

Aplicación del modelo diagnóstico del grupo internacional para la hepatitis autoinmune (GIHA) en una población de pacientes de Medellín, Colombia

María C. Londoño, Luis A. González, Juan C. Chavarriaga, Verónica Múnera, Felipe Ramos, Luz D. Suárez, Juan I. Marín, Fabian Jaimes, Gonzalo Correa, Juan C. Restrepo

Resumen

Objetivo: evaluar la aplicabilidad del modelo diagnóstico propuesto por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA).

Metodología: estudio retrospectivo, observacional, no analítico de 28 pacientes con diagnóstico de Hepatitis Autoinmune (HAI) de la ciudad de Medellín-Colombia.

Resultados: se analizaron 28 pacientes con diagnóstico de HAI. Según el modelo de criterios diagnósticos de 1992 aplicado a los pacientes antes del inicio del tratamiento, 25% tuvieron diagnóstico definitivo y 53% diagnóstico probable. Al aplicar los nuevos criterios, 14% tenían diagnóstico definitivo y 64% probable. En ambos modelos 22% de los pacientes no alcanzaron el puntaje para clasificarlos como HAI. La concordancia entre el diagnóstico clínico y los criterios del GIHA fue de 78.5% con ambos puntajes.

Conclusiones: ambos modelos son útiles para el diagnóstico de hepatitis autoinmune. El modelo de 1998 es más específico en nuestro estudio.

Palabras claves: hepatitis autoinmune (HAI), Grupo Internacional de Hepatitis autoinmune (GIHA)

Summary

Objective: to evaluate the applicability of the scoring system proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG).

Methods: retrospective, non-analytical trial in 28 patients with diagnosis of autoimmune hepatitis (AIH), at two university hospitals at Medellín city.

Results: we analyzed 28 patients with diagnosis of AIH. According to 1992's pre-treatment scoring system, 25% had definitive diagnosis of AIH and 53% probable diagnosis. With the revised scoring system, 14% had definitive diagnosis and 64% probable diagnosis. In both systems 22% of the patient didn't meet the criteria to classify as AIH. The agreement between clinical diagnosis and IAHG scoring system was 78.5% both score systems.

Conclusions: both score systems are useful for autoimmune hepatitis diagnosis. Revised scoring system was more specific in our study.

Key words: autoimmune hepatitis (AIH), International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG).

Rev Colomb Gastroenterol 2003;18:16-19.

Introducción

La Hepatitis Autoinmune (HAI) es una enfermedad hepatocelular crónica de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de inflamación peri-

portal y necrosis paracelular o necrosis de interfase al examen histológico, autoanticuerpos séricos contra antígenos hepáticos e hipergamaglobulinemia (1-4). Afecta principalmente a las mujeres y responde característicamente al tratamiento inmunosupresor (1-5). Existe evidencia de un factor genético predisponente con una asociación frecuente de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6. Se ha encontrado asociación con HLA B8, DR3 y DR52 así como HLA DR 4 dependiendo de la localización geográfica (6). Sin tratamiento oportuno, esta entidad cursa con una destrucción progresiva del parénquima hepático, con progresión a cirrosis, falla hepática y muerte temprana. La asociación con otros trastornos autoinmunes es frecuente y se observa en aproximadamente 30% de los casos (5, 7, 8). Adicionalmente, la evidencia histológica de un infiltrado linfoplasmocitario sugiere un ataque a los hepatocitos

María Carlota Londoño, MD., Juan Carlos Chavarriaga, MD., Felipe Ramos, MD., residentes Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana (UPB). Luis Alfonso González, MD., Luz Deiser Suárez, MD., especialistas Medicina Interna, Universidad de Antioquia (UdeA). Verónica Múnera, MS., estudiante de Medicina, Facultad de Medicina CES. Juan Ignacio Marín, MD., médico general, Hospital Pablo Tobón Uribe. Fabian Jaimes, MD., MsC., profesor Depto Medicina Interna UdeA. Gonzalo Correa, MD., profesor Depto de Medicina Interna UdeA, grupo de gastrohepatología y trasplante hepático, UdeA-Hospital San Vicente de Paúl (HSVP). Juan Carlos Restrepo, MD., Ph.D., profesor Depto de Medicina Interna UdeA, grupo de gastrohepatología y trasplante hepático, UdeA-Hospital San Vicente de Paúl (HSVP). Unidad de Gastrohepatología y Nutrición, Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU).

Correspondencia: Juan Carlos Restrepo, MD, PhD. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Departamento de Medicina Interna-Universidad de Antioquia. Grupo de Gastrohepatología y Trasplante Hepático. Calle 64 N° 51-D10. (+) 57-4-5162660. Medellín, Colombia. e-mail: jcrestrepo@epm.net.co

por un sistema inmunológico activado que compromete antígenos propios (8).

En los últimos años, la HAI ha sido motivo de múltiples investigaciones (9). Con la formación del GIHA en 1992, se crea un consenso que unifica los criterios diagnósticos de la HAI, de una manera práctica (5). Este incluye un cuadro descriptivo y un sistema de puntaje aplicable en la práctica clínica, clasificando los pacientes según si tienen un diagnóstico definitivo o probable de HAI. Este sistema incluye criterios aplicables antes y después de la terapia inmunosupresora (Tabla 1) y permite una evaluación más objetiva de casos de difícil diagnóstico (1-5,8-10). Estas recomendaciones fueron reevaluadas por el mismo grupo en 1998 (11), modificándolas para aumentar su especificidad (Tabla 2).

Como los propios autores advierten, la utilidad y precisión de estos criterios requieren ser evaluadas mediante su aplicación en series de pacientes con HAI. Pese a que se han realizado trabajos con este fin en diferentes poblaciones (12), no ha sido así en nuestro medio. Por tal motivo decidimos evaluar la aplicabilidad del modelo diagnóstico del GIHA.

Tabla 1. Sistema de puntaje para el diagnóstico de hepatitis autoinmune. Grupo internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA), 1992 (5).

Parámetro		Puntaje
Género	Femenino	+2
	Masculino	0
Marcadores Virales	RNA HCV seropositivo	- 3
	Seronegativo para todo lo anterior	+3
Bioquímica Sérica	Relación de elevación de fosfatasas alcalinas/ aminotransferasas >3.0	-2
	< 3.0	+2
Otros factores etiológicos	Historia de uso reciente de drogas hepatotóxicas o exposición parenteral a productos sanguíneos	-2
	Si No	+1
Consumo promedio de alcohol	Hombres <35g/d Mujeres < 25g/d	+2
	Hombres 35-59g/d Mujeres 25-40g/d	0
	Hombres 50-80g/d Mujer 40-60g/d	-2
	Hombres >80g/d Mujer >60g/d	-1
Gama globulina - Niveles IgG por encima de los valores normales	> 2.0	+3
	1.5-2	+2
	1.0-1.5	+1
	< 1.0	0
Histología	Necroinflamación periportal con compromiso lobular/necrosis con formación de puentes	+3
	Sin compromiso lobular/necrosis con formación de puentes	+2

Continúa

Tabla 1. Sistema de puntaje para el diagnóstico de hepatitis autoinmune. Grupo internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA), 1992 (5). Continuación.

Parámetro		Puntaje
	Rosetas de células hepáticas	+1
	Infiltrados con predominio de células plasmáticas	+1
	Cambios biliares	-1
	Otros cambios sugestivos de diferente etiología (granulomas, siderosis, depósitos de cobre, esteatosis)	-3
Anticuerpos (títulos por inmunofluorescencia)	ANA, SMA o LKM -1 en adultos > 1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	< 1:40	0
	ANA o LKM-1 en niños 1:20	3
	1:10 - 1:20 < 1:10	2 0
SMA en niños	>1:20	+3
	1:20	+2
	<1:20	0
Anticuerpos antimitocondriales positivos	-2	
Anticuerpos antimitocondriales negativos	0	
Pruebas seronegativas para: ANA, SMA, LKM-1 y anticuerpos antimitocondriales pero positivas para algún otro autoanticuerpo hepático definido		0
	Marcadores Virales IgM anti VHA. Ag SVHB, IgM, anti HBc positivos	-3
Anti VHC positivos por ELISA o RIBA	-2	
Respuesta al tratamiento	Completa	+2
	Parcial	0
	Falla terapéutica	0
	No respuesta	-2
	Recaída	+3
Puntaje agregado para el diagnóstico pretratamiento	Definitivo	>15
	Probable	10-15
Postratamiento	Definitivo	>17
	Probable	12-17

Tabla 2. Sistema de puntaje corregido para el diagnóstico de hepatitis autoinmune. Grupo internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA), 1998 (11).

Parámetro		Puntaje
Género	Femenino	+2
Bioquímica Sérica	Relación de elevación de fosfatasas alcalinas/ aminotransferasas < 1.5	+2
	1.5 - 3.0	0
	> 3.0	-2
Otros factores etiológicos	Historia de uso reciente de drogas hepatotóxicas	-3
	Positiva Negativa	+3

Continúa
| 17

Tabla 2. Sistema de puntaje corregido para el diagnóstico de hepatitis autoinmune. Grupo internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHA), 1998 (11). Continuación.

Parámetro		Puntaje
Consumo promedio de alcohol	< 25g/d	+2
	>60g/d	-2
Gammaglobulina - Niveles IgG por encima de los valores normales	> 2,0	+3
	1,5-2	+2
	1,0-1,5	+1
	< 1,0	0
Histología	Hepatitis de interfase	+3
	Infiltrado linfoplasmocitario	+1
	Rosetas de células hepáticas	+1
	Ninguno de los anteriores	-5
	Cambios biliares	-3
Otros cambios	-3	
Otras enfermedades autoinmunes		+2
Anticuerpos (títulos por inmunofluorescencia)	ANA, SMA o LKM -1 en adultos > 1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	< 1:40	0
Anticuerpos antimitocondriales positivos		-4
Marcadores de hepatitis viral	Positivo	-3
	Negativo	+3
Parámetros opcionales adicionales	Seropositividad de otros autoanticuerpos	+2
	HLA DR3 o DR4	+1
Respuesta al tratamiento	Completa	+2
	Recaída	+3
Puntaje agregado para el diagnóstico pretreatmento	Definitivo	>15
	Probable	10-15
Postratamiento	Definitivo	> 17
	Probable	12-17

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional no analítico con 28 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de (HAI) de los Hospitales San Vicente de Paúl (HUSVP), Pablo Tobón Uribe (HPTU) y en la consulta privada de hepatólogos de la ciudad de Medellín-Colombia. La búsqueda de pacientes se realizó en forma sistemática del registro de consulta externa de estos sitios. La recolección de datos se llevó a cabo mediante la revisión de historias clínicas y con formularios previamente diseñados. Los datos obtenidos se llevaron a la base de datos del programa SPSS 8.0 para Windows. Se aplicó el sistema de puntajes para diagnóstico de HAI sugerido por la GIHA en 1998, y se compararon los diagnósticos con los realizados previamente (concordancia diagnóstica), y con los criterios de GIHA de 1992. Se aplicaron medidas

de tendencia central y de dispersión y se buscó la concordancia entre el diagnóstico clínico y los modelos del GIHA de 1992 y 1998.

Resultados

Se analizaron 28 pacientes con diagnóstico de HAI de los hospitales HUSVP, HPTU y de la consulta privada de los hepatólogos de la ciudad de Medellín-Colombia, en el período comprendido entre 1980 y 2000. La edad promedio de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 38 años (rango de 2 - 75 años), 23 pacientes eran mujeres (82,1%) y 5 hombres (17,8%).

El antecedente personal de enfermedades autoinmunes estuvo presente en cuatro pacientes, las cuales fueron: púrpura trombocitopénica autoinmune en un paciente y tiroiditis autoinmune en tres pacientes manifestada por hipotiroidismo y anticuerpos anti-microsomales con títulos mayores de 1:6400.

Los anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC) y el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) fueron evaluados en 22 y 26 pacientes respectivamente, siendo todos negativos. Los anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) fueron positivos en 3 de 18 pacientes evaluados (16,6%). Los anticuerpos antinucleares (ANA) fueron positivos en 22 de 27 pacientes (81,5%). Los anticuerpos anti-músculo liso (AML) fueron positivos en 16 de 18 (88,8%). La biopsia hepática se realizó en 25 pacientes; en 13 el diagnóstico histológico fue hepatitis crónica, en 10 pacientes (40%) se hizo diagnóstico histológico de cirrosis y en 2 (8%) el diagnóstico fue de hígado graso.

Según el sistema de puntaje de 1992 aplicado a los pacientes antes del inicio del tratamiento, se encontró que de los 28 pacientes evaluados, 7 (25%) tuvieron diagnóstico definitivo, 15 (53%) probable y 6 (22%) no cumplieron los criterios para diagnóstico de HAI. Al aplicar los nuevos criterios 4 (14%) pacientes tenían diagnóstico definitivo, 18 (64%) probable y 6 (22%) pacientes no alcanzaron el puntaje para clasificarlos como HAI. La concordancia entre el diagnóstico clínico y los criterios del GIHA fue de 78.5% con ambos puntajes.

La respuesta terapéutica fue parcial en 13 pacientes (46,4%), completa en 12 pacientes (42,8%), no hubo respuesta en 2 pacientes (7,1%) y en 1 (3,5%) no fue evaluable.

Discusión

Las características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas son similares a las descritas en la literatura. Sin embargo, llama la atención que solo 15% de los pacientes de esta serie tenían alguna enfermedad autoinmune asociada, a diferencia de lo reportado en series internacionales, en las cuales se reporta en 30% de los casos (7).

En 1.992 se crearon los criterios de clasificación diagnóstica para HAI por el GHIA (5). Estos criterios fueron validados en seis estudios (13-18). Tres de estos estudios incluyeron casi 600 pacientes con diagnóstico de HAI, (13-15) en los cuales, se mostró que este sistema de puntaje tiene un alto índice de sensibilidad para HAI (97 - 100%). Adicionalmente, se aplicaron estos criterios a pacientes con enfermedades diferentes (hepatitis C, colangitis esclerosante primaria y otras patologías biliares), encontrando que los criterios tienen una especificidad entre 96-100% para excluir el diagnóstico de hepatitis autoinmune. Sin embargo, entre 8 a 52% de los pacientes alcanzaban un puntaje que los clasificaba como HAI probable, lo cual disminuyó la especificidad a un rango entre 45 y 92%.

En 1998 el GIHA revisó los criterios para mejorar su especificidad (11). Hasta este momento sólo se ha publicado un estudio que aplique el puntaje a pacientes con HAI (12). En este estudio se reanalizaron 89 pacientes a los que se les había aplicado el puntaje inicial, y se encontró que el diagnóstico fue el mismo para la mayoría de los pacientes con ambos puntajes. Sin embargo, el puntaje revisado excluyó los casos que tenían diagnóstico de enfermedades biliares de la categoría de diagnóstico definitivo de HAI, aumentando así la especificidad.

En este estudio se observaron resultados similares. La concordancia entre la impresión clínica y el modelo del GIHA para diagnóstico de hepatitis autoinmune fue igual con ambos modelos. Sin embargo, con el modelo de 1998 se disminuyó el número de pacientes que se clasificaron como diagnóstico definitivo de hepatitis autoinmune, lo cual sugiere que la especificidad de éste es mayor, aunque es algo que no podemos afirmar con este estudio, ya que no se aplicó el modelo a pacientes con patologías diferentes.

Conclusión

El puntaje de criterios diagnósticos para HAI del GIHA de 1998 tiene una alta concordancia con el

diagnóstico clínico en nuestros pacientes, mayor especificidad que el modelo de 1992, y es útil para ayudar al clínico a realizar el diagnóstico de HAI en casos difíciles.

Referencias

1. **Czaja AJ.** Diagnosis and therapy of autoimmune liver disease. Management of chronic liver disease. *The Med Clin North Am* 1996; 80: 973 - 994.
2. **Krawitt EL.** Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996; 334:897-902.
3. **Maddrey WC.** Chronic hepatitis. *Dis Month* 1993; 39: 53 - 126.
4. **Aiza I, Schiff ER.** Autoimmune hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 1995; 11: 238 - 244.
5. **Johnson PJ, McFarlane IG, Alvarez F, et al.** Meeting Report. International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993; 18:998-1005.
6. **Czaja AJ.** Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17:268-275.
7. **Czaja AJ.** Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 1984;4:1-12
8. **Maddrey WC.** Nonviral Chronic hepatitis clinical. The University of Texas, Southwestern Medical Center 1998; 404 - 414.
9. **Czaja AJ.** Chronic active hepatitis: The challenge for a new nomenclature. *Ann Intern Med* 1993; 119: 510.
10. **Czaja AJ, Carpenter HA.** Validation of a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis (abstr). *Gastroenterology* 1995;108: A1056.
11. **Alvarez F, Berg FB, Bianchi L, et al.** International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.
12. **Omagari K.** Re-analysis of clinical features of 89 patients with autoimmune hepatitis using the revised scoring system proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group. *Intern Med* 2000; 39(12): 1008-12
13. **Czaja AJ, Carpenter HA.** Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 305.
14. **Bianchi FB, Cassani F, Lenzi M, Ballardini G, Muratori L, Giostra F, et al.** Impact of International Autoimmune Hepatitis Group scoring system in definition of autoimmune hepatitis. An Italian experience. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 166-71.
15. **Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, et al., and the Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis.** Present status of autoimmune hepatitis in Japan - correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. *J Hepatol* 1997; 26: 1207-12.
16. **Miyakawa H, Kitazawa E, Abe K, Kawaguchi N, Fuzikawa H, Kikuchi K, et al.** Chronic hepatitis C associated with anti-liver/kidney microsome-1 antibody is not a subgroup of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 1997; 32: 769-76.
17. **Dickson RC, Gaffey MJ, Ishitani MB, Roarty TP, Driscoll CJ, Caldwell SH.** The international autoimmune hepatitis score in chronic hepatitis C. *J Viral Hep* 1997;4:121-8.
18. **Boberg KM, Fausa O, Haaland T, Holter E, Mellbye OJ, Spurkland A, et al.** Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 23: 1369-76.