



# MEDICINA UNIVERSITARIA

www.elsevier.es



## CÓMO RESOLVER PROBLEMAS CLÍNICOS

### Mujer con anemia y pruebas de función hepática anormales

#### *Women with anemia and abnormal liver function tests*

JJ Villarreal-Galván,<sup>1</sup> MA Martínez-Vázquez,<sup>1</sup> CA Cortez-Hernández,<sup>1</sup> G Alarcón-Galván,<sup>2</sup> JL Herrera-Garza,<sup>3</sup> HJ Maldonado-Garza,<sup>1</sup> FJ Bosques-Padilla.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología.

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología.

<sup>3</sup>Servicio de Hematología.

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González Monterrey, N.L., México.

Recibido: Abril 2010. Aceptado: Abril, 2010

#### Caso

Se trata de una mujer de 45 años de edad, sin antecedentes de importancia. Acude a la consulta de gastroenterología referida del servicio de hematología donde era evaluada por síndrome anémico: astenia, adinamia, palidez de tegumentos, de un año de evolución; en su primera consulta la paciente presentaba a la exploración física esplenomegalia y los siguientes resultados de laboratorio: anemia normocítica, normocrómica; pruebas de funcionamiento hepático (PFH) con transaminasas cuatro veces por arriba de lo normal e hiperglobulinemia (Cuadro 1). Además, ecografía abdominal con datos de hipertensión portal (ascitis y esplenomegalia).

#### Dr. Herrera: ¿Cuál sería su abordaje para investigar la causa de la anemia de esta paciente?

Dr. Herrera: En el abordaje de los pacientes que cursan con anemia y hepatopatía crónica, la investigación se debe enfocar, de acuerdo a su patogénesis en: producción inadecuada eritrocitaria, pérdidas eritrocitaria por hemorragia,

hemólisis y por último secuestro esplénico (hiperesplenismo). Se debe tener siempre en mente el abordaje general de las anemias, este puede ser: morfológico; esta clasificación se establece de acuerdo al volumen corpuscular medio (VCM) y a la concentración media de hemoglobina (HCM) y las divide en: microcítica hipocrómica, normocítica normocrómica, macrocítica. Otro parámetro que es de utilidad para diferenciar la causa de anemia es valorar la respuesta de la médula ósea a la misma, la respuesta las clasifica en regenerativas y arregenerativas. El abordaje de la anemia normocítica, normocrómica se debe hacer con base en los índices de producción de reticulocitos (IPR), lo cual apoya el ejercicio de clasificar las anemias en dos grandes grupos: a) IPR altos: comprende las anemia por pérdidas crónicas de sangre y las anemias hemolíticas; b) IPR bajos o normales; en los que la realización de aspirado de médula ósea es el pilar para distinguir entre las posibles causas; en este grupo se dividen en: aspirado de médula ósea (AMO) normal, asociados con la anemia por enfermedad crónica o deficiencia vitamínica (folatos, cobalamina) y AMO hipo celular; asociados con anemia aplásica y síndromes mielodisplásicos.<sup>1</sup>

*Correspondencia:* Dr. Francisco Javier Bosques Padilla. Servicio de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Dr. José E. González. Gonzalitos y Madero S/N Edificio Barragán Segundo Piso. Teléfono: (81) 8333 3664. Correo electrónico: fbosques58@hotmail.com

**Cuadro 1.** Exámenes de laboratorio, Hb: hemoglobina, Hcto: hematocrito, VCM: volumen corpuscular medio; CMH: Concentración media de Hemoglobina; PMN: Polimorfo nucleares; Prot: Proteínas; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; GGT: Gama glutamil transpeptidasa; BUN: nitrógeno uréico; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; Ac: anticuerpo; VHC: Virus de hepatitis C; ANA's: Anticuerpos anti nucleares.

Exámenes de laboratorio	Resultados	Exámenes de laboratorio	Resultados
Hb/Hcto	12g/dL/ 38%	Bilirubina total	1.26 mg/dL
VCM/CMH	98.5fL/32.5pg	Bilirubina directa	.52 mg/dL
Leucocitos	4600 K/uL	Prot totales	6.7 g/dL
PMN	74%	Albumina	3.4 g/dL
Linfocitos	18%	AST/ALT	90/218
Plaquetas	81,000 K/uL	Fosfatasa alcalina	298
TP/TTP Testigos	14seg/30seg 14.3seg/31seg	GGT	706
INR	1.4	BUN	18 mg/dL
Glucosa	100 mg/dL	Creatinina	.2 mg/dL
HBsAg: Negativo	Ac anti VHC: negativo	ANA's 1:1280	Ac Anti musculo liso: negativo
Ac Anti mitocondriales: negativos	Ac Anti microsomaes: negativos		

**Dr. Herrera:** En este caso en particular la paciente cursa con una bicitopenia (anemia normocítica normocrómica y trombocitopenia), la cual puede tener un origen multifactorial, sin embargo la enfermedad crónica es mi primer diagnostico y esta misma se puede explicar desde cuatro puntos de vista en el contexto de este tipo de pacientes: a)acortamiento de la vida media de eritrocito, b)perdida de la capacidad de eritropoyesis eficaz por la medula ósea, c)presencia de un aporte deficiente de hierro a la medula ósea, d)baja producción y poca respuesta a la eritropoyetina a nivel medular. La segunda posibilidad que esta contribuyendo con la sintomatología de la pacientes es la debida a la hipertensión portal (anemia por hipersplenismo) que se asocia con trombocitopenia y algunas veces puede cursar con pancitopenia.

*En las consultas subsecuentes en nuestro servicio, se descartaron las causas virales mediante la realización de anticuerpos para antígeno de superficie de hepatitis B y anticuerpos anti-hepatitis C, además se le solicitó una ecografía Doppler hepática, que informó: porta y venas supra-hepáticas permeables, con lo que las causas vasculares se descartaron. Se solicitaron estudios inmunológicos por la alta sospecha del involucro autoinmune en la patogénesis de la hepatopatía de la paciente, con los siguientes resultados: anticuerpos antinucleares (ANA's) por Hep2 positivos, con titulo de*

*1:1280, anticuerpos anti mitocondriales (AAM), anti músculo liso (AML) y anti microsomaes negativos.*

#### **Dr. Maldonado-Garza: ¿Cómo se realiza el diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI) y qué criterios aplica usted?**

**Dr. Maldonado:** El diagnóstico de hepatitis autoinmune se establece por la exclusión de otras enfermedades crónicas del hígado. Se ha clasificado en tres tipos, según los criterios internacionales simplificados de HAI, los cuales son divididos con base en la presencia de la elevación de alanino-aminotransferasa (ALT), hiper-gammaglobulinemia, ANA's, AML, AAM, Anti Liver Kidney (ALK) y anti microsomaes, como se muestra en la **Cuadro 2**. De acuerdo con el puntaje resultante, se puede establecer diagnostico como: probable, definitivo o se excluye.<sup>2</sup> Por orden de prevalencia, la HAI tipo I es la más frecuente y posee ciertas características clínicas que la hace diferente a los demás tipos. Se presentan en 78% de los casos en género femenino, la incidencia de esta patología tiene dos picos: en la infancia y en la edad adulta; los anticuerpos que se asocian en la mayor parte de las veces son ANA's o AML. Estos últimos son los más específicos para la enfermedad, además de estar acompañado en casi la mitad de las veces por otra patología autoinmune (CUCI y tiroiditis autoinmune).

**Cuadro 2.** Se aprecia el score de puntuación simplificado para el diagnóstico de Hepatitis autoinmune. Czaja, *Hepatology* 2008;48:1.

Score simplificado para el diagnóstico de la HAI

	0	1	2
ANA, AML	negativo	1/40 – 1/80	> 1/80
IgG o G globulina	Normal	> normal	> 1,5 n
Histología	-	Compatible	Típica
Marcadores de hepatitis	sí	-	no

5 puntos: diagnóstico probable, seis o más: diagnóstico definitivo.

**Dr. Maldonado:** En el caso de nuestra paciente, según los criterios internacionales simplificados, se obtienen seis puntos; haciendo un diagnóstico definitivo, y según la serología con ANA's positivos, el ser mujer y estar en este rango de edad, la clasifica con hepatitis autoinmune tipo I.

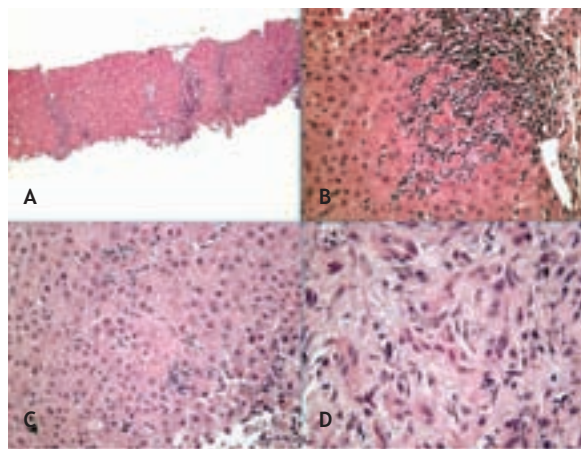
A la paciente se le realizó una biopsia hepática vía transyugular, como se observa en la **Figura 1**.

**Dra. Alarcón:** ¿Cómo se interpretan los resultados de esta biopsia y cuál es la utilidad de la misma en el diagnóstico de HAI?

**Dra. Alarcón:** La utilidad de la biopsia hepática en lesiones no neoplásicas se centra en cinco puntos básicos: a) permite la confirmación (no el diagnóstico) de la etiología sospechada; b) la graduación (en una escala numérica) de la actividad inflamatoria y del estadio de fibrosis en el que se encuentra; c) descarta o reconoce otras etiologías evidentes al examen microscópico como la hemocromatosis, deficiencia de  $\beta$ -1antitripsina, Wilson; d) la coexistencia de otra enfermedad hepática, (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante) como síndromes de sobre-posición e) el monitoreo de la respuesta terapéutica.

Conocer la indicación y sustentación de la biopsia, es de suma importancia para la elaboración de un reporte adecuado. Contar con la información clínica, los resultados de laboratorio y el diagnóstico clínico mejorará el análisis y la comprensión de la misma. En este paciente se encontraron hallazgos histológicos *compatibles* con una hepatitis autoinmune. ¿Qué significa esto? De acuerdo con los criterios diagnósticos simplificados establecidos por el grupo internacional de la HAI en el 2008,<sup>3</sup> las categorías histológicas se dividen en típica, atípica y compatible. La imagen histológica *típica* es cuando se localiza hepatitis de interfase, emperipolesis y formación de rosetas; deben estar presentes los tres parámetros juntos y evidentes;<sup>4</sup> la imagen *compatible* corresponde a una hepatitis crónica con infiltración linfocítica que podría corresponder a hepatitis autoinmune o a cualquier otra etiología y la *atípica* cuando sugiere otra enfermedad, como siderosis, granulomas, esteatohepatitis, depósitos de cobre. Proveer una escala numérica de evaluación dentro del reporte patológico también es de utilidad para el médico tratante, ya que traduce la imagen observada por el patólogo en una idea objetiva del estado de la enfermedad. Los dos

**Figura 1.** Tinción en HYE. A) 50 aumentos. Microfotografía Panorámica de biopsia hepática transyugular con presencia de septos fibroso. B) 200 aumentos. Hepatitis de interfase, caracterizada por infiltrado linfocítico portal con afección a la placa limitante de hepatocitos. C) 200 aumentos. Focos microscópicos de Hepatitis lobular. D) 400 aumentos. Proliferación de conductillos entre el estroma de la triada porta. Cortesía Dra. Gabriela Alarcon Galván. Servicio de Anatomía patológica. Hospital Universitario Dr. José E. González.

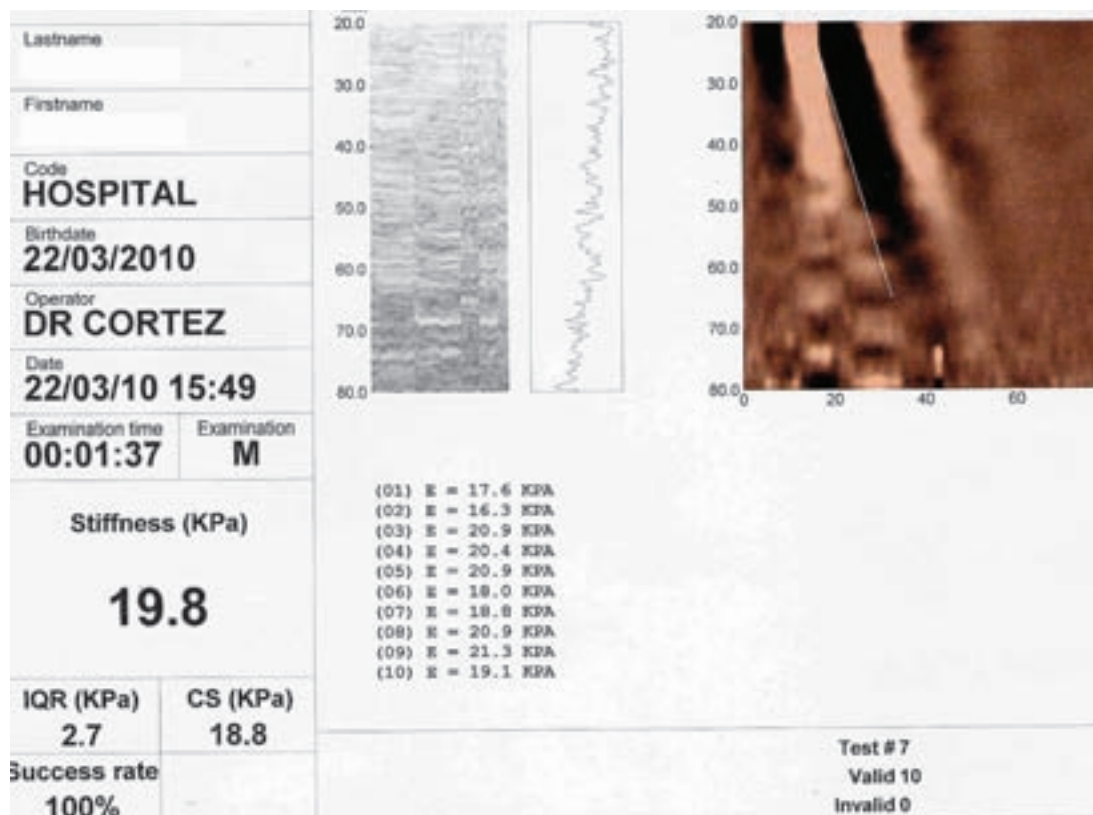


sistemas de evaluación más utilizados para este fin son el sistema francés Metavir<sup>5</sup> y el sistema americano de Ishack;<sup>6,7</sup> éstos pueden ser utilizados en cualquier caso de hepatitis crónica y no son exclusivos de la hepatitis autoinmune. Ambos sistemas otorgan una estimación del grado de actividad o inflamación, (Metavir 0 a 3 puntos y Ishack 0 a 18 puntos) y de cronicidad o fibrosis (Metavir 0 a 4 puntos e Ishack 0 a 6 puntos). El mayor puntaje de fibrosis corresponde al estadio final de la enfermedad hepática: la cirrosis. Otros hallazgos típicamente descritos para la hepatitis autoinmune son la presencia de abundantes células plasmáticas, observadas en 66% de los pacientes, degeneración globoide y cuerpos apoptóticos en 39% de los pacientes.<sup>7-9</sup> En los casos de curso clínico agresivo, se observa hepatitis panlobular y necrosis en puente; incluso necrosis masiva.<sup>10,11</sup> A pesar de que la colangitis puede observarse en 8% de los casos de hepatitis autoinmune, generalmente se asocia a otros diagnósticos o sugiere un síndrome de sobre-posición, lo cual es de suma importancia para el clínico, en función del pronóstico y la respuesta al tratamiento, ya que estos síndromes tienen un comportamiento más agresivo y una mayor resistencia a los tratamientos de primera línea en comparación con la HAI.<sup>12</sup>

**Dra. Alarcón:** Mi diagnóstico histopatológico es: Hepatitis de interfase leve, con proliferación de conductillos y septos fibrosos con puentes ocasionales. Escala de Ishack A:7 F:4. Escala de Metavir: A:2, F:3.

Como parte de la valoración de la hepatopatía crónica se realizó elastograma (Fibroscan) hepático como se observa en la **Figura 2**.

Figura 2. Los hallazgos encontrados mediante el estudio *Fibroscan* son compatibles con un etapa histológica en la escala de Metavir F4, obsérvese el valor en KPa; Kilopascales. Cortesía Dr. Carlos Cortez Hernández. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Dr. Jose E. González.



**Dr. Cortez: ¿Cuál es la correlación de la elastografía transitoria y la biopsia hepática en el grado de fibrosis hepática en esta paciente?**

Dr. Cortez: La elastografía transitoria (*Fibroscan*) es un método rápido y no invasivo para evaluar la fibrosis hepática a través de la rigidez hepática (RH). Las mediciones de RH se pueden realizar sistemáticamente en más del 95% de los pacientes, pero es limitado en aquellos con obesidad severa y ascitis. RH se ha estudiado principalmente en pacientes con hepatitis viral, pero también enfermedad hepática alcohólica. La elastografía ha demostrado estar asociada con el grado de fibrosis hepática en todos estos pacientes, los valores de corte que se han definido para permitir el diagnóstico de fibrosis avanzada es de (F3/F4) según la escala histológica Metavir. A pesar de cierta variabilidad, los valores de corte de 8.0 y 12.5 KPa son ampliamente aceptados para identificar a pacientes con F3 y F4 fibrosis, respectivamente.<sup>13</sup>

Dr. Cortez: en nuestro paciente se obtuvo en ocho mediciones un promedio de 22.5 KPa, lo que correlaciona

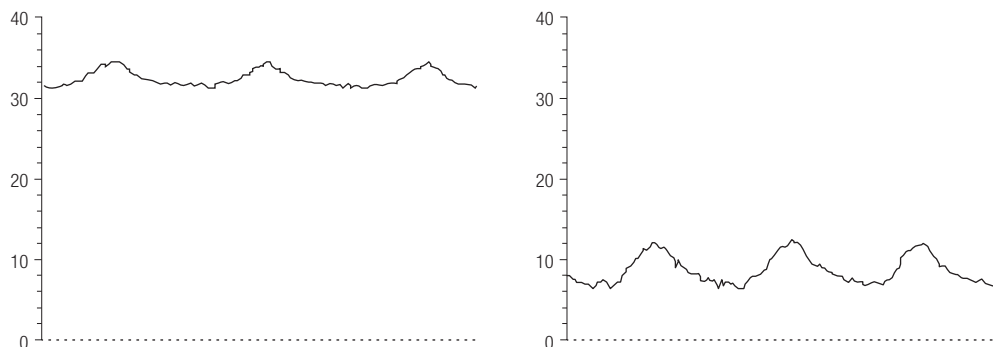
con el resultado de la biopsia, en un valor de F3 por la escala de Metavir, sin embargo la utilidad del *Fibroscan* sigue siendo limitada, ya que la biopsia hepática permite estimar adicionalmente el grado de actividad así como la posibilidad de algún diagnóstico alterno, lo que tiene implicaciones pronósticas y sobre la decisión del tratamiento. Por lo cual los resultados de *Fibroscan* en la actualidad se deben interpretar con reserva, siempre aunado de la buena historia clínica, estudios de laboratorio y considéralo como un estudio complementario a la biopsia hepática.

*Una vez establecido el diagnóstico de HAI, se decide iniciar la tratamiento farmacológico.*

**Dr. Villarreal Galván: ¿Cuál es la terapia farmacológica de primera elección para hepatitis autoinmune?**

Dr. Villarreal: la decisión del inicio del tratamiento de HAI la podemos definir de acuerdo a los parámetros de laboratorio y a los hallazgos histopatológicos. El inicio de tratamiento se considera obligatorio para todos los pacientes en que

**Figura 3.** Cateterismo hepático. En la gráfica superior se observa en la línea el valor de la presión en cuña con un valor de 30.5 mmHg, y en la gráfica inferior, se observa el valor de la presión no acuñada, en 8 mmHg, lo que da un valor de GPPH de 22.5 mmHg. Cortesía: Dr. Carlos Cortez Henández. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Dr. Jose E. González.



los niveles séricos de (AST) o de alanina aminotransferasa (ALT) se reporten 10 veces por arriba del límite normal, o la presencia de la elevación en las transaminasas de cinco veces por arriba de lo normal, aunado con la elevación de la gammaglobulina dos veces del límite normal. Los criterios histopatológicos para el inicio del tratamiento médico son la presencia de necrosis y hepatitis de interfase marcada en la biopsia. La terapia estándar es a base de esteroides e inmunosupresores (azatioprina) siendo eficaz en más de 80%. Las otras opciones que se tienen como terapia de segunda línea son mofetilo micofenolato, tacrolimus y la ciclosporina, sin embargo su eficacia es variable y pocos estudios los avalan.<sup>14</sup>

**Dr. Villarreal:** Decidimos iniciar la terapia farmacológica con base en azatioprina, 75 mg al día, prednisona 40 mg al día, ya que nuestra paciente cumplió con los criterios para el inicio de tratamiento, el cual, tiene un buen rango de respuesta, induciendo remisión en 80% de los casos HAL tipo I.

*Durante la toma de biopsia por vía transyugular se realiza además un cateterismo hepático y se midió el gradiente de presión portal, como se observa en la (Figura 3)*

#### **Dr. Cortez: ¿Cuál es la utilidad del gradiente de presión portal hepática (GPPH)?**

**Dr. Cortez:** la medición del gradiente de presión portal hepática (GPPH), nos ayuda en el diagnóstico de hipertensión portal en etapas tempranas, inclusive en ausencia de datos clínicos de las mismas (varices, ascitis, esplenomegalia). El diagnóstico de hipertensión portal se establece cuando el GPPH es mayor de 5 mmHg, pero es clínicamente significativa cuando el GPPH es mayor de 10 mm Hg siendo en este grupo de pacientes en los cuales se incrementa el riesgo de sangrado variceal, el cual es directamente proporcional al gradiente de presión. La mayor parte de los pacientes los cuales acuden con hemorragia digestiva de origen variceal al medirse GPPH dentro de las primeras 24 horas de su ingreso se obtiene gradientes por arriba 20 mm Hg lo cual es considerado un factor independiente

de mal pronóstico a corto y largo plazo. La meta de la reducción de la presión portal es GPPH a un valor inferior a 12 mmHg o una reducción de más de 20% del valor de referencia del basal. Esta reducción de gradiente se asocia con una disminución del riesgo de hemorragia y con una disminución en la morbi-mortalidad.<sup>15</sup>

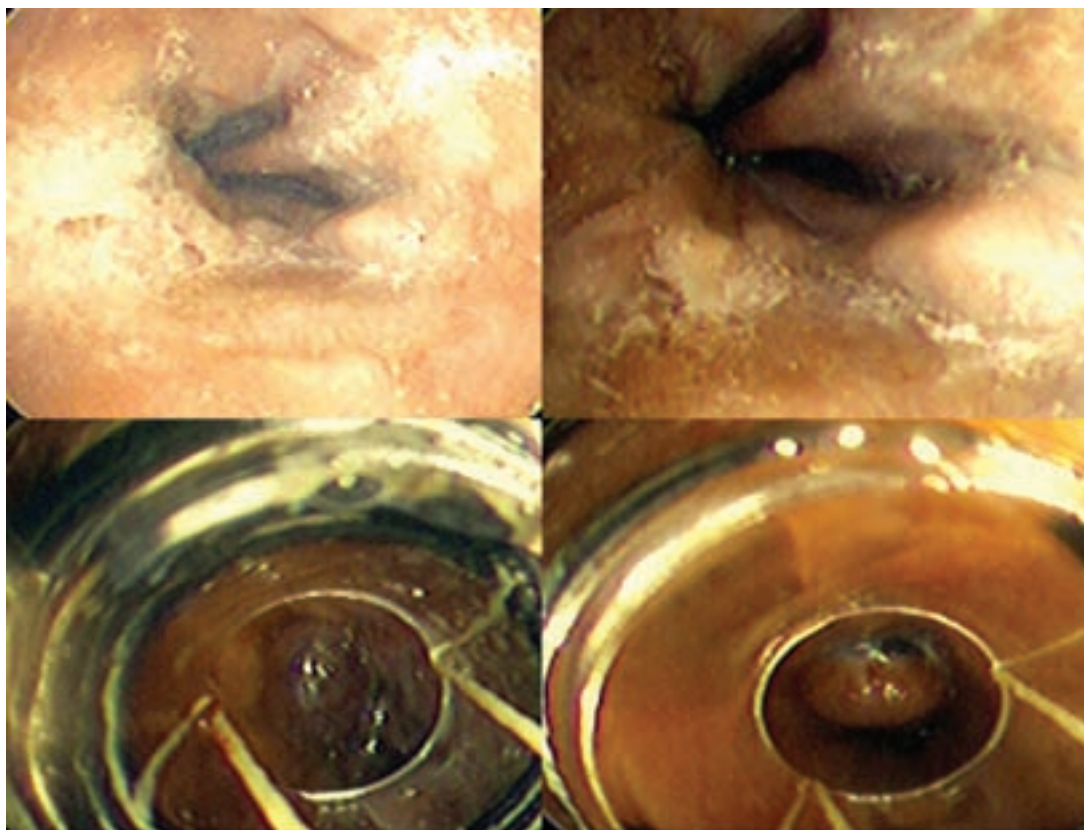
**Dr. Cortez:** en nuestra paciente se obtuvo un GPVH de 19.1 mmHg, por lo cual se clasifica como de alto riesgo para el desarrollo de varices esofágicas, así como para presentar sangrado de tubo digestivo variceal; por lo ya mencionado, es de suma importancia la el uso de  $\beta$ -bloqueadores, los cuales pueden ayudar a reducir la presión portal y así alcanzar la meta GPVH de 12 mmHg o la disminución de 20% de la basal.

*Durante el seguimiento ambulatorio de gastroenterología, se le realizó una endoscopia superior, encontrando varices esofágicas grandes, las cuales fueron ligadas. Varices esofágo-gástricas tipo I de Sarin, así como gastropatía hipertensiva leve; como se observa en la Figura 4.*

#### **Dr. Martínez-Vázquez: ¿En este paciente cual es la mejor estrategia para prevenir el primer evento de sangrado variceal?**

**Dr. Martínez-Vázquez:** La ruptura de varices esofágica es la causa de 70% de los episodios de sangrado de tubo digestivo de pacientes con hipertensión portal. Para la prevención del sangrado variceal se utilizan dos estrategias: farmacológica y endoscópica. El uso de  $\beta$ -bloqueadores todavía se considera la terapia de elección para profilaxis de sangrado variceal; para el monitoreo del efecto del  $\beta$ -bloqueador se ha propuesto la medición de la presión portal. En pacientes con un GPPH de 10 mmHg, este es suficiente para el desarrollo de várices esofágicas o ascitis y de 12 mmHg como riesgo independiente de sangrado variceal. De la misma forma, en pacientes que se logra un descenso en el GPPH mayor de 20% el riesgo de sangrado variceal en los siguientes tres años, es menor de 10%. El  $\beta$ -bloqueador reduce el riesgo de primer sangrado de 25% a 15% en un periodo de dos años.

**Figura 4.** Endoscopia superior. Se aprecian las imágenes de las varices esofágicas grandes en las dos imágenes superiores y en las dos inferiores la colocación de bandas elásticas.



En cuanto a la terapia endoscópica, la ligadura se ha convertido en la terapia de elección para varices esofágicas, porque oblitera más rápido y se asocia con menos efectos adversos que la escleroterapia. Actualmente es punto de discusión la comparación de ligadura variceal y  $\beta$ -bloqueo como profilaxis de primer episodio de sangrado, por lo que en lugares donde esté disponible la medición de presión portal es factible predecir quien responderá y quien no, dado que al utilizar beta-bloqueadores la frecuencia cardíaca no correlaciona con respuesta al tratamiento farmacológico, es decir disminución de la presión portal. Existe evidencia que sugiere que la ligadura es superior al beta-bloqueo previniendo el primer episodio de sangrado, pero no se traduce en mejoría de la sobrevida, además la ligadura se relaciona con sangrado iatrógeno, por lo que el  $\beta$ -bloqueador se considera la terapia de elección y se reserva la ligadura para los intolerantes o en quienes existe contraindicación para el fármaco.

**Dr. Martínez-Vázquez:** La prevención primaria de elección son los  $\beta$ -bloqueadores; sin embargo se puede utilizar la ligadura endoscópica en ciertas condiciones. En este caso, se inició con propranolol a 60 mg/día, la cual puede considerarse como una dosis baja; no obstante, la tolerancia fue inadecuada y con el antecedente de un GPPH de 22.5 mm/hg así como el hallazgo de varices

grandes, decidimos realizar la ligadura como forma de profilaxis primaria de sangrado.

## Referencias

1. Gisbert J, Gomollón F. Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol* 2009;15(37):4627-4637.
2. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:99-103.
3. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis; *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.
4. Czaja AJCHA: Autoimmune Hepatitis. In McSween R, ed. *Pathology of the liver* 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2007.
5. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The ObSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. *Lancet* 1979;349:825-832.
6. Knodell RG, Ishack KG, Black WC, et al: Formulation and application of numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-435.

7. Ishack KG, Baptista A, Bianchi L, et al : Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
8. Czaja AJ. Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 1984;4:1-12.
9. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19(6):1513-1520.
10. Baggenstonss AH, Soloway RD, Summerskill WH, et al Chronic active liver disease. The range of histologic lesions, their response to treatment and evolution. *Hum Pathol* 1972;3:183-198.
11. Dienes HP, Popper H, Manns M, Baumann W, Thoenes W, Meyer zum Buschenfelde K-H. Histologic features in autoimmune hepatitis. *Z. Gastroenterol* 1989;27:325-330.
12. Ludwig J, Czaja AJ, Dickson ER, et al. Manifestations of nonsuppurative cholangitis in chronic hepatobiliary disease: morphologic spectrum, clinical correlations and terminology. *Liver* 1984;4:105-116.
13. Yeoman AD, Longhi MS, Heneghan MA. Review article: autoimmune hepatitis - modern management. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:771-787.
14. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823-32.
15. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, et al. Acute Hemodynamic Response to Blockers and Prediction of Long-term Outcome in Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding *Gastroenterology* 2009;137:119-128