



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



HEPATOPATÍA CRÓNICA AUTOINMUNE. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL INP.

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTA EL

DR. ALEJANDRO FERREIRO MARÍN

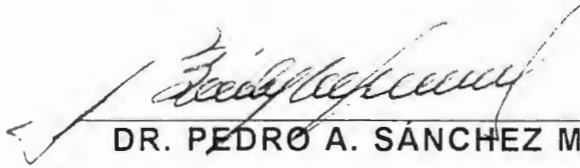
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA



MÉXICO D.F.

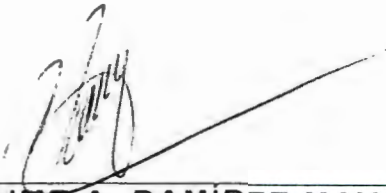
2002



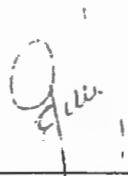
DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



DR. JAIME A. RAMÍREZ MAYANS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE
JEFE DEL SERVICIO DE GASTRONUTRICIÓN
TUTOR DE TRABAJO DE FIN DE CURSO

CONTENIDO

	Página
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
ANTECEDENTES	3
HISTOPATOLOGÍA EN HEPATITIS CRÓNICA	7
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	9
HIPOTESIS	9
METODOLOGÍA	9
CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	9
AREA DEL ESTUDIO	9
POBLACIÓN ESTUDIADA	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	10
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	10
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	10
PLAN DE ANÁLISIS	11
ÉTICA	12
CRONOGRAMA	12
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	14
CONCLUSION	17
REFERENCIAS	18
ANEXO 1	20
ANEXO 2	21
TABLA 1	22
TABLA 2	23
TABLA 3	24
TABLA 4	25

HEPATOPATÍA CRÓNICA AUTOINMUNE. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL INP.

Cervantes Bustamante Roberto,[@] Ferreiro Marín Alejandro.*

[@] Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición. *Médico residente de segundo año del curso de Gastroenterología y Nutriología Pediátrica.

Instituto Nacional de Pediatría (INP), SS, México, D.F.

RESUMEN:

ANTECEDENTES: La Hepatitis Crónica Autoinmune (HCA) es una entidad de presentación rara en niños, que aumenta en frecuencia con la edad y en la que se ha demostrado un predominio en mujeres. Sus manifestaciones clínicas son de grado variable, desde ictericia leve hasta hepatitis fulminante. Diversos estímulos desencadenan el fenómeno inmunológico, entre los cuales los virus han sido descritos. Hasta el momento en el INP no se ha realizado una descripción de los pacientes con HCA.

OBJETIVO: Describir las características clínicas, bioquímicas e histopatológicas en pacientes con HCA.

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio descriptivo, de serie de casos, de todos los pacientes que cumplieron con los criterios de HCA atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero de 1991 y diciembre de 2000. Se revisó en todos los casos la evolución clínica, bioquímica e histológica. Se realizó análisis descriptivo. Las variables continuas se analizaron con medidas de tendencia central (media, desviación estándar). Las variables discretas presentarán por números absolutos y de porcentajes.

RESULTADOS: Se incluyeron 36 pacientes con diagnóstico de HCA, la media de edad fue 81.08 meses \pm 48.06. 24 de género femenino (66.6%) y 12 de género masculino (33.3%). La media en tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el momento de diagnóstico fue 16.08 meses. Los síntomas más frecuentes: ictericia (63.8%), acolia (38.8%) y coluria (36%). Las PFH alteradas fueron ALT, AST, GGT y bilirrubinas. No se encontraron alteraciones significativas en los valores de la BH. El 63.8% expresaron autoanticuerpos de HCA tipo I. El 52.7% tuvieron actividad necroinflamatoria leve, 33.3% actividad moderada y 14% actividad severa. El infiltrado que predominó fue el linfocitario en el 44.4%, plasmocitario en 11.1%, células gigantes en 8.3% y el 36.2% restante infiltrado mixto. El estadio de la fibrosis: leve en el 44.4%, moderada en 16.6% y severa o con cirrosis en el 39%. El seguimiento postratamiento se documentó en 32 pacientes, considerándose respuesta completa en el 36.1% de los casos, respuesta parcial en 22.2% y falla al tratamiento en 41.7%.

ABSTRACT:

BACKGROUND: Chronic Autoimmune Hepatitis (CAH), is an uncommon disease among children, the frequency increases with age and predominates in women. The clinical features include mild jaundice to hepatic failure. There are several stimuli that activate the autoimmune response. At the present moment, there is no descriptive study of CAH in the INP.

AIM: To describe the clinical, biochemical and histopathologic features of patients with CAH.

METHODOLOGY: A cross sectional study was performed. Patients with CAH criteria, attended at the Instituto Nacional de Pediatría in Mexico City, from January 1991 to December 2000 were included. We reviewed the clinical, biochemical and histopathologic features. A descriptive analysis was performed. Continuous variables are showed with central tendency measures (mean, standard deviation). Categorical variables are showed numerically and with frequencies.

RESULTS: We enrolled 36 patients with CAH diagnosis. The mean age was 81.08 months \pm 48.06. 24 were female (66.6%) and 12 were male (33.3%). The mean duration of symptoms was 16.08 months. The presenting symptoms were jaundice (63.8%), acholia (38.8%) and choluria (36%). The increased serum liver tests were AST, ALT, GGTP and bilirubins. No significative abnormalities in blood count were found. Autoantibodies from CAH type I were present in 63.8%. 52.7% had mild necroinflammatory activity, 33.3% moderate and 14% severe. The lymphocytic infiltrate was found in 44.4%, plasmocytic 11.1%, giant cells 8.3% and mixed infiltrate in 36.2%. The fibrosis stage was mild in 44.4%, moderate in 16.6% and severe or with cirrhosis in 39%. Posttreatment follow-up was made in 32 patients, with completely response in 36.1%, partial response in 22.2% and failure to treatment in 41.7%.

HEPATOPATÍA CRÓNICA AUTOINMUNE. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL INP.

Cervantes Bustamante Roberto, @

Ferreiro Marín Alejandro.*

@Servicio de Gastroenterología y Nutrición.

*Médico residente de segundo año del curso de Gastroenterología y Nutriología Pediátrica.

Instituto Nacional de Pediatría (INP), SS, México, D.F.

ANTECEDENTES.

La Hepatitis Crónica Autoinmune (HCA) fue descrita por primera vez en 1950 por Waldenström,⁽¹⁾ como un cuadro de hepatopatía crónica con hipergamaglobulinemia en mujeres jóvenes. Fue hasta 1956 que Mackay lo asoció a Lupus Eritematoso Sistémico (LES), ya que encontró células de LES en un grupo similar de pacientes, llamando a esta patología hepatitis lupoides.⁽²⁾ En 1966, Whittingham determinó anticuerpos antimúsculo liso (SMA) y designó el término Hepatitis Crónica Activa Autoinmune y lo estableció como una enfermedad diferente. No fue sino hasta 1992, en Inglaterra, que un grupo de 40 expertos en el tema, establecieron los criterios diagnósticos (Anexo 1) y se denominó finalmente Hepatitis Crónica Autoinmune (HCA), como se le conoce hasta la fecha.⁽³⁾

La edad al diagnóstico puede variar desde los 6 meses hasta los 75 años. Rara vez se presenta antes de los dos años e incrementa con la edad con una máxima incidencia entre los 10 y los 30 años de edad. Hasta el 70 a 75% de los casos se presentan en mujeres.⁽⁴⁾

El cuadro clínico puede ser en extremo variable, desde parcialmente asintomático con leve ictericia, hasta hepatitis fulminante y la muerte. En un estudio de 20 años, Gregorio⁽⁵⁾ encontró que el 56% de los casos estudiados, se presentaron clínicamente como una hepatitis aguda indistinguible de una hepatitis viral aguda, sin embargo, los hallazgos histológicos siempre demostraron ser de hepatitis crónica. Un cuadro de más de tres meses de evolución, en forma crónica con ataque al estado general, anorexia, ictericia, acolia, coluria, hepatomegalia con o sin esplenomegalia, datos de insuficiencia hepática con o sin encefalopatía, con datos de cirrosis descompensada como ascitis, red venosa colateral o hematemesis, es la forma de presentación más característica. Con lo anterior se integrarán los criterios diagnósticos.^(3,4,6)

Para establecer el diagnóstico, es indispensable descartar otras enfermedades que producen cuadros de hepatitis crónica, siendo las más comunes las infecciosas tanto virus hepatotrópicos (virus de hepatitis B y C), como no hepatotrópicos (citomegalovirus o Epstein Barr), así como enfermedades por atesoramiento por errores innatos del metabolismo.^(7,8)

Los criterios propuestos por el grupo de trabajo de Ingiaterra se encuentran en el anexo 1. Estos establecen una puntuación con base en el género, el reporte del estado bioquímico, los anticuerpos que expresan, los marcadores virales y otros factores etiológicos como la ingestión de alcohol, hemotransfusiones y el antígeno de histocompatibilidad. De acuerdo con la puntuación, se establece entonces la posibilidad del diagnóstico antes y después del tratamiento.⁽³⁾

Se ha dividido a la HCA en tres tipos de acuerdo al tipo de anticuerpos que presenta. Los autoanticuerpos han demostrado utilidad en el diagnóstico de la HCA, debido a su sensibilidad y especificidad, sin embargo su papel en la patogenia de la HCA es aún desconocida. Los autoanticuerpos son péptidos contra fracciones intracelulares no órgano específicos (antígeno). La explicación hasta el momento, se ha enfocado en que durante la muerte celular natural, muchos de los componentes intracelulares son liberados y expuestos al sistema inmune. Por otro lado, moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad exponen péptidos propios a sus sitios de unión, los cuales presumiblemente provienen de proteínas intracelulares. Si estos péptidos son reconocidos por las células T, se desencadena una reacción inmune que involucra las células B, con la correspondiente reacción antigénica. Otra hipótesis, sugiere que se desencadena una reacción inmunológica cruzada con epítopes de la membrana del hepatocito, pero hasta el momento no se ha podido demostrar.⁽⁴⁾

La HCA tipo I (HCA I), se presenta frecuentemente en adolescentes y adultos jóvenes, los anticuerpos que presenta son anticuerpos antinucleares (ANA),

anticuerpos antiactina (AA), anticuerpos antimitocondriales (AMA) y/o anticuerpos antimúsculo liso (SMA) y su respuesta al tratamiento a largo plazo es mejor que la HCA II. La tipo II (HCA II) tiene anticuerpos microsomaes hígado-riñón tipo 1 (LKM-1), se presenta en una edad mas temprana desde la preescolar y escolar y se ha demostrado una evolución mas severa, mayor frecuencia de recaídas al suspender el tratamiento y mayor progresión a cirrosis. La tipo III (HCA III) está asociada a anticuerpos contra antígeno soluble hepático (SLA) o hígado / páncreas y se considera una variante de la tipo I.⁽⁵⁻¹¹⁾ Existen, además otros anticuerpos frecuentemente presentes y que se han asociado a lo que se describe en la actualidad como Síndromes de Sobreposición como son los anticuerpos AMA, anticuerpos antimembrana hepática (LMA), AA, anticuerpos contra proteína específica hepática (LSP), anticuerpos anticitosol o anticuerpos antireceptores para acetilcolina.⁽⁶⁾ Se designa Síndrome de Sobreposición a aquellos casos de pacientes que tienen predominantemente un cuadro de HCA sin tener todos los criterios para establecer el diagnóstico y que tienen datos histológicos compartidos con enfermedades como la colangitis autoinmune (CAI), cirrosis biliar primaria (CBP) o colangitis esclerosante primaria (CEP).⁽⁵⁻¹²⁾ En la mayoría de los anticuerpos antes mencionados no se ha logrado establecer si desempeñan un papel específico en la HCA, pero sí se han asociado a estas enfermedades.

La etiología de la HCA es desconocida hasta el momento, sin embargo, se han propuesto diversos factores como predisponentes o desencadenantes de la enfermedad, entre los cuales, están los factores genéticos. Frecuentemente se encuentran familiares de primer grado con alguna enfermedad autoinmune

asociada. Por otro lado se ha logrado demostrar que los alelos susceptibles para desarrollar HCA I en blancos del norte de Europa y Norteamericanos es el HLA DRB1 *0301, pero que son diferentes a los encontrados en poblaciones japonesas, argentinas o mexicanas.⁽¹²⁾ Otros factores descritos son las infecciones virales, como la infección por virus C de hepatitis.⁽⁶⁾ Se ha reportado al virus de la hepatitis A como factor desencadenante. En un estudio realizado por Vento, se encontró que en un grupo de pacientes susceptibles, desarrollaron HCA posterior a un evento subclínico de hepatitis por virus A. Huppertz, describió el caso de un paciente de 7 años, quien después de un cuadro clínico corroborado de hepatitis por virus A, desarrolló HCA.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Hasta el momento no se ha realizado ningún estudio en pacientes pediátricos en México que demuestre esta asociación.

Histopatología en hepatitis crónica.

La etiología específica de las hepatitis crónicas se hace con base en serología e inmunomarcadores y pocas veces se establece con base en hallazgos histopatológicos, sin embargo existen algunos datos morfológicos que se asocian a determinada etiología. Así, por ejemplo, la hepatitis crónica por virus C tiene mayor frecuencia de infiltrados linfoides portales y esteatosis; la hepatitis por virus B tiene citoplasma en "vidrio esmerilado" y células multinucleadas. La HAI se caracteriza por presentar acentuado infiltrado inflamatorio y necrosis periportal, infiltrado de células plasmáticas y hepatitis lobular. Estas alteraciones tienen alta especificidad (81 al 99%) y predictibilidad (62 al 91%) pero baja sensibilidad (36 al 57%).⁽¹⁶⁾

Por otro lado la clasificación de la hepatitis crónica ha llevado a establecer un nuevo sistema que involucre tres factores principales a considerar. En el primero, como se mencionó previamente, hay datos morfológicos que se asocian a determinada enfermedad. En el segundo se describe el grado de actividad necroinflamatoria, el cual es un componente potencialmente reversible al tratamiento. Por último, el estadio de la fibrosis, siendo éste, un índice de progresión del daño. En los dos últimos, se describe como leve, moderado o severo, de acuerdo al grado de actividad necroinflamatoria o a la extensión de la fibrosis.⁽¹⁷⁾

En la serie descrita por Gregorio,⁽⁵⁾ de 47 pacientes, los hallazgos más frecuentemente encontrados fueron infiltrado necroinflamatorio moderado a severo en 68%, cirrosis en 58%, necrosis periportal en 55.3%. En otro estudio, Terracciano encontró que el 100% de los pacientes presentaron fibrosis portal, el 82% inflamación portal y el 82% necrosis segmentaria.⁽¹⁸⁾ En una tesis de Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, en 1997, Gutiérrez-Saldivar encontró que el 54.1% del grupo estudiado, se presentó como fibrosis moderada a severa y el 41.6% como cirrosis y que solo el 25% de los pacientes, presentó más de la mitad del infiltrado inflamatorio compuesto por células plasmáticas, las cuales se decía que eran el infiltrado predominante en HCA.⁽¹⁹⁾

JUSTIFICACIÓN.

Se consideró conocer las características clínicas, bioquímicas e histopatológicas de pacientes con HCA, atendidos en el INP, ya que no se tiene antecedentes al respecto.

OBJETIVO.

Describir las características clínicas, bioquímicas e histopatológicas en pacientes con HCA atendidos en el INP durante el periodo comprendido entre enero de 1991 y diciembre de 2000.

HIPÓTESIS.

Por ser un estudio descriptivo, de serie de casos. no tiene una hipótesis central.

METODOLOGÍA.

Clasificación de la Investigación.

Estudio descriptivo, descriptivo de serie de casos.

Área del estudio.

Pacientes atendidos en cualquier Servicio o Departamento. del Instituto Nacional de Pediatría. institución de tercer nivel de atención.

Población estudiada.

Pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos establecidos por el grupo de trabajo de Inglaterra para HCA (ver anexo 1) durante el periodo comprendido entre enero de 1991 y diciembre de 2000.

Criterios de Inclusión.

1. Cualquier género.
2. Edad desde nacimiento hasta 18 años.

Criterios de Eliminación.

1. Ninguno.

Descripción general del estudio.

Se revisó el expediente clínico y se obtuvo retroactivamente, en todos los casos el registro y las siguientes variables: tiempo de evolución, género, edad al diagnóstico, tipo de HCA por medio de los autoanticuerpos expresados, pruebas de funcionamiento hepático [alaninoaminotransferasa (ALT), aspartatoaminotransferasa (AST), bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD), bilirrubina indirecta (BI), deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA), gamaglutamiltransferasa (GGT), proteínas totales, albúmina, tiempo de protrombina (TP)], determinación de títulos de IgM para virus de Hepatitis A (IgM HAV). De los informes histopatológicos de las biopsias hepáticas, se recabaron los datos histológicos de actividad y cronicidad, así como el tipo de infiltrado. Los cortes estudiados corresponden a cortes de biopsias hepáticas percutaneas.

fijados en formol e incluidos en parafina, suficientes para análisis, teñidos con hematoxilina-eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS), PAS digerido, retículo y tricrómico de Masson.

Se consideró remisión completa a aquellos que presentaron respuesta clínica y bioquímica a los 3 meses postratamiento; respuesta parcial si fue solamente a alguno de los dos criterios y falla al tratamiento si no hubo respuesta clínica ni bioquímica.

Hoja de recolección de la información.

Anexo 2.

Plan de análisis.

Una vez concluida la revisión de expedientes clínicos y la recolección de la información, se realizó captura de los datos en una base creada en el programa Excel[®] de Microsoft[®] Office[®]. Para su análisis, los datos se exportaron al paquete estadístico EPI-INFO 2000.

Se realizó análisis descriptivo. Las variables continuas se analizaron con medidas de tendencia central (media, desviación estándar). Las variables discretas se presentan en números absolutos y porcentajes. Los resultados se presentan en tablas.

ÉTICA.

Debido a que se trató de un estudio descriptivo, de serie de casos, no requirió carta de consentimiento informado.

CRONOGRAMA.

Planteamiento del problema:	Noviembre de 2001
Revisión de la literatura:	Diciembre de 2001
Elaboración del protocolo:	Diciembre de 2001
Revisión por el Grupo Académico:	Enero de 2002
Captación de datos:	Enero 2002
Análisis estadístico:	Febrero de 2002

RESULTADOS.

Se encontraron 36 pacientes con diagnóstico de HCA, la media de edad fue 81.08 meses \pm 48.06, 24 de ellos fueron de género femenino (66.6%) y 12 de género masculino (33.3%) (TABLA 1). La media en tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el momento de diagnóstico fue 16.08 meses.

Los síntomas mas frecuentes al momento del diagnóstico fueron: ictericia en el 63.8%, acolia 38.8% y coluria en 36%. A la exploración física se encontró que el 16.6% presentaba hepatomegalia y el 11.1% esplenomegalia. Los datos clínicos de hepatopatía crónica mas frecuentemente encontrados fueron telangiectasias 22.2%. red venosa colateral 19.4%. palma hepática 13.8% y ascitis en 2.7%. Los

signos y síntomas de síndrome hemorrágico se presentaron como epistaxis en el 13.8% y equimosis en 5.5%, algunos otros datos referidos fueron sangrado de tubo digestivo alto o bajo en 2.7% y gingivorragia en igual porcentaje. Ningún paciente se presentó con datos neurológicos como encefalopatía o crisis convulsivas (TABLA 2).

De los 36 pacientes, las enzimas alteradas fueron la AST en 94.7%, al igual que la ALT; se encontraron datos de colestasis en el 63.8% de los casos y con GGT elevada en 41.6%. El 52.7% de los pacientes tuvieron tiempo de protrombina prolongado y 44.4% hipoalbuminemia, siendo el global de insuficiencia hepática del 63.8%. De los 19 pacientes con TP prolongado, en 8 (22.2%), la evolución fue menor de tres meses. No se encontraron alteraciones significativas en los valores de la BH (TABLA 3).

Respecto a los estudios inmunológicos, se reportó que el 69.4% de los pacientes, tuvieron hipergamaglobulinemia al momento del diagnóstico. El 63.8% expresaron autoanticuerpos de HCA tipo I. El 7.9% de los pacientes, se reportó con anticuerpos IgM para hepatitis A positivos.

El 52.7% tuvieron actividad necroinflamatoria leve, 33.3% actividad moderada y 14% actividad severa. El infiltrado que predominó fue el linfocitario en el 44.4%, seguido del plasmocitario en 11.1%, células gigantes en 8.3% y el 36.2% restante infiltrado mixto. El estadio de la fibrosis fue leve en el 44.4%, moderada en 16.6% y severa o con cirrosis en el 39% (TABLA 4).

El seguimiento postratamiento se documentó en 32 de los 36 pacientes, considerándose respuesta completa al tratamiento en el 36.1% de los casos, respuesta parcial en 22.2% y falla al tratamiento en 41.7%.

DISCUSIÓN.

Como se comentó previamente, la HCA es una entidad rara, en la cual la edad al diagnóstico puede variar desde los 6 meses hasta los 75 años. Rara vez se presenta antes de los dos años e incrementa con la edad con una máxima incidencia entre los 10 y los 30 años de edad. En nuestro estudio la edad promedio fue de 6 años 9 meses, lo cual es similar a lo reportado en la literatura mundial. Como mencionan todos los autores, hasta el 70 a 75% de los casos se presentan en mujeres,⁽⁴⁻⁶⁾ lo cual concordó con los datos encontrados por nosotros, ya que la distribución por género fue femenino en el 66.6% y masculino en el 33.3%.

La presentación clínica se ha descrito como cuadros agudos o crónicos. Un cuadro de mas de tres meses de evolución, con ataque al estado general, anorexia, ictericia, acolia, coluria, hepatomegalia con o sin esplenomegalia, datos de insuficiencia hepática con o sin encefalopatía, con datos de cirrosis descompensada como ascitis, red venosa colateral o hematemesis es la forma de presentación mas característica.⁽⁴⁻⁶⁾ Nosotros encontramos que la media en tiempo de presentación hasta el diagnóstico fue de 16.08 meses, y solo un 2.7% de los casos, se presentó como un cuadro agudo, lo cual difiere importantemente a lo

descrito por Gregorio.⁽⁵⁾ quien reportó que el 56% de sus pacientes tuvieron una presentación aguda. Ellos refieren que 6/52 pacientes (11.5%), se presentaron con datos de encefalopatía hepática grado II a IV. mientras que nosotros no encontramos síntomas y signos neurológicos en nuestros pacientes.

De nuestros pacientes, el 63.8% se clasificaron como HCA I, la media de edad en este grupo fue de 6.2 años. Gregorio reportó en su estudio de 52 pacientes, una diferencia estadísticamente significativa en la edad de pacientes con HCA I y II. siendo la media de edad menor en HCA II ($p=0.011$).

Los datos clínicos que presentaron nuestros pacientes son similares a los de la literatura. En el estudio antes mencionado, reportaron que el 11.2% de sus pacientes, no presentaron ictericia y que el motivo de atención fue sangrado de tubo digestivo en 3.8%, comparado con nuestro resultado de 2.7%. En dicho estudio, se reportó además que el 44.2% de los pacientes presentaron hepatomegalia, siendo en nuestra serie de sólo el 16.6%. diferencia que atribuimos a una inadecuada consignación de las dimensiones hepáticas en la historia clínica.

Referente a la etiología, se han propuesto diversos factores predisponentes o desencadenantes de la enfermedad, como las infecciones virales:⁽⁶⁾ al respecto nosotros encontramos que el 7.9% de los pacientes tuvieron anticuerpos IgM para virus de hepatitis A positivos. Por otro lado, Ramírez-Mayans y cols.⁽²⁰⁾ en un estudio en el que se realizó determinación de IgG e IgM para virus A mediante

técnica de ELISA en 450 niños entre 3 meses y 17 años de edad, previamente sanos y sin historia de cuadro de hepatitis, se demostró una seroprevalencia global del 2% de anticuerpos IgM y del 83.6% para IgG. Por lo anterior, consideramos que los hallazgos previamente expuestos, pueden tener relación con lo descrito por Huppertz y Vento.⁽¹³⁻¹⁵⁾

La elevación enzimática (AST, ALT), fue el hallazgo bioquímico más contundente en nuestros pacientes; de los 36, el 94.7% presentaron elevación de éstas, siendo el 52.7% de los pacientes tuvieron tiempo de protrombina prolongado y 44.4% hipoalbuminemia, siendo el global de insuficiencia hepática del 63.8%, similar a lo reportado por Gregorio, que refiere un global (INR > 1.5 + albúmina < 3.5) de 44.2%. Uno de los datos que comúnmente se reporta es la hipergamaglobulinemia: nosotros encontramos esta alteración en el 69.4% de los pacientes, al momento del diagnóstico, lo cual también concuerda con el mismo estudio.

En la HCA se ha descrito como característica principal un acentuado infiltrado inflamatorio y necrosis periportal con infiltrado de células plasmáticas y hepatitis lobular.⁽²¹⁾ En nuestros pacientes el 52.7% tuvo actividad necroinflamatoria leve, 33.3% actividad moderada y 14% actividad severa. El infiltrado que predominó fue el linfocitario en el 44.4%, seguido del plasmocitario en 11.1%, células gigantes en 8.3% y el 36.2% restante infiltrado mixto. El estadio de la fibrosis fue leve en el 44.4%, moderada a severa en el 55.6%, lo cual es similar a lo descrito por Gregorio y Terracciano, sin embargo, el infiltrado por células plasmáticas fue mucho menor a lo reportado incluso por Gutiérrez-Saldivar. Por lo anterior, hemos

considerado que el infiltrado por células plasmáticas ya no debe ser considerado como dato constante o patognomónico para establecer el diagnóstico de HCA.

CONCLUSION.

La HCA sigue siendo una entidad rara, de predominio en mujeres y que incrementa en frecuencia con la edad. la cual es mas común en centros de referencia de tercer nivel de atención y que debe investigarse en todo paciente con hepatopatía aguda o crónica en quien ya se descartó etiología viral o errores innatos del metabolismo. Es frecuente encontrar cuadros de hepatitis aguda, aparentemente de etiología viral, que ceden en forma esperada, que sin embargo, después de varias semanas, meses o incluso años, reaparece un cuadro de características clínicas similares. En estos casos, debe considerarse como etiología la HCA. La forma de presentación puede ser aguda o crónica, frecuentemente con datos de insuficiencia hepática, elevación enzimática, hipergamaglobulinemia y se deberán establecer los marcadores inmunológicos para determinar el tipo de HCA. La biopsia hepática será muy sugestiva, sin embargo el mayor apoyo será en relación a determinar el grado de inflamación y fibrosis, lo cual nos definirá el pronóstico.

REFERENCIAS.

1. Waldenström J. Leber, blutproteine und nahrungserweiss. Dtsch Ges Verd Stoff 1950;15: 113-21.
2. Mackay IR, Taft L, Cowling DC. Lupoid Hepatitis. Lancet 1956;2: 1323-6.
3. Jhonson PJ, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993; 18: 998-1005.
4. Triverde P, Mowat AP. Chronic Hepatitis. In: Suchy FJ. ed. Liver Disease in Children. St. Louis, Missouri; 1994: 518-20.
5. Gregorio GV, Portmann B, Reid F. et al. Autoimmune Hepatitis in Childhood: A 20 year Experience. Hepatology 1997; 25:541-47.
6. Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune Hepatitis. J of Hepatol 2000; 32 (suppl. 1): 181-197.
7. D'Agata ID, Balistieri WF. Evaluation of Liver Disease in the Pediatric Patient. Ped in Rev 1999; 20: 376-88.
8. Czaja AJ. Autoimmune Hepatitis and Viral Infection. Gastroenterol Clin of North Am 1994; 23: 547-63.
9. Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse A.W, Manns MP. et al. Autoimmunity and Liver Disease. Hepatology 1990; 12: 354-63
10. Czaja AJ. The Variant Forms of Autoimmune Hepatitis. Ann Intern Med 1996; 125: 588-98.
11. Czaja AJ. Frequency and Nature of the Variant Syndromes of Autoimmune Liver Disease. Hepatology 2000; 28: 360-65
12. Czaja AJ, Manns MP, McFarlane IG et al. Autoimmune Hepatitis: The Investigational and Clinical Challenges. Hepatology 2000. 31: 1194-99.

13. Vento S, Garofano T, Di Perri G, et al. Identification of Hepatitis A Virus as a Trigger for Autoimmune Chronic Hepatitis type 1 in Susceptible Individuals. *The Lancet* 1991; 337: 1183-7.
14. Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic Autoimmune Chronic Hepatitis Triggered by Hepatitis A. *Am J of Gastroenterol* 1994; 89: 106-8.
15. Huppertz H, Treichel U, Gassel AM, et al. Autoimmune Hepatitis Following Hepatitis A virus Infection. *J of Hepatol* 1995; 23: 204-8.
16. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, Specificity, and Predictability of Biopsy Interpretations in Chronic Hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1824-1832.
17. Hübscher SG. Histological Grading and Staging in Chronic Hepatitis: Clinical Applications and Problems. *J of Hepatol* 1998; 29: 1015-1022.
18. Terracciano LM, Patzina RA, Lenmann FS, et al. A Spectrum of Histopathologic Findings in Autoimmune Liver Disease. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 705-11.
19. Gutiérrez J. Alteraciones Histológicas de la Hepatitis Autoinmune en Pacientes Mexicanos. Tesis. 1997.
20. Ramirez MJ, Cervantes BR, Jirón CR, et al. Prevalencia de Anticuerpos Contra Virus de la Hepatitis A (VHA) en una Población de Niños Mexicanos. *Acta Gastroent Latinoamer* 1997; 27: 99-102.
21. Perrillo RP. The Role of Liver Biopsy in Hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (suppl): 57-61.



ANEXO 1

Clasificación para diagnóstico de hepatitis crónica autoinmune.	
Género	
Femenino	+2
Masculino	0
<i>Índice de elevación sérica de fosfatasa vs aminotransferasa</i>	
>3.0	-2
<3.0	+2
<i>Globulinas totales o IgG</i>	
>2.0	+3
1.5-2.0	+2
1.0-1.5	+1
<1.0	0
<i>Autoanticuerpos</i>	
ANA o LKM-1	
>1:20	+3
1:10 a 1:20	+2
<1:10	0
O SMA	
>1:20	-3
1:20	-2
<1:20	0
<i>Anticuerpos antimitocondriales</i>	
Positivo	-2
Negativo	0
<i>Marcadores virales</i>	
IgM anti-HAV, HbsAg o IgM anti-HBc positivos	-3
Anti-HCV positivo por RIBA o ELISA	-2
HCV positivo por PCR o HCV RNA	-3
Pprueba que demuestre positividad por alguna infección	-3
Negativo para todo lo anterior	+3
<i>Historia de hemotransfusión reciente o uso de drogas hepatotóxicas</i>	
Si	-2
No	+1
<i>Alcohol</i>	
Masculino <35 g/dl; femenino <25 g/dl	+2
Masculino 35-50 g/dl; femenino 25-40 g/dl	0
Masculino 50-80 g/dl; femenino 40-60 g/dl	-1
Masculino >89 g/dl; femenino >60 g/dl	-2
<i>Factores genéticos</i>	
HLA DR 3 o DR 4	+1
Enfermedad autoinmune asociada en el paciente o en pariente en primer grado	+1
Definitivo: mayor de 15 años antes de tratamiento o de 17 después de tratamiento.	
Probable: de 10-15 años antes de tratamiento o de 12 a 17 después de tratamiento.	
IgG, inmunoglobulina G; ANA, anticuerpos antinucleares; SMA, anticuerpos antimusculo liso; LKM-1, anticuerpos microsomaiales hígado/riñón; IgM anti-HAV, inmunoglobulina contra virus A de hepatitis; HbsAg, antígeno de superficie de virus de Hepatitis B; IgM anti-HBc, inmunoglobulina M contra antígeno core de virus de Hepatitis B; anti-HVC, antígeno para virus de Hepatitis C; RIBA, recombinant immunoblot assay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; HLA, human leukocyte antigen; PCR, polimerase chain reaction.	

ANEXO 2

HEPATOPATÍA CRÓNICA AUTOINMUNE. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL INP.			
HOJA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN			
Registro			
Edad (meses)			
Género	0=M. 1=F		
Tiempo de evolución (meses)			
Tipo de HAI	0=1 (ANA/SMA/AMA) 1=2 (aLKM-1)		
Pruebas de Funcionamiento hepático	AST		
	ALT		
	GGT		
	DHL		
	Fosfatasa alcalina		
	Proteínas		
	Albúmina		
	Bilirubina total		
	Bilirubina directa		
	Bilirubina indirecta		
Inmunoglobulinas	TP		
	IgM		
	IgG		
IgM HAV	IgA		
	0=Positivo, 1=Negativo		
	1=Leve		
Hallazgos histológicos	Inflamación	2=Moderada	
		3=Severa	
	Infiltrado	1=Linfocitario	
		2=Plasmocitario	
		3=Cel. gigantes	
	Fibrosis	1=Leve	
		2=Moderada	
		3=Severa	
		4=Cirrosis	
	Evolución clínica	1=Remisión completa	
2=Remisión parcial			
3=Falla al tratamiento			

TABLA 1. Descripción por tipo de HCA relación con género.

<i>Género</i>	<i>Pacientes</i> <i>n=36</i>
Masculino	12 (33.3%)
Femenino	24 (66.6%)
Total	36 (100%)

TABLA 2. Características clínicas más frecuentes.

<i>Características clínicas</i>	<i>Pacientes</i>
	<i>n=36</i>
Ictericia	63.8%
Coluria	38.8%
Acolia	36%
Epistaxis	13.8%
Equimosis	5.5%
Sangrado de tubo digestivo	2.7%
Hepatomegalia	16.6%
Esplenomegalia	11.1%
Telangiectasias	22.2%
Red venosa colateral	19.4%
Palma hepática	13.8%
Ascitis	2.7%

TABLA 3. Alteración en las Pruebas de Funcionamiento Hepático.

<i>Prueba de Funcionamiento Hepático</i>	<i>Pacientes (n=36)</i>
AST elevada	94.7%
ALT elevada	94.7%
Bilirrubina directa elevada	63.8%
Tiempo de protrombina prolongado	52.7%
Albúmina disminuida	44.4%
GGT elevada	41.6%

TABLA 4. Características histopatológicas

	Pacientes (n=36)
<i>Grado de actividad necroinflamatoria</i>	
Leve	52.7%
Moderada	33.3%
Severa	14%
<i>Tipo de Infiltrado</i>	
Linfocitario	44.4%
Plasmocitario	11.1%
Células gigantes	8.3%
Mixto	36.2%
<i>Estadio de Fibrosis</i>	
Leve	44.4%
Moderada	16.6%
Severa	39%

