



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Posgrado**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Departamento de Patología y Anatomía Patológica**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MORFOLÓGICAS
DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN PACIENTES MEXICANOS ADULTOS.**

Tesis que para obtener el grado de

Especialista en Anatomía Patológica

presenta

Lic. Raúl Julián Ortiz Bautista

Directores de Tesis

**Dr. Julián Arista Nasr
Asesor experto**

**Dr. Braulio Martínez Benítez
Asesor metodológico**

Ciudad de México

Julio de 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

1. Antecedentes	
1.1 Antecedentes generales	1
1.2 Antecedentes específicos	7
2. Planteamiento del problema	10
3. Justificación	11
4. Hipótesis	12
5. Objetivos	13
6. Material y métodos	14
7. Recursos financieros	16
8. Bioética	17
9. Resultados	18
10. Discusión	25
11. Conclusiones	28
Referencias	29

1. Antecedentes

1.1 Antecedentes generales

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática inflamatoria crónica, progresiva, de etiología desconocida, que se caracteriza desde el punto de vista histológico por una hepatitis de interfase e infiltración portal de células plasmáticas; a nivel sérico, por hipergamaglobulinemia (en su mayoría de la clase IgG) y por la presencia de autoanticuerpos circulantes (Manns, Czaja, Gorham, Krawitt, Mieli-Vergani, Vergani, et al., 2010).

Se ha postulado que factores ambientales, un fracaso de los mecanismos de tolerancia inmune y una predisposición genética, colaboran para inducir un ataque inmune mediado por células T contra antígenos del hígado, dando lugar a un proceso necroinflamatorio y fibrosis progresiva en el hígado (Luxon, 2008; Manns, Czaja, Gorham, Krawitt, Mieli-Vergani, Vergni, et al., 2010).

Estudios genéticos han mostrado que el polimorfismo HLA DR3 y DR4 incrementan la susceptibilidad para la HAI en poblaciones Europea y Norteamericana, mientras que el HLA DR4 es más común en pacientes japoneses (Jothimani, Cramp, Mitchell y Cross, 2011; Miyake y Yamamoto, 2008) y, en la población mexicana el polimorfismo DRB1*0404 (Zachou, Muratori, Koukoulis, Granito, Gatselis, Fabbri, et al., 2013).

La asociación con otras enfermedades autoinmunes se presenta entre el 15 a 34%, entre las que se incluyen enfermedad tiroidea autoinmune, sinovitis, enfermedad celiaca, diabetes mellitus y CUCI. Las más frecuente es la enfermedad tiroidea autoinmune (ver Tabla 1) (Liberal, Grant, Mieli-Vergani y Vergani, 2013; Zachou, Muratori, Koukoulis, Granito, Gatselis, Fabbri, et al., 2013; Manns, Czaja, Gorham, Krawitt, Mieli-Vergani, Vergni, et al., 2010).

Enfermedad	Frecuencia
Tiroiditis	10-23%
Diabetes	7-9%
Enfermedad inflamatoria intestinal	2-8%
Artritis reumatoide	2-5%
Psoriasis	3%
Sjögren	1-4%
Enfermedades de tejido conjuntivo	2.5%
Otras: Lupus eritematoso sistémico, enfermedad celiaca, glomerulonefritis, esclerosis múltiple	1-2% (cada una)

Tabla 1. Enfermedades asociadas a hepatitis autoinmune.

La HAI se presenta en niños y adultos de todas las edades, razas y áreas geográficas. Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia con relación a los hombres (razón 3.6:1) y ocurre predominantemente en personas jóvenes (20-30 años), aunque en hasta el 23% de los casos se presentan en mayores de 60 años. Los ancianos tienden a presentar cirrosis al momento de la presentación (33% vs 10%) (Luxon, 2008; Manns, Czaja, Gorham, Krawitt, Mieli-Vergani, Vergni, et al., 2010).

El cuadro clínico es insidioso y con síntomas inespecíficos, entre los que destacan fatiga, letargo, pérdida del apetito, náusea, dolor abdominal, prurito y artralgias. La exploración física puede ser completamente normal, pero en algunos casos pueden estar presentes signos de cirrosis como telangiectasias, ictericia, esplenomegalia o encefalopatía hepática (Feld, Dinh, Arenovich, Marcus, Wanless, Heathcote, 2005; Czaja, 2007; Jothimani, Cramp, Mitchell y Cross, 2011).

El espectro clínico es amplio y puede variar desde una presentación asintomática a un enfermedad aguda grave, por lo que el diagnóstico de la HAI se basa en alteraciones histológicas, hallazgos clínicos y de laboratorio (elevación de AST o ALT en suero), particularmente niveles anormales de globulinas séricas (IgG) y la presencia de uno o más autoanticuerpos específicos (anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti músculo liso (SMA), anticuerpos microsomales hígado-riñón tipo 1 (anti-LKM1) o anti-citosol hepático tipo 1 (anti-LC1)). Es necesaria la exclusión de otros factores causales, entre ellos hepatopatía inducida por fármacos, por virus hepatotóxicos, y otras causas autoinmunes de lesión hepática (Manns, Czaja, Gorham, Krawitt, Mieli-Vergani, Vergani, et al., 2010).

En los pacientes con sospecha de HAI que son negativos a los autoanticuerpos convencionales, se deben solicitar anticuerpos contra el antígeno hepático soluble (anti-SLA) y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo perinuclear (p-ANCA) (Manns, Czaja, Gorham, Krawitt, Mieli-Vergani, Vergani, et al., 2010). Los anticuerpos anti-SLA son altamente específicos (99%) para HAI, se asocian con el alelo HLA DRB1*03 y son predictores de recaída y gravedad (Czaja y Manns, 2010).

La HAI se clasifica en dos subtipos, con base en la presencia de ciertos anticuerpos: (a) tipo 1: anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti-músculo liso (SMA) y (b) tipo 2: anticuerpos anti-microsomal de hígado y riñón (anti-LKM1) y anticuerpos anti-

citosol hepático tipo 1 (anti-LC1) (Beuers, 2005; Guerrero-Hernández, 2007; Gleeson, 2011). Las características de cada subtipo se resumen en la siguiente tabla (ver Tabla 2).

Característica	HAI tipo 1	HAI tipo 2
Autoanticuerpos característicos	ANA AML Anticuerpo anti-actina Anticuerpos anti-SLA/LP 25% de los pacientes ANA negativos	Anticuerpos anti-LKM-1 Anticuerpos anti-LC-1 raro anti LKM3
Susceptibilidad genética	HLA DR3, DR4 y DR13	HLA DR3 y DR7
Porcentaje de Presentación	60-90%	<10-15%
Variación geográfica	En todo el mundo	En todo el mundo
Edad de la presentación	Todas las edades	Usualmente en la niñez y adultos jóvenes
Sexo (F:M)	3:1	10:1
Fenotipo Clínico	Variable	Generalmente Severo
Características histopatológicas a la presentación	Amplio: desde enfermedad leve a la cirrosis	Generalmente avanzada, ↑ inflamación/cirrosis.
Falla al tratamiento	Raro	Común
Recaída después de suspender tratamiento	Variable	Común
Necesidad de terapia de mantenimiento a largo plazo	Variable	Aproximadamente 100%

ANA: anticuerpos antinucleares, SMA: Anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM 1: anticuerpos antimicrosomal de riñón e hígado tipo 1, anti LC1: anticuerpos anticitosol hepático tipo 1, SLA/LP: antígeno soluble de hígado e hígado-páncreas, pANNA: anticuerpos periféricos perinucleares de neutrófilos.

Tabla 2. Subtipos de hepatitis autoinmune y sus características.

Debido a las importantes dificultades que se planteaban en el diagnóstico de la HAI, en 1992 el Grupo Internacional de Hepatitis (IAIHG), creó un sistema de puntuación para ayudar en el diagnóstico de la enfermedad. Este sistema presentaba una alta sensibilidad (97-100%) pero una especificidad baja, por lo que en 1999 estos criterios fueron revisados por este panel de expertos, configurando finalmente un sistema de puntuación en el que se evalúan 13 variables y que permite clasificar a los pacientes como HAI ausente, probable o definitiva (ver Tabla 3).

Parámetro	Característica	Puntaje
Sexo	Femenino	+2
Radio FA/AST (o ALT)	>3	-2
	1.5-3	0
	<1.5	+2
IgG o inmunoglobulinas (veces por encima de lo normal)	>2.0	+3
	1.5-2.0	+2
	1.0-1.5	+1
	<1.0	0
Títulos de ANA, SMA o anti-LKM-1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	0
AMA	Positivo	-4
Marcadores de infección viral	Positivo	-3
	Negativo	+3
Historia de medicamentos hepatotóxicos	Sí	-4
	No	+2
Promedio de alcohol consumido	<25 g/día	+2
	>60 g/día	-2
Características histológicas	Hepatitis de interface	+3
	Células plasmáticas	+1
	Rosetas	+1
	Ninguna de las previas	-5
	Cambios biliares	-3
	Cambios atípicos	-3
Enfermedad autoinmune	Tiroiditis, EII, otra	+2
HLA	DR3 o DR4	+1
Seropositividad para otros anticuerpos	Anti-SLA/LP, actin, ASGPR, pANNA	+2
Respuesta a tratamiento	Remisión	+2
	Recaída	+3

Puntaje pre-tratamiento >15: definitiva para hepatitis autoinmune; puntaje de 10-15: probable hepatitis autoinmune; Post-tratamiento >17: definitiva para hepatitis autoinmune; 12-17: probable Hepatitis autoinmune.

FA: fosfatasa alcalina, AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanino aminotransferasa; IgG, inmunoglobulina G; ANA: anticuerpos antinucleares, SMA: Anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM 1: anticuerpos antimicrosomal de riñón e hígado tipo 1, anti LC1: anticuerpos anticitosol hepático tipo 1, SLA/LP: antígeno soluble de hígado e hígado-páncreas, pANNA: anticuerpos periféricos perinucleares de neutrófilos.; HLA, antígeno leucocitario humano.

Tabla 3. Sistema diagnóstico del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.

Estos criterios tienen una alta sensibilidad y especificidad y, son útiles en los casos atípicos y los casos de sobreposición, sin embargo, no aportan información sobre la gravedad de la enfermedad o su pronóstico y se trata de una escala poco útil en la práctica clínica diaria por su complejidad. Por este motivo, la IAIHG publicó criterios diagnósticos simplificados que evalúan solo cuatro parámetros clasificándola en probable o definitiva. Estos criterios simplificados tienen una alta especificidad (97%) pero una baja sensibilidad (88%) (ver Tabla 4) (Luxon, 2008; Teufel, Galle y Kanzler, 2009; Wiegard, Schramm y Lohse, 2009).

Variable	Valores	Puntos
ANA o SMA	≥1:40	1
ANA o SMA	≥1:80	2a
o anti-LKM-1	≥1:40	
o SLA	Positivo	
IgG	Mayor al límite superior normal	1
	Mayor a 1.1 veces el límite superior normal	2
Histología hepática	Compatible con HAI	1
	Típica de HAI	2b
Ausencia de hepatitis viral	Sí	2

Puntaje de 6 probable HAI; puntaje ≥7: HAI definitivo.

ANA: anticuerpos antinucleares, SMA: Anticuerpos antimúsculo liso, anti-LKM 1: anticuerpos antimicrosomal de riñón e hígado tipo 1, anti LC1: anticuerpos anticitosol hepático tipo 1, SLA/LP: antígeno soluble de hígado e hígado-páncreas, pANCA: anticuerpos periféricos perinucleares de neutrófilo.

a) El puntaje alcanzado con los autoanticuerpos no puede ser mayor a 2 puntos.

b) Para ser histología típica debe encontrarse hepatitis de interfase, rosetas o emperipolesis. La histología compatible se considera con hepatitis crónica e infiltrado linfocitario.

Tabla 4. Criterios simplificados para el diagnóstico de hepatitis autoinmune

Con respecto a la evolución de la enfermedad, algunos estudios han mostrado que hasta el 40% de los pacientes pueden presentar insuficiencia hepática aguda severa y que el 40% de los no tratados con enfermedad grave mueren en un periodo de seis meses (Manns, Czaja, Gorham, Krawitt, Mieli-Vergani, Vergani, et al., 2010), de hecho se ha observado un inicio más agresivo, tanto bioquímica como histológicamente y una mayor prevalencia de cirrosis en la población hispana (Hennes, Zenya, Czaja, Parés, Dalekos, Krawitt, 2008; Zachou, Muratori, Koukoulis, Granito, Gatselis, Fabbri, et al., 2013).

La terapia para la HAI se basa en corticoesteroides y azatioprina o la combinación de ambas. Estos esquemas de tratamiento tienen una eficacia similar e inducen la remisión clínica, de laboratorio e histológica, en el 65% de los pacientes en un tiempo promedio de 18 meses y en 80% en un tiempo promedio de 3 años.

Se ha demostrado un beneficio significativo en la supervivencia en pacientes tratados con corticoesteroides, que incluso puede revertir la fibrosis hepática o prevenir su progresión al disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad, de hecho el inicio del tratamiento inmunosupresor ha permitido que el rango de supervivencia a 10 años de los pacientes con HAI sea del 80 al 93%.

En general, la HAI es una indicación relativamente rara de trasplante y no ocurre en más del 5% de los casos. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática aguda

fulminante, el trasplante se puede considerar en etapas tempranas, con una supervivencia del 87-90% al año y del 74-76% a los 5 años (Krawitt, 2006; Invernizzi y Mackay, 2008).

1.2 Antecedentes específicos

La biopsia hepática permite conocer el tipo y la extensión de las alteraciones histopatológicas que, en conjunto con las manifestaciones clínicas, de laboratorio y de imagen, establecen las bases para el diagnóstico específico de diferentes padecimientos. La biopsia hepática también ha sido utilizada para conocer la evolución del daño, establecer el pronóstico y conocer la respuesta al tratamiento (Ridaura-Sanz, 2008).

La biopsia hepática está indicada como elemento complementario para el diagnóstico y el seguimiento del tratamiento en pacientes con hepatitis autoinmune (Björnsson, Talwalkar, Treeprasertsuk, Neuhauser y Lindor, 2011), siempre y cuando sus condiciones clínicas lo permitan, no sólo para la confirmación histológica sino también para identificar la presencia de otras enfermedades hepáticas que pueden simular bioquímica y/o serológicamente una hepatitis autoinmune (Efe, 2012).

En la mayoría de los pacientes con criterios clínicos y bioquímicos compatibles con hepatitis autoinmune es frecuente que se encuentre histología hepática típica en el 95% de los casos (hepatitis de interfase e infiltración de células plasmáticas) (Björnsson, Talwalkar, Treeprasertsuk, Neuhauser y Lindor, 2011).

En pacientes no tratados, la actividad necroinflamatoria tiende a ser extensa, y es común encontrar puentes confluentes de necrosis, hepatitis de interfase marcada y hepatocitos formando rosetas. Puede haber multinucleación de hepatocitos, aunque estos también pueden observarse en otros tipos de hepatitis. Los hepatocitos multinucleados suelen ser más frecuentes en la hepatitis autoinmune que se presenta en la infancia. El infiltrado inflamatorio está compuesto predominantemente por linfocitos, pero las células plasmáticas constituyen también un componente importante de este infiltrado, incluso estas últimas pueden llegar a formar agregados. Por estudios de inmunohistoquímica, las células plasmáticas muestran típicamente expresión de IgG. También pueden observarse agregados y folículos linfoides, aunque en menor número que en la hepatitis C.

Por otra parte, es importante considerar aspectos terapéuticos a la hora de evaluar el material histológico, por ejemplo, el tratamiento con inmunosupresores reducen la extensión de la necrosis e inflamación así como del grado de fibrosis.

En relación con las formas clínicas de presentación de la HAI, la HAI aguda o la exacerbación aguda de la forma crónica, presentan: hepatitis de interfase o lobulillar con

infiltrado linfoplasmocitario, formación de rosetas, necrosis centrolobulillar con infiltrado plasmático y hepatitis de células gigantes (Rosai, 2011).

En México existen dos estudios retrospectivos que reportan cada uno la evolución de 20 casos con hepatitis autoinmune. En ambos se describen los hallazgos histológicos encontrados.

En el estudio de Sotelo y López (2002) se reporta la evolución de 20 niños (once varones y nueve mujeres), con edades desde 2 meses hasta 11 años, con hepatitis crónica activa autoinmune, tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Los signos y síntomas predominantes referidos fueron: hiporexia, fatiga, hepatomegalia e ictericia. Respecto a los estudios de laboratorio, 12 mostraban bilirrubina directa elevada entre 2-15 mg/dL, todos tuvieron elevación de alanino-amino-transferasa y aspartato aminotransferasa. En 16 se encontraron las gammaglobulinas elevadas. A 16 se les practicaron anticuerpos y solamente uno mostró positividad a anticuerpos antimitocondriales y otro para anticuerpos antinucleares.

A todos los pacientes se les practicó biopsia percutánea hepática con aguja de Vin-Silverman. El patrón histológico fue de ruptura de la placa limitante con focos de necrosis, proliferación colangiolar y puentes de fibrosis, cuatro mostraban además cambios precirróticos.

En relación a la evolución, tres se encontraron en remisión por cuatro años después de dos años de tratamiento, tres llevaban entre 6-7 años en remisión, dos estaban en control por menos de un año, uno entre dos y cuatro años, cuatro entre cinco a nueve años y dos entre cinco y diez años. De cinco se desconoce su condición actual. Tres fallecieron de cirrosis e insuficiencia hepática.

Otro estudio, reciente, realizado por Nares-Cisneros y Jaramillo-Rodríguez (2014), reporta la evolución de 20 niños (15 mujeres y 5 hombres) con diagnóstico de HAI. Quince (75%) presentaron HAI-1 y cinco HAI-2. La edad promedio en años fue de 10.07 ± 6.53 en los pacientes con HAI-1 y de 6.75 ± 3.77 en los pacientes con HAI-2. El modo de presentación fue –principalmente–, hepatitis aguda en ambos grupos, aunque con frecuencia levemente mayor en el grupo HAI-1. En el grupo de los pacientes con HAI-2 se observó con mayor frecuencia la presencia de otras enfermedades inmunológicas, tales como tiroiditis y enfermedad inflamatoria intestinal tipo colitis ulcerosa.

En todos los casos se realizó biopsia hepática y se observó hepatitis de interfase con células plasmáticas. La formación de rosetas y la cirrosis fueron observadas con mayor frecuencia en el grupo de HAI-1. No se observaron cambios en los conductos biliares en ninguno de los casos (ver Tabla 5).

Hallazgos histopatológicos	HAI tipo 1 (n = 15)	HAI tipo 2 (n = 5)
Hepatitis de interfase (%)	100	100
Células plasmáticas (%)	100	100
Rosetas (%)	46.6	40
Cambios biliares (%)	0	0
Cirrosis (%)	60	40

Tabla 5. Hallazgos histopatológicos en la presentación de HAI tipo 1 y HAI tipo 2.

Los pacientes del grupo HAI-2 respondieron más rápidamente al tratamiento; sin embargo, la tasa de recaídas fue mayor. Los pacientes del grupo HAI-1 presentaron mayor tasa de remisión y durante más tiempo que los pacientes con HAI-2.

El tratamiento inicial establecido fue prednisona. La duración de este tratamiento fue en promedio de ocho semanas hasta lograr una reducción de los niveles séricos de AST y ALT en, por lo menos, un 80% de su valor inicial. Posteriormente se inició reducción progresiva de los esteroides hasta lograr la normalización de las aminotransferasas. Logrado el objetivo, se estableció dosis de mantenimiento.

2. Planteamiento del problema

La hepatitis autoinmune se caracteriza, desde el punto de vista histológico, por una hepatitis de interfase e infiltración portal de células plasmáticas. En México, existen dos series de casos que reportan, cada una, la evolución de 20 casos de hepatitis autoinmune en niños y una de éstas no menciona dentro de los hallazgos histológicos el infiltrado portal característico por células plasmáticas, por lo tanto, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿cuáles son las características histológicas de la hepatitis autoinmune en la población mexicana adulta del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

3. Justificación

El espectro clínico de la hepatitis autoinmune es amplio y puede variar desde una presentación asintomática a un enfermedad aguda grave, por lo que el diagnóstico de la HAI se basa en alteraciones histológicas, hallazgos clínicos y de laboratorio (elevación de AST o ALT en suero), particularmente niveles anormales de globulinas séricas (IgG) y la presencia de uno o más autoanticuerpos específicos (anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti músculo liso (SMA), anticuerpos microsomales hígado-riñón tipo 1 (anti-LKM1) o anti-citosol hepático tipo 1 (anti-LC1)). Por lo anterior, la biopsia hepática está indicada como elemento complementario para el diagnóstico y el seguimiento del tratamiento en pacientes con hepatitis autoinmune, siempre y cuando sus condiciones clínicas lo permitan, no sólo para la confirmación histológica sino también para identificar la presencia de otras enfermedades hepáticas que pueden simular bioquímica y/o serológicamente una hepatitis autoinmune. Sin embargo, a pesar de los hallazgos histológicos que se describen en la literatura como característicos de la hepatitis autoinmune, a saber, infiltrado portal por células plasmáticas, en las biopsias hepáticas examinadas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, de pacientes adultos con sospecha de hepatitis autoinmune, no se suelen observar dicho infiltrado. Lo anterior, y la ausencia de estudios en población mexicana adulta que exploren el espectro clínico y morfológico de la hepatitis autoinmune, justifica la realización de este estudio.

4. Hipótesis

Hipótesis de nulidad (H0)

La biopsia hepática de pacientes mexicanos adultos con sospecha de hepatitis autoinmune presenta característicamente infiltrado portal por células plasmáticas.

Hipótesis alterna

La biopsia hepática de pacientes mexicanos adultos con sospecha de hepatitis autoinmune no presenta característicamente infiltrado portal por células plasmáticas.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Describir el espectro morfológico de las biopsias hepáticas con aguja tipo *Tru-cut* de pacientes adultos mexicanos con hepatitis autoinmune del INCMNSZ.

5.2 Objetivos específicos

- a) Describir la frecuencia de biopsias hepáticas con aguja tipo *Tru-cut* realizadas en el INCMNSZ durante el periodo comprendido entre enero 2006 a diciembre 2015.
- b) Describir la frecuencia del diagnóstico de hepatitis autoinmune realizado por biopsia con aguja tipo *Tru-cut* en el INCMNSZ durante el periodo comprendido entre enero de 2006 a diciembre de 2015.
- c) Describir la morfología de las biopsias hepáticas con aguja tipo *Tru-cut* con diagnóstico de hepatitis autoinmune.
- d) Describir los hallazgos clínicos más relevantes correspondientes a los signos y síntomas de los pacientes con hepatitis autoinmune a los cuales se les realizó la biopsia hepática con aguja tipo *Tru-cut*.

6. Material y métodos

6.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo.

6.2 Ubicación espacio-temporal

El material histopatológico será revisado en el Departamento de Patología y Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo agosto de 2015 a mayo de 2016.

6.3 Población

6.3.1 Población de estudio

Pacientes adultos (con la mayoría de edad cumplida), mexicanos, que cuenten con expediente en el INCMNSZ, con sospecha de hepatitis autoinmune a quienes se les haya practicado biopsia hepática con aguja tipo *Tru-cut* en el periodo comprendido entre enero de 2006 a diciembre de 2015.

6.3.2 Muestra

Se evaluarán todas las biopsias hepáticas tipo *Tru-cut* del Departamento de Patología y Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” del periodo comprendido entre enero de 2006 a diciembre de 2015.

El cálculo de la muestra no fue necesario, pues se trata de una muestra a conveniencia. Las biopsias se incluirán en un muestreo no probabilístico de una serie de casos consecutivos con el fin de analizar la mayor cantidad de casos disponible.

6.3.3 Criterios de inclusión, de exclusión y de eliminación

De inclusión:

- Biopsias hepáticas de tipo *Tru-cut*, tomadas durante el periodo comprendido entre enero de 2006 y diciembre 2015.

- Biopsia hepática de tipo *Tru-cut* tomada en el Instituto o en caso de haber sido tomada fuera del Instituto, que haya sido procesada y examinada en el Departamento de Anatomía Patológica del Instituto.
- Biopsia hepática de tipo *Tru-cut* con información clínica y paraclínica –al menos suficiente para realizar una adecuada correlación clínico-patológica.

De exclusión:

- Biopsias hepáticas de tipo *Tru-cut* previas al año 2006.
- Biopsias hepáticas de tipo *Tru-cut* que hayan sido catalogadas como material para revisión.
- Biopsias hepáticas en cuña, transyugulares o tomadas con aguda delgada.

De eliminación:

- Biopsias hepáticas tipo *Tru-cut* que la base de datos proporcionada por el Departamento de Estadística y Archivo del Instituto nos haya proporcionado y no se encuentren en el sistema informático del Departamento de Patología (SIPAM) o bien que a pesar de que SIPAM la arroje, éste material no se encuentre disponible en el archivo de laminillas del Departamento de Patología.
- Que el material recuperado se encuentre en malas condiciones (por ejemplo, roto).

6.4 Definición y clasificación funcional de las variables

- Variable dependiente: biopsia hepática con diagnóstico de hepatitis autoinmune
- Variable independiente: espectro morfológico de la biopsia hepática

6.4.1 Definición conceptual y operacional de las variables

Biopsia hepática con diagnóstico de hepatitis autoinmune: biopsia hepática que muestre hepatitis de interfase e infiltración portal de células plasmáticas, o que, en correlación con los hallazgos serológicos, la biopsia sea compatible con el diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Espectro morfológico de la biopsia hepática: hallazgos morfológicos a la evaluación histopatológica, particularmente (hepatitis de interfase, daño lobulillar, inflamación portal, fibrosis y densidad de células plasmáticas determinado por CD38).

6.5 Método de recolección de datos

Se elaborará una base de datos para registrar y luego clasificar la información obtenida. Se recolectarán registro, nombre, edad, género, diagnóstico clínico, pruebas de función hepática, indicación de biopsia hepática, método empleado para toma de biopsia y diagnóstico histopatológico. Para cada caso, se obtendrá además información clínica relevante y pertinente, dependiendo del caso, por ejemplo, estudios de imagen o serológicos específicos.

6.6 Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva para las variables dimensionales (cuantitativas), las cuales se expresarán en media y desviación estándar. Las variables no dimensionales (cualitativas) se describirán como frecuencias y porcentajes. Para el análisis inferencial se realizará la prueba de t de Student. Se utilizará el programa Stata versión 11.

7. Recursos financieros

Sin financiamiento.

8. Bioética

Cabe mencionar que por tratarse de un estudio retrospectivo, observacional, donde no se realizará ninguna maniobra adicional a la revisión del material histopatológico, no se modificará el tratamiento, ni el pronóstico de las enfermedades previamente diagnosticadas, no se requiere del consentimiento informado de los pacientes.

9. Resultados

De enero de 2006 a diciembre de 2015 se realizaron, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, 1583 biopsias hepáticas con aguja tipo *Tru-cut*. De éstas, 143 cuentan con diagnósticos de etiología autoinmune (ver Tabla 1), siendo la hepatitis autoinmune el diagnóstico más frecuente en este grupo de enfermedades.

Diagnóstico	Frecuencia
Hepatitis autoinmune	78
Cirrosis biliar primaria	32
Síndrome de sobreposición	30
Colangitis autoinmune	2
Colangitis esclerosante primaria	1

Tabla 1. Frecuencia de los diagnósticos de etiología autoinmune.

En relación a los 78 casos con diagnóstico de hepatitis autoinmune, en el estudio sólo se incluyeron 33 casos, pues el resto carecía de expediente o de la información clínica y/o paraclínica pertinente para realizar una adecuada correlación clínica, en otros casos no se logró localizar el material, por otra parte, en algunos casos se había emitido el diagnóstico de hepatitis autoinmune, sin embargo, con el tiempo, estos se comportaron como síndrome de sobreposición y finalmente fueron excluidos del estudio.

En el estudio se incluyeron 31 mujeres y dos hombres. Los 33 casos fueron divididos en dos grupos, con base en si estaban o no recibiendo tratamiento médico que pudiera tener repercusiones a nivel morfológico, por ejemplo, altas dosis de esteroides. En el Grupo 1 se incluyó a aquellos pacientes que estuvieran recibiendo algún tratamiento médico, en el Grupo 2 se incluyó a aquellos pacientes que no estuvieran recibiendo tratamiento médico alguno. La información respecto al género y edad por grupo se puede observar resumida en la Tabla 2.

	Grupo 1 (n=16)	Grupo 2 (n=17)
Género		
Hombres	1 (6.3%)	1 (5.9%)
Mujeres	15 (93.7%)	16 (94.1%)
Edad	36.2 (20-59)	41.4 (17-57)

Tabla 2. Género y edad de los pacientes incluidos en el estudio.

En muchos de los casos (12 de 16) del Grupo 1, el tratamiento médico consistía en prednisona debido a padecimientos de etiología autoinmune tales como lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, tiroiditis autoinmune, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren y síndrome antifosfolípido (ver Tabla 3).

Diagnóstico	Frecuencia
Enfermedad del tejido conectivo	4
Lupus eritematoso generalizado	2
Artritis reumatoide	2
Tiroiditis de Hashimoto	1
Enfermedad de Graves	1
Síndrome de Sjögren	1
Síndrome antifosfolípido	1

Tabla 3. Frecuencia de diagnósticos de etiología autoinmune en el Grupo 1.

Cuatro pacientes del Grupo 2 ($n=17$) desarrollaron enfermedades autoinmunes, posterior al diagnóstico de hepatitis autoinmune (ver Tabla 4).

Diagnóstico	Frecuencia
Artritis reumatoide	3
Síndrome de Sjögren	1

Tabla 4. Enfermedades autoinmunes asociadas al diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Respecto a la presentación clínica de los casos, previa a la toma de biopsia, se detallan a continuación, por grupo, los signos y síntomas (ver Tabla 5 y Tabla 6).

Signos y síntomas	n (%)
Ictericia	8 (61.5)
Adinamia	7 (53.8)
Astenia	7 (53.8)
Coluria	6 (46.1)
Dolor en hipocondrio derecho	5 (38.4)
Pérdida de peso	5 (38.4)
Acolia	4 (30.7)
Náuseas	4 (30.7)
Vómito	4 (30.7)
Dolor articular	3 (23)
Fiebre	2 (15.3)
Fenómeno de Raynaud	1 (7.6)

Tabla 5. Signos y síntomas, del Grupo 1 ($n=13^*$), previos a la toma de la biopsia hepática. *Tres pacientes no contaban con signos y síntomas, sólo con pruebas de función hepática alteradas.

Signos y síntomas	n (%)
Adinamia	10 (58.8)
Astenia	10 (58.8)
Ictericia	8 (47.0)
Coluria	6 (35.2)
Acolia	4 (23.5)
Náuseas	4 (23.5)
Vómito	3 (17.6)
Diarrea	2 (11.7)
Dolor en hipocondrio derecho	2 (11.7)
Pérdida de peso	2 (11.7)
Prurito	2 (11.7)
Dolor abdominal	1 (5.8)
Dolor articular	1 (5.8)
Fiebre	1 (5.8)

Tabla 6. Signos y síntomas, del Grupo 2 ($n=17$), previos a la toma de la biopsia hepática. Tres pacientes se encontraban asintomáticos y en uno no se especificaban sus signos y/o síntomas.

En tres casos correspondientes al Grupo 1 no se contó con información sobre la presentación clínica. Lo anterior implica que pudo haberse tratado de pacientes asintomáticos y que la biopsia hepática se haya realizado con base únicamente en la alteración de las pruebas de función hepática o que sus signos y/o síntomas no se hayan registrado en las notas médicas (haya tenido o no alteración de las pruebas de función hepática).

Los signos y síntomas más frecuentes en ambos grupos fueron adinamia, astenia e ictericia, en distinto orden de frecuencia para cada grupo (ver Tabla 5 y Tabla 6).

El Grupo 2 presentó más signos y/o síntomas, tres más en relación con el Grupo 1, a saber: diarrea, prurito y dolor abdominal.

Otro parámetro evaluado fue el de las pruebas de función hepática (PFH). En la Tabla 7 se resumen y comparan (Grupo 1 vs Grupo 2), las PFH basales (previas a la toma de la biopsia) y las correspondientes al primer control.

	PFH basales		PFH de control	
	n=13	n=15	n=13	n=17
BT	3.70 ± 0.95 vs 5.94 ± 1.93		0.839 ± 0.15 vs 1.53 ± 0.31	
BD	n=12	n=14	n=12	n=16
	1.99 ± 0.69 vs 4.40 ± 1.78		0.26 ± 0.09 vs 0.62 ± 0.20	
BI	n=9	n=15	n=10	n=15
	1.83 ± 0.46 vs 13.73 ± 11.82		0.59 ± 0.11 vs 0.90 ± 0.14	
ALT	n=14	n=16	n=13	n=17
	419 ± 110.52 vs 399.24 ± 81.44		83.62 ± 21.24 vs 109.76 vs 16.80	
AST	n=14	n=16	n=13	n=17
	505.21 ± 159.98 vs 686.81 ± 170.05		62.54 ± 11.99 vs 102.76 ± 17.32	
FA	n=9	n=12	n=10	n=12
	132.78 ± 13.301 vs 175 ± 31.92		101.60 ± 8.37 vs 182.06 ± 43.75	

Tabla 7. Resumen y comparación de las pruebas de función hepática por grupo (Grupo 1 vs Grupo 2), antes (basal) y después (control) de la toma de biopsia. Parámetros expresados en media y DE. BT=Bilirrubina total, BD=Bilirrubina directa, BI=Bilirrubina indirecta, ALT=Alanino aminotransferasa, AST=Aspartato aminotransferasa, FA=Fosfatasa alcalina.

Respecto a las PFH basales, casi todos los parámetros se encontraban más bajos en el Grupo 1 en comparación con los del Grupo 2, excepto para ALT (419 ± 110.52 vs 399.24 ± 81.44). De igual forma, casi todos los parámetros de las PFH de control se encontraban más bajos en el Grupo 1 en comparación con los del Grupo 2, excepto para BD (0.26 ± 0.09 vs 0.62 ± 0.20).

Finalmente, se evaluó en todas las biopsias hepáticas si existía o no hepatitis de interfase, daño al lobulillo, inflamación portal y fibrosis, así como el grado de cada uno de estos en caso de estar presente. Las características histológicas de las biopsias correspondientes al Grupo 1 y Grupo 2 se resumen en la siguiente tabla (Tabla 8).

	Ausente	Leve	Moderado	Intenso(a)
Hepatitis de interfase	0 vs 0	11 (68.7) vs 9 (52.9)	5 (31.3) vs 4 (23.5)	0 vs 4 (23.5)
Daño al lobulillo	7 (43.7) vs 5 (29.4)	6 (37.5) vs 5 (29.4)	3 (18.7) vs 3 (17.6)	0 vs 4 (23.5)
Inflamación portal	6 (37.5) vs 2 (11.7)	5 (31.2) vs 10 (58.8)	5 (31.2) vs 4 (23.5)	0 vs 1 (5.8)
Fibrosis	2 (12.5) vs 1 (5.8)	5 (31.2) vs 7 (41.1)	7 (43.7) vs 7 (41.1)	2 (12.5) vs 2 (11.7)

Tabla 8. Características histológicas del Grupo 1 (n=16) vs las del Grupo 2 (n=17). Datos reportados en frecuencias y porcentajes ().

Llama la atención que cuatro casos del Grupo 2, el 23.5% del grupo, presentaron hepatitis de interfase intensa, mientras que ningún caso del Grupo 1 lo presentó con tal intensidad (ver Figura 1). Lo mismo se observó cuando se evaluó el daño al lobulillo (ver Figura 2).

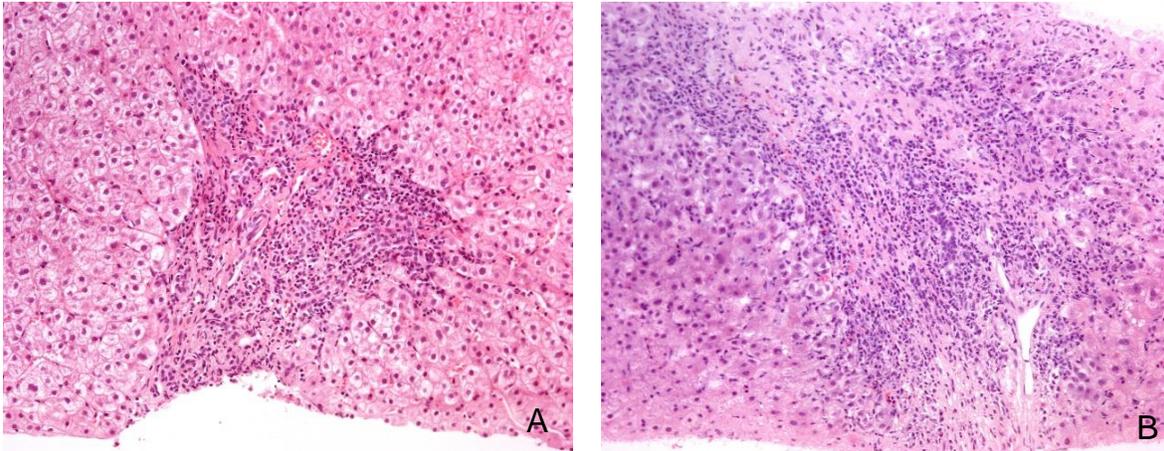


Figura 1. Biopsias de hígado por *Tru-cut*. Cortes teñidos en hematoxilina y eosina. A. Caso representativo del Grupo 1 en la cual se observa hepatitis de interfase leve. B. Caso representativo del Grupo 2 en la cual se observa hepatitis de interfase intensa.

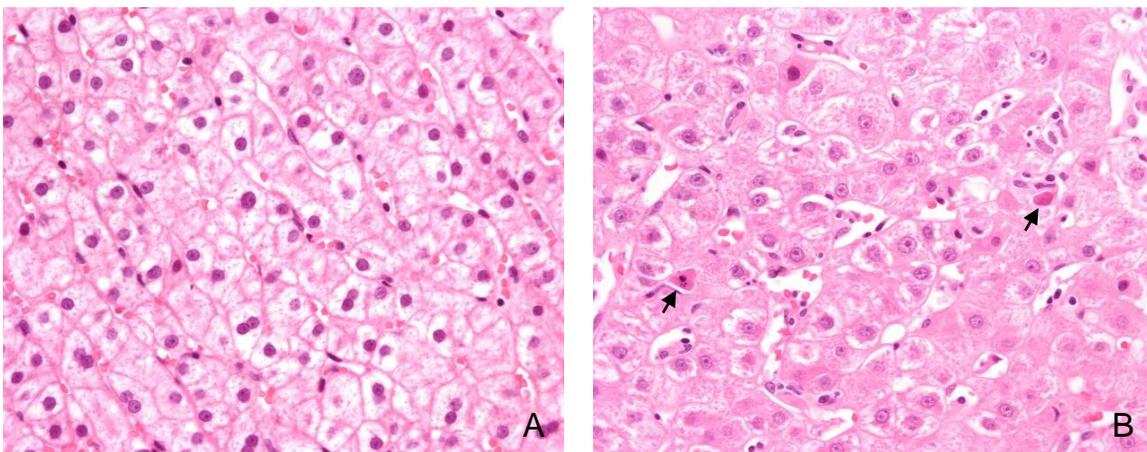


Figura 2. Biopsias de hígado por *Tru-cut*. Cortes teñidos en hematoxilina y eosina. A. Caso representativo del Grupo 1 en la cual no se identifica daño al lobulillo. B. Caso representativo del Grupo 2 en la cual se observan hepatocitos apoptóticos (flechas), lo que traduce daño intenso al lobulillo.

Con respecto a la inflamación portal evaluada, fue más frecuente (6 de 16 casos) que se encontrara ausente en el Grupo 1, mientras que fue más frecuente (10 de 17) que se encontrara en un grado leve en el Grupo 2 (ver Figura 3).

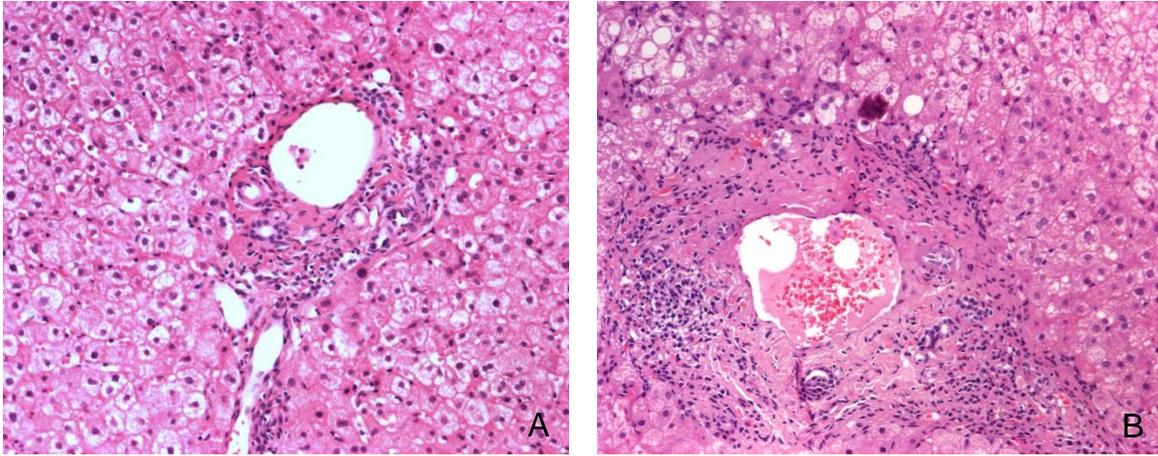


Figura 3. Biopsias de hígado por Tru-cut. Cortes teñidos en hematoxilina y eosina. A. Caso representativo del Grupo 1 en el cual no se identifica inflamación portal. B. Caso representativo del Grupo 2 en el cual se observa inflamación leve en el espacio porta.

La fibrosis se encontró con la misma frecuencia en ambos grupos, con 7 casos en cada grupo, y fue más frecuente que se encontrara como moderada (estadio 3 del Sistema de Puntuación de Laennec para el estadiaje de fibrosis en biopsias hepáticas) (ver Figura 4). Finalmente, 12.5% ($n=2$) de los casos del Grupo 1 y 11.7% ($n=1$) de los casos del Grupo 2, presentaban cirrosis a la evaluación histopatológica.

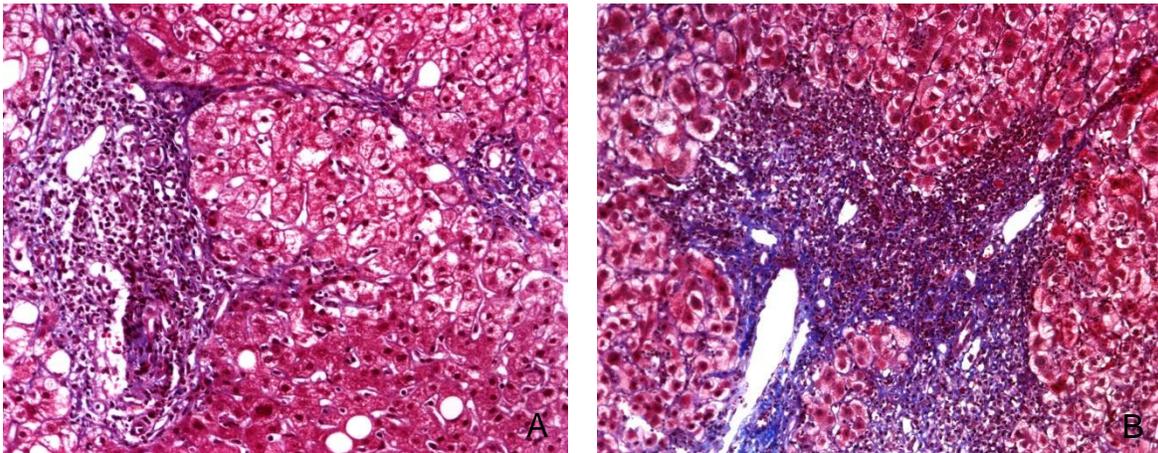


Figura 4. Casos representativos del Grupo 1 (A) y del Grupo 2 (B) en la cual se observó fibrosis moderada (estadio 3 del Sistema de Puntuación de Laennec para el estadiaje de fibrosis en biopsias hepáticas). Obsérvese la fibrosis en puente porto-portal (A) y la fibrosis portal marcada con fibrosis interlaminar (B).

Adicionalmente, de forma dirigida, se evaluó cualitativamente la densidad de células plasmáticas en el espacio porta (ver Tabla 9).

Menor del 5%	5-50%	Mayor del 50%
11 (68.7 %) vs 10 (58.8 %)	2 (12.5 %) vs 4 (23.5 %)	3 (18.7%) vs 3 (17.3)

Tabla 9. Densidad –cualitativa- de células plasmáticas en el espacio porta. Grupo 1 ($n=16$) vs grupo 2 ($n=17$). Datos reportados como frecuencias y porcentajes.

En ambos grupos, se observó que en la mayoría de los casos, 11 del Grupo 1 y 10 del Grupo 2, la densidad de células plasmáticas en el espacio porta fue menor al 5% (ver Figura 5).

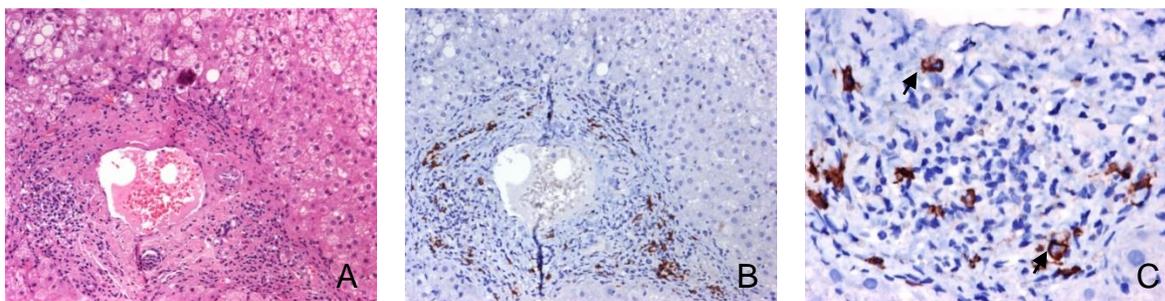


Figura 5. A. Inflamación portal leve. B. CD38. C. Obsérvese en la fotomicrografía a gran aumento, la escasa cantidad de células plasmáticas (flechas).

La cantidad de células plasmáticas no se encontraba relacionada al grado de inflamación, pues se encontraron pocas, tanto en los casos que presentaron inflamación portal leve (ver Figura 5), como en los casos donde hubo inflamación portal moderada a marcada (ver Figura 6).

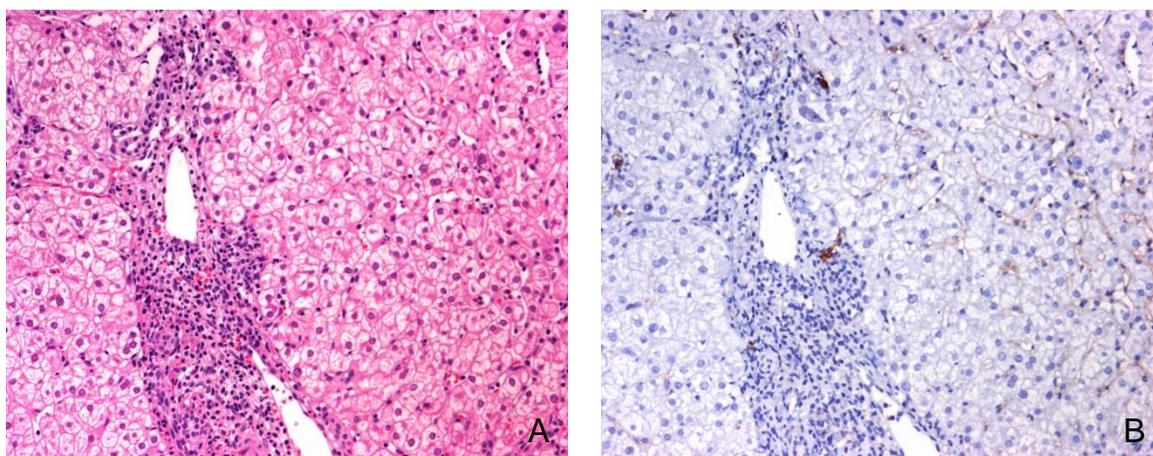


Figura 6. A. Espacio porta que muestra infiltrado portal moderado a marcado. B. CD38. Obsérvese la escases de células plasmáticas.

10. Discusión

Existen pocos estudios que proporcionen datos epidemiológicos sobre HAI, y no existe ninguno en México. Por lo anterior, la incidencia exacta y su prevalencia son desconocidas. Un estudio epidemiológico reciente, reporta una incidencia de 2/100 000 y un punto máximo de prevalencia de 24.5/100 000 por año (Ngu, Bechly, Chapman, Burt, Barclay, Gearry, et al., 2010).

La HAI puede presentarse en niños y adultos de todas las edades y razas, aunque ocurre predominantemente en personas jóvenes. Las mujeres suelen verse afectadas con mayor frecuencia en relación a los hombres, a razón de 3.6:1 (Luxon, 2008; Manns, Czaja, Gorham, Krawitt, Mieli-Vergani, Vergni, et al., 2010). En el presente estudio la razón fue de 15.1:1, si bien, dicha razón no concuerda con la reportada en la literatura, si concuerda en términos de prevalencia, pues es el género femenino el que con mayor frecuencia se encontró afectado (93.3%).

Por otro lado, la razón puede no concordar con la literatura debido a que el Instituto es un centro de referencia de tercer nivel.

La Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune menciona que la enfermedad ocurre predominantemente en personas jóvenes y especifica como rango de edad entre 20 y 30 años. En el estudio, la media aritmética respecto a la edad de los pacientes fue de 36.2 años y 41.4 años para el Grupo 1 y Grupo 2 respectivamente. Se puede observar que para ambos casos, la media de edad – prácticamente- corresponde a la cuarta década de la vida y no a la tercera como se especifica en la Guía de Práctica Clínica.

En cuanto a las enfermedades asociadas a la HAI, es la tiroiditis la que se reporta con mayor frecuencia (10-23%) (Manns, Czaja, Gorham, Krawitt, Mieli-Vergani, Vergani, et al., 2010; Zachou, Gatselis, Papadamou, Rigopoulou y Dalekos, 2011; Liberal, Grant, Mieli-Vergani y Vergani, 2013), sin embargo en este estudio fueron la enfermedad del tejido conectivo (4/16) en el Grupo 1 y la artritis reumatoide (3/17) en el Grupo 2.

Respecto a la clínica, es decir, a los signos y síntomas, Sotelo y López (2002) informan en su serie que los predominantes fueron, hiporexia, fatiga, hepatomegalia e ictericia, mientras que Feld, Dinh, Arenovich, Marcus, Wanless, Heathcote (2005), Czaja (

2007), Jothimani, Cramp, Mitchell y Cross (2011) mencionan fatiga, letargo, pérdida del apetito, náusea, dolor abdominal, prurito y artralgias.

En este estudio, fue la ictericia, adinamia y astenia los signos/síntomas más prevalentes en el Grupo 1, en ese orden de frecuencia, mientras que en el Grupo 2 fueron adinamia, astenia e ictericia, en ese orden de frecuencia. Lo anterior refleja lo insidioso e inespecífico del cuadro clínico (Feld, Dinh, Arenovich, Marcus, Wanless, Heathcote, 2005; Czaja, 2007; Jothimani, Cramp, Mitchell y Cross, 2011).

De acuerdo a los valores de referencia de las pruebas de función hepática del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (BT 0.30-1.00 mg/dL, BD 0.03-0.18 mg/dL, BI 0.27-0.82 mg/dL, ALT 7-52 U/L, AST 13-39 U/L, FA 34-104 U/L), las pruebas de función hepática basales de ambos grupos se encontraron alteradas. Lo anterior era esperable, de hecho en algunos casos este fue el único criterio para realizar la biopsia hepática.

En relación a las pruebas de función hepática de control, los valores de BT del Grupo 1 se encontraban en rango, mientras que los del Grupo 2 no. Los valores de BD no se encontraron en rango en ninguno de los grupos. Los valores de BI del Grupo 1 se encontraban en rango, mientras que los del Grupo 2 no (se encontraban ligeramente elevados). Los valores de ALT, AST y FA se encontraban fuera de rango en ambos grupos, sin embargo estos se encontraban más elevados en el Grupo 2, 31.26%, 64.31% y 79.19% más respectivamente en contraste con los valores del Grupo 1.

Finalmente, en relación a los hallazgos histopatológicos, la hepatitis de interfase fue leve en la mayor parte de los casos, tanto del Grupo 1 como los del Grupo 2, por lo que el tratamiento con esteroides que se encontraban recibiendo los pacientes del Grupo 1 debido a padecimientos inmunológicos de base, no impactó en este parámetro histológico evaluado.

Por otra parte, la intensidad marcada en relación a la hepatitis de interfase que presentaron algunos casos del Grupo 2 puede explicarse debido a la ausencia de tratamiento inmunosupresor con esteroides. Lo anterior aplicaría también para el daño intenso que se encontró en el lobulillo en los casos del Grupo 2.

En contraste a los casos con hepatitis de interfase marcada, la mayor parte de los casos mostró hepatitis de interfase leve, si bien, la hepatitis de interfase constituye uno de

los criterios para el diagnóstico de hepatitis autoinmune, en la literatura no se describe su intensidad al momento de presentación, no obstante sería esperable que fuese leve, por estar la enfermedad en un estadio inicial y por lo tanto sería esperable, así mismo, que la mayor parte de los casos no mostraran daño al lobulillo.

La inflamación portal, en general, va de ausente a leve, estando ausente si se encuentra el paciente en terapia con esteroides.

Cabe mencionar el estadio moderado de fibrosis que la mayoría de los casos presentaban al momento del diagnóstico, independientemente de si se encontraban o no recibiendo tratamiento inmunosupresor. Si la fibrosis periportal y porto-portal, de acuerdo a Rosai (2011), es resultado de la hepatitis de interfase, esta última tuvo que haber sido de largo de tiempo de evolución y/o constante para que correlacione con la el grado de fibrosis encontrado en los casos estudiados.

Por otra parte el daño a la placa limitante esta dado en parte y por definición por la hepatitis de interfase, constituida esta última por el infiltrado portal, que característicamente esta compuesto por linfocitos y células plasmáticas. Podríamos decir con seguridad, que en los casos estudiados, las células plasmáticas no contribuyen en el proceso fisiopatológico de la fibrosis, puesto que en más de la mitad de los casos, el infiltrado no contiene más de 5% de células plasmáticas.

En relación al último punto, Nares-Cisneros y Jaramillo-Rodríguez (2014), mencionan que sus casos estudiados mostraban hepatitis de interfase con células plasmáticas pero no especifican cantidad –ni cuantitativamente ni cualitativamente-, mientras que Sotelo y López (2002) describen el infiltrado inflamatorio compuesto únicamente por linfocitos.

Por último se debe considerar, entre las limitaciones de este estudio, como en el de los otros citados con población mexicana, las muestras constituidas por pocos pacientes. A pesar de lo anterior, se debe considerar la baja prevalencia de la enfermedad en estudio y la escasez de literatura en relación al espectro morfológico, particularmente en adultos y específicamente en adultos mexicanos.

11. Conclusiones

En México se desconoce la incidencia y prevalencia de la hepatitis autoinmune. Son necesarios más estudios de corte epidemiológico para determinar ambas.

La edad al diagnóstico en la población adulta mexicana oscila en la cuarta década de la vida.

Las enfermedades asociadas más frecuentes en la población adulta mexicana estudiada fue la enfermedad del tejido conectivo y la artritis reumatoide.

El cuadro clínico de la hepatitis autoinmune es inespecífico, sin embargo en este estudio los signos/síntomas más frecuentes fueron: ictericia, adinamia y astenia.

Los pacientes sin tratamiento previo presentan alteración de las pruebas de función hepática más marcada en relación a aquellos con tratamiento.

El espectro morfológico de la biopsia hepática de pacientes con hepatitis autoinmune –al momento del diagnóstico-, de forma independiente a tratamiento inmunosupresor es: (a) hepatitis de interfase leve, aunque puede llegar a ser intensa, (b) daño al lobulillo ausente o leve, aunque puede llegar a ser intenso, (c) infiltrado portal ausente o leve, aunque rara vez puede ser intenso, (d) infiltrado portal con escasas células plasmáticas (<5%), aunque rara vez pueden presentar más del 5%, (e) fibrosis moderada a leve, aunque puede estar ausente o incluso presentarse como cirrosis y (f) necrosis de forma infrecuente.

El espectro morfológico en conjunto con los hallazgos de laboratorio y la clínica constituyen la base del diagnóstico de la hepatitis autoinmune, y permite además excluir otras entidades.

Hasta el momento este es el único estudio en población mexicana adulta, por lo que conviene considerar esta información a la hora de interpretar una biopsia hepática de un paciente con sospecha de hepatitis autoinmune.

Referencias

1. Beuers, U. (2005). Hepatic overlap síndromes. *Journal of Hepatology*, 42, 93-99.
2. Björnsson, E., Talwalkar, J., Treeprasertsuk, S., Neuhauser, M. y Lindor, K. (2011). Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clinical Gastroenterology Hepatology*, 9, 57-63.
3. Czaja, AJ. (2007). Autoimmune hepatitis. Part B: diagnosis. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 1, 129-143.
4. Czaja, AJ. y Manns, MP. (2010). Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*, 139, 58-72.
5. Efe, C., Ozaslan, E., Purnak, T., Ozseker, B., Kav, T., Bayraktar, Y. (2012). Liver biopsy is a superior diagnostic method in some patients showing the typical laboratory features of autoimmune hepatitis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 36, 185-188.
6. Feld, JJ., Dinh, H., Arenovich, T., Marcus, VA., Wanless, IR., Heathcote, EJ. (2005). Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrosis on natural history and outcome. *Hepatology*, 42, 53-62.
7. Gleeson, D. y Heneghan, M. (2011). British Society of Gastroenterology guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*, 1-19.
8. Guerrero-Hernández, I., Montaña-Loza, A., Gallegos-Orozco, JF., Weimersheimer-Sandoval, M. (2007). Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: dependent or independent association? *Revista de Gastroenterología de México*, 72, 240-243.
9. Guía de Práctica Clínica. (s.f.). *Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune*. Consultado el 10 de febrero de 2016 de: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-701-HEPATITIS_AUTOINMUNE/IMSS-701-13-GRR-HepatitisAutoinmune.pdf
10. Hennes, EM., Zeniya, M., Czaja, AJ., Parés, A., Dalekos, GN., Krawitt, EL., et al. (2008). Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 48, 169-176.
11. Invernizzi, P. y Mackay, IR. (2008). Autoimmune liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 14, 3290-3291.

12. Jothimani, D., Cramp, ME., Mitchell, JD. y Cross, TJ. (2011). Treatment of autoimmune hepatitis: a review of current and evolving therapies. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26, 619-627.
13. Krawitt, EL. (2006). Autoimmune hepatitis. *New England Journal of Medicine*, 354, 54-66.
14. Liberal, R., Grant, C., Mieli-Vergani, G. & Vergani, D. (2013). Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 41, 126-139.
15. Luxon, B.A. (2008). Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology Clinics of North America*, 37, 461-478.
16. Manns, M., Czaja, A., Gorham, J., Krawitt, E., Mieli-Vergani, G., Vergani, D., et al. (2010). AASLD Practice Guidelines Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 51(6), 3-31.
17. Miyake, Y. y Yamamoto, K. (2008). Current status of autoimmune hepatitis in Japan. *Acta Médica Okayama*, 62, 217-226.
18. Nares-Cisneros, J. & Jaramillo-Rodríguez, Y. (2014). Hepatitis autoinmune en niños: evolución de 20 casos del norte de México. *Revista de Gastroenterología de México*; 79(4):238-243.
19. Ngu, JH., Bechly, K., Chapman, BA., Burt, MJ., Barclay, ML., Gearry, RB., Stedman, CA. (2010) Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol*, 25, 1681-1686.
20. Ridaura-Sanz, C. (2008). La biopsia hepática. *Acta Pediátrica de México*, 29, 216-226.
21. Rosai J. (2011). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* 10th Ed. Estados Unidos de América: Elsevier.
22. Sotelo, N. & López, G. (2002). Hepatitis crónica activa autoinmune en niños. Experiencia en 20 casos. *Revista Mexicana de Pediatría*; 69(4):133-138.
23. Teufel, A., Galle, PR. y Kanzler, S. (2009). Update on autoimmune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 15, 1035-1041.
24. Wiegand, C., Schramm, C. y Lohse AW. (2009). Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: past, present, and future. *Seminars in Liver Disease*, 29, 254-261.

25. Zachou, K., Muratori, P., Koukoulis, K., Granito, A., Gatselis, N., Fabbri, A., et al. (2013) Review article: autoimmune hepatitis-current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther*; 38:887-913.