

## Sesión clínica

# HEPATITIS AGUDA SEVERA EN MUJER JOVEN: NECESITAMOS UN TRATAMIENTO, PERO A VECES EL DIAGNÓSTICO TIENE QUE ESPERAR

Jiménez Sáenz M.<sup>1</sup>, Carmona Soria I.<sup>1</sup>, Armas Padrón J.R.<sup>2</sup>, Wichmann I.<sup>3</sup>

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.<sup>1</sup>

Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.<sup>2</sup>

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.<sup>3</sup>

## Caso clínico (primer ingreso)

Mujer de 25 años, que en Agosto de 2006 ingresa por astenia, coluria y molestias abdominales de 3 días de evolución. 15 días antes había comenzado a tomar Utrogestan® (200 mg de progesterona, aceite de cacahuete, gelatina, lecitina de soja y dióxido de titanio), por alteraciones del ritmo menstrual. A la exploración la paciente presentaba buen estado general, e ictericia mucocutánea, sin signos de hepatopatía crónica. La exploración cardiorespiratoria era normal. El abdomen era indoloro, sin ascitis y se palpaba una hepatomegalia a 2 traveses. No había esplenomegalia, ni edemas. Al ingreso presentaba los siguientes datos analíticos: Hemograma: Series roja y blanca normales, plaquetas entre 101.000 y 50.000 plaquetas/cc. TP entre 16" y 18" (63% - 52%) (normal 10"-14.5"), INR entre 1.4 y 1.5, TPTa 40" (normal 25"-30"), AI 50% el TPT corregía a 32". Fibrinógeno 177 mg/dl. GOT 1403 y 1125 U/L (normal <37 U/L), GPT 1584 y 1285 U/L (normal <40 U/L), bilirrubina total de 9,8 mg/dl, con bilirrubina directa de 6 mg/dl, LDH 578 U/L (normal <460L), GGT 235 U/L (normal <49/L) y fosfatasa alcalina 358 U/L (normal <260L). La serología para los virus A, B y C de la hepatitis, EBV, CMV y virus herpes fue negativa. Los autoanticuerpos ANA, AMA, AML y antiKLM también fueron negativos. En el proteinograma se observaba hipoalbuminemia (3.2 g/dl). En la dosificación de las inmunoglobulinas se observaba un incremento de IgM (840 mg/dl, normal 60-250 mg/dl), mientras que los niveles de IgG (1200 mg/dl) e IgA (133 mg/dl) eran normales. Los niveles de transferrina (357 mg/dl), hierro sérico (124 mg/dl) y la ferritina (984 ng/ml), ceruloplasmina (31 mg/dl) y alfa-1-antitripsina (220 mg/dl) fueron también normales. En la ecografía abdominal y el estudio con Doppler no se encontraron anomalías.

Se realizó una biopsia hepática por vía transyugular, en la que se nos informaba (Dr. Armas Padrón) de que la

arquitectura estaba totalmente alterada por necrosis hepatocitaria marcada que afectaba a casi toda la totalidad de los cilindros remitidos. Sólo se advertían escasos y aislados grupos de hepatocitos, distribuidos al azar, relativamente conservados, que mostraban anisocitosis y anisocariosis e hinchazón citoplasmática (Figuras 1a, 1b). Estaban rodeados por abundante infiltrado inflamatorio de linfocitos, células plasmáticas y algunos eosinófilos y neutrófilos (Figura 1c). Existía proliferación de conductillos biliares (Figura 1d) y áreas de colapso de la trama de reticulina (Figura 1e). Asimismo se observaban abundantes focos de extravasación hemática con pigmento férrico. El diagnóstico anatomopatológico final fue de: **HEPATITIS AGUDA CON NECROSIS PANLOBULILAR Y MULTILOBULILAR (NECROSIS SUBMASIVA)**.

## Discusión (primer ingreso)

La ausencia de encefalopatía hepática no nos permite calificar la situación de fallo hepático fulminante, pero nos encontramos ante una hepatitis aguda grave, con importante hepatonecrosis, prolongación del tiempo de protrombina y disminución de los niveles de albúmina sérica. La severidad de las lesiones morfológicas también enfatiza la seriedad del cuadro. Llama la atención la presencia de plaquetopenia, que evidentemente no se debe a un hiperesplenismo, dado que estamos ante una enfermedad hepática aguda; tampoco nos parece, por lo arriba argumentado, que sea un dato acompañante de fallo hepático fulminante, que no existía al ingreso de la paciente. Sin embargo el dato hematológico se puede asociar a una agresión hepática mediada inmunológicamente, tras una inducción tóxica, o infecciosa, o de forma autoinmune. La plaquetopenia también nos obliga a pensar en

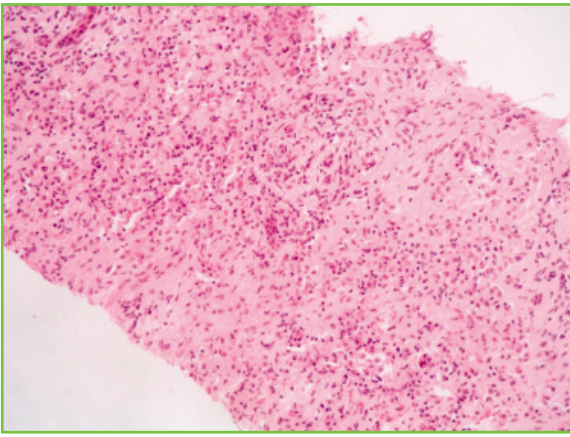


Figura 1a

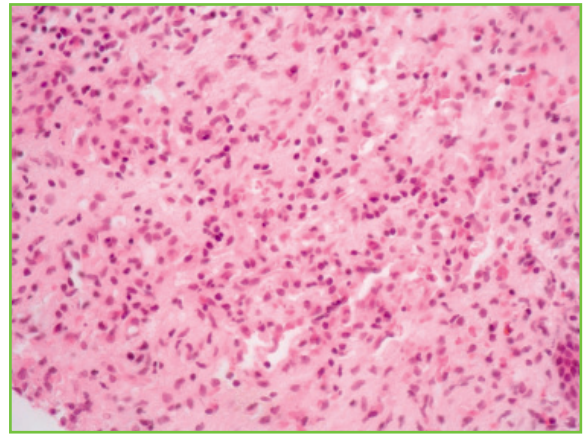


Figura 1b

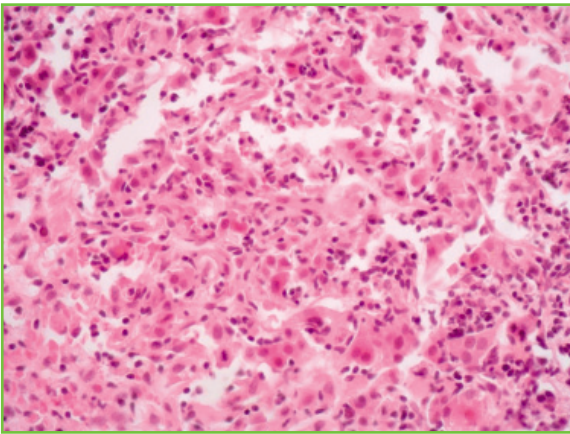


Figura 1c

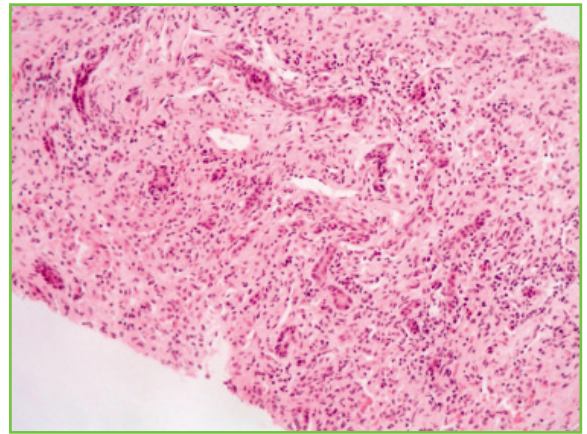


Figura 1d

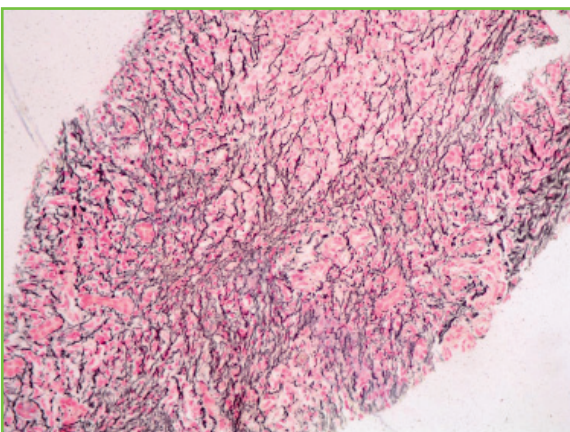


Figura 1e

La arquitectura hepática estaba alterada por necrosis hepatocitaria marcada. Sólo se advertían escasos y aislados grupos de hepatocitos, distribuidos al azar (a, b). Estaban rodeados por abundante infiltrado inflamatorio de linfocitos, células plasmáticas y algunos eosinófilos y neutrófilos (c). Existía proliferación de conductillos biliares (d) y áreas de colapso de la trama de reticulina (e).

enfermedades hematológicas y de la coagulación, que puedan eventualmente afectar al hígado. Por ello vamos a basar nuestro diagnóstico diferencial fundamentalmente en las enfermedades hepáticas agudas. Un cuadro de lesión hepática aguda puede tener un origen infeccioso, principalmente viral, tóxico, vascular, tanto por problemas arteriales, como de drenaje venoso e infiltrativo, por neoplasias. En ocasiones pueden debutar así las hepatitis autoinmunes y más raramente algunas metabopatías, como la enfermedad de Wilson. Las causas más frecuentes sin dudas son las infecciones virales y la toxicidad hepática.

En nuestro caso contamos, además de con el estudio analítico y radiológico, con los datos de la biopsia hepática. En base a ello no nos parece que una infección viral, al menos por los virus más frecuentemente implicados, sea la causa de la enfermedad de nuestra paciente. El contexto clínico de la paciente no sugiere para nada la existencia de una hepatitis isquémica, mientras que los hallazgos de la ecografía-Doppler y la anatomía patológica descartan la presencia de un síndrome de Budd-Chiari. La biopsia también descarta una causa neoplásica del problema que nos ocupa y no apoya tampoco la presencia de una enfermedad metabóli-

**Tabla I. Índice de imputabilidad de María y Victorino para hepatitis tóxicas (2006)**

I Tiempo ingesta-comienzo de cuadro clínico	A. Ingesta-Manifestación clínica o alteración analítica: * 4 días-8 semanas.....3 * 4 días-8 semanas.....3 * < 4 días o > 8 .....1  B. Retirada-Manifestación clínica o alteración analítica: * 0 - 7 días.....3 * 8 - 15 días .....0 * > 15 días ..... - 3  C. Retirada-Normalización alteración analítica: * < 6 meses (Colestáticas o mixtas) * < 2 meses (Hepatoceleular).....3 * > 6 meses o 2 meses .....0
II Exclusión otras causas	* Completa.....3 * Parcial.....0 * Causa posible..... -1 * Causa probable..... -3
III Manifestaciones Extrahepáticas: Rash, Fiebre, Artralgias, Citopenias	* 4 o >.....3 * 2-3.....2 * 1.....1 * 0.....0
IV Reintroducción del Fármaco	* +.....3 * - ó NO.....0
V Casos previos en la literatura	* SI.....2 * NO(<5 años).....0 * NO (>5 años).....-3

Valoración del índice:

Diagnóstico Definitivo: >17 puntos

Diagnóstico Probable: 14-17 puntos

Diagnóstico Posible: 10-13 puntos

Diagnóstico Improbable: 6-9 puntos

Diagnóstico Excluido: <6 puntos

ca, o de depósito. Finalmente es evidente que no hay criterios para hablar de síndrome HELLP.

Si nos centramos en la biopsia hepática, además de una gran destrucción hepatocitaria, nos llama la atención la presencia de infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. Éste es un dato no específico, pero es el único dato, que sugeriría que hay una hepatonecrosis mediada por mecanismos inmunes. No sabemos si este mecanismo es tóxico, o idiopático, esto es, autoinmune.

En la actualidad todos hacemos un esfuerzo por practicar una medicina basada en la evidencia, una de cuyas herramientas fundamentales es el empleo de índices diagnósticos. Precisamente, tanto para el diagnóstico de hepatitis tóxica, como de hepatitis autoinmune, tenemos índices elaborados a este respecto. Pero estos índices contienen items que no pueden aplicarse casi nunca, como es el caso del reto en las hepatitis tóxicas, o difíciles de aplicar en tiempo real,

como la respuesta a los corticoides en las hepatitis autoinmunes (HAI). Por tanto estos recursos deben enmarcarse en el contexto del pensamiento clínico, que con frecuencia es el acicate que nos permite finalmente tomar decisiones oportunas en el momento necesario. Veamos que ocurre cuando aplicamos esta metodología diagnóstica a nuestro caso.

La paciente no tiene parámetros analíticos de autoinmunidad, que sugieran una HAI tipo I, o II, aunque por supuesto sabemos que en un porcentaje difícil de establecer las HAI son serológicamente indetectables. En cualquier caso, dado el antecedente de la ingesta de un fármaco, valoraremos la posibilidad de que éste sea el responsable de la enfermedad de nuestro paciente. Utilicemos el índice de María y Victorino<sup>(1)</sup>.

En este sentido nos parece claro que es difícil alcanzar la puntuación máxima que catalogaría el diagnóstico como definitivo, si no podemos recurrir a la reintroducción del

tóxico, maniobra que está justificada en casos muy precisos. Además creemos que la reproducción del cuadro cuando, por el azar, o por razones éticas fundadas, se reintroduce el fármaco, es un criterio en si mismo diagnóstico y si no el primero que se atreva a dar la misma sustancia al enfermo por tercera vez, que levante la mano. Por tanto creo que la eficacia de éste, u otros índices de imputabilidad, deberían valorarse sin el criterio de la reintroducción del xenobiótico. Por otra parte, el tiempo que tardaría en normalizarse la función hepática tras la retirada del fármaco es relativamente útil, porque el diagnóstico necesitamos hacerlo ahora. Bien, trabajemos con lo que contamos en nuestro caso (Tabla 1). Creemos que del Grupo I de ítems, nuestra paciente tendría 6 puntos. Pen-

samos, por otro lado, que hemos descartado otras causas de esta enfermedad hepática (Grupo II de ítems) y le vamos a sumar otros 3 puntos. Alguien nos puede plantear que si realmente podemos considerar descartada la HAI seronegativa, bueno la perfección no existe, pero luego aplicaremos a la paciente el índice diagnóstico para la HAI. Consideramos la plaquetopenia de la paciente como una manifestación extrahepática (Grupo III de ítems) y le añadimos 1 punto a la valoración. Con 10 puntos podíamos considerar el diagnóstico de hepatitis tóxica, como posible, con la puntuación más baja, estaríamos más "satisfechos" si el Grupo IV de ítems, nos aportara alguna puntuación y en efecto, encontramos que hay un caso<sup>(2)</sup>, un solo caso, publicado en la literatura. Así, el índi-

**Tabla II. Criterios Diagnósticos Internacionales de Hepatitis Autoinmune (2006)**

- Sexo: Mujer/Hombre.....+2/0	- Uso reciente o actual de sustancias potencialmente hepatotóxicas: Si/No.....2006.....- 4/+1 Si/No.....2007.....- 4/+1
- Grado de elevación (x VN) de Fosfatasa alcalina vs Transaminasas: * >1.5.....+2 * 1.5-3.....0 * <3.....- 2	- Ingesta media de alcohol: * <25 g/día.....+2 * >60 g/día.....- 2
- Gammaglobulinas o IgG sérica por encima de lo normal: * >2.....+3 * 1.5-2.....2007.....+2 * 1-1.5 .....2006.....+1 * <1 .....0	- Otras enfermedades autoinmunes en el paciente o familiares de primer grado: Si/No.....+2/0
- ANA, AML, KLM-1 (Títulos): * > 1:80 .....+3 * 1:80.....+2 * 1:40.....+1 * < 1:40.....0 * AMA +.....- 4	- Otros parámetros si ANA, AML, KLM-1 negativos: * Positividad paraHLA DR3, DR4 u otro HLA relacionado con HAI.....+1 * Positividad para ANCA, antiLC1, antiSLA/LP, antiASGPR.....+2
- Marcadores de hepatitis virales: (antiHA-IgM, HBsAg, antiHBC-IgM, antiVCH, RNA-VC) * Positivo/Negativo.....-3/+3	- Histología hepática * Hepatitis de la interfase.....+3 * Predominio del infiltrado linfoplasmocitario.....+1 * Formación de rosetas.....+1 * Ninguno de los anteriores.....-5 * Cambios biliares.....-3 * Otros cambios.....-3
	- Respuesta al tratamiento: * Completa/Recaída.....2006.....+2/+3 * Completa/Recaída.....2007.....+2/+3

**Interpretación:**

Diagnóstico Definitivo antes de Tratamiento: >15 puntos  
 Diagnóstico Definitivo tras Tratamiento: >17 puntos  
 Diagnóstico Probable antes de Tratamiento: 10-15 puntos  
 Diagnóstico Probable tras Tratamiento: 12-17 puntos

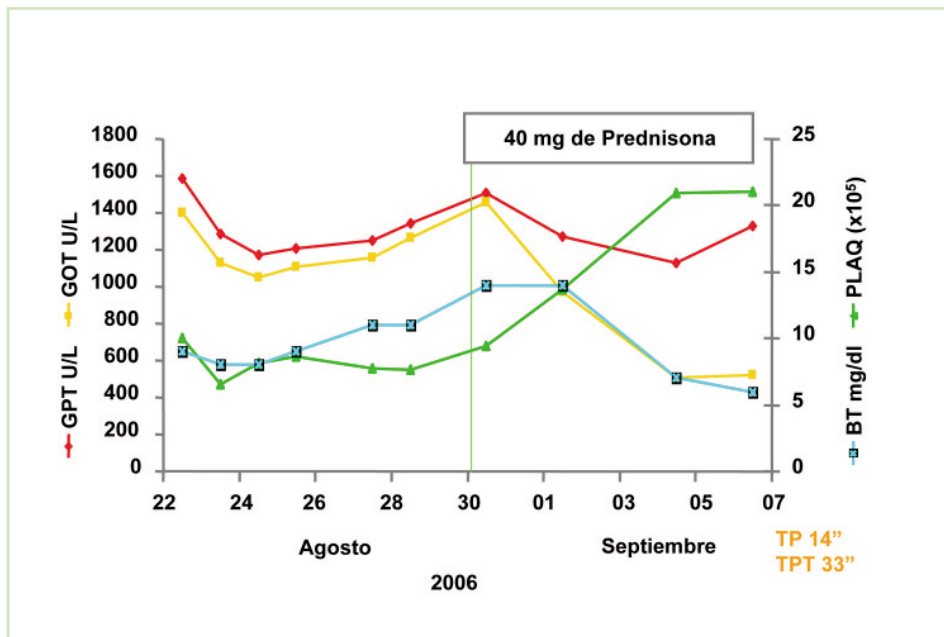


Figura 2

Evolución biológica durante el primer ingreso de la paciente.

ce alcanza 12 puntos y consideramos posible el diagnóstico de hepatitis tóxica.

Pero, antes de tomar una decisión final, analicemos el diagnóstico de HAI, aplicando el índice diseñado por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune<sup>(3)</sup> (Tabla II). El sexo femenino, la gran elevación de transaminasas, la negatividad de la serología viral y la baja ingesta de alcohol, nos arrojaría un índice de 9. Si aceptamos que la plaquetopenia era de tipo autoinmune, sumamos 11. La negatividad de los autoanticuerpos convencionales, la nula elevación de los niveles de IgG sérica y el hecho de que en la biopsia el único rasgo en nuestro asimilable a los propuestos es el predominio

linfoplasmocitario en el infiltrado inflamatorio, nuestro índice alcanzaría un valor de 13. Pero todavía tenemos que decidirnos sobre si aceptamos que la paciente había recibido una sustancia potencialmente tóxica, en cuyo caso el índice final definitivo bajaría a 9 y no podemos hacer un diagnóstico de HAI, ni de probabilidad.

¿Por qué nos inclinamos? En ese momento todo dependía de la relevancia que le diéramos al papel que hubiera podido jugar la progesterona. Pero había que tomar una decisión, dada la severidad del cuadro y la escasa tendencia a remitir la hepatonecrosis (Figura 2). La decisión tuvo un tanto de empírica, ya que con el diagnóstico de HEPATITIS

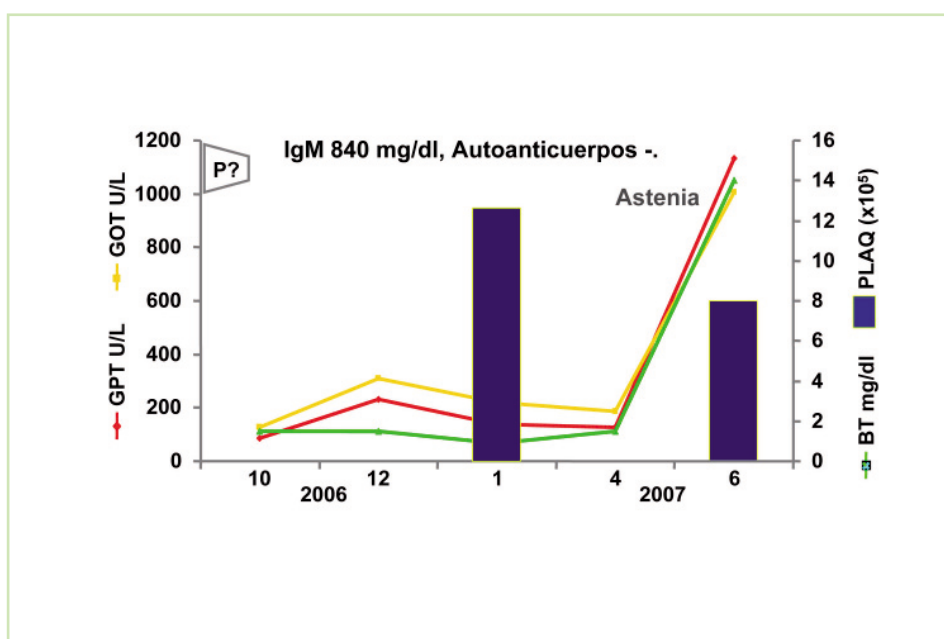


Figura 3

Seguimiento analítico tras la suspensión de los corticoides.

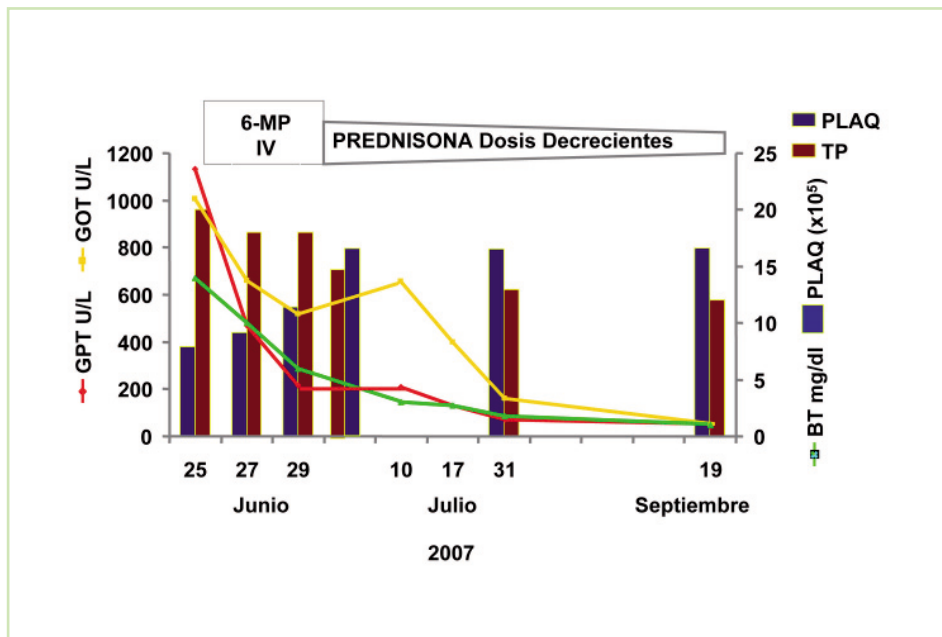


Figura 4

Respuesta al segundo tratamiento inmunosupresor.

**TÓXICA SEVERA POR PROGESTERONA**, se inició un tratamiento con 40 mg/día de prednisona, en dosis descendentes.

## Evolución y discusión final

A la semana de iniciado el tratamiento, las plaquetas eran normales, la GOT se había reducido al 50% (Figura 2) y a la paciente se le dio de alta. Dos meses más tarde las transaminasas, la bilirrubina total, la albúmina sérica y el TP eran normales (Figura 3), pero la paciente abandona el tratamiento corticoideo, lo que se traduce en moderadas elevaciones de transaminasas durante el seguimiento. Seis meses después de abandonar el tratamiento, la paciente reingresa con un cuadro idéntico al primer ingreso, de astenia, anorexia, coluria e ictericia. La exploración clínica era también similar y en las exploraciones complementarias se volvía a observar plaquetopenia (79000/cc), prolongación del tiempo de protrombina (TP 20"), hepatonecrosis severa (GOT 1133 U/L, GPT 1005 U/L) e ictericia (bilirrubina total 14 mg/dl, bilirrubina directa 11 mg/dl) (Figura 3). En esta ocasión las gammaglobulinas estaban elevadas (21.3%, normal 9.8-14.4%). La IgG y la IgA eran normales, pero la IgM seguía estando elevada (1020 mg/dl, normal 46-304 mg/dl). Una completa evaluación inmunológica (Dra I. Wichmann) (LC1-DOT negativo, F-ACTIN negativo, antígeno SLA/LP negativo, antinucleares negativo, anticentrómero negativo, otros antinucleares (Substrato Hep2) negativo, antígeno LKM (cito P450 IID6) negativo, antimitocondriales negativo, Do-Blot M2PDH negativo) fue negativa.

En este ingreso la situación había cambiado mucho: No existía el antecedente de la toma de ningún fármaco, por lo que no era aplicable ningún índice de imputabilidad a este respecto. Teníamos que descartar una hepatitis tóxica, al menos con el concepto convencional del término. Pero, ¿Qué pasaba si aplicábamos ahora, en 2007, los criterios diagnósticos de HAI? (Tabla II). Sobre el índice de 9 que habíamos

obtenido en 2006, tendríamos que subir 1 punto más por los niveles de gammaglobulinas, dejar de restar 4, pero sumar 1, por la ausencia de sustancia hepatotóxicas y sumar 3 puntos más por la respuesta ya conocida a los corticoides. Con ello obtendríamos una puntuación final de 18 que nos permitiría hacer un diagnóstico DEFINITIVO de Hepatitis Autoinmune.

En ese momento se instauró un tratamiento con bolos de metilprednisolona (10mg/kg/día), durante cuatro días, y a partir de ahí, un tratamiento oral con prednisona (1mg/kg/día) en dosis descendentes. La figura 4 recoge la evolución favorable de la paciente durante el año 2007. En Febrero de 2009, la paciente sigue tratamiento inmunosupresor, está asintomática y con transaminasas normales. Los niveles de IgM han descendido a 518 mg/dl (normal 50-300 mg/dl).

Así, nos parece que la paciente tiene, tuvo siempre, una hepatitis autoinmune, seronegativa y quizás con alguna peculiaridad más. El caso, en efecto, nos sugiere ciertas reflexiones, algunas más especulativas que otras. Las hepatitis autoinmunes seronegativas son difíciles de diagnosticar, no hay unos criterios muy definidos y en muchas ocasiones sólo una prueba terapéutica con inmunosupresores puede ayudarnos a hacer un diagnóstico final<sup>(4)</sup>. Pero esta indicación no puede emplearse más que de un modo muy reflexivo.

Hay otras cuestiones que merecen la pena comentarse. Diversos autores han demostrado que en la formas de presentación aguda<sup>(5,6)</sup> de HAI la morfología hepática se corresponde con una necrosis submasiva, probablemente esta lesión, que no está incluida en los criterios de diagnóstico de la enfermedad, debería incluirse con una puntuación alta. Nos planteamos también la peculiaridad de este caso en el que sólo encontramos elevación de la IgM, que además sigue una evolución paralela a la actividad de la enfermedad. ¿Debería considerar este hallazgo a la elevación habitual de IgG en la valoración diagnóstica de la HAI?. Estos comentarios son también para el recientemente publicado índice diagnóstico para la HAI<sup>(7)</sup>.

Finalmente es posible que la dificultad diagnóstica se haya incrementado, porque el caso corresponda a una hepatopatía inducida en principio por un xenobiótico, que haya sufrido un curso crónico, e independiente ya del mismo. Este fenómeno se está observando en un pequeño porcentaje de pacientes<sup>(8)</sup>, sin que se conozcan muy bien los mecanismos. Pero lo que no cabe duda es que un número creciente de fármacos pueden estimular la génesis de una HAI<sup>(9)</sup>. También sabemos que la progesterona puede inducir fenómenos autoinmunes, especialmente a nivel cutáneo<sup>(10,11)</sup>.

Así pues nuestro diagnóstico final parece finalmente claro, con la ayuda de todos, de las estrategias diagnósticas basadas en la evidencia y del sentido común clínico.

### Diagnóstico final

- Hepatitis autoinmune seronegativa.
- ¿Autoinmunidad inducida por progesterona?

### BIBLIOGRAFÍA

1. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997;26:664-649.
2. Altıntaş E, Oğuz D, Kaçar S, Ozderin Y, Sezgin O, Zengin NI. Dydrogesterone-induced hepatitis and autoimmune hemolytic anemia. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:49-52.
3. 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.
4. Gassert DJ, Garcia H, Tanaka K, Reinus JF. Corticosteroid-responsive cryptogenic chronic hepatitis: evidence for seronegative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:2433-2437.
5. Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, Ferenci P, Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006;59:246-249.
6. Iwai M, Jo M, Ishii M, Mori T, Harada Y. Comparison of clinical features and liver histology in acute and chronic autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* 2008;38:784-789.
7. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176.
8. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006;44:1581-1588.
9. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354:54-66.
10. Cocuroccia B, Gisondi P, Gubinelli E, Girolomoni G. Autoimmune progesterone dermatitis. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:54-56.
11. Jenkins J, Geng A, Robinson-Bostom L. Autoimmune progesterone dermatitis associated with infertility treatment. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:353-355.