



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario  
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

## Seminario Central - Caso n° 240

17 de marzo de 2011

## Mujer de 37 años con hepatitis de etiología no filiada, que consulta por debilidad generalizada, diarrea, dolor abdominal y fiebre

Presenta: Dr. Martín Chiaraviglio

Discute: Dra. María Jimena Ortiz

Coordina: Prof. Dr. Alcides Greca

Editan: Dr. Diego Bértola, Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi

### Presentación del caso clínico

**Enfermedad actual:** comenzó 3 semanas previas a la consulta con debilidad generalizada, a predominio de miembros inferiores, que le impide realizar sus tareas habituales. Como síntoma acompañante refiere diarrea acuosa (aproximadamente 5 deposiciones diarias), sin moco, pus ni sangre, asociada a distensión y dolor abdominal difuso leve.

Un día previo al ingreso agregó un registro febril de 38°C, sin escalofríos. Niega tos, expectoración, disnea, náuseas o vómitos, síntomas urinarios.

Como antecedente relevante presenta diagnóstico probable de hepatitis autoinmune desde hace 3 meses, motivo por el que se encontraba medicada con prednisona 40 mg/día (desde el alta hospitalaria, 2 meses antes). Refiere comenzar los síntomas actuales días después de haber suspendido dicha medicación de manera brusca, por decisión propia.

### Antecedentes personales:

- Gestas: 2; partos: 2.

· Hipotiroidismo, con Ac anti-tiroglobulina negativos. Tratamiento con levotiroxina 50 µg/d VO.

· Internación hace 3 meses por cuadro de hepatitis severa, sin diagnóstico etiológico de certeza. Los síntomas de hepatitis comenzaron 3 meses posteriores al último embarazo. El cuadro se interpretó como probable hepatitis autoinmune, por lo que se inició tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides (prednisona 1 mg/Kg/día). La paciente fue enrolada en lista de espera para trasplante hepático. Durante la internación se realizaron los siguientes estudios:

- Serologías virales: HIV, VHB, VHA y VHC no reactivas. VHE: IgM no reactivas. VEB anti-cápside: IgG positivas (1/400), IgM negativas. CMV: IgG positivas, IgM negativas.
- Lab. inmunológico: acs. anti-ADN negativos, FAN negativo, acs. anti-LKM

negativos, acs. anti-músculo liso positivos (especificidad no actina).

- Proteinograma por electroforesis: albúmina: 2,8 g/dL (VN: 3,2-5), proteínas totales: 6,6 g/dL (VN: 6-8), α<sub>1</sub>-globulinas: 2,09 g/dL (VN: 0,1-0,4), α<sub>2</sub>-globulinas 0,5 g/dL (VN: 0,5-1); β-globulinas 0,4 g/dL (VN: 0,7-1,2); γ-globulinas: 0,35 g/dL (VN: 0,53-1,2).
- Factor V: 80% (VN: 50-100%)
- α-fetoproteína: 125 UI/mL (VN: <5)
- Determinación de α<sub>1</sub>-antitripsina sérica: 120 mg/dL (VN: 100-200).
- Determinación de ceruloplasmina sérica: 17 mg/dL (VN: 19-57)
- Determinación de IgG sérica: 1235 mg/dL (700-1600).
- Ecografía abdominal: hígado de estructura normal sin lesión neta. Esplenomegalia leve. Aumento de calibre de la vena porta y esplénica. Escaso líquido en hipogastrio y fondo de saco de Douglas.
- Ecodoppler esplenoportal y hepático: eje esplenoportal permeable, sin evidencia de trombosis o cavernomatosis, con calibre de vena porta y vena esplénica aumentados. La vena porta conserva las variaciones de calibre con los tiempos respiratorios. La circulación es hepatópeta con velocidad conservada. Venas suprahepáticas con ondas doppler de morfología conservada. Hígado levemente aumentado de tamaño, con parénquima levemente heterogéneo, sin masa ocupante.
- Ecocardiograma 2D: fracción de eyección del VI: 60%, derrame pericárdico leve, sin compromiso hemodinámico. Insuficiencia mitral leve e insuficiencia tricuspídea leve.
- VEDA: gastroparesia, sin lesiones gástricas y sin várices esofágicas.

· Durante esa internación (3 meses previos) se obtuvo una determinación de VDRL positiva (1/8), con prueba de ELISA para sífilis confirmatoria positiva. Realizó tratamiento completo con penicilina.

#### Examen físico:

Pacientevigil, orientado globalmente. Impresiona severamente enferma. Ictericia generalizada.

Signos vitales: PA:80/60mmHg, FC:110lpm, FR:18 cpm, T:37,7°C.

Cabeza y cuello: normocéfala, pupilas isocóricas reactivas, movimientos oculares extrínsecos conservados. Conjuntivas pálidas, escleras ictericas. Cuello: cilíndrico, simétrico, ingurgitación yugular 2/6 con colapso inspiratorio completo, no se palpan adenopatías ni tiroides.

Aparato respiratorio: respiración costo-abdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados.

Aparato cardiovascular: ritmo regular, ruidos normofonéticos, sin soplos, R3 ni R4.

Abdomen: Levemente distendido, con circulación colateral. Ruidos hidroaéreos conservados. Blando, depresible e indoloro. No se palpan visceromegalias. Matidez desplazable a nivel de fosa ilíaca derecha. Espacio de Traube ocupado.

Neurológico: funciones superiores, motilidad activa y sensibilidad conservadas. Sin signos meníngeos. Reflejos osteotendinosos simétricos. Respuesta plantar flexora bilateral. Leve flapping, sin rueda dentada.

Miembros: miembros superiores sin alteraciones. Tono trofismo, temperatura, pulsos y fuerza conservados. Hematoma en cara antero-lateral de pierna izquierda secundario a traumatismo. Edemas infrapatelares, bilaterales (signo degodet ++++).

#### Laboratorio:

	Ingreso	Día 1	Día 2
Hemoglobina (g/dL)	11,9	9	8
Hematocrito (%)	36	28	23
Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	17.610	10.260	11.210
Plaquetas (cel/mm <sup>3</sup> )	154.000	72.000	89.000
Glicemia (mg/dL)	49	117	140
Urea (mg/dL)	36	34	36
Creatinina (mg/dL)	1,09	0,57	0,7
Natremia (mEq/L)	131	128	133
Kalemia (mEq/L)	3,69	2,4	3
Bilirrubina total (mg/dL)	21,23	16,49	13,7
Bilirrubina directa	13,37	14,13	13
ASAT (UI/L)	139	56	54
ALAT (UI/L)	83	50	48
FAL (UI/L)	701	606	482
GGT (UI/L)	229	150	141
Colinesterasa		571	
TP (seg)		22	
TASA (%)		34	
KPTT (seg)	33	38	

#### Estado ácido base con FiO<sub>2</sub>: 21% (ingreso):

pH	PCO <sub>2</sub> (mmHg)	PO <sub>2</sub> (mmHg)	E. de base	HCO <sub>3</sub> real (mEq/L)	% Sat. Hb
7,41	22,8	66	-7,7	14	93

**Orina completa:** densidad 1010, pH: 6, proteinuria: indicios. Pigmentos biliares: +++.

Sedimento: hematíes: aislados, leucocitos: regular cantidad, piocitos: no contiene, gérmenes: ++++.

#### Frotis de sangre periférica:

	Día 2
Microhematocrito (%)	30
Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	8.000 (granulaciones tóxicas)
PMN (%)	92
Linfocitos (%)	8
Plaquetas (cel/mm <sup>3</sup> )	100000

**Citofisicoquímico de líquido ascítico:** aspecto amarillo intenso, reacción de Rivalta negativo, recuento de elementos: 145/mm<sup>3</sup>, pH: 7,51. Gradiente seroascítico de albúmina (GASA): >1,1 g/dL.

**Determinación actividad de factor V:** 45% (VN: 50-100).

**ECG:** ritmosinusal. Frecuencia cardíaca: 100 lpm, onda P 0,08", QRS: 0,08", T: isonivelada, AQRS: 0°. Bloqueo incompleto de rama derecha, signos sugestivos de sobrecarga derecha.

**Radiografía de tórax de frente (imagen 1):** Placa muy penetrada. Marco óseo sin alteraciones. Radioopacidad alveolar heterogénea de bordes indefinidos en región infraclavicular izquierda. Fondo de saco derecho ocupado, fondos cardiopulmonares y costofrénico izquierdo libres.

**Radiografía de tórax de perfil (imagen 2):** se observa derrame pleural en fondo de saco costofrénico derecho. Se visualiza opacidad alveolar en región posterior y superior del pulmón izquierdo.

#### Evolución:

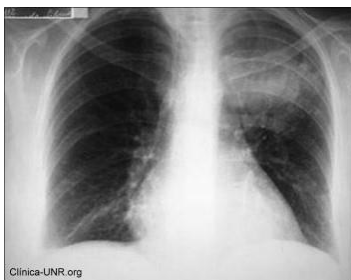
Se tomaron hemocultivos, urocultivo, coprocultivo y cultivo de líquido ascítico. Se indicó hidrocortisona EV sospechando insuficiencia suprarrenal aguda. Comenzó tratamiento con ceftriaxona (1g/12hs EV) y metronidazol (500 mg/8hs VO), tratamiento orientado a los probables cuadros infecciosos respiratorio y abdominal, así como una posible translocación bacteriana.

La paciente mejoró su estado general, persistiendo hemodinamicamente estable y afebril.

#### Pendiente:

- Hemocultivos, urocultivo, cultivo de líquido ascítico y coprocultivo.
- Ecografía abdominal.
- Cupruria de 24 horas.
- Evaluación oftalmológica con lámpara de hendidura.

## Imágenes



**Radiografía de tórax de frente (imagen 1):** Placa muy penetrada. Marco óseo sin alteraciones. Radioopacidad alveolar heterogénea de bordes indefinidos en región infraclavicular izquierda. Fondo de saco derecho ocupado, fondos cardiofrénicos y costofrénico izquierdo libres.



**Radiografía de tórax de perfil (imagen 2):** se observa derrame pleural en fondo de saco costofrénico derecho. Se visualiza opacidad alveolar en región posterior y superior del pulmón izquierdo.

## Discusión del caso clínico

Como problemas principales en esta paciente se plantean: la falla hepática fulminante de causa aún no esclarecida, y el cuadro agudo por el cual realiza la consulta, dos entidades posiblemente diferentes pero probablemente relacionadas. Del análisis preliminar de ésta última situación que la trae a la consulta, surge el diagnóstico presuntivo de un cuadro infeccioso, y la posible relación con la suspensión de los corticoides.

Comenzaré analizando no obstante el cuadro basal de la paciente, que es su hepatopatía, la cual al momento del inicio del cuadro fue clasificada como falla hepática aguda. La falla hepática aguda, también llamada **falla hepática fulminante (FHF)** o hepatitis fulminante, consiste en el desarrollo de daño hepático agudo severo con deterioro en la función de síntesis y encefalopatía, en una persona que previamente tenía hígado normal o bien enfermedad hepática compensada. Para ser considerada fulminante se han propuesto varias definiciones que consideran la evolución temporal de los síntomas y signos, actualmente se considera que el desarrollo de

encefalopatía dentro de las 8 semanas del inicio de los síntomas en un paciente con hígado previamente sano es definitorio de falla hepática fulminante (1), tal como ocurrió con la paciente. Las causas que pueden producir falla hepática fulminante son diversas. Entre las drogas y tóxicos más comunes se incluyen paracetamol, amoxicilina-ácido clavulánico, ketokonazol, toxina de *Amanita phalloides*, etc. La paciente niega consumo de tales sustancias. Las causas vasculares (síndrome de Budd-Chiari, enfermedad veno-oclusiva y trombosis de la vena porta) fueron descartadas por ecografía doppler. Ciertas enfermedades que afectan el metabolismo de hepatocito como la enfermedad de Wilson, la hemocromatosis y el déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina son improbables como causa de este cuadro, ya que la presentación clínica de esta forma aguda severa es infrecuente, y el laboratorio con las determinaciones correspondientes son normales y la biopsia es inconsistente. Al alejar estos diagnósticos, no quedan las causas más probables que son las virales y las autoinmunes. Los virus hepatotropos más comunes en nuestro medio fueron evaluados mediante serologías, a través de métodos de alta sensibilidad y especificidad: VHA, VHB, VHC, VHE, VEB, CMV y VHS I-II y aparentemente descartados. La causa autoinmune fue el diagnóstico operativo realizado, y se apoya en la ausencia de otra causa más probable, la mejoría con el uso de corticoides (si bien cualquier hepatitis mejoraría) y la determinación de los anticuerpos anti-músculo liso positivos. A los interrogantes generados en relación a estas dos últimas causas me referiré en detalle.

¿Se trata realmente de una **hepatitis autoinmune (HAI)** como se planteó, o podría tratarse de otra causa no identificada aún? La hepatitis autoinmune consiste en una inflamación del hígado generalmente no resuelta de causa desconocida. En su patogenia se han propuesto múltiples factores: desencadenantes ambientales, ausencia de mecanismos de tolerancia inmune sobre una predisposición genética. Lo que se sabe es que se trata de un ataque mediado por células T contra antígenos hepáticos, llevando a un proceso progresivo de necro-inflamación y de fibrosis en el hígado. El inicio suele ser insidioso, con síntomas inespecíficos (fatiga, ictericia, náuseas, dolor abdominal y artralgias); pero puede ir desde una presentación asintomática hasta enfermedad grave aguda, como en este caso. (2-4) Con respecto al debut de HAI como FHF, ésta se puede confundirse con una hepatitis viral o tóxica cuando no se la considera en los diagnósticos iniciales. (5) Puede en realidad tratarse de una HAI crónica no reconocida que se presenta como una exacerbación espontánea y parece aguda, o bien del debut de una HAI con forma de FHF. La terapia con corticoides puede ser eficaz en la supresión de la actividad inflamatoria en el 36% -100% de los pacientes, mientras que una demora en el tratamiento puede tener un fuerte impacto negativo en los

resultados. Las mujeres son afectadas más frecuentemente que los hombres, con una relación 3,6:1. Con respecto al perfil bioquímico presenta aumento de aminotransferasas (AT) y bilirrubina (dependiendo del grado de necro-inflamación), mínima variación de fosfatasa alcalina (FAL) (la paciente presentaba un importante aumento con un claro patrón de colestasis), aumento de  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasa (GGT) (de significado incierto) y aumento de  $\gamma$ -globulinas (Ig). Los autoanticuerpos presentes más frecuentes son:

- 70% a 80% posee títulos significativos (>1:40) de anticuerpos antinucleares (FAN) o anti-músculo liso (SMA), o ambos. La paciente presentaba SMA con especificidad no actina, que hablan de inflamación. Son mucho menos específicos obviamente que los SMA con especificidad actina.

- Otros autoanticuerpos:

- o ANCA-P (relacionados con la colangitis esclerosante primaria, se han reportado en un 60% a 90% de pacientes con HAI);

- o Acs. anti-microsomales tiroideos y anti-tiroglobulina aún en pacientes con función tiroidea normal;

- o Factor reumatoide (en ausencia de enfermedad reumatoidea)

¿Podría ser un caso de HAI con laboratorio inmunológico negativo? Hasta un 10% a 20% de los pacientes son seronegativos para los autoanticuerpos convencionales (FAN, ASMA, y anti-LKM1). Habitualmente son mal considerados como "criptogénicos". En términos de severidad, respuesta al tratamiento, y pronóstico, estos pacientes son indistinguibles de los que poseen autoanticuerpos positivos. (6) Con respecto a los hallazgos histológicos, si bien no existen hallazgos patognomónicos de la enfermedad, lo característico es una hepatitis de interfase (periportal o paraseptal), con un infiltrado linfoplasmocitario necroinflamatorio. En casos severos, con compromiso lobular (intra-acinar) con necrosis en puente portal-portal o central-portal, se ven con frecuencia también rosetas, y regeneración nodular. (7) Pacientes con cambios biliares típicos de cirrosis biliar primaria (CBP) o colangitis esclerosante primaria (CEP) no deben ser considerados en sentido estricto como pacientes con hepatitis autoinmune, pero pueden ser considerados como casos de superposición ("overlap" o "variante"). (8) Los pacientes con FHF exhiben más hepatitis de la interfaz y lobulillar, desorden lobular, necrosis de los hepatocitos, necrosis central y submasiva, pero menos fibrosis y cirrosis. En esta paciente lo que se observó en la biopsia fue escasa hepatitis de interfase, infiltrado inflamatorio inespecífico, necrosis y principalmente tapones de bilis, lo que habla de colestasis. Es decir que no se pudo confirmar ni excluir por el patrón hallado en la biopsia la HAI. No obstante fue tratada como tal con mejoría clínica y aparentemente bioquímica: descenso rápido de bilirrubina y de  $\gamma$ -globulinas. Además presentó empeoramiento de transaminasas, bilirrubina

y enzimas de colestasis al disminuir a abandonar los corticoides.

¿Es ésta respuesta la esperable en los pacientes con HAI que comienzan tratamiento con glucocorticoides? El 90% de los pacientes adultos presentan una mejoría en los niveles séricos de AT, bilirrubina y  $\gamma$ -globulinas dentro de las 2 semanas de iniciado el tratamiento, pero raramente alcanzan la resolución de las anomalías del laboratorio e histológicas en menos de 12 meses. La recaída al retiro de medicamento es algo común (49%) en los primeros 6 meses; su riesgo se puede disminuir con la evaluación histológica, y con un monitoreo cada 3 semanas bioquímico luego de la suspensión de la medicación. (9-11) El tratamiento debe ser continuado hasta alcanzar remisión (50-86%), falla al tratamiento (9%), respuesta incompleta (13%) o intolerancia a la droga (13%). La respuesta histológica demora de 3 a 6 meses posterior a mejoría clínica y de laboratorio y la terapia debe continuar hasta alcanzar la resolución histológica. Ello se debe a que hasta en un 55% de pacientes con niveles normales de AT y  $\gamma$ -globulinas durante el tratamiento se observa hepatitis de interfase, y típicamente estos son los pacientes que recaen al suspender el tratamiento. (7,8)

Para los casos difíciles de clasificar como HAI, se han diseñados criterios diagnósticos que pueden ser utilizados de guía. Utilizando los Criterios diagnósticos del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (12, 13), se suman puntos y en base a ellos se determina la probabilidad de HAI. Con un score de 10 puntos se habla de diagnóstico probable (sensibilidad del 100%, una especificidad del 73%, y exactitud diagnóstica del 67%), y con 15 puntos se indicase habla de HAI definitiva (sensibilidad de 95%, una especificidad del 97% y una exactitud diagnóstica del 94%). La paciente presentaba un score de 8 puntos o de 11 puntos si se consideran como positivos los ASM especificidad no actina; con lo cual no se puede afirmar ni negar el diagnóstico.

Con respecto al tratamiento (14-22), múltiples ensayos han demostrado la eficacia de los glucocorticoides en el tratamiento de la hepatitis autoinmune. La prednisona (sola o en combinación con azatioprina) mejora los síntomas, alteraciones de laboratorio, mejora la histología y mejora la supervivencia de los pacientes con enfermedad severa. El 65% de los pacientes obtienen una remisión a 18 meses de tratamiento y 80% a 3 años. La supervivencia es a 20 años de 80%, no existiendo diferencias de acuerdo a edad y sexo con individuos sanos de la misma región. Para el caso de la HAI que debuta como severa/fulminante no se ha demostrado que los glucocorticoides disminuyan la necesidad de trasplante hepático. Por lo tanto deben ser remitidos a la brevedad a centros con posibilidades de trasplante.

Volviendo a uno de los primeros interrogantes, dentro de las causas no identificadas aún: ¿puede tratarse de una **hepatitis viral** con serologías negativas que debuta como FHF? Si bien la hepatitis A es la causa

más frecuente de hepatitis viral aguda, es raro que progrese a FHF en adultos (en niños es más frecuente). La hepatitis B es probablemente la causa viral más frecuente de FHF. Más aún la incidencia de FHF por virus B puede estar subestimada ya que las variantes mutantes del pre-core o pre-S capaces de producir infección al no producir los antígenos HBsAg o HBeAg son difíciles de diagnosticar con las serologías de rutina. Es por ello que muchas veces se atribuye erróneamente la causa a virus no A, B o C o como causa criptogénica. (23)

Existen múltiples reportes de casos de debut de infección por VHB mutante como hepatitis fulminante. La contribución del VHC para FHF es actualmente incierta, parece no ser una causa significativa. (24) El virus hepatitis D es un virus defectuoso ARN, ya que requiere del virus B no para la replicación sino para el ensamblado y secreción. Por lo tanto la infección ocurre junto con la del virus B. El 5% de los portadores de VHB estarían infectados por VHD. Es la superinfección (infección con virus D en un paciente portador crónico de HBsAg) la que se presenta como una hepatitis aguda severa en un portador que no se conocía positivo para virus B, o como exacerbación en paciente crónico. (25, 26) Ninguno es el caso de la paciente. El virus hepatitis E (27-29), es un virus ARN transmitido por vía fecal-oral. Tiene mayor incidencia en Asia, África, medio oriente y América central. Los casos reportados en occidente se debieron a viajeros que visitaron áreas endémicas, algo que la paciente niega. Da síntomas y signos similares a los de las otras hepatitis virales agudas, aunque parece ser más severa que la producida por VHA. En más del 60% de los casos se describe colestasis prolongada. Puede ocurrir infrecuentemente FHF con una tasa de mortalidad del 0,5-3%. Suele normalizar el laboratorio entre 1 y 6 semanas del inicio de los síntomas y no desarrollan hepatitis crónica luego de la infección aguda. La FHF ocurre más frecuentemente durante el embarazo, tasa de mortalidad del 15-25%, principalmente en el 3er trimestre. La detección es con PCR del genoma en sangre o materia fecal o mediante la detección de IgM anti-VHE (las cuales son negativo en esta paciente). De todas ellas el diagnóstico más probable es el de VHB, sustentado además en el hecho de haber presentado la hepatitis en el contexto de una infección por otra enfermedad venérea (sífilis). En contra de este diagnóstico están las serologías negativas. ¿Qué peso tienen las serologías negativas? Las mutaciones reportadas hasta el momento en el VHB son a nivel del antígeno de superficie y/o del antígeno E, por lo tanto existen personas infectadas que no expresan dichos antígenos en sangre en ningún momento de la infección, son los llamados B mutantes. También conocidas como hepatitis ocultas, ya que se presentan con ADN-VHB positivos y con HBsAg negativo. Sin embargo no existen mutaciones a nivel del core, ya que no existirían virus viables en dicho caso, ya que el core es indispensable para que el virus replique. Es por ello que en todo paciente infectado por VHB (mutante o

no), siempre presenta acs. anti-core positivos, IgM o IgG dependiendo del tiempo de evolución. En esta paciente estos anticuerpos fueron negativos, y el método utilizado tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,6%. Es decir que no existen falsos negativos, y por lo tanto no es necesario realizar PCR para VHB para descartar el diagnóstico por completo.

Ahora bien, si no se trata de una infección por VHB y tampoco tenemos el 100% de certeza de que se trate de una hepatitis autoinmune, esta paciente padece lo que puede catalogarse como **hepatitis criptogénica**. En relación con HAI seronegativa, los pacientes con hepatitis criptogénica tienen mayor edad, mayor duración de la enfermedad, niveles de transaminasas menores, mayor patrón colestásico de enzimas hepáticas, menor grado de inflamación, y mucha menor respuesta al tratamiento con corticoides. Se piensa que estos casos "criptogénicos" se deben a un trastorno autoinmune que aún no puede ser detectado por los marcadores serológicos habituales. (30) En un trabajo retrospectivo presentado en 2009 en Zeitschrift für Gastroenterologie de Hannover de 126 pacientes asumidos como hepatitis criptogénica resultaron ser: 19 por daño tóxico exógeno, 22 casos fueron esteatohepatitis no alcohólica (NASH), 43 probables HAI (según el score de IAH antes mencionado), y 42 casos de hepatitis "criptogénica". Los casos que con el tiempo resultaron ser los autoinmunes fueron los que obtuvieron mayor beneficio con tratamiento inmunosupresor. Con respecto al tratamiento de la hepatitis criptogénica aguda existen también reportes. Uno de ellos publicado en la misma revista de Hannover en 2007 incluyó a 4 pacientes con hepatitis criptogénica aguda que recibieron tratamiento con prednisona. Todos respondieron con normalización de función hepática y rápido descenso de transaminasas. Se recomienda que los glucocorticoides sean tenidos en cuenta en el tratamiento de la hepatitis aguda criptogénica, considerando la respuesta a CTC como indicativo de la génesis autoinmune de la enfermedad.

Considerando una hepatitis en el contexto de una sífilis secundaria, ¿podría ser la sífilis la causante del daño hepático? La **hepatitis sifilítica** se reconoció por primera vez la afectación hepática por sífilis en 1585 por Paracelso. Desde 1966 a la actualidad se han reportado solamente 48 casos de hepatitis sifilítica. El mayor estudio fue reportado por Feher y colaboradores en 1975 (31), y consistió en 17 casos de sífilis temprana (1° o 2°) con anomalías hepáticas. Las manifestaciones clínicas consisten en rash generalizado, y aumento marcado de FAL y aumento modesto de bilirrubina y AT. (32) La paciente presentaba un franco patrón de colestasis, pero también llegó a tener títulos muy altos de bilirrubina y AT. Además, en contra de este diagnóstico está la rápida remisión de la clínica y las anomalías de

laboratorio posteriores al tratamiento para sífilis secundaria. Recordemos que fue realizado tratamiento completo con penicilina y sin embargo las alteraciones hepáticas no mejoraron.

Retomando el cuadro clínico que la trajo a la consulta, todos los síntomas o signos pueden estar justificados por la suspensión brusca de los corticoides, en el contexto de una infección respiratoria. Recordemos que la paciente si bien no presentaba tos ni expectoración, estaba febril, con hipoxemia e infiltrado en radiografía tórax que luego mejora con la administración de los antibióticos. La **insuficiencia suprarrenal aguda** (33-34) relativa o absoluta asociada al consumo de glucocorticoides por tiempo prolongado con altas dosis y posterior suspensión brusca está bien descripta, y constituye en la práctica clínica su principal causa. La paciente presentaba toda la sintomatología correspondiente: fiebre, deshidratación, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, debilidad, hipotensión, hiponatremia e hipoglicemia. Hay que comprender que la misma constituye una urgencia médica y por lo tanto siempre debe ser tenida en cuenta. El tratamiento consiste en solución fisiológica en forma enérgica, si existe hipoglicemias soluciones glucosadas, monitoreo hemodinámico, hidrocortisona 100 mg EV en bolo y luego con 100 mg/6-8hs. Puede también utilizarse dexametasona con dosis inicial de 4 mg EV, lo cual es recomendable si quedan dudas diagnósticas ya que no interfiere con la determinación de cortisol plasmático. Además, se debe buscar la causa y tratarla. Una vez recuperado y compensado el cuadro, se debe reiniciar con dosis previa de glucocorticoides VO.

Como conclusión, considero que el ingreso en esta oportunidad estuvo motivado por una insuficiencia suprarrenal asociada al abandono de los corticoides en el contexto de una infección respiratoria. Con respecto a la hepatopatía de base, creo que todavía no se puede afirmar ni descartar el diagnóstico de hepatitis autoinmune, por lo que por el momento el cuadro es clasificable como hepatitis criptogénica.

Como conductas propongo:

- Tratamiento de la infección concomitante en base a la clínica y el resultado de los cultivos.
- Continuar tratamiento con prednisona 60 mg/d VO.
- Control clínico y de laboratorio estricto.
- Revisión de la biopsia por anatomopatólogo.
- Lámpara de hendidura y cobre en orina (lo único pendiente para descartar completamente el improbable síndrome de Wilson).
- Inclusión en lista de trasplante hepático.
- Adecuada educación de la paciente sobre los riesgos del abandono brusco de los corticoides.

## Bibliografía

1. O'Grady JG, Alexander GJM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97:439-45
2. Vergani D, Choudhuri K, Bogdanos D, Mieli-Vergani G. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;6:727-737.
3. Czaja A. Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007;1:113-128.
4. Kessler W, Cummings O, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo P. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:625-631
5. Czaja A, Donaldson P. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2051-2057.
6. Czaja A. Autoantibodies in autoimmune liver disease. *Adv Clin Chem* 2005;40:127-164. 105. Czaja. The role of autoantibodies as diagnostic markers of autoimmune hepatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2006;2:33-48.
7. Burgart L, Batts K, Ludwig J, Nikias G, Czaja A. Recent-onset autoimmune hepatitis. Biopsy findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 1995;19:699-708.
8. Iwai M, Jo M, Ishii M, Mori T, Harada Y. Comparison of clinical features and liver histology in acute and chronic autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;38:784-789
9. Czaja A, Rakela J, Ludwig J. Features reflective of early prognosis in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1988;95:448-453.
10. Czaja A, Wolf A, Baggenstoss A. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. *Gastroenterology* 1981;80:687-692.
11. Czaja A, Menon K, Carpenter H. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology* 2002;35:890-897.
12. Alvarez F, et al. International Autoimmune Hepatitis Group report. Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31:929-38.
13. Czaja A. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48:1540-1548
14. Czaja A. Treatment of autoimmune hepatitis. In: Krawitt EL, Wiesner RH, editors. *Autoimmune liver disease* Amsterdam: Elsevier Science; 1998. p. 399-415.
15. Czaja A. Diagnosis, prognosis, and treatment of classical autoimmune chronic active hepatitis. En: Krawitt E, Wiesner R, editors. *Autoimmune liver disease* New York: Raven Press; 1991. p. 143-66.
16. Czaja A, Beaver S, Shiels M. Sustained remission following corticosteroid therapy of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;92:215-9.
17. Czaja A, Ludwig J, Baggenstoss A, Wolf A. Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission. Uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis. *N Engl J Med* 1981;304:5-9.
18. Hegarty J, Nouri-Aria K, Portmann B, et al. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 1983;13:685-9.
19. Czaja A, Davis G, Ludwig J, et al. Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1984;4:622-7.
20. Murray-Lyon I, Stern R, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;1:735-7.

21. Soloway R, Summerskill W, Baggenstoss A, et al. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;63:820-33.
22. Czaja A, Ammon H, Summerskill W. Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) after corticosteroid-induced remission. *Gastroenterology* 1980;78:518-23.
23. Wright T, Mamish D, et al. Hepatitis B Virus and Apparent Fulminant Non-A, Non-B Hepatitis. *The Lancet* 1992; 339:952-955
24. Schiodt F, Davern T, Shakil O, McGuire B, Samuel G, Lee W. Viral hepatitis-related acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2003;98:448-453.
25. Rizzetto M, et al. Epidemiology of HDV: overview. *Prog Clin Biol Res* 1991; 364:1-20.
26. Smedile A, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982 Oct 30; 2 (8305): 945-7.
27. Bradley D. Enterically transmitted non A, non B hepatitis-East Africa. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987; 36:241
28. Khuroo MS, et al. Failure to detect chronic liver disease after epidemic non A, non B hepatitis. *Lancet* 1980; 2:97.
29. Khuroo MS, et al. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med* 1981 Feb; 70(2): 252-5
30. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB, Homburger HA. The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis. *Gastroenterology*. 1993;104(6):1755-61..
31. Feher J, Somogyi T, Timmer M, Jozsa L. Early syphilitic hepatitis. *Lancet* 1975; 2: 896-9.
32. Mullick C, Liappis A, Benator D, Roberts A; Parenti D, Simon G. Syphilitic Hepatitis in HIV-Infected Patients: A Report of 7 Cases and Review of the Literature. *Clin Infect Dis* 2004;39(10):e100-105.
33. Kilstein J. Síndrome de Cushing e insuficiencia adrenocortical. *Terapéutica clínica*. Greca A, Gallo R, Parodi R, Carlson D. Pag 282-4.
34. Oelkers W. Adrenal Insufficiency. *Current Concepts*. *NEJM* 1996; 335(16):1206-1212.