



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2017-2018

CASOS CLÍNICOS DE EDUCACIÓN CONTINUADA

Ed. Cont. Lab. Clin 34: 11 - 17

MUJER DE 29 AÑOS DE EDAD INGRESADA POR VALOR CRÍTICO DE TRANSAMINASAS.

Diana Pérez Torrella.

Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario de Móstoles (Madrid).

Laura Criado Gómez.

Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario de Móstoles (Madrid).

EXPOSICIÓN DEL CASO

ANAMNESIS

Mujer de 29 años, que presenta en una analítica rutinaria por anemia ferropénica solicitada por su médico de Atención Primaria (AP):

Magnitud	Valor obtenido	Valores de referencia
GPT/ALT	1537 U/L	7-31
GOT/AST	716 U/L	7-31
Bilirrubina total	0.6 mg/dL	0.2-1.1
GGT	121 U/L	7-32
Fosfatasa Alcalina (FA)	139 U/L	35-105

Ante los resultados de valores críticos de transaminasas, el facultativo de Análisis Clínicos se pone en contacto con su médico de AP que remite a la paciente al servicio de Urgencias de nuestro hospital.

A su llegada a Urgencias, la paciente refiere epigastralgia de una semana de evolución con náuseas pero sin vómitos, y cree que es debido a la toma de Enantyum® 3 veces al día pautado por ORL por amigdalitis lingual hace una semana. Dolor continuo, irradiado a hipocondrio derecho. No presenta coluria ni acolia, no gingivorragias, ni hematomas. La paciente niega posibilidad de embarazo y relaciones sexuales de riesgo. Se hizo un piercing en la nariz con 14 años. No tiene tatuajes, ni ha compartido objetos de higiene íntima o

tenido contacto con fluidos. Además refiere calendario vacunal al día. No ha tomado ni paracetamol, ni setas, ni comida sospechosa. Tampoco tenía antecedentes familiares de interés. Fue intervenida de amigdalitis hace 3 meses, por lo que necesitó transfusión de 3 bolsas de hematíes por sangrado que no cesaba. Analíticamente todo fue normal.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente y orientada, palidez mucocutánea, niega tinte icterico. Eupneica en reposo. Con tensión arterial de 95/56 mmHg; frecuencia cardiaca de 62 latidos por minuto; temperatura corporal de 36.6°C. ORL normal, no adenopatías en cabeza y cuello. Auscultación cardiaca rítmica sin soplos. Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado. Abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación en epigastrio e hipocondrio derecho con Murphy. Miembros inferiores normales.

EXÁMENES DE LABORATORIO

GASOMETRÍA:

Magnitud	Valor obtenido	Valores de referencia
pH Venoso	7.36	7.32 - 7.42
pCO ₂	61.2 mmHg	41 - 51
pO ₂	23.2 mmHg	25 - 40
sO ₂ c (Saturación O ₂)	28.4 %	40 - 70
HCO ₃	34.3 mmol/L	24 - 28
SBC (HCO ₃ Standard)	29.3 mmol/L	
BEb (Exceso de Base real)	7.4 mmol/L	
BEecf (Exceso Base efectivo)	8.8 mmol/L	
tCO ₂ (Contenido total CO ₂)	36.2 mmol/L	25 - 29

BIOQUÍMICA PLASMA:

Magnitud	Valor obtenido	Valores de referencia
GLUCOSA	87 mg/dL	70 - 99
CREATININA (Jaffé cinét. mod)	0.7 mg/dL	0.5 - 0.9
SODIO	140 mEq/L	135 - 145
POTASIO	4.5 mEq/L	3.5 - 5.5
AMILASA TOTAL	81 U/L	20 - 115
PROTEINA C REACTIVA	< 1 mg/L	0 - 5
AMONIO	46.4 umol/L	11-32

SISTEMÁTICO DE ORINA:

Magnitud	Valor obtenido	Valores de referencia
PH	6.5	5 - 8
DENSIDAD	1010	1016 - 1025
LEUCOCITOS	Negativo	
NITRITOS	Negativo	
PROTEINAS	Negativo	
GLUCOSA	Negativo	
CETONURIA	Negativo	
UROBILINOGENO	Negativo	
BILIRRUBINA	Negativo	
HEMATIES	Negativo	
SEDIMENTO	Nada anormal	

HEMOGRAMA:

Magnitud	Valor obtenido	Valores de referencia
LEUCOCITOS	4.81 10 ³ /μL	4 - 11
HEMATÍES	4.56 10 ⁶ /μL	4 - 5.1
HEMOGLOBINA	14.0 g/dL	12 - 16
HEMATOCRITO	43.0 %	36 - 48
V.C.M	94.3 fl	80 - 96
H.C.M.	30.6 pg	27.5 - 33.2
C.H.C.M.	32.8 g/dL	32.5 - 35.5
ANCHO DIST. HEMATÍES	12.9%	11.5 - 14
ANCHO DISTR. HB.	2.49 g/dL	2 - 3.2
PLAQUETAS	220 10 ³ /μL	150 - 450
VPM	8.3 fl	6.5 - 11.5
NEUTRÓFILOS	76.4 %	
NEUTRÓFILOS	3.68 10 ³ /μL	1.5 - 7.5
LINFOCITOS	14.0 %	
LINFOCITOS	0.67 10 ³ /μL	1 - 4
MONOCITOS	6.6 %	
MONOCITOS	0.32 10 ³ /μL	0.2 - 0.8
EOSINÓFILOS	1.0 %	
EOSINÓFILOS	0.05 10 ³ /μL	0 - 0.8
BASÓFILOS	0.2 %	
BASÓFILOS	0.01 10 ³ /μL	0 - 0.2

COAGULACIÓN:

Magnitud	Valor obtenido	Valores de referencia
INR.	1.22	0.9 - 1.25
APTT	35.2 seg	26.1 - 34.9

SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

Clínicamente la paciente se encontraba bien, salvo ligero dolor abdominal y náuseas.

Reinterrogada refiere haber consumido árnica vía oral en infusión, aproximadamente una bolsa de 25 g en los últimos 15 días, sin informar del motivo del consumo.

Se decide dejar ingresada a la paciente para estudio completo y ver evolución clínica y analítica.

ABORDAJE Y ESTUDIO ETIOLÓGICO

Exámenes complementarios:

- Ecografía abdominal. Hígado de ecogenicidad y estructura normales, sin lesiones focales. No cálculos en su interior. Vía biliar intra y extrahepática de calibre normal. Páncreas y bazo sin alteración. Sin alteraciones significativas.
- TC abdominopélvico. Sin hallazgos valorables de patología.
- Colangio RM e hígado con contraste. Adenopatías en hilio hepático hasta 14 mm. Lesión de 5 mm esplénica probablemente en relación con angioma.
- Biopsia hepática: Cilindro hepático de 1,5 cm de longitud. Hepatitis crónica con actividad severa (grado IV) y con fibrosis periportal (estadio 2), con importante componente inflamatorio linfoide.

En los 3 días posteriores a su ingreso se realiza nuevo control bioquímico con los siguientes resultados:

Magnitud	Valor obtenido	Valores de referencia
Glucosa	72 mg/dL	70-99
APTT	35.2 seg	26.1 - 34.9
Creatinina	0.6 mg/dL	0.5-0.9
Bilirrubina	0.6 mg/dL	0.2-1.1
GOT/AST	953 U/L	7-31
GPT/ALT	1495 U/L	7-31
LDH	423 U/L	135-225
GGT	98 U/L	7-32

FA	100 U/L	35-105
Proteínas totales	6.3 g/dL	6.5-8.2
Albumina	3.7 g/dL	3.5-5
Ferritina	3070 mg/dL	30-80
INR.	1.34	0.9-1.25
APTT	35.1 seg	26.1-34.9

El resto de parámetros solicitados: iones, lípidos, CK, hemograma y sistemático de orina no presentaban alteraciones. Presenta una concentración constante de amonio durante los primeros días de ingreso de 42 $\mu\text{mol/L}$ (11-32), que fueron en descenso hasta normalizarse.

Presenta unos niveles constantes de amonio durante los primeros días de ingreso de 42 $\mu\text{mol/L}$ (11-32), que fueron en descenso hasta normalizarse.

Las transaminasas presentan su nivel más alto a los 4 días posteriores al ingreso con:

GOT/AST: 1475 U/L

GPT/ALT: 1829 U/L

A partir de ese momento los niveles comienzan a descender en las sucesivas analíticas.

La paciente refiere encontrarse peor, con dolor en piso abdominal superior que no se controla con analgesia, y náuseas. Se objetiva importante componente psicológico en ese aspecto al "no saber qué es lo que tiene".

Se le realizan una serie de parámetros analíticos para orientar en el diagnóstico de su patología:

Magnitud	Valor obtenido	Valores de referencia
Niveles acetaminofeno	<1.2 $\mu\text{g/mL}$	10-30
Ceruloplasmina	18.8 mg/dL	22-61
Cobre	89.7 $\mu\text{g}/100 \text{ mL}$	80-155
Alfa 1 antitripsina	172 mg/dL	92-200
IgA	185 mg/dL	70-400
IgM	185 mg/dL	40-230
IgG	1330 mg/dL	700-1600
VSG	5mm/h	0-20
ANA (Elisa)	103	0-20
ANA (IFI)	Positivo título 1/320 (patrón moteado citoplasmático)	
Anticuerpos anti músculo liso	Negativo	
Anticuerpos antiLKM	Positivo. Título 1/80	

Ac Anti SSA/RO	221 U/mL	0-6
Ac Anti SSB/La	0.8 U/mL	0-6
Ac Anti Sm	3 U/mL	0-7
Ac anti proteinasa 3 (PR3)	Negativo	
Ac anti mieloperoxidasa (MPO)	Negativo	
Hepatitis A IgM	Negativo	
Hepatitis B: HBs Ag	Negativo	
Hepatitis B: Anti HBc	Negativo	
Hepatitis C	Negativo	
Hepatitis E (PCR)	Negativo	
Epstein Barr IgM	Negativo	
Citomegalovirus IgM	Negativo	
Porfirinas totales en orina	Negativo	

Es dada de alta un mes después con los siguientes resultados de transaminasas:

GOT/AST: 283 U/L

GPT/ALT: 349 U/L

Se procede a seguimiento de su patología de manera ambulatorio en la consulta de Medicina Interna.

BIBLIOGRAFÍA

Lubel JS, Angus PW, Gow PJ. La intoxicación con paracetamol accidental. *Med J Aust* 2007;186:371-372. [Web of Science] [Medline] [Artículo Orden a través de Infotrieve]

Dufour DR. Enfermedad hepática. Burtis CA Bruns DE Ashwood ER eds. Tietz libro de texto de química clínica y de diagnóstico molecular. 4ª ed 2006: p 1777-1847 Elsevier Saunders Filadelfia.

Alonso R, Aguilera A, Córdoba J, Fuentes A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(9):e53–e62

Hernández MD, López S. Enfermedad de Wilson. *Lab Clin* 2011; 4(2): 102-111.

Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: From mechanisms to therapy. *Rev Clin Esp.* 2016;216(7):372-383

Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EK, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. AASLD Practice guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *HEPATOLOGY*, Vol. 51, No. 6, 2010

Morillas RM, Bargalló A. Hepatitis autoinmune. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2008;9:166-73

Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938

Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48:169-76

Herráiz Bayod M, Herrero Santos, I. Protocolo diagnóstico de la hipertransaminasemia en pacientes asintomáticos. *Medicine* 2004; 9(9): 585-588

Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. Hepatitis autoinmune. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21: 340-354.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, A. Merino, A. Moreno, A. Peña, N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISBN 978-84-697-4016-3 – Diciembre 2017 (recibido para publicación Junio 2017).

RESOLUCIÓN DEL CASO

El diagnóstico precoz de las hepatopatías constituye un reto para el facultativo clínico. En ocasiones las hepatopatías crónicas son asintomáticas y las agudas pueden ir acompañadas de escasos síntomas por lo que también pueden pasar desapercibidas y encontrar un patrón hepático alterado en una analítica rutinaria, como es el caso que nos ocupa.

Las aminotransferasas están presentes en la mayoría de los tejidos, especialmente el hepático. Su concentración en el plasma refleja la liberación debida a la renovación o lesión celular, aunque no haya alteración de la función hepática. La concentración de ambas enzimas se eleva de 20 a 50 veces el límite superior de referencia (31 U/L) en las hepatitis víricas o tóxicas. Estas elevaciones no son proporcionales a la gravedad ni extensión de la lesión, por lo que no tienen valor pronóstico.

Se elevan moderadamente en patologías tales como las cirrosis alcohólicas, hepatitis alcohólicas en las que se encuentra un nivel de AST mayor que de ALT.

Los hepatocitos contienen más AST que ALT, sin embargo en el citoplasma celular predomina la ALT, por lo que en aquellas hepatopatías en las que se lesione primordialmente la membrana citoplasmática (hepatitis aguda) se detecta un aumento superior de la concentración de ALT en plasma.

El primer paso para la valoración de un paciente con elevación de la concentración de aminotransferasas y sin síntomas es repetir el análisis para confirmar los resultados. Si las cifras se han normalizado no es necesario continuar. Si los resultados permanecen alterados hay que comenzar el estudio, aunque si la elevación es discreta puede no tener importancia clínica. La evaluación inicial debe incluir una historia clínica detallada en la que se recojan minuciosamente los antecedentes familiares y posibles factores de riesgo de hepatopatía, consumo de alcohol, fármacos, tóxicos, incluso productos de fitoterapia. Debe realizarse una exploración física buscando signos de hepatopatía. La utilización de algoritmos está indicada cuando no existen datos clínicos que apoyen la búsqueda en una dirección concreta.

La paciente presenta unos resultados analíticos compatibles con un patrón de daño hepático agudo, en el que se cumple que:

- ALT > 10 veces el límite superior de referencia (resultado 1537 U/L)
- Fosfatasa alcalina <3 veces el límite superior de referencia (resultado 139 U/L)

Además la concentración normal de albúmina, apoya la tesis del daño agudo, ya que normalmente es en el daño crónico tipo cirrosis donde se ve disminuida.

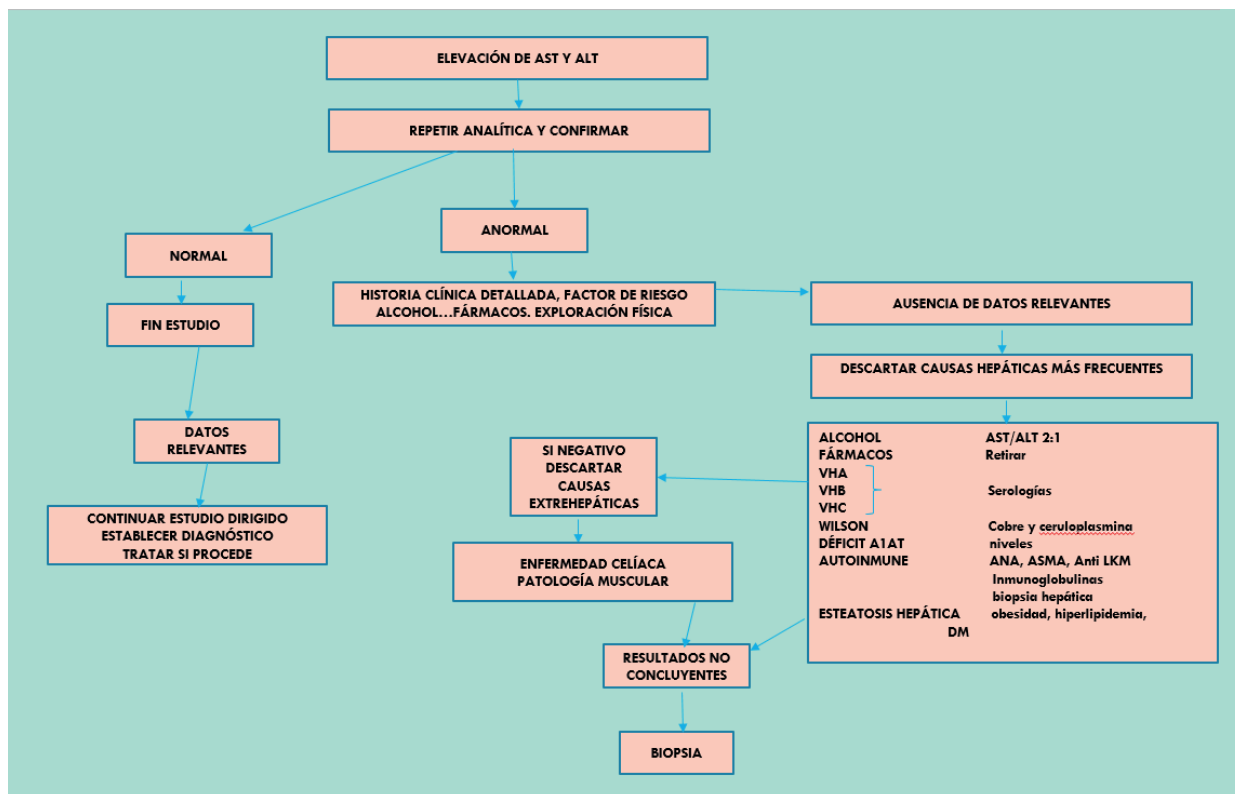


Figura 1: Anticuerpos en enfermedad hepática autoinmune. An Med Interna (Madrid) 2004; 21: 340-354.

Cabe destacar que no se trata de una paciente con ictericia. Sus niveles de bilirrubina están dentro de la normalidad. A pesar del aumento de LDH, al presentar valores de bilirrubina normales y ausencia de anemia, descartamos la hemólisis, apuntando a un origen hepatobiliar. Predomina en todo momento el aumento de las enzimas de citolisis (AST, ALT y LDH) sobre las de colestasis (GGT y FA).

Una vez que hemos establecido que es un daño hepático agudo, habría que establecer un diagnóstico diferencial, en un principio entre:

1. Toxicidad por fármacos

2. Hepatitis viral

La toxicidad por paracetamol se descartó por presentar niveles indetectables. El acetaminofeno es un analgésico-antipirético seguro si la dosis de 4 g/día no se supera. La ingestión de dosis más altas, puede producir una intoxicación con hepatotoxicidad y puede ser fatal, ya que el 95 % de su metabolismo es hepático.

La paciente refirió consumo de árnica, por lo que se estudió la posible toxicidad de árnica consumida vía oral. Resulta importante revisar de manera detallada toda la medicación que ha tomado el paciente pues muchos fármacos pueden producir hepatotoxicidad siendo los más frecuentes los antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos y

antiepilépticos. Aunque lo habitual es que las alteraciones analíticas ocurran dentro de los dos primeros meses desde el inicio del tratamiento, en ocasiones hay excepciones y ante la presencia de aumento de transaminasas está indicado retirar toda la medicación que no sea esencial y monitorizar la función hepática.

El nombre científico de árnica es *Árnica montana L.*, aunque también se la conoce con los nombres de tabaco de montaña o estornudera. Pertenece a la familia Asteraceae con lactonas sesquiterpénicas. Se aplica por vía tópica por su actividad antiinflamatoria, en el tratamiento de gota, ciática y diferentes dolencias reumáticas. Además ayuda a la cicatrización, por lo que se usa en hematomas y heridas. Se contraindica su consumo oral por su elevada toxicidad. Contiene la toxina helenanina, la cual es cardiopéptica y puede causar gastroenteritis severa. Los síntomas de la intoxicación de árnica incluyen irritación de las membranas mucosas, diarrea, fiebre, náuseas, mareos, arritmias, temblor, palpitaciones y reacciones de la piel que incluyen necrosis y dermatitis. También tiene propiedad abortiva por su alto contenido de fitoestrógenos.

Dentro del diagnóstico diferencial cabe descartar la posibilidad de hepatitis infecciosa, la causa de al menos la mitad de las hepatitis mundiales, aunque desde el inicio no se sospecha, ya que la paciente no presentaba fiebre, ni dolor, no había leucocitosis neutrofílica ni elevación de la proteína C reactiva. Dentro de la hepatitis víricas, y dada la normalidad en el hemograma no era probable una infección por citomegalovirus ni por Epstein Barr puesto que en ambos casos cursa con linfocitosis marcada, y presentación de linfocitos atípicos. En el caso de nuestra paciente, el hemograma era completamente normal, sin alarmas y con leucocitos y linfocitos dentro de los valores de referencia. Pese a esto se descartó la infección por ellos siendo las serologías de IgM para ambos negativos.

En cuanto a los virus con tropismo primario por el hígado, se descartaron la hepatitis A, C y E al presentar valores de anticuerpos negativos. Para descartar la hepatitis B se analizó el antígeno de superficie y el anticuerpo core, siendo ambos negativos. De esta manera se descartaron las hepatitis virales.

Con estos pocos datos analíticos, lo más probable era una hepatitis aguda producida por la toxicidad de árnica consumida las semanas previas, aunque consultando al Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses no apuntaron directamente a un cuadro primordialmente hepatotóxico en la ingestión vía oral de esta planta. En cualquier caso, para el diagnóstico diferencial, aunque no cursen de manera tan aguda, habría que descartar:

- Enfermedad de Wilson:

Es una causa menos probable de hepatitis. Es un trastorno hereditario del metabolismo del cobre, caracterizado por un defecto de su excreción biliar que conduce a su acumu-

lación en el organismo, principalmente en hígado y encéfalo, con efectos tóxicos por daño oxidante. El ojo es otro de los focos principales del depósito de cobre, dando lugar a uno de los signos patognomónicos de la enfermedad, el anillo de Kayser-Fleischer (KF), consistente en un depósito anular de un color entre verde marronáceo y oro en la periferia de la córnea. El espectro de enfermedad hepática abarca desde cuadros asintomáticos con hepatomegalia, esplenomegalia o elevación de aminotransferasas que se detectan de forma incidental, hasta casos de fallo hepático fulminante. En algunos pacientes puede cursar como una hepatitis aguda y en otros presentar características indistinguibles de una hepatitis autoinmune, pero la forma de presentación más común es una enfermedad hepática crónica activa en la que puede haber evidencia de cirrosis bien compensada o descompensada. Los datos bioquímicos que se valoran inicialmente ante una sospecha son la disminución de la concentración sérica de ceruloplasmina ($< 2 \text{ mg/dL}$) y el incremento del cobre en orina de 24h ($> 0,6 \mu\text{mol/día} = > 40 \mu\text{g/día}$). Estos resultados junto con la presencia de anillos de KF establecerán el diagnóstico, mientras que la ausencia de alguno de ellos indicará la realización de una biopsia hepática para ver el contenido de cobre hepático. En esta paciente no se llegó a solicitar cobre en orina de 24 h, ya que los niveles iniciales de ceruloplasmina y cobre eran normales.

- Déficit de alfa 1 antitripsina:

Es una enfermedad metabólica de causa genética autosómica recesiva codominante, producida por una mutación del gen que codifica la proteína alfa 1 antitripsina, localizado en el cromosoma 14. Presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, fundamentalmente pulmonares y hepáticas. Las hepáticas son muy heterogéneas tanto en la edad de presentación como en el aspecto lesivo. Generalmente se presenta como una alteración hepática crónica, similar a cirrosis, que no es nuestro caso. Pese a esto se descartó por unos niveles adecuados de la enzima en la analítica.

- Hepatitis Autoinmunes:

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatitis crónica y de evolución progresiva que puede afectar a personas de todas las edades, con prevalencia superior en mujeres. Presenta períodos fluctuantes de mayor o menor actividad.

Su desarrollo se atribuye a una reacción inmune frente a auto antígenos debido a alteraciones en los mecanismos de regulación del sistema inmunológico. Probablemente esto se desencadene por factores ambientales y sustancias químicas en sujetos genéticamente predispuestos.

El diagnóstico se basa en:

1. Manifestaciones clínicas. Presenta un curso fluctuante y heterogéneo con sintomatología clínica muy inespecífica. Puede iniciarse con malestar general, astenia,
-

debilidad, anorexia, artromialgias, y dolor en hipocondrio derecho, aunque en un alto porcentaje de casos los pacientes se encuentran asintomáticos. Cuando la enfermedad progresa pueden aparecer síntomas de hipertensión portal, como ascitis, varices esofágicas, hiperesplenismo y encefalopatía hepática. En aproximadamente el 25 % de los casos se presenta como hepatitis aguda, y en una pequeña parte de éstos el fallo hepático es fulminante.

2. Biopsia hepática. El patrón histológico compatible no es específico de la hepatitis autoinmune, suele ser el que se encuentra en cualquier otra hepatopatía crónica. Los hallazgos incluyen: infiltración portal por células plasmáticas, necrosis hepatocelular periportal extensa, y la frecuente detección de eosinófilos y la disposición de los hepatocitos en roseta.
3. Hipergammaglobulinemia, causada por una proliferación policlonal de linfocitos B, se produce de forma característica a expensas de la IgG, mientras que el resto de inmunoglobulinas se mantienen dentro de la normalidad.
4. Enzimas hepáticas: por regla general, lo más frecuente es que predomine el patrón de citolisis (AST, ALT y LDH), sobre el de colestasis (GGT y FA)
5. Velocidad de sedimentación globular (VSG). Habitualmente se ve un aumento, aunque no siempre.
6. Presencia de auto anticuerpos característicos. No son responsables de la enfermedad pero son de utilidad para el diagnóstico, aunque hay pacientes que no los presentan o en los que aparecen durante el curso de la enfermedad. Éstos son:
 - Anticuerpos antinucleares (ANA)
 - Anticuerpos contra el antígeno de la musculatura lisa (SMA)
 - Anticuerpos contra los microsomas hepatorreñales (anti-LKM)
 - Anticuerpos contra el antígeno citosólico hepático tipo 1 (anti-LC-1)
 - Anticuerpos contra los antígenos hepáticos solubles (SLA/LP)
 - En algunos pacientes también pueden encontrarse anticuerpos atípicos como: los anticitoplasmas de neutrófilos (ANCA), los anti-membranas hepáticas (LM) o los anticuerpos anti-receptores de asialoglicoproteína (ASGPR). Hasta en un 5 % de pacientes se pueden detectar anticuerpos antimitocondriales (AMA), que son muy específicos de la cirrosis biliar primaria.

De todos los auto anticuerpos mencionados, el anti-SLA/LP (anti-antígeno soluble hepático/pancreático) tiene la mayor precisión diagnóstica con un valor predictivo positivo de casi el 100 %. Sin embargo, su prevalencia es sólo de un 10-30 %. El resto de auto anticuerpos no son específicos de HAI y los títulos pueden variar considerablemente durante el transcurso de la enfermedad.

Se han constatado hallazgos serológicos de HAI en pacientes con esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, en hepatitis inducidas por medicamentos y hepatitis virales agudas y crónicas, así como tras la ingesta de ciertos fitofármacos o tras recibir algunas vacunas.

La clasificación actualmente aceptada de la HAI se basa en el perfil serológico presente en el momento del diagnóstico. Se han descrito dos formas principales:

- **HAI tipo 1:** Se caracteriza por la presencia de **ANA** y/o auto anticuerpos **SMA**, cuya especificidad es mucho mayor si se comprueba que son antiactina. (Títulos $\geq 1:320$ casi siempre reflejan la presencia de anticuerpos antiactina). También pueden detectarse auto anticuerpos SLA/LP, pudiendo ser el único marcador presente al diagnóstico. Se ha descrito la presencia de otros auto anticuerpos como anticuerpos antimitocondriales (AMA), típicos de la cirrosis biliar primaria, y pANCA atípicos. Afecta principalmente a mujeres entre 20 y 40 años.
- **HAI tipo 2:** Se caracteriza por la presencia de auto anticuerpos anti-LKM1, dirigidos contra un epítipo del citocromo P450IID6 (CYP2D6), y/o anti-LC1. Suele afectar a niñas preadolescentes y mujeres jóvenes (6:1)
- **HAI tipo 3:** se caracteriza por la presencia de anticuerpos SLA. No obstante se discute que los pacientes con presencia demostrada de SLA constituyan un grupo bien diferenciado de HAI.

La HAI tipo 1 se considera la forma clásica, siendo la más frecuente con un 70-80 % de los casos. Sin embargo, no está del todo claro que los auto anticuerpos permitan diferenciar subgrupos de HAI con diferente evolución clínica o necesidades distintas de estrategias terapéuticas, por lo que se considera esta subtipificación meramente descriptiva.

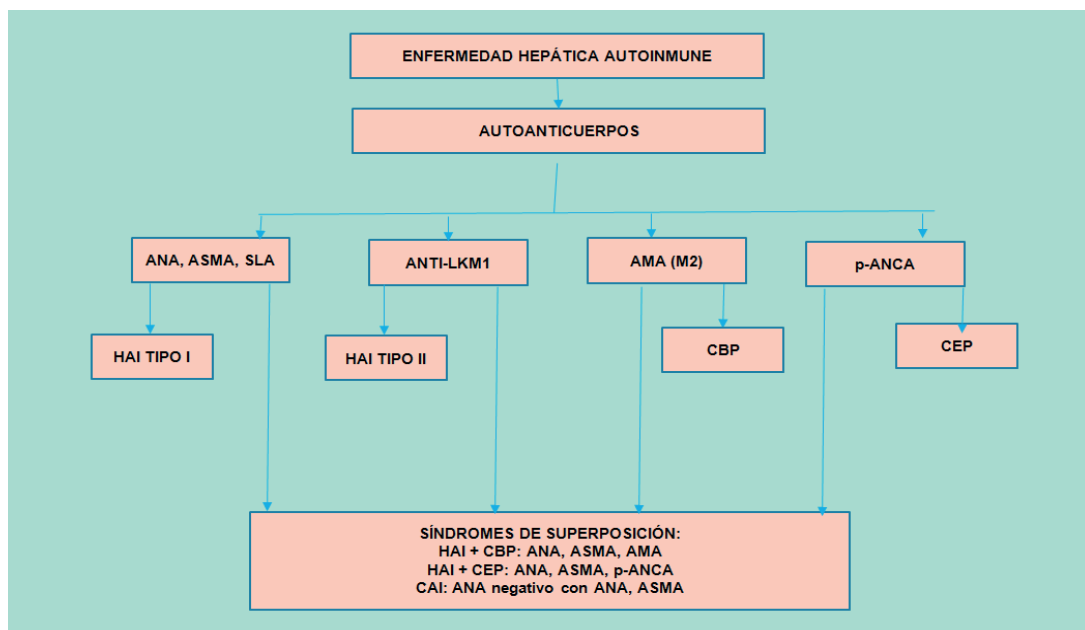


Figura 2: Anticuerpos en enfermedad hepática autoinmune. An Med Interna (Madrid) 2004; 21: 340-354.

A pesar de su heterogeneidad, la HAI acostumbra a responder al tratamiento con prednisona sola o en combinación con azatioprina, lo que suele acompañarse de una mejoría de los síntomas, los datos analíticos, las alteraciones histológicas y la supervivencia. No obstante, no es seguro que los títulos de auto anticuerpos se correspondan con la respuesta al tratamiento, por lo que no es necesaria su monitorización rutinaria. En aquellos pacientes que no responden a la medicación el trasplante de hígado podría ser una medida efectiva.

El Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune propuso un sistema de puntuación, revisado en 1999, para ayudar a realizar el diagnóstico de HAI (Tabla 1).

Parámetro	Característica	Puntuación
Sexo	Mujer	+2
FA:AST(o ALP) Ratio	>3	-2
	1.5-3	0
	<1.5	+2
Gammaglobulina IgG (veces superior al rango normal)	>2	+3
	1.5-2	+2
	1-1.5	+1
	<1	0
Título de ANA, SMA o anti-LKM1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA	Positivo	-4
Marcadores víricos	Positivo	-3
	Negativo	+3
Fármacos hepatotóxicos	Sí	-4
	No	+2
Consumo de alcohol	<25 g/día	+2
	>60 g/día	-2
Parámetros histológicos	Hepatitis interfase	+3
	Infiltrado linfoplasmocitario predominante	+1
	Rosetas	+1
	Ninguno de los anteriores	-5
	Alteraciones biliares	-3
	Otros hallazgos atípicos	-3
Enfermedades autoinmunes	Tiroiditis, colitis, otros	+2
HLA	DR3 o DR4	+1
Otros anticuerpos positivos	Anti- SLA/LP, anti-Actina, anti-LC1, p-ANCA	+2
Respuesta al tratamiento	Remisión	+2
	Recaída	+3

Tabla 1: Sistema de puntuación para el diagnóstico de hepatitis autoinmune. J Hepatol 1999;31:929-938.

Este sistema evalúa datos clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos, así como la respuesta al tratamiento. En los pacientes que no han recibido tratamiento se considera que el diagnóstico es definitivo si la puntuación es superior a 15 puntos, y probable si es de entre 10 y 15 puntos. En cambio, si los pacientes reciben tratamiento inmunosupresor hay certeza diagnóstica si la puntuación es mayor de 17 y probable si varía entre 12 y 17 puntos. Siguiendo este sistema de clasificación, la sensibilidad del diagnóstico es del 97-100 % y la especificidad varía entre el 66 % y el 92 %.

Este sistema de puntuación es engorroso y poco utilizado en la práctica clínica diaria. Recientemente se ha propuesto un nuevo sistema de puntuación más simplificado, basado únicamente en cuatro criterios: auto anticuerpos positivos, concentración de IgG elevada, criterios histológicos y exclusión de hepatitis vírica. Se considera diagnóstico definitivo con una puntuación superior a 7, y probable si es mayor de 6. (Tabla 2)

Variable	Punto de corte	Puntuación
ANA o SMA	>1:40	1
ANA o SMA o anti-LKM-1 o SLA	>1:80 >1:40 Positivo	2
IgG	Superior al límite normal	1
	>1.10 veces el límite normal	2
Histología hepática	Compatible con HAI	1
	Típica de HAI	2
Ausencia de hepatitis vírica	Sí	2

Tabla 2: Sistema de puntuación simplificado para el diagnóstico de hepatitis autoinmune. *Hepatology*. 2008;48:169-76.

Debe considerarse que ambos sistemas son menos fiables en pacientes con colestasis o hepatopatía grasa asociada, en hepatitis fulminante y en pacientes pediátricos.

Los resultados de la biopsia hepática de la paciente presentaban cambios histológicos compatibles con hepatitis autoinmune, aunque la lesión de origen tóxico puede ser indistinguible de la misma y es necesario establecer el diagnóstico diferencial con los datos clínicos. No presentaba hipergammaglobulinemia, ni aumento de la VSG. No obstante, el patrón del aumento de las enzimas hepáticas era de citolisis, y presentaba ANA positivos a título elevado (título 1/320) y anti-LKM positivos (título 1/80). Por la fuerte positividad de los ANA se concluyó que la paciente presentaba un debut de hepatitis autoinmune de tipo 1, probablemente inducida por el consumo de árnica. Nuestra paciente presentaba una puntuación de 15 (en el límite entre probable y definitivo) en el sistema de clasificación de 1999 y 6 puntos en el sistema de puntos simplificado.

A la paciente se le pautó prednisona y azatriopina, tras comprobar que la actividad de la tiopurina metil transferasa (TPMT) era normal, 18.5 U/mL.

Un mes después de iniciar el tratamiento acudió a la consulta de Medicina Interna para revisión. Su analítica presentaba valores de:

GOT/AST: 20 U/L

GPT/ALT: 19 U/L

La paciente se encontraba con mejor estado general, sin dolor abdominal, y con abdomen blando y depresible, mínimamente doloroso a la palpación en hipocondrio derecho.

Se confirmó el diagnóstico de hepatitis autoinmune, en remisión clínica y bioquímica.
