transplantation. *J Hepatol.* 2010 Nov; 53(5): 962-70.

25. Yilmaz N, Schiffman ML, Stravitz RT, Sterling RK, Luketic VA, Sanyal AJ, et al. A Prospective Evaluation of Fibrosis Progression in Patients with Recurrent Hepatitis C Virus Following Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2007 Jul; 13(7): 975-83.

ANEXO.

Imagen 1



Imagen macroscópica en fresco. Hepatectomía con cirrosis por VHC (superficie micronodular).

Imagen 2



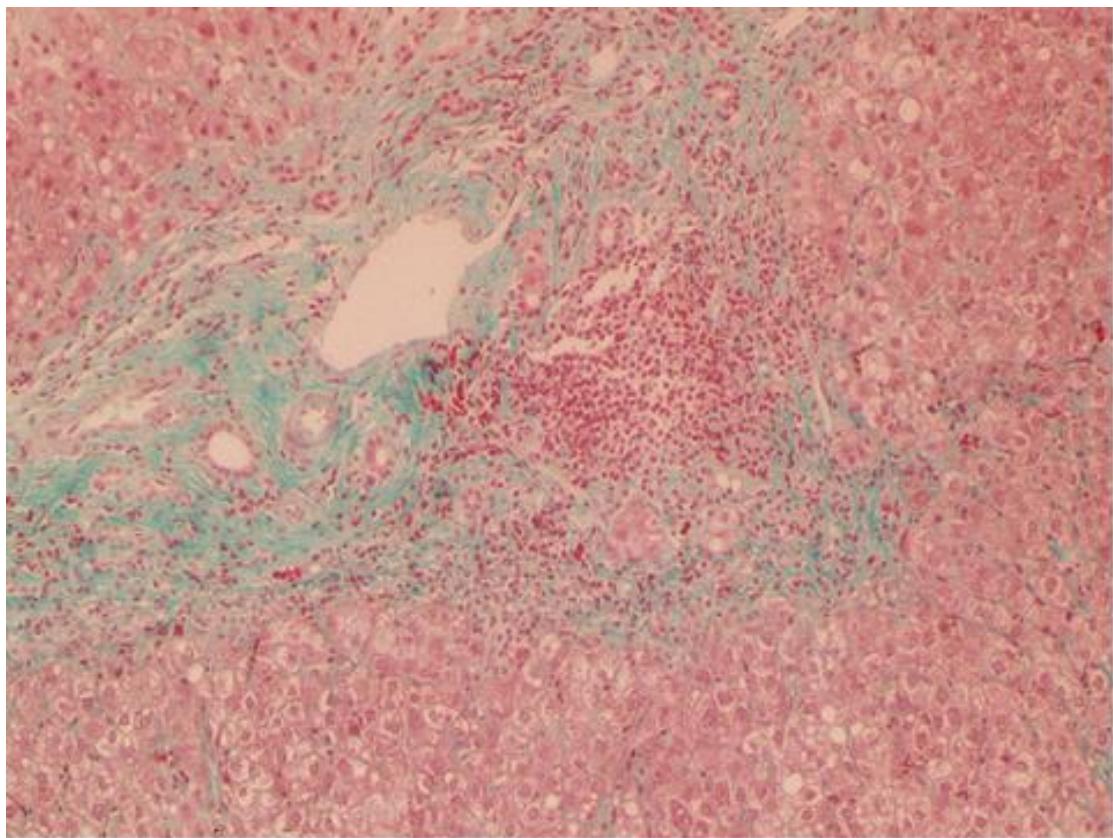
Imagen macroscópica a la apertura de la cavidad abdominal durante una autopsia. Hígado con Cirrosis por VHC (superficie hepática macro-micro nodular).

Imagen 3

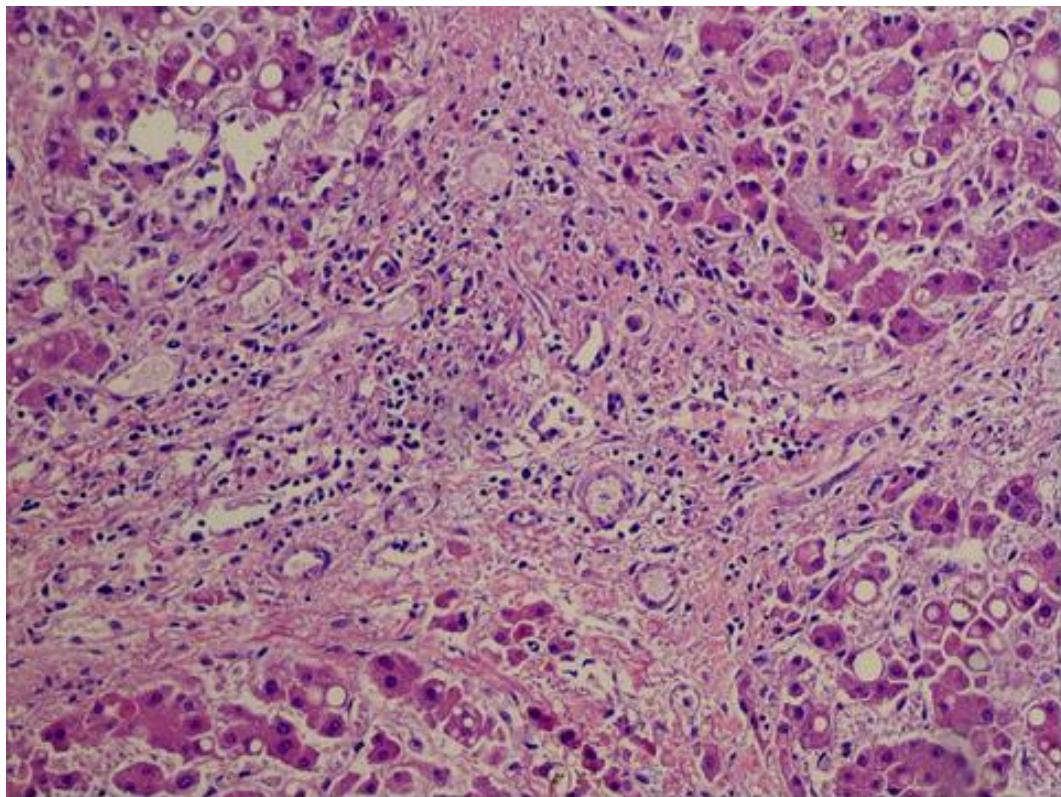


Imagen macroscópica en fresco. Corte de hepatectomía con Cirrosis por VHC (superficie macro-micro nodular) y nódulo correspondiente a hepatocarcinoma.

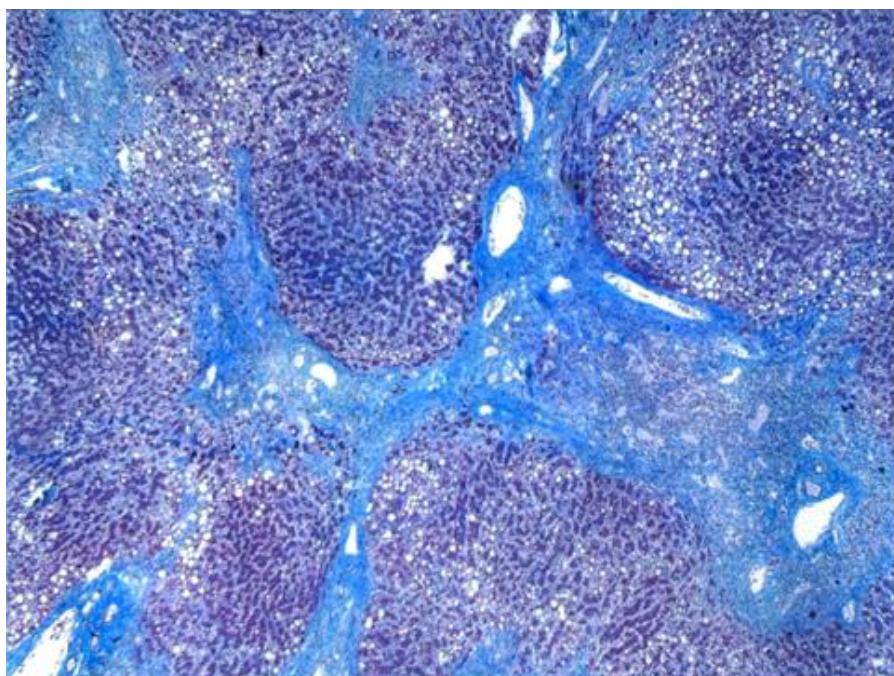
Imagen 4



Tinción de Gomori. Imagen microscópica de infección por VHC (recidiva), en la que se observa fibrosis con formación incipiente de puentes (en coloración verdosa) y un pseudofolículo linfoide.

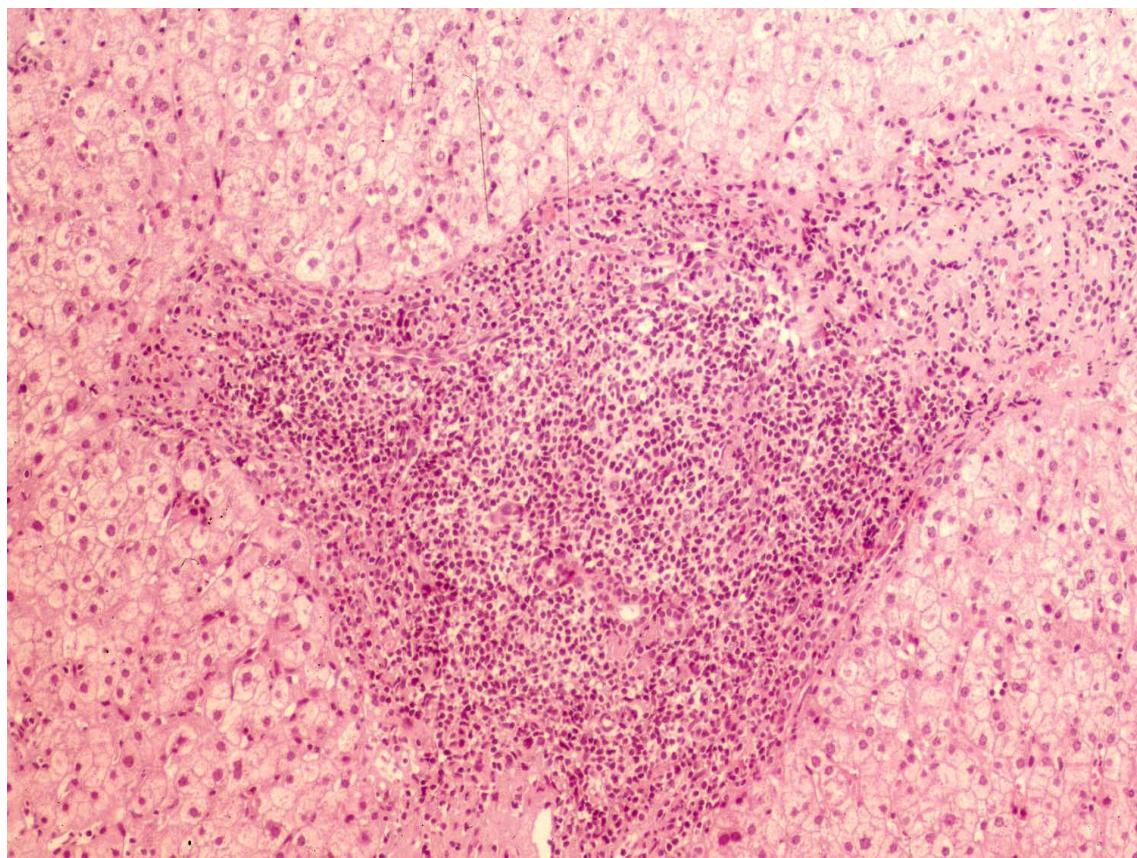
Imagen 5

HE. Imagen microscópica de infección por VHC, en la que destacan los septos fibrosos con infiltrado inflamatorio crónico-leve y nódulos de regeneración con esteatosis de predominio macrovacuolar.

Imagen 6

Tricrómico de Masson. Imagen microscópica de infección por VHC, en la que se observa la fibrosis de color azul dividiendo el parénquima en micronódulos.

Imagen 7



HE. Imagen microscópica de infección por VHC, en la que se aprecia un pseudofolículo linfoide periportal.