

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"HEPATITIS CRONICA AGRESIVA"

(Revisión de 19 Casos en el Hospital General

"San Juan de Dios", de Guatemala)

ERWIN AMILCAR CRUZ RIVAS

GUATEMALA, MARZO DE 1980

INDICE GENERAL

	Página
I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVOS	3
III. GENERALIDADES	5
a. Reseña Histórica	
b. Definición y Terminología	
c. Etiología	
d. Anatomía Patológica	
e. Criterios Histopatológicos	
f. Cuadro Clínico	
g. Diagnóstico	
h. Diagnóstico Diferencial	
i. Tratamiento	
j. Pronóstico	
IV. MATERIAL Y METODOS	41
V. RESULTADOS	43
VI. ANALISIS Y DISCUSION	51
VIII. CONCLUSIONES	55
VIII. RECOMENDACIONES	57
IX. BIBLIOGRAFIA	59

I. INTRODUCCION

Aunque la Hepatitis Crónica Agresiva constituye una entidad frecuente en la práctica médica, cuando se presenta origina lo general verdaderos problemas diagnósticos para el médico, a pesar de la relativa facilidad con que éste puede sospechar el problema, debido a la gran gama de manifestaciones hepáticas (clínicas y de laboratorio) que se pueden encontrar. Algunas veces el problema estriba fundamentalmente en el poco interés puesto en su estudio, y a la escasa difusión que se encuentra de su existencia en la literatura guatemalteca.

El presente trabajo tiene por objeto la elaboración de un tema actualizado sobre Hepatitis crónica agresiva, a través de la revisión de literatura recientemente escrita, en torno al problema. Asimismo efectuar un análisis crítico del manejo de los pacientes en los últimos años.

La revisión del tema puede resultar de utilidad, ya que su importancia se justifica aún más al elaborar un estudio específico sobre la enfermedad en nuestro medio. No obstante merece recordar que esta enfermedad es extraña para el paciente que la padece o para el médico que tiene que tratarla.

II. OBJETIVOS

1. *Actualizar conceptos sobre Hepatitis Crónica Agresiva.*
2. *Presentar un enfoque sobre definición, patogenia, clasificación, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de Hepatitis Crónica Agresiva.*
3. *Enfatizar a través de un estudio de revisión de biopsia hepáticas, la importancia de la misma para diagnóstico temprano y seguimiento terapéutico.*

III. GENERALIDADES

RESEÑA HISTORICA

El concepto actual sobre la Hepatopatía crónica agresiva (HCA), ha pasado a través de una serie de estudios, congresos, discusiones realizadas por múltiples investigadores, pensando en darle un nombre común a esta entidad, y el cual es el que se trata de dar a conocer actualmente.

La introducción por Iversen y Roholm en 1939, de la biopsia hepática en gran escala para el estudio de enfermos con hepatopatía y su aplicación más tarde en forma de rutina por varios autores, no cabe duda que ha llevado a un conocimiento mucho más exacto de la evolución de las hepatopatías.

Es cierto que ya se conocían exactamente los cuadros finales de tipo cirrótico, bien descritos a principios del siglo pasado por Laennec, así como los cuadros clínicos y anatómicos patológicos de las hepatopatías agudas, no obstante, no es sino hasta en el último cuarto de siglo en el que se ha llegado a un conocimiento más exacto sobre las etapas intermedias, entre las hepatopatías agudas y las hepatopatías crónicas finales.

Las primeras descripciones sobre las hepatitis crónicas, corresponden a Kalk, en 1947. Posteriormente, en 1950, Waldestrom llamó la atención sobre la asociación de un cuadro de Cirrosis e infiltración del hígado por células plasmáticas e hipergammaglobulinemia marcada con mayor incidencia en mujeres jóvenes (7). En 1951 y luego en 1956, se publicó una serie de casos de mujeres jóvenes quienes padecían una enfermedad crónica del hígado, e hipergammaglobulinemia y alteraciones endócrinas de tipo suprarrenal; no fue sino hasta 1953 cuando Saint y Col. emplearon el término de Hepatitis Crónica Activa, concepto que después ha sido ampliamente utilizado.

Paso trascendente en tal sentido se dio en 1956 por Mackay quien describió casos parecidos a los ya descritos, asociándose además con manifestaciones sistémicas y en los cuales el estudio analítico de los mismos demostraba fenómeno L. E. positivo.

En ese entonces, abogando por un parentesco de dicho proceso con el Lupus Eritematoso Diseminado se le denominó "Hepatitis lupoides".(7)

Varios nombres fueron dados en años sucesivos a cuadros con características similares. Así Page, lo describió con el nombre de Hepatitis de Células Plasmáticas.

En 1963 Tisdale atribuyendo la hepatitis crónica a una secuela de la hepatitis viral, introdujo el término de hepatitis Sub-Aguda. La asignación de cirrosis disglubulinémicas se le dio por Martini y Dole, a un tipo especial de cirrosis, con alteración de las proteínas plasmáticas, la cual en realidad no podían diferenciarse con claridad de las hepatitis crónicas.

Así podríamos mencionar una serie de denominaciones, tales como cirrosis juvenil disproteinémicas, hepatopatías hiperglobulinémicas monoclonales, "Hepatitis tipo Kunkel", Hepatitis tipo Mackay, Hepatitis Progresiva, Cirrosis Activa Juvenil y Necrosis Hepática Sub-Aguda, Cirrosis Criptogenética, Hepatitis Crónica Activa Viral, etc.

De lo anterior se deduce que hubo confusión en terminología y conceptos, razón por la que los hepatólogos y expertos de diferentes países realizaron una reunión en Goteborg en 1967 y en Zurich en 1968, para llegar a un concepto más unitario y una clasificación aceptada por todos para las hepatitis crónicas.(7)

Mucho se ha hablado en cuanto al problema de clasificación de las hepatopatías crónicas, no obstante actualmente se clasifica a éstas en el sentido de Summerskill (Mayo Graduate School of

Medicine, University of Minnesota) en cuatro estadios clínicos distintos.

Solamente con fines expositivos didácticos mencionaré a estos cuatro tipos de hepatopatías crónicas, ya que la entidad específicamente a considerar es la hepatitis crónica agresiva, siendo así, éstas son:

- 1) Hepatitis Crónica Persistente
- 2) Hepatitis Crónica Agresiva
- 3) Cirrosis Activa
- 4) Cirrosis Constituida

Es de hacer notar que estos estadios son, en muchas ocasiones intercambiables, y además de ello, en otras muchas ocasiones, no existe delimitación clara entre uno y otro de los cuadros, y, por consiguiente, cabe la posibilidad de que un mismo proceso que participa de caracteres intermedios entre dos cuadros clínicos puede ser incluido dentro del mismo por dos observadores distintos en dos estadios diferentes.

HEPATITIS CRONICA AGRESIVA:

DEFINICION: (15, 7)

La Hepatitis Crónica Agresiva es una enfermedad de etiología desconocida que predominantemente afecta a mujeres jóvenes. Tiene un curso variable, pero intermitente caracterizado por cambios clínicos, histológicos y de laboratorio de ambas; hepatitis aguda y crónica. (15, 7)

Sin embargo, un diagnóstico provisional de hepatitis crónica agresiva puede ser hecho en base a los hallazgos clínicos una vez la enfermedad se ha establecido. Algunos pacientes pueden tener pocos o no tener síntomas que sugieran enfermedad hepática y el examen de secciones de biopsia frecuentemente provee el único

medio de hacer un diagnóstico temprano. (15, 7, 1)

La biopsia hepática es frecuentemente esencial para diferenciar dicho desorden de condiciones relativas como:

- Hepatitis viral (15, 17)
- Hepatitis persistente
- Cirrosis biliar primaria (10, 17)
- Colestasis benigna recurrente
- Pericolangitis (15)

Un diagnóstico definitivo no puede ser hecho sin una biopsia hepática.(1)

TERMINOLOGIA:

Términos como Cirrosis activa juvenil, hepatitis lupoide, hepatitis subaguda, hepatitis autoinmune, hepatitis crónica viral, hepatitis de células plasmáticas, enfermedad hepática en mujeres jóvenes con hiperglobulinemia, necrosis hepática subaguda y enfermedad hepática crónica en gente joven, han sido usados para describir casos con alguna de las poco usuales o manifestaciones floridas de la hepatitis crónica agresiva. Es ahora evidente que éstos casos son meramente variantes clínicas de un proceso patológico idéntico. El término hepatitis crónica agresiva fue recientemente de amplia aceptación para estas entidades.(7,15,24). Dos de los hallazgos esenciales de este desorden vistos tanto clínica como histológicamente son la presencia de enfermedad hepática crónica agresiva y episodios superimpuestos de enfermedad activa. Muchos otros órganos además del hígado pueden ser afectados. El término hepatitis crónica agresiva también dirige la atención al mayor órgano involucrado, esto sugirió que el término descriptivo se retiene, hasta que la causa o causas de enfermedad sean conocidas para indicar un cambio patológico definitivo en el Hígado y una conducta clínica.(15,7,1,11).

3.2 ETIOLOGIA: (15, 7, 14)

La o las causas de hepatitis crónica agresiva son desconocidas.

Hay dos teorías: una de una infección viral y otra de un disturbio básico de la inmunidad. Sin embargo no se ha aislado ningún virus ni hay evidencia directa que soporte una causa autoinmune.

Una reacción inmune alterada y una inmunidad en disturbio en la hepatitis crónica agresiva es sugerida por los siguientes hallazgos:

1. La frecuente asociación con enfermedades cuyas causas autoinmunes ha sido postulada como: glomerulonefritis, lupus eritematoso disseminado, miocarditis, colitis ulcerativa, tiroiditis de Hashimoto y síndrome de Sjogrens. (15, 20)
2. Una Hipergamaglobulinemia asociada. (19)
3. Algunas reacciones serológicas anormales incluyendo el fenómeno de células de lupus eritematoso, factor antinuclear, reacciones de fijación de complemento a células parietales, músculo liso y mitocondria. (1, 13, 23, 8)
4. Una infiltración de células plasmáticas en el hígado.(1)
5. La respuesta clínica y bioquímica a esteroides y drogas inmunosupresivas.
6. La similaridad de cambios histológicos en el hígado con injuria hepática crónica inducida inmunológicamente en animales. (15, 7)

La evidencia indirecta que sugiere la posibilidad de una etiología viral para hepatitis crónica agresiva:

1. Un cuadro clínico inicial el cual es idéntico e indistinguible de la hepatitis aguda infecciosa en un tercio de los casos.(15, 7, 17).
2. Una historia pasada en algunos pacientes de contacto o de cercanía con personas que tenían hepatitis aguda infecciosa.(5) El antecedente de hepatitis postransfusional en otros;(3,14,18) La hepatitis aguda no A, no B post-transfusión frecuentemente progresa a hepatitis crónica Agresiva. La gama globulina profiláctica reduce significativamente su progresión. La identificación y caracterización de estos agentes virales puede posteriormente ayudar en la prevención de esta indeseable complicación de la transfusión sanguínea.(14)
3. La reciente demostración que la hepatitis aguda viral es una enfermedad multisistémica con cambios patológicos significantes en algunos órganos además del hígado como, riñón, médula ósea, intestino delgado y estómago.(15,7,17).
4. La similaridad de algunos cambios histológicos vistos en el hígado tempranamente en la enfermedad con aquellos de la hepatitis aguda infecciosa (la hepatitis crónica agresiva más recuerda la hepatitis viral que otras formas de injuria del hígado).(15,7,17)
5. Un crecido número de estudios exhiben una transición de hepatitis aguda viral a cirrosis postnecrótica.(15,7)
6. El aislamiento de un virus de crecimiento lento en un número alto de enfermedades en animales y en el hombre.(15,7,17)

3.3 ANATOMIA PATOLOGICA (15, 7, 1, 17)

1. Estado Activo

El más prominente hallazgo en la fase activa es una hepatitis envolviendo las células del parenquima en la región perilobular. Esto incluye el área adyacente a ambos; los tractos portales y los septums interlobulares.

La severidad de la hepatitis varía considerablemente de un solo lóbulo a varios lóbulos. La lesión es en zonas y en cerca de la mitad de los casos lóbulos normales son vistos cerca de áreas adyacentes severamente envueltas.(1)

Los cambios en la zona perilobular consisten en degeneración de las células del parénquima y necrosis con infiltración de células inflamatorias.

Las células del parénquima varían grandemente en tamaño y forma.

Grandes células en forma de balón con citoplasma hipocromático y manchado de vacuolas son encontrados en la mayoría de los casos. El núcleo varía en tamaño y tinción y está rodeado por citoplasma finamente granular.

Ocasionalmente las células del parénquima son más pequeñas que lo normal con citoplasma condensado, homogéneo y eosinofílico. La regeneración es frecuentemente encontrada en la zona perilobular en la forma de hepatocitos binucleados y ocasionalmente multinucleados en cordones de células de doble ancho.(15,1,7)

Las células inflamatorias, se acumulan en los tractos portales y septums interlobares pero; la concentración es más marcada en la zona perilobular. Los tipos celulares vistos incluyen linfocitos, células plasmáticas o histiocitos, ocasionalmente éstos

son también eosinófilos y leucocitos polimorfonucleares. Las células inflamatorias entre los lóbulos frecuentemente rodean grupos de células de parénquima anormal.(15,1,24)

Finos tractos fibrosos se extienden de los tractos portales y septum interlobares y rodean grupos de células parenquimatosas anormales. Esta fibrosis intralobular septada ocurre en una extensión variable en todos los casos y resulta en aislamiento de células del parénquima dentro de cordones o franjas.(15,1,7)

La degeneración del parénquima perilobular y necrosis está presente en todos los casos durante el estadio activo y en aproximadamente un tercio, una mayor porción de un lóbulo es envuelta (necrosis panlobular). En algunos de éstos hay involucramiento consecutivo de lóbulos enteros con el consecutivo colapso submasivo. Se demuestra la ausencia de grasa, sin embargo, en un pequeño porcentaje es encontrada en pacientes que reciben grandes dosis de esteroides.(1)

Otros cambios menos frecuentemente vistos en un estadio activo incluyen proliferación ductular y pseudo ductular, presencia de un foco discretamente aislado de inflamación entre el lóbulo y alrededor de las venas centrales, proliferación de las células de Kupffer, estasis biliar y grados variables de fibrosis y cirrosis.

2. Estado Inactivo (15, 7, 1)

Cambios en el estado inactivo consisten en fibrosis o cirrosis, regeneración nodular o parenquimatosa, proliferación ductular o pseudoductular sin necrosis significativa del parénquima o inflamación lobular.

La acumulación residual de células inflamatorias, sin embargo, puede ocasionalmente ser encontrada en tractos portales y septums interlobulares, el área limitante es ahora claramente definida pero; es distorsionada por la pérdida de células del parénquima.

El tipo y severidad del proceso cirrótico varía considerablemente y no puede en la mayoría de los casos ser clasificado como portal, posthepático, o postnecrótico; sólo una combinación de éstos cambios es frecuentemente vista en una sección. Posteriormente, la disección intralobular extensa por bandas septadas frecuentemente produce un patrón no usual de cirrosis.

La regeneración del parénquima también varía de rosetas a macronódulos, hasta de aproximadamente del tamaño de un lóbulo normal.

En la Hepatitis crónica agresiva la cirrosis se inicia en la zona perilobular de los lóbulos hepáticos y la disminución de los grupos de células, por parénquima dañado y colapso del estroma lleva a fibrosis.(15,7,1,17,24)

Las bandas finas de fibrosis se extienden en forma perpendicular de la periferia lobular. La extensión de la fibrosis depende del grado de la necrosis previa. Sin embargo; la inflamación y necrosis pueden subsistir completamente durante las remisiones, y la enfermedad permanece inactiva por intervalos variables. La regeneración del parénquima parece inadecuada así como la arquitectura perilobular no es restaurada a lo normal y el patrón de injuria parece detectable tardíamente en la enfermedad. Sin embargo, la cirrosis está presente únicamente en un tercio de los casos tempranamente en la enfermedad. Se desarrolla rápidamente y está presente en más instancias dos años después del cuadro. Episodios repetidos de necrosis con colapso posterior del estroma y fibrosis llevan a una cirrosis más severa.

Eventualmente el hígado viene a ser más pequeño y gruesamente cirrótico.

Sin embargo, la secuencia de eventos de hepatitis a cirrosis puede ser delineada. El concepto de que son dos estados patológicos separados y distintos, nombrados una hepatitis temprana, seguido

de un tardío estado cirrótico no es válido. (15,7,1)

La hepatitis perilobular puede ser encontrada en cualquier estadio aún cuando el hígado sea gruesamente cirrótico. Además los especímenes de biopsia tomados durante el curso de la enfermedad exhiben diversos patrones de injuria hepática, éstos incluyen: hepatitis crónica activa, hepatitis crónica activa con necrosis lobular masiva o submasiva, hepatitis crónica inactiva o cirrosis establecida con o sin inflamación superimpuesta y necrosis. (15,7,1)

CRITERIOS HISTOPATOLOGICOS DE HEPATITIS CRONICA AGRESIVA

Si bien para su clasificación ha sido objeto de controversia esta enfermedad, no lo es así en cuanto a los criterios histopatológicos que debe reunir para considerarse como Hepatitis Crónica Agresiva.

De tal manera que en el siguiente cuadro se describe por 3 diferentes autores la forma cómo está clasificada la HCA desde el punto de vista histopatológico.

ANATOMIA PATOLOGICA

	ZURICH	POPPER	CLINICA MAYO
Infiltrados	En cuña con Células plasmáticas	La necrosis no diferencia agudas de crónicas.	Engloba entre otras a la persistente agresiva y cirrosis con actividad inflamatoria.
Necrosis	Parcelar marcada	Divide en: Portal Periportal Parenquimatosa	Inflamación con necrosis progresiva.
Arquitectura	Alterada No hay regeneración		
Fibrosis	Septos Intralobulillares		
Formas	a) Alteraciones moderadas b) Alteraciones intensas.		

3.4 LA ENFERMEDAD CLINICA

a. Cuadro de la Enfermedad: (15, 7, 17, 19)

La hepatitis crónica agresiva puede ocurrir en cualquier sexo pero; el ochenta por ciento de los sujetos afectados son mujeres. Todos los grupos de edad pueden ser afectados y se ha visto pacientes tan jóvenes como de dos años y tan grandes como de cuarenta y ocho años. Pero; en aproximadamente cincuenta por ciento de los casos el cuadro está entre las edades de 3 y 10 años.

Esto contrasta con la curva de incidencia por edad de 30 a 60 años en otras formas de enfermedad hepática crónica como la

cirrosis criptogénica, la cirrosis biliar primaria, la enfermedad hepática alcohólica y hemocromatosis.

En cerca de un tercio de los pacientes el cuadro es abrupto, con hallazgos clínicos y de laboratorio indistinguibles de los de la hepatitis infecciosa aguda. Una historia de contacto con hepatitis infecciosa aguda es encontrada en un 15 por ciento de los casos. Sin embargo; en contraste con la hepatitis infecciosa aguda el cuadro persiste y sobre un período de meses los hallazgos de hepatitis crónica agresiva vienen a ser manifiestos.

En cerca de dos tercios de pacientes el cuadro es incidioso con síntomas que se desarrollan sobre períodos de dos a seis meses. Los hallazgos clínicos de este grupo son extremadamente variables y en más casos una combinación de dos o más de los siguientes está presente:

- Ictericia lentamente progresiva
- Anorexia marcada
- Hepatomegalia asintomática
- Dolor abdominal
- Epistaxis
- Acné
- Fiebre persistente
- Artralgias.

En algunos casos uno de estos hallazgos puede dominar el cuadro y la enfermedad hepática puede ser primeramente insospechada. Algunos pacientes por ejemplo, pueden presentarse con fiebre de etiología desconocida o dolor abdominal de origen obscuro, otros pueden referirse a especialidades para la investigación de amenorrea, acné problemático, artritis, enfermedad renal, o dolor abdominal obscuro. La hepatomegalia con o sin hepatalgia es usualmente encontrada en el cuadro. Y la esplenomegalia la cual es ocasionalmente dura está presente tempranamente en el curso de la enfermedad.

Numerosos y prominentes nevus pigmentados son encontrados en el cuadro y durante episodios subsecuentes de enfermedad activa y están frecuentemente asociados con eritema de los dedos y piel de la base del cuello.

Signos de encefalopatía hepática, hipertensión portal, ascitis y várices son poco comunes tempranamente en la enfermedad.

Los pacientes parecen estar en excelente estado nutricional. La ictericia cuando está presente es de grado medio o moderado y aproximadamente veinte por ciento de los pacientes tiene un cuadro anictérico.

b. Curso Clínico: (15, 17, 7, 19)

Episodios recurrentes de enfermedad hepática activa están frecuentemente presentes en el curso de la enfermedad. Durante un episodio de enfermedad activa los pacientes pueden presentar ictericia, anorexia moderada, fatiga extrema, vago dolor abdominal superior y fiebre. Púrpura, acné, esplenomegalia, y un agrandamiento doloroso del Hígado pueden ser notados. Los episodios de ictericia pueden durar de unas semanas a seis meses. Algunos pacientes pueden tener colestasis por períodos de uno o dos años. Ocasionalmente estos episodios pueden estar acompañados por pleuresía recurrente, artralgia y una exacerbación de colitis. El espectro de severidad de dichos episodios es considerable y puede variar de una pequeña debilidad y malestar con moderada elevación de SGOT a ictericia con fallo hepático. La ascitis y el coma hepático son eventos terminales comunes, pero; en aproximadamente uno a tres de los pacientes episodios reversibles de fallo hepático ocurren durante el curso. En cerca de la mitad de éstos, el coma hepático aparece espontáneamente y su relación con hemorragia gastrointestinal, infección o fallo cardíaco congestivo es probablemente debida a necrosis hepática extensa. El curso de la enfermedad es impredecible y algunos pacientes pueden recobrarse espontáneamente de episodios de ictericia con gran alteración de la función

hepática.

Estos episodios no aparecen abruptamente pero, usualmente se desarrollan incidiosamente sobre un período de semanas.

Ellos pueden desarrollarse debido a debilitamiento o infecciones intercurrentes o pueden desarrollarse espontáneamente.

En ningún caso ha sido reportado reversibilidad de la lesión hepática.

Sin embargo, la enfermedad llega a ser inactiva en casi la mitad de los casos. Por ese tiempo la cirrosis se ha establecido, el hígado viene a ser pequeño y el bazo aumenta su tamaño. Los pacientes pueden pasar asintomáticos por períodos variables y frecuentemente largos, pero los episodios de sangrado gastrointestinal ascitis e hiperesplenismo eventualmente dominan el cuadro clínico.

c. Manifestaciones Sistémicas: (17, 7, 17, 19)

La Hepatitis Crónica Agresiva puede ser una enfermedad multisistémica, cerca de la mitad de los pacientes tienen asociadas condiciones aparentemente no relacionadas al Hígado. Estas incluyen artralgia o artritis, rashes de la piel, pleuresía, colitis ulcerativa, pericarditis, glomerulonefritis, miocarditis y púrpura trombocitopénica. Algunos también tienen anomalías del tiroides, linfadenopatía generalizada, anemia hemolítica severa, diabetes, acidosis tubular renal y diversas anomalías neurológicas y pulmonares.

La severidad de estos cambios sistémicos varía pero; en general la enfermedad hepática domina el cuadro clínico. Las manifestaciones multisistémicas pueden preceder a la enfermedad hepática clínica, coincidiendo con el cuadro, o más frecuentemente, aparecer durante el curso de la enfermedad. Usualmente aparecen solas pero, pueden verse en combinación.

La artritis o artralgia pueden estar confinadas a una sola articulación, pero frecuentemente envuelven varias articulaciones. Grandes articulaciones son usualmente envueltas, la artralgia es más común que la artritis con dolor articular y frecuentemente coincide con episodios de enfermedad hepática activa.

Todas las manifestaciones de artritis reumatoidea pueden ser vistas, pero, más casos se resuelven completamente sin deformidad articular permanente.

Los rashes de la piel más comunes es una lesión eritematosa de la cara.

Menos comunmente puede ser un Rash maculopapular, lesiones nodulares que recuerdan, eritema nodoso, vitiligo, impétigo y púrpura. Ocasionalmente los pacientes tienen múltiples nódulos recurrentes de la piel los cuales pueden ulcerarse y en biopsia exhibir vasculitis.

La incidencia reportada de colitis ulcerativa de 10o/o probablemente representa una estimación conservativa como la diarrea moderada crónica ha sido encontrada en un 30o/o de los casos. La colitis puede dominar el cuadro clínico y la enfermedad hepática puede ser opacada. Ocasionalmente la terapia de corticosteroides dirigida a la colitis puede suprimir las manifestaciones de Hepatitis Crónica Agresiva y un diagnóstico de enfermedad hepática puede ser insospechado en primera instancia.

Numerosas lesiones renales han sido reportadas incluyendo una glomerulonefritis membranosa o proliferativa.

Las manifestaciones clínicas son variables y los pacientes pueden tener todos los hallazgos de síndrome nefrótico o glomerulonefritis crónica. La enfermedad renal raramente domina el cuadro clínico y el fallo renal es poco común excepto en las fases terminales cuando los pacientes pueden exhibir manifestaciones de síndrome

hepatorrenal.

d. Manifestaciones Endócrinas: (15,7,17,19)

Los cambios endócrinos son usualmente encontrados en adolescentes y adultos jóvenes. Estos cambios vistos en orden de frecuencia son amenorrea, acné, Hirsutismo, estrías de la piel, ginecomastia en hombres, obesidad y facies cushinoide. Debe enfatizarse que los signos de hipercorticismismo que semeja síndrome de Cushing ocurre en menos del 50/o de los casos. Las manifestaciones endócrinas son más aparentes y floridas durante la terapia esteroidea. El acné usualmente afecta la cara, pero puede extenderse a la espalda y pecho, éstos no son hallazgos particularmente distinguibles.

El acné parece ser más florido y severo durante los episodios activos de enfermedad, pero los pacientes pueden tener un acné problemático resistente a la terapia por algunos años antes de que la enfermedad se haga obvia.

DIAGNOSTICO:

Test de Función Hepática y Hallazgos Hematológicos(15,17,19)

La bilirrubina sérica raramente excede 20 mgso/o y está usualmente cerca de 10 mgso/o.

La hiperglobulinemia está presente en más casos pero, su valor diagnóstico ha sido sobreenfatizado ya que grados similares de hiperglobulinemia han sido reportados en otras formas de enfermedad hepática. Algunos pacientes con hepatitis crónica agresiva pueden tener niveles de globulina normales o bajos.

La SGOT está elevada en la mayoría de los casos pero, infrecuentemente excede de 500 U x ml. Como en otras formas de enfermedad hepática, hay correlación entre los niveles de TGO y la severidad clínica de la enfermedad y necrosis del Hígado.(15, 17, 19)

Sin embargo, en casos individuales las estimaciones seriadas de TGO proveen la mejor medida bioquímica de asesoración del progreso particularmente en relación a la terapia de drogas.(15,17)

Disturbios profundos en la coagulación de la sangre pueden ser esperados. El tiempo de protrombina en hepatitis crónica agresiva puede alterarse en un grado que la biopsia por aspiración puede ser dañino.

Un incremento en la fosfatasa alcalina sérica es comúnmente encontrado y los niveles son consistentes con el grado de colestasis. La hipoalbuminemia con niveles de cerca de 3 grm.o/o puede persistir en pacientes en quienes se desarrolla cirrosis. En algunos casos, la albúmina sérica retorna a niveles normales.

La fluctuación es el resultado de enfermedad hepática activa superimpuesta.

Las alteraciones más pronunciadas en test bioquímicos de función hepática son detectadas al inicio o durante episodios subsecuentes de enfermedad hepática activa. Los test de función hepática pueden retornar a lo normal o cerca de lo normal durante los estados inactivos de la enfermedad; cuando la única evidencia bioquímica de enfermedad hepática puede ser un grado medio de hipoalbuminemia y grados variables de retención de bromosulfonftaleína.

La trombocitopenia es un hallazgo prominente y los conteos de plaquetas cerca de 100,000 pueden ser encontrados en un 40o/o de los casos.

Esto puede ser asociado con leucopenia con niveles cerca de 4,000.

Estos cambios son evidentes en estadios tardíos de la enfermedad cuando la hipertensión portal y el hiperesplenismo se

han establecido. Pero, son comúnmente encontrados en el estadio precirrótico.(15,17,19)

Es frecuente una anemia normocítica, normocrómica moderada la cual está probablemente relacionada a sobrevida reducida del glóbulo rojo por hipersecuestro esplénico.(1)

Reacciones Serológicas y Anticuerpos Tisulares

Un gran número de reacciones serológicas anormales, algunas de las cuales parecen ser falsos positivos han sido reportadas.

Estas incluyen reacciones serológicas para sífilis, el fenómeno de lupus eritematoso, factor antinuclear, raras reacciones de fijación de complemento y latex, y aglutinación de células de carnero.(15,17,19)

El factor antinuclear es frecuentemente detectado en pacientes con una preparación negativa de células Lupus Eritematoso.(15,23).

Una alta incidencia de anticuerpos tisulares detectados por una técnica de inmunofluorescencia ha sido reportada en hepatitis crónica agresiva, éstos incluyen anticuerpos a células de la mucosa gástrica, músculo estriado, tiroides, células epiteliales, células tubulares renales y células del parénquima hepático.(15,17,13,23).

Anticuerpos ribosomales han sido detectados en un 31.4o/o de pacientes con HCA en comparación con 4.2o/o encontrado en otras hepatopatías crónicas.(8)

Un estudio de citotoxicidad de linfocito para cultivos de hepatocito de conejo en Hepatitis crónica agresiva demostró resultados positivos en todos los casos. Para ambos HBsAg positivo y negativo;(5) después de la terapia inmunosupresiva se volvió negativa y permaneció negativa en cuatro de nueve pacientes

seguidos seriadamente. En 51 pacientes que se les estableció terapia por períodos de 3 a 12 meses la citotoxicidad fue negativa en 19 y todos sobrevivieron. Sin embargo, en los 32 pacientes restantes en quienes la citotoxicidad fue positiva hubo 34o/o de mortalidad. La citotoxicidad permaneció persistentemente en 12 de 15 pacientes seguidos seriamente y persistentemente negativo en siete de nueve.

La citotoxicidad demostró una asociación significativa con la actividad histológica hepática, especialmente con la extensión de la necrosis paracular, pero no con test bioquímicos de función hepática, inmunoglobulinas o autoanticuerpos. La base de este test de toxicidad es un anticuerpo dependiente de reacción autoinmune de mediación celular, dirigida directamente a una proteína hepática específica y los resultados sugieren que en algunos casos la terapia inmunosupresiva es seguida por el control de esta reacción. El pronóstico no es bueno y el uso de otros esquemas de tratamiento deberá ensayarse.

La significación de estos anticuerpos serológicos y tisulares anormales no es conocida y es sujeto de considerable especulación. Las reacciones de anticuerpos tisulares, sin embargo, son especie-específicas, órgano-específicas, o específicas para hepatitis crónica agresiva.

Sin embargo, viene a ser evidente que éstas reacciones de anticuerpos tisulares son de algún valor en la diferenciación de Hepatitis crónica agresiva; de la hepatitis infecciosa, de la enfermedad hepática alcohólica, de la hepatitis inducida por drogas y obstrucción biliar extrahepática.

LA BIOPSIA HEPATICA:

Ha llevado sin duda alguna al conocimiento mucho más exacto de la evolución de las hepatopatías, por lo tanto constituye en la mayoría de los casos, el procedimiento DEFINITIVO para llegar al diagnóstico de entidades específicas, tal es el caso de la HCA, en la cual los hallazgos inflamatorios portales infiltrativos, que penetran al parénquima vecino en forma de cuñas, formación de tabiques intralobulillares y alteración de la estructura hepática en su totalidad son característicos. La sospecha clínica de HCA puede existir sin embargo ante la falta de este procedimiento; el diagnóstico es incierto. Se ilustran los hallazgos histopatológicos más característicos de la enfermedad en las figuras 17 y 18.

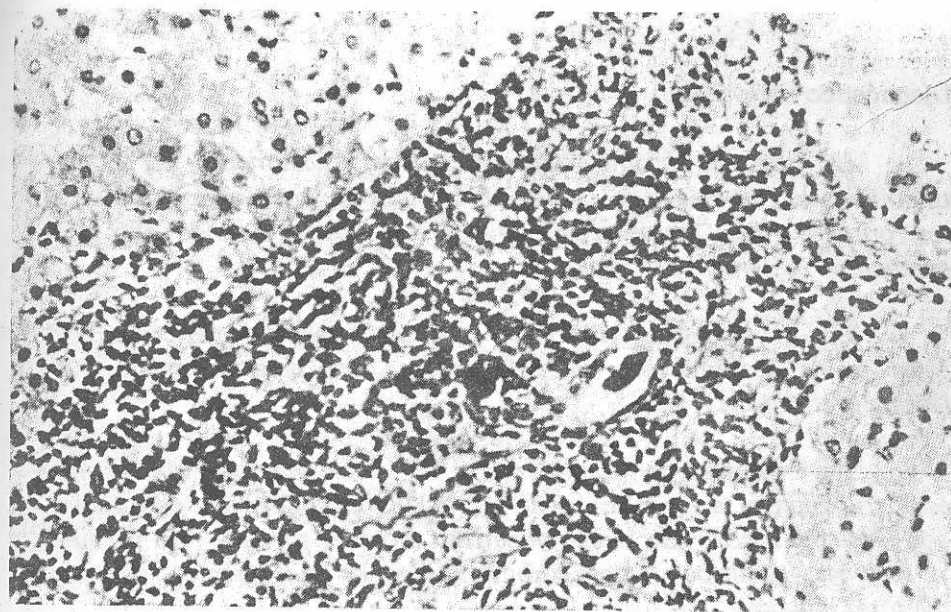


Fig. 17.—Hepatitis crónica agresiva H. E. 192x. Intensísimo infiltrado portal muy monomorfo de linfocitos con emisión de cuñas muy activas en el interior del lobulillo.

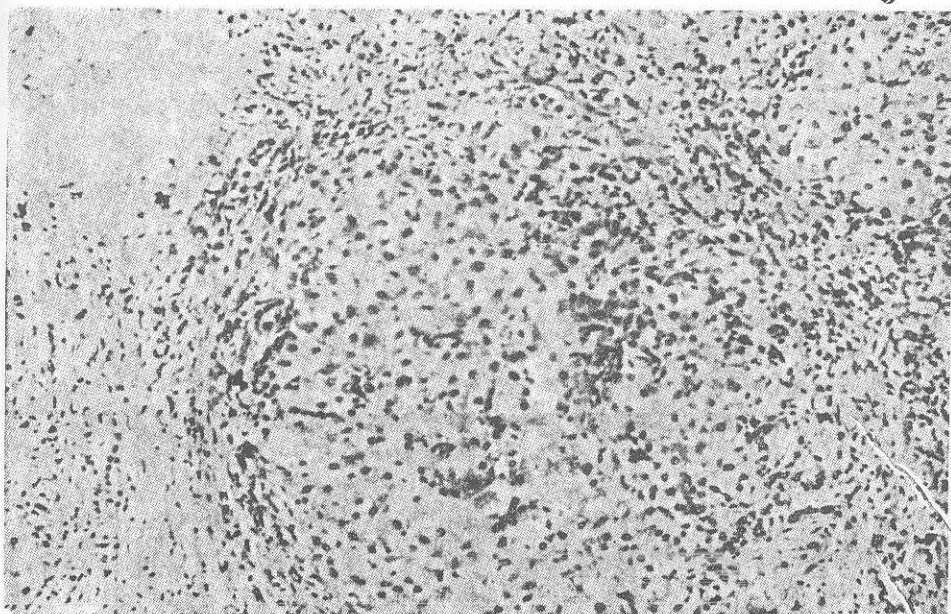


Fig. 18.—Hepatitis crónica agresiva Van Gieson 192x. Estadio avanzado con inicio de nódulos regenerativos rodeados sólo en parte por bandas conjuntivas. En esta fase es casi imposible diferenciarla de una cirrosis constituida.

Diagnóstico Diferencial:

La hepatitis crónica agresiva puede inicialmente ser indistinguible de la hepatitis aguda infecciosa y ser similar durante los primeros seis meses. Pero, puede ser distinguida de ella por examen de material de biopsia.

En la hepatitis viral hay marcada necrosis pericentral y focal y la inflamación de los tractos con preservación de la lámina limitante.(1,7)

Las células del parénquima en la zona perilobular no están envueltas en grado significativo. Estos hallazgos contrastan con los hallazgos vistos en hepatitis crónica agresiva en la cual la necrosis perilobular del parénquima y la degeneración son los mayores hallazgos.(15,17)

Los hallazgos clínicos y de laboratorio son de ayuda en la distinción de ambas. (Ver Tablas No. 1, 2, 3, 4).

Los pacientes con hepatitis aguda infecciosa recurrente o persistente son frecuentemente sospechosos de tener hepatitis crónica agresiva, sin embargo, los cambios patológicos son idénticos con los de hepatitis aguda viral en el mismo estado. Ocasionalmente alguna hepatitis perilobular puede ser encontrada, pero, los cambios en el plato limitante son raramente tan prominentes como los observados en hepatitis crónica agresiva.(1,15)

La hepatitis crónica agresiva puede ser fácilmente distinguible histológicamente de otras formas de enfermedad hepática crónica de etiología desconocida como: la pericolangitis de la colitis ulcerativa, la colestasis benigna recurrente, la colangitis primaria esclerosante.

La enfermedad más difícil de diferenciar de la hepatitis crónica agresiva es la cirrosis biliar primaria.(10,17) Por lo regular se distingue por sus signos clínicos, bioquímicos y morfológicos

característicos, pero en algunos casos es difícil diferenciarla, ya que la hepatitis crónica agresiva puede presentar signos clínicos y bioquímicos de colestasis, anticuerpos contra mitocondrias y lesiones histológicas de los conductos biliares.

Genbel et al ha sugerido la utilización de esteroides como prueba terapéutica para diferenciar estas entidades cuando es imposible hacerlo por otros medios.

En estas condiciones los cambios son usualmente confinados a los tractos portales y ductus biliares perilobulares. Sin embargo, la inflamación puede extenderse al parénquima adyacente, la hepatitis perilobular es usualmente mínima.

Los hallazgos clínicos de estas enfermedades son predominantemente colestáticos con pequeña evidencia en sus tempranos estadios de hepatitis.

Los cambios estructurales en el hígado durante la fase inactiva de la hepatitis crónica agresiva no pueden ser distinguibles de los encontrados en los casos de cirrosis criptogénica, pero, las similitudes histológicas de este término no deben ser usadas, para describir el estado inactivo de hepatitis crónica agresiva, la cual se desarrolla previa evidencia clínica, de laboratorio o histológica de enfermedad hepática activa.

El término cirrosis criptogénica deberá reservarse para pacientes en quienes se encuentra evidencia activa de cirrosis inactiva en biopsia y que no tengan evidencia de enfermedad hepática previa.

Los cambios de hepatitis crónica agresiva, pueden raramente ser vistos en pacientes en quienes es hecho diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica o hepatitis inducida por drogas, pero su presencia es probablemente coincidental y ambas condiciones han sido vistas en el mismo paciente.

En hepatitis crónica agresiva la infiltración grasa se manifiesta por su ausencia.(15,1,17)

La enfermedad de Wilson puede presentarse con características clínicas, bioquímicas e histológicas similares a la de la HCA. El diagnóstico de enfermedad de Wilson debe sin embargo, ser excluido en todos los pacientes con enfermedad crónica del parénquima hepático. El diagnóstico diferencial generalmente se hace por la presencia de manchas corneales de Kayser-Flescher. Sin embargo estas manchas y los signos neurológicos no fueron encontrados en una serie de pacientes jóvenes con una presentación aguda. Esto puede ser debido a que el exceso de cobre almacenado no fuera redistribuido a los tejidos extrahepáticos.

TABLA NUMERO 1
PATOLOGIA HEPATICA EN HEPATITIS CRONICA AGRESIVA
Y HEPATITIS AGUDA INFECCIOSA

Hallazgo	Hepatitis Crónica Agresiva	Hepatitis Aguda Inf.
Uniformidad en severidad y distribución	50o/o	100o/o
Necrosis del parénquima	Perilobulillar	Focal-Pericentral
Necrosis Panlobular	20o/o	Rara
Células redondas del parénquima	Perilobular prominentes	Focal Ocasional
Degeneración acidofílica	Varios tipos y cuerpos de inclusión	Cuerpos de Councilman típicos
Reacción inflamatoria	Portal, Panlobular	Focal, portal, pericentral.
Estasis Biliar	Pericentral, Perilobular	Pericentral
Fibrosis	Portal, septal e intra-lobular	Rara
Proliferación Ductular	Común	Rara
Regeneración Nodular	Común	Nula
Cirrosis	común	Rara
Infiltración grasa	Rara	Nula

TABLA NUMERO 2
HALLAZGOS CLINICOS EN HEPATITIS CRONICA AGRESIVA
Y HEPATITIS AGUDA INFECCIOSA

Hallazgo	Hepatitis Crónica Agresiva	Hepatitis Aguda Inf.
Cuadro:		
Edad: 10-30 a.	50o/o	90o/o
Sexo: Femenino	80o/o	Masc. y Fem. igual
Cuadro Insidioso	70o/o	Raro
Anorexia	Meses	Semanas
Ictericia	Media	Profunda
Nevus Pigmentado	Prominente	Poco Común
Fiebre	Semanas	Días
Esplenomegalia	50o/o	5o/o
CURSO:		
Hepatitis recu- rrente	Común	Rara
Ictericia Epi- sódica	60o/o	Poco común
Colestásis Pro- longada (1 a 2 años)	25o/o	Rara
Coma Hepático	30o/o	Raro
Hipertensión Portal	40o/o (Persistente)	rara (Pasajera)
Recuperación completa	Nula	98o/o

TABLA NUMERO 3
MANIFESTACIONES SISTEMICAS Y CAMBIOS ENDOCRINOS EN
HEPATITIS CRONICA AGRESIVA Y HEPATITIS AGUDA INFECCIOSA

Hallazgo	Hepatitis Crónica Agresiva	Hepatitis Aguda Inf.
Cambios Endocrinos:		
Amenorrea	38o/o	Rara
Acné	21o/o	Poco Común
Hirsutismo	8o/o	Poco Común
Fascies Cushinoide	5o/o	Nula
Manifestaciones Sistémicas:		
Diarrea	28o/o crónica	Ocasional aguda
Colitis Ulcerativa	10-15o/o	Rara
Lesiones en Piel	20o/o	Pasajera poco común
Poliartralgia	18o/o recurrente	Ocasional (aguda)
Fenómeno Le	15o/o	Nulo
Glomerulonefritis	7o/o (Crónica)	Aguda (Reversible)
Pleuresia, Pericar- ditis	7o/o (Recurrente)	Rara

TABLA NUMERO 4

**HALLAZGOS DE LABORATORIO HEPATITIS CRONICA AGRESIVA
Y HEPATITIS AGUDA INFECCIOSA**

Hallazgo	Hepatitis Crónica Agresiva	Hepatitis Aguda Infec.
Test de Función Hepática:		
Bilirrubinas séricas (cerca del 10o/o)	20o/o	80o/o
SGOT (Cerca de 500 u mL)	Poco común	Común
Hipergamaglobulinemia (cerca de 2 grms. o/o)	Común	Rara
Hipoalbuminemia (cerca de 3 grs. o/o)	Común	Rara
Retención de BST	Persistente	Pasajera
Tiempo de Pro-trombina	Frecuente (Persistente)	Ocasional (Pasajera)
Cambios Hematológicos:		
Anemia Media	50o/o (Persistente)	Pasajera
Trombocitopenia (menos de 100,000 / xmm)	40o/o	Ocasional
LEUCOPENIA (menos de 4000 xmm3)	Persistente	Pasajera
Eritrosedimentación persistentemente alta	Meses	Semanas

TABLA NUMERO 5

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA Y HEPATITIS CRONICA AGRESIVA. HALLAZGOS CONTRASTANTES

Hallazgo	Cirrosis Biliar Primaria	Hepatitis Crónica Agresiva
Edad al inicio	30 - 60 a. 90o/o	10 - 30 años 50o/o
Instalación	Colestático	Hepático
Prurito intenso y Xantomas	Común	Rara
Pigmentación	Común	No común
Curso Clínico	Lentamente progresivo	Episódico
Manifestaciones Sistémicas	Ocasional	Común
Cambios Endocrinos	Raros	Relativamente común
Mala Absorción	Común	Raro
Test de Función Hepática	Patrón de Colestasis	Patrón de Hepatitis
Anticuerpos Antimitocondriales	100o/o	20 - 30o/o
Histología Hepática	Pericolangitis no supurativa, Granulomas	Hepatitis peribulbar
Cirrosis	Desarrollo tardío	Desarrollo temprano
Terapia a Drogas	Colestiramina	Azathioprine, 6 mercaptopurina, corticoesteroides

TABLA NUMERO 6
HEPATITIS CRONICA AGRESIVA Y PERICOLANGITIS
PUNTOS DE DIFERENCIACION

Clínica	Hepatitis Crónica Agresiva	Pericolangitis
<i>Sexo</i>	<i>Femenino</i>	<i>Igual</i>
<i>Ictericia</i>	<i>80o/o</i>	<i>30 - 50o/o</i>
<i>Nevus Pigmentado</i>	<i>Común</i>	<i>No común</i>
<i>Articulaciones, renal y piel</i>	<i>Común</i>	<i>Raro</i>
<i>Hipercorticismo y Test de Función Hepática</i>	<i>Común</i>	<i>No común</i>
<i>Globulinas Séricas</i>	<i>Elevadas</i>	<i>Normal</i>
<i>Fosfatasa Alcalina elevada</i>	<i>No Común</i>	<i>Común</i>
<i>Hipercolesterolemia</i>	<i>No común</i>	<i>Común</i>
<i>Anticuerpos Tisulares (ANF, SNA "M")</i>	<i>Común</i>	<i>Nulo</i>
Histología Hepática:		
<i>Inflamación</i>	<i>Perilobular</i>	<i>Portal</i>
<i>Necrosis Piecemeal</i>	<i>Marcada</i>	<i>Mínima</i>
<i>Cirrosis</i>	<i>100o/o</i>	<i>20o/o</i>
<i>Terapia</i>	<i>Corticosteroides 6- Mercaptopurina Inmuran</i>	<i>Antibióticos Colestiramina</i>

2.7 Tratamiento: (15,7,22,26,21,19,16,17,7,1)

La hepatitis crónica agresiva es una enfermedad crónica debilitante, la cual conlleva un pobre pronóstico y una considerable morbilidad.

Los pacientes a menudo requieren repetida hospitalización y largos períodos de descanso durante los episodios activos de la enfermedad.

Además, a pesar de que el pronóstico es grave, la terapia con drogas ha demostrado su influencia en el curso de la enfermedad significativamente y el mejor bienestar de los pacientes durante su existencia. Numerosos agentes antiinflamatorios han sido usados en el tratamiento de esta enfermedad. El mejor resultado ha sido alcanzado con el uso de corticosteroides, 6 mercaptopurina y azatioprina (Imuran).

En un estadio activo de la enfermedad estas drogas han demostrado:

- 1o. Alivio de los síntomas tales como anorexia, fatiga y debilidad.
- 2o. Produce un incremento en la sensación de bienestar.
- 3o. Reduce la fiebre.
- 4o. Control de la artralgia
- 5o. Provee indicios bioquímicos de la actividad de la enfermedad.
- 6o. Acortamiento de los períodos de hospitalización.

Sin embargo, estas drogas no parecen influenciar sobre la sobrevida o prevenir el desarrollo de cirrosis. Ellas parecen ser efectivas en reducir la mortalidad tempranamente en el curso de la enfermedad en un tiempo cuando la enfermedad es más activa.

Los mejores resultados se han obtenido en pacientes quienes están obviamente enfermos y severamente ictericos.

Los corticosteroides han demostrado ser efectivos en el control de la enfermedad, no obstante el tratamiento esteroideo a largo plazo es a menudo acompañado por serias complicaciones.

No es sorprendente que los pacientes sean sensibles a pequeñas dosis de esteroides puesto que se encuentran en ellos hallazgos de hipercorticismo de manera prominente aún sin tratamiento.

Las complicaciones más comúnmente encontradas incluyen fascies de luna, acné severo, hirsutismo, estrías abdominales pigmentadas, infecciones serias, alopecia, osteoporosis, diabetes y retardo del crecimiento. Estas serias complicaciones junto con los efectos cosméticos a menudo necesitan una drástica reducción en la dosis de esteroide.(6)

Se ha asociado la utilización de esteroides con la presencia de tumores malignos en HCA. Chaput et al reportó tumores malignos extrahepáticos en el curso de HCA en una serie de 32 pacientes, siendo los más frecuentes:

cáncer del ovario, Linfoma, pólipo rectal maligno, cáncer de la lengua.

Se encontró que los pacientes más propensos a sufrir de estas enfermedades se encontraban entre las edades de 50 a 60 años y que había relación con el tiempo de tratamiento; siendo el tiempo promedio de 26 meses desde que se iniciaba el tratamiento hasta el apareamiento de malignidad; parece existir otro factor no determinado aunque contribuye al establecimiento de estas malignidades y no sólo el hecho de recibir tratamiento con esteroides o azathioprine.

Se han publicado reportes del uso de 6-mercaptopurina y azatioprina abogando por su uso el hecho de que en el tratamiento a largo término han resultado superiores que la terapia esteroidea. Además han proveído el control clínico y bioquímico en muchos

pacientes y están más libres de efectos colaterales llevando una juiciosa dosificación en su tratamiento.

La azatioprina no puede ser dada en las dosis estándar (2.5 mg. Kg) en el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática severa. Desde que estos pacientes con enfermedad hepática son usualmente sensibles a ambos 6 MP y azatioprina.

Los serios efectos hematológicos, colestáticos y hepatotóxicos de estas drogas, los cuales aparecen en pacientes sin enfermedad hepática en dosis de 2.5 a 5 mg. Kg., han sido reportados con alarmante frecuencia en pacientes con enfermedad hepática aún con dosis de 1.5 mg. Kg.

Estos efectos tóxicos secundarios incluyendo anorexia, náusea, dolor abdominal, leucopenia, trombocitopenia, ictericia, y signos de precoma o coma hepático usualmente aparecen entre la primera y tercera semana de terapia usadas en un rango de dosis baja ej.: cerca de 1.5 mg. Kg.

Las drogas pueden ser dadas a pacientes con hepatitis crónica activa por años con algunos efectos colaterales.

Un regimen sugerido para el manejo de pacientes con hepatitis crónica agresiva es el siguiente:

1. El paciente debe ser admitido al hospital para establecer un diagnóstico definitivo, la extensión de la enfermedad y la presencia de otro involucramiento orgánico. Una biopsia hepática y test seriados de función hepática seriados son esenciales.
2. La terapia de drogas debe ser instituída en casi todos los casos en los cuales el diagnóstico es hecho tempranamente en el curso de la enfermedad. Pacientes añosos o aquellos que son virtualmente asintomáticos pueden no requerir tratamiento.

3. Pacientes con ictericia deben ser inicialmente tratados con ambos corticosteroides y azatioprina o mercaptopurina, una dosis inicial sugerida de 60 mg. de prednisona y 25-50 mg. de azatioprina.

4. Dependiendo de la respuesta, puede ser reducida la dosis de esteroides gradualmente sobre un período de 6 semanas a 10 mg. por día con un incremento de azatioprina entre 50 y 100 mg., es frecuentemente deseable y posible retirar los esteroides lenta y completamente y mantener a los pacientes por períodos indefinidos con pequeñas dosis de azatioprina. La dosis requerida para mantener una remisión con azatioprina es variable pero, puede ser tan alta como 100 a 150 mg. o tan baja como 25 mg. La flexibilidad de ambas drogas y la dosis que es necesaria depende de las exacerbaciones de la enfermedad. En algunos casos además de azatioprina y esteroides deben ser acompañados por largos períodos de reposo en cama.

Desde que algunos pacientes pueden vivir vidas normales, debe hacerse el esfuerzo por reducir las dosis de esteroides, azatioprina e Imuran al mínimo, lentamente en el transcurso de algunos meses.

Sin embargo, esto no evidencia que los cambios patológicos en el hígado son irreversibles y no guardan una clara relación entre la reducción de valores de transaminasas, bilirrubinas o fosfatasa alcalina. El tratamiento debe ser continuado y cuidadosamente controlado hasta que la enfermedad sea inactiva.

PRONOSTICO: (15, 7, 27, 20, 9, 12)

Los pacientes generalmente requieren hospitalización repetida. Largos períodos de reposo completo en cama por los episodios de enfermedad hepática activa temprana y las complicaciones de los estadios tardíos de cirrosis.

La mortalidad es significativamente grande tempranamente cuando la enfermedad es más activa. Los pacientes que sobreviven este período crítico tienen apreciablemente mejor pronóstico.

Ciertos factores parecen influenciar la mortalidad y son de significación pronóstica, la mortalidad ha sido grande en pacientes con hepatitis, colestásis persistente, colitis asociada, episodios de coma hepático, ascitis o necrosis extensa en biopsia hepática. Edad, sexo, la presencia de células LE, hiperglobulinemia extrema y el envolvimiento de otros órganos además del colon parece afectar grandemente el pronóstico.

Se ha propuesto que la presencia de un antígeno E, está asociado con mala respuesta inmune del huésped a infección viral tipo hepatitis "B", lo cual conlleva a un pobre pronóstico en HCA. Se ha observado también que pacientes con positividad al fenómeno de LE y enfermedad crónica agresiva del hígado tienen un peor pronóstico. Algunos estudios inmunoquímicos demostraron una mayor severidad de actividad; actualmente se considera que la Hepatitis Lupoide no es más que una variedad de HCA con células LE positivas, que cuando se asocian infunden un mal pronóstico.

La ictericia profunda no necesariamente significa un pobre pronóstico, ni la ictericia moderada y enfermedad hepática compensada uno bueno. La ictericia prolongada, sin embargo acompaña un incremento de mortalidad.

La causa principal de muerte es fallo de la célula hepática,

con ictericia, ascitis y coma hepático. La colitis asociada puede ser fatal. El fallo renal es una única y poco común causa de muerte durante el curso de la enfermedad, pero la insuficiencia hepatorrenal combinada puede desarrollarse terminalmente.

La muerte ocasionalmente resulta de complicaciones de la terapia de drogas.

La sobrevida acumulativa de grupos de pacientes con hepatitis crónica agresiva quienes han recibido alguna forma específica de terapia con drogas ha sido del 650/o al final del quinto año principalmente debido a la alta mortalidad en los primeros dos años. Esta sobrevida acumulativa es sólo moderadamente mejor que la de un grupo de pacientes con cirrosis por otras causas al final del quinto año. De un grupo de 27 pacientes quienes fueron reportados antes de 1959, 10 han vivido por cerca de 12 años y 2 vivieron 17 y 18 años después del cuadro.

Se ha demostrado en un 33 por ciento de los pacientes que sufren hepatitis fulminante aguda, al recuperarse, cursan a HCA. (12)

La HCA que se desarrolla en la enfermedad de Wilson puede responder a la terapia específica, y de mayor importancia es observar cómo la HCA desencadenada por medicamentos como Oxifenacetina o alfametildopa son reversibles al suspender la droga. (20)

Se concluye pues, que el pronóstico será señalado por múltiples factores, siendo el etiológico de mucha importancia entre ellos.

IV. MATERIAL Y METODOS

El presente estudio fue realizado en los archivos del departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "San Juan de Dios" de Guatemala, y comprende una revisión de 619 biopsias hepáticas efectuadas del primero de enero de 1975 al 31 de Diciembre de 1979; de las cuales únicamente el 30/o llenó los criterios histopatológicos de Hepatitis Crónica Agresiva.

El método utilizado fue el retrospectivo y como recurso básico la recopilación bibliográfica en los distintos medios de información como son la Biblioteca de la Universidad de San Carlos de Guatemala, la Biblioteca del Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá, etc. fueron empleados. El análisis y elaboración estadística fue parte también del proceso elaborativo del presente trabajo.

V. RESULTADOS

BIOPSIAS HEPATICAS CON DIAGNOSTICO DE HEPATITIS
UNICA HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA. 1975 - 1979.

CUADRO NUMERO 1

	Número	Porcentaje
Hepatitis Crónica, Otras causas	600	96.9
Hepatitis Crónica Agresiva	19	3.1
Total	619	100.0

En el cuadro No. 1 encontramos que únicamente el 3.1o/o de las biopsias hepáticas efectuadas durante cinco años, llenó los criterios histológicos de HCA, mientras el 96.9o/o de las mismas correspondían a otro tipo de hepatopatía.

Hepatitis Crónica Agresiva
Hospital General San Juan de Dios
Depto. de Anatomía Patológica 1975 - 1979.
Reporte de 19 casos
Incidencia por Sexo

CUADRO NUMERO 2

Sexo	Número	Porcentaje
Femenino	16	84.2
Masculino	3	15.8
Total	19	100.0

Hepatitis Crónica Agresiva
Hospital General San Juan de Dios
Depto. de Anatomía Patológica 1975 - 1979.
Reporte de 19 casos
Incidencia por Grupo Etario.

CUADRO NUMERO 3

Edad	Número	Porcentaje
0 - 15 años	3	15.8
15 - 30 años	12	63.1
Mayores de 30 años	4	21.0
Total	19	99.9

En el cuadro No. 2 queda demostrado una vez más la alta incidencia de la enfermedad en el sexo femenino (84.2o/o) siendo la edad de más frecuencia la comprendida entre los 16 y los treinta años (63.1o/o), tal como se demuestra en el cuadro número 3.

Hepatitis Crónica Agresiva
Hospital General San Juan de Dios
Depto. de Anatomía Patológica 1975 - 1979.
Reporte de 19 casos
Síntomas Principales

CUADRO NUMERO 4

Síntoma Principal	Número	Porcentaje
Anorexia	19	100.0
Ictericia lentamente progresiva	18	94.8
Dolor Abdominal	17	89.4
Fiebre	15	78.9
Artralgias	13	68.4
Debilidad	14	73.7
Dispepsias	10	52.9
Distensión Abdominal	2	10.5
Amenorrea	1	5.3

Siendo inespecíficas la sintomatología encontrada, sí puede ser orientadora de una hepatopatía crónica, en el cuadro anterior (No. 4) encontramos que en orden de frecuencia predominaron anorexia en el 100o/o de los casos, así como ictericia lentamente progresiva, dolor abdominal y fiebre en un 95o/o, 89.4o/o y 79o/o respectivamente.

Hepatitis Crónica Agresiva
Hospital General San Juan de Dios
Depto. de Anatomía Patológica 1975 - 1979.
Reporte de 19 casos
Signos Principales

CUADRO NUMERO 5

Signo	Número	Porcentaje
Hepatomegalia moderada	19	100.0
Ictericia leve	18	94.8
Dolor en hipocondrio derecho	11	57.9
Palidez	10	52.9
Ascitis	2	10.5
Total		

Los signos clínicos más importantes fueron hepatomegalia que estuvo presente en el 100o/o de los casos así como ictericia leve en el 95o/o. Otros hallazgos correspondieron a dolor, anemia, ascitis, etc. (Ver cuadro No. 5)

Hepatitis Crónica Agresiva
Hospital General San Juan de Dios
Depto. de Anatomía Patológica 1975 - 1979.
Reporte de 19 casos
Medio por el cual se llegó al Diagnóstico

CUADRO NUMERO 6

	Número	Porcentaje
Biopsia hepática percutánea	19	100.0
Clínico	—	—
Laboratorio	—	—

Como se ha mencionado anteriormente el diagnóstico certero o definitivo de HCA, es realizado a través de la BIOPSIA HEPATICA, situación que se observa con claridad en el Cuadro No. 6, en donde el 100o/o de los mismos fue a través de este estudio; la clínica y el laboratorio sólo fueron orientadores.

Hepatitis Crónica Agresiva
Hospital General San Juan de Dios
Depto. de Anatomía Patológica 1975 - 1979.
Reporte de 19 casos
Principales Hallazgos de Laboratorio

CUADRO NUMERO 7

Laboratorio	Número	Porcentaje
Bilirrubinas	19	100.0
TGO elevada	19	100.0
Anemia	19	100.0
Tiempo de Protrombina prolongado	15	78.9
Trombocitopenia	15	78.9
Células LE positivas	4	21.0
Factor Antinuclear	2	10.5

Los principales hallazgos de laboratorio incluyeron en orden de frecuencia bilirrubinemia, transaminemia y anemia en el 100 por ciento de los casos, otros hallazgos fueron alteración de la protrombina, células LE positivas, factor antinuclear, etc.

Hepatitis Crónica Agresiva
Hospital General San Juan de Dios
Depto. de Anatomía Patológica 1975 - 1979.
Reporte de 19 casos
Tratamiento Utilizado

CUADRO NUMERO 8

Nombre	Número	Porcentaje
Prednisona-Azatioprina	12	63.1
Prednisona	4	21.0
Azatioprina	3	15.8
Total	19	99.9

Hepatitis Crónica Agresiva
Hospital General San Juan de Dios
Depto. de Anatomía Patológica 1975 - 1979.
Reporte de 19 casos
Mortalidad

CUADRO NUMERO 9

Pacientes	Número	Porcentaje
Muertos	18	94.8
Vivos	1	5.2
Total	19	100.0

La individualidad terapéutica fue utilizada en 7 casos (36.8o/o) y en el 63.1o/o se usó combinación entre Prednisona y azatioprina; los resultados fueron desalentadores en ambos casos, ya que todos evolucionó a Insuficiencia Hepática por cirrosis y el desenlace fue fatal en el 95o/o de los mismos como se hace ver en el cuadro No. 8 y 9 respectivamente.

VI. ANALISIS Y DISCUSION

El cuadro clínico de pacientes con problema de Hepatitis Crónica Agresiva en los casos reportados no es clásico ni indicativo de la enfermedad, tal como sucedió en esta revisión, en la cual los distintos pacientes que ingresaron, la impresión clínica de HCA no fue planteada como primera posibilidad.

La HCA se presenta en la mayoría de los casos con cuadros atípicos y ésta generalmente es descubierta incidentalmente por una biopsia hepática percutánea, realizada por sospecha de cualquier otra entidad.

El cuadro clínico atípico puede obedecer a la alta incidencia de hepatopatías alcohólicas o medicamentosas, razón por la que es importante insistir en los antecedentes médicos, personales y familiares del paciente, al momento de efectuar la historia clínica de ingreso.

La HCA como lo demuestra la literatura revisada y estudios previos tiene predilección por el sexo femenino en proporción de 2-3:1 (15) situación que no varió en absoluto en nuestra casuística, ya que el 84.2o/o fueron mujeres, y el porcentaje restante correspondió a hombres con una relación de 4:1 respectivamente.

La enfermedad no tiene edades específicas para su aparición, aunque se asume que ésta se presenta con mayor frecuencia en personas jóvenes; en nuestro estudio el grupo etario más afectado fue el comprendido entre 16 y 30 años.

Los síntomas y signos presentados por los pacientes no varió en absoluto a los reportados en la literatura, (15, 7, 17, 19) ya mencionada anteriormente. El 100o/o de nuestros pacientes consultaron por anorexia, ictericia lentamente progresiva en el 95o/o, y en el 89.4o/o dolor abdominal. Otra sintomatología incluía

fiebre, debilidad, artralgias, amenorrea, etc.

Los signos prominentes incluían hepatomegalia, ictericia leve, dolor en hipocondrio derecho, anemia, etc. es de mencionar que dos de nuestros pacientes presentaron ascitis, estado que según algunos autores(15, 17) es de mal pronóstico, ya que la mortalidad se lleva a cabo en corto tiempo, a pesar de las medidas terapéuticas que se tomen.

La utilidad de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico de HCA siguen siendo orientadoras, pero no definitivas, en nuestro estudio los principales hallazgos de laboratorio incluyeron: bilirrubinas y transaminasas, glutámico oxalacética elevadas en 100o/o de los casos, anemia en 100o/o de los casos, tiempo de protrombina prolongado en 78o/o de los casos, trombocitopenia en 78o/o de los casos, células LE positivas y factor antinuclear en menor porcentaje.

Es de mencionar cómo estudios más sofisticados como los revisados en la literatura, en determinado momento pueden ser muy orientadores, sin embargo sopesa sobre los mismos los criterios anatomo-patológicos que son definitivos en el diagnóstico de la enfermedad, cuando la biopsia hepática es efectuada.

Se ha establecido por medio de estudios clínicos controlados que el tratamiento con esteroides, o una combinación esteroides-azatioprina, pueden inducir mejoría clínica y sobrevivencia prolongada del paciente, sin embargo no se ha confirmado el valor de esta terapéutica.(15,7) La duración del tratamiento debe determinarse por la respuesta clínica, bioquímica e histológica, ya que la meta de la terapéutica es inducir remisión de la enfermedad; el paciente debe estar asintomático, con niveles de TSGO normales o ligeramente elevados y los niveles de gammaglobulina normales, y lo más importante, resolución del proceso inflamatorio y de la necrosis de las células hepáticas a través de la Biopsia Hepática control.

En nuestro estudio 12 pacientes recibieron la combinación Prednisona-azatioprina (63.3o/o) supuestamente la mejor, sin embargo, la mortalidad siempre fue elevada en el 95o/o de los casos.

En otros estudios han demostrado que el 66o/o (15) de los pacientes con terapéutica adecuada pueden tener remisión de la enfermedad, sin embargo, como se mencionó la mayoría a pesar de la terapéutica instaurada mueren por insuficiencia hepática causada por la cirrosis progresiva dentro de un período relativamente corto; de ahí que su pronóstico a pesar de los pesares sigue siendo sombrío.

VII CONCLUSIONES

De un total de 619 biopsias hepáticas con diagnóstico de Hepatitis Crónica se encontró únicamente el 3.1o/o con criterios histológicos de Hepatitis Crónica Agresiva, por lo que no se puede concluir categóricamente con los resultados obtenidos, ya que el número de casos encontrados no son representativos.

Los síntomas en orden de frecuencia fueron: anorexia, ictericia lentamente progresiva, dolor abdominal, fiebre y artralgias.

La mayor incidencia por sexo correspondió al femenino en el 84.2o/o y el grupo etáreo más afectado fue el comprendido entre los 16 y 30 años (63o/o).

Los signos físicos fueron en orden de frecuencia: Hepatomegalia moderada, ictericia leve, dolor en hipocondrio derecho, etc., Ascitis se reportó en dos casos, situación de mal pronóstico cuando aparece tempranamente.

La Biopsia Hepática es DEFINITIVA en el diagnóstico de Hepatitis Crónica Agresiva, procedimiento que en manos de expertos es inocuo y no ofrece mayores complicaciones.

No existe beneficio alguno en la terapéutica con esteroides o azatioprina, ya que el pronóstico usándolos individualmente o combinados es sombrío a corto o largo plazo.

VIII RECOMENDACIONES

Que se haga uso con mayor frecuencia de la Biopsia Hepática Percutánea en el estudio de las hepatopatías, y que ésta sea realizada, procesada e interpretada con personal experimentado.

Que el Archivo del Hospital General "San Juan de Dios" sea acondicionado adecuadamente, ya que en el estado actual en que se encuentra es imposible obtener las historias clínicas requeridas para estudios posteriores.

Que la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala e Instituciones Públicas impulsen programas de investigación, los cuales sean objeto de evaluación y divulgación suficiente para contribuir así a ya NO utilizar estudios y estadísticas importadas, que no se adaptan a nuestra realidad.

IX BIBLIOGRAFIA

1. Baggentos, Solonay et al.; *Cronic Active liver disease; Human Patology* Vol. III. Number 2 - P. 183 - 197; June 1972.
2. Cecil-Loeb; *Chronic Aggressive Hepatitis; Internal Medicine*; p. 1393; XIII Edition. W Saunders Company 1974.
3. Chaput, Buffet et al.; *Chronic Active Hepatitis and malignancy extrahepatic.; The Lancet* p. 1367; June 24, 1978.
4. Costrini-Thompson; *Manual of Medical Therapeutics Hepatitis A and B and their complications Chronic Aggressive Hepatitis*; Little Brown Co. XXII Edition 1975; p. 209 - 210.
5. Cochrane, Moussouros et al; *Lumphocyte cytotoxicity in Chronic Active Hepatitis: Effect of therapy and correlations with clinical and histological changes. Gut*, 19: 308-314; 1978.
6. Farreras; *Hepatitis Crónicas Activas*; 1978. Monografías Médicas.
7. Fernández - Pacheco; *Concepto actual de la Hepatopática Crónica Activa*; Monografías Médicas; p. 195 - 220; Madrid Dic. 1973.
8. Gerber, Shapiro et al.; *Antibodies to ribosomes in Chronic Active Hepatitis*; *Gastro Enterology* 70 (1): 139-143. 1979.
9. Gitnic.; *Chronic Active Hepatitis: Are prognostic markers prognostic*; *Lancet*, Vol. 75 (5): 916-917. 1978.
10. Geubel, Baggentos; *Responses to treatment can differentiate Chronic Active liver disease with cholangitic features the primary byliary cirrhosis sindrome*; *Gastroenterology* 71:

444-49; 1976.

11. Harrison's; Chronic Active Hepatitis; Principles of Internal Medicine. P. 528-1534-1537-1540; Mc Graw Hill, VII Edition 1974.
12. Horney, Galambos.; The liver during and after fulminant hepatitis gastroenterology, 73: 639-645, 1977.
13. Johnson et al.; Antibody to liver in Lupoid Hepatitis; The Lancet 416 - 418.; August 20, 1966.
14. Knodell, Conrad et al; Development of Chronic Liver Disease after acute non A, non B. Post Transfusion Hepatitis; Gastroenterology 72: 902 - 909. 1977.
15. Mistitis, Blackburn.; Active Chronic Hepatitis; The American Journal of Medicine; Vol. 48: 484 - 493. April 1970.
16. Murray - Lyon; Controlled trial of Prednisone and Azathioprine in Active Chronic Hepatitis; The Lancet; p. 735 - 733. April 1973.
17. Pearson, Spivak; Hepatopatía Crónica Activa, Clínicas Médicas de Norteamérica, Vol. 2 (412-422) 1979.
18. Presston, Underwood et al; Percutaneous liver biopsy and Chronic Liver Disease in Haemophiliacs.; The Lancet p. 592-594. September 16, 1978.
19. Soloway, Summerskill; Clinical, Biochemical and Histological Remission of severe Chronic Active Liver Disease a controlled study of treatments and early prognosis; Gastroenterology 63(5): 820-832.; November 1972.
20. Soloway, Summerskill.; Lupoid Hepatitis, a nomenity in

the spectrum of Chronic Active Liver Disease.; Gastroenterology; 63 (3): 458-464.; September 1972.

21. Summerskill, et al.; Prednisone for Chronic Active Liver Disease: Dose titration, standard dose, and combination with Azathioprine compared; Gut 16, 876 - 883 - 1975.
22. Schalm, Summerskill; Prednisone for Chronic Active Liver Disease; Pharmacokinetics, including conversion to Prednisolone; Gastroenterology 72: 910 - 913, 1977.
23. Scott, Gollan et al; Wilson's Disease presenting as Chronic Active Hepatitis; Gastroenterology 74: 645 - 651, 1978.
24. Stanley L. Robbins; Hepatic Diseases.; Pathologic basis of disease; p. 985 - 1037.; W.B. Saunders Co.; 1974.
25. Uribe, Summerskill; Kinetics and interconversion of prednisone and prednisolone compared in chronic active liver disease after oral doses; Gastroenterology; Vol. 71 - No. 5.
26. Uribe, Wolf; Steroid side effects during therapy of Chronic Active Liver Disease; Gastroenterology, Vol. 75 No. 5.
27. Vogten et al; Behaviour of antigen and antibody during Chronic Active Liver Disease; The Lancet 126, July 17, 1976.

Br.

Br. ERWIN AMILCAR CRUZ RIVAS

Asesor.

Dr. EDGAR AXEL OLIVA GONZALEZ

Dr.

Revisor.

Dr. HECTOR FEDERICO CASTRO M.

Director de Fase III

Dr. HECTOR NUILA ERICASTILLA

Dr.

Secretario

Dr. RAUL CASTILLO RODAS

Vo. Bo.

Dr.

Decano.

Dr. ROLANDO CASTILLO MONTALVO