

Diagnostico HGNA Y EHNA

Dr. F. Perez Aguilar

Diagnóstico

-Aunque la mayoría de los casos de HGNA se detectan en la **quinta y sexta décadas** de la vida, se está dando un incremento de la prevalencia de esta entidad entre los niños, por lo que puede presentarse **a cualquier edad**.

-La **mayoría de pacientes (45-50%) están asintomáticos**, pero un pequeño porcentaje, y especialmente los niños pueden presentar síntomas como dolor en hipocondrio derecho, discomfort abdominal, astenia o malestar general.

-Lo típico es que padezcan **otras enfermedades** y que **incidentalmente se detecten anomalías de la función hepática o hepatomegalia**.

-Muchas **cirrosis criptogénicas** pueden ser el estadio final de una EHNA y cursar con las múltiples complicaciones de una cirrosis evolucionada.

-En pacientes con cirrosis criptogénica se ha detectado una **mayor incidencia de hepatocarcinomas**.

* **Factores** que pueden identificar un mayor **riesgo de evolución de la esteatosis a la EHNA:**

-Edad mayor de 40 años,

-Índice de masa corporal mayor de 40 kg/m²

-Una relación GOT/GPT superior a uno

-Que coexistan al menos dos causas de EHNA como la diabetes y la hiperlipemia.

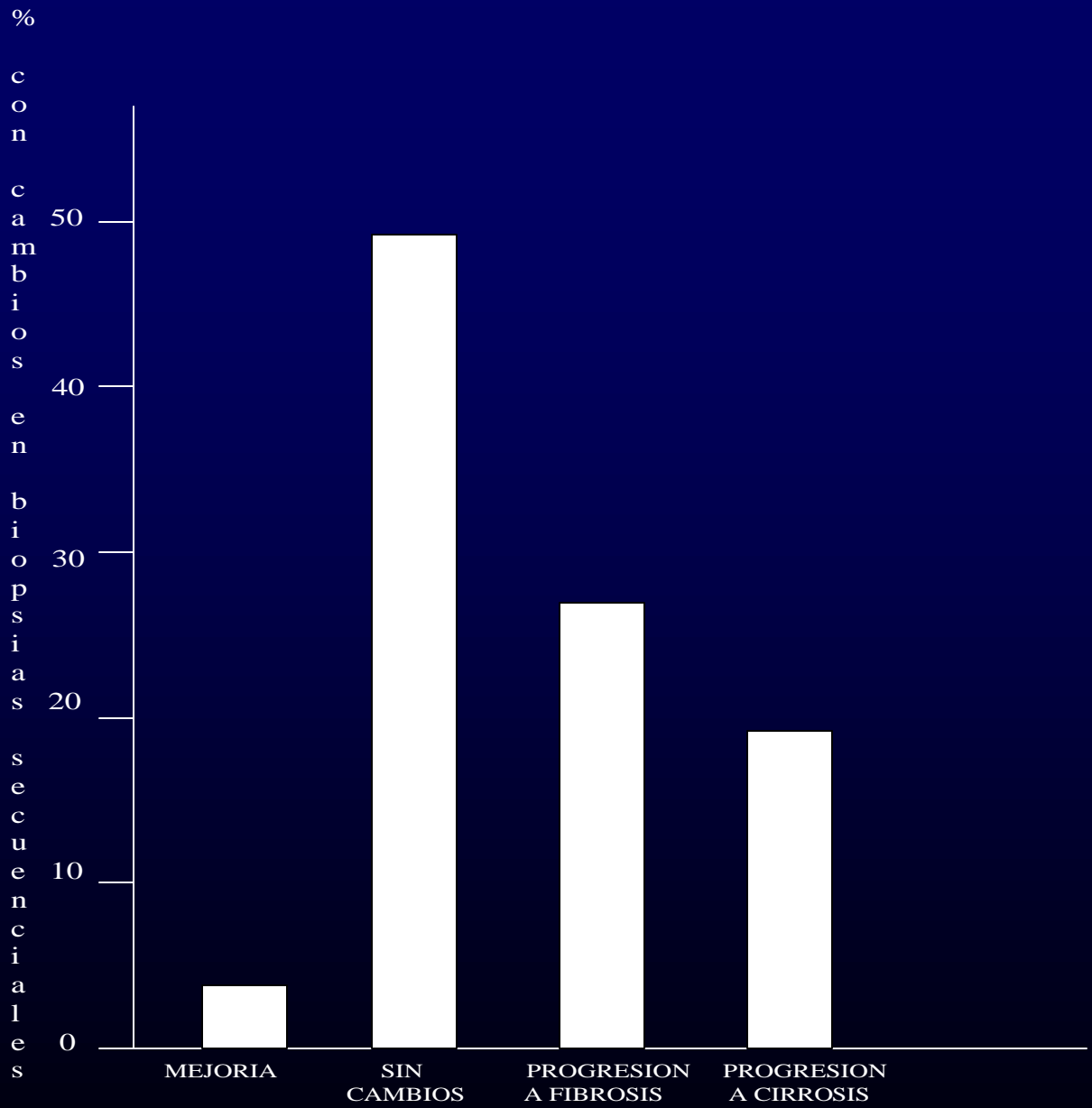
*También pueden contribuir a la mortalidad la EHNA las **complicaciones de la obesidad y la diabetes.**

*Entre las causas de mortalidad relacionadas con la hepatopatía tenemos la **insuficiencia hepática aguda, complicaciones de la cirrosis (hemorragia por varices o ascitis) y el hepatoma .**

-Puede darse una **mejoría histológica**, especialmente en aquellos con fibrosis mínima. Tras adelgazar, puede detectarse una disminución de la inflamación y de los cuerpos de Mallory, incluso de la fibrosis perisinusoidal, sobretodo si la pérdida de peso es gradual y asociando la dieta con el ejercicio físico.

-En muchos casos, la **insuficiencia hepática aguda se manifiesta durante una rápida pérdida de peso**, cualquiera que sea el método empleado, sobre todo en casos de obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica.

-La esteatosis hepática puede ser **causa de disfunción primaria del injerto tras el trasplante hepático**, debiendo rechazarse los hígados con esteatosis grave (más del 60% de hepatocitos con vacuolas grasas), y tener en cuenta el riesgo de los injertos con moderada esteatosis (30-60% de hepatocitos con vacuolas grasas).



. Cambios histológicos en biopsias secuenciales a lo largo de 10 años en 26 pacientes con EHNA. Datos tomados de 3 estudios

METODOS DIAGNOSTICOS

Clínicos

Historia de elevación persistente de transaminasas.

No ingesta significativa de alcohol

Estar asintomáticos, o con síntomas inespecíficos.

Sin estigmas de hepatopatía crónica (salvo aquellos con cirrosis asociada a la EHNA).

Laboratorio

Transaminasas 2-4 veces por encima de la normalidad.

Discreta elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa.

Resto de pruebas funcionales hepáticas (PFH) normales o casi normales. La esteatosis puede cursar con PFH normales.

HbsAg, anti-VHC y AMA negativos.

ANA < 1/320; Hiperferritinemias y hierro a veces elevados.

Ceruloplasmina, α 1-antitripsina y saturación de la transferrina normales (esta última en ocasiones elevada).

Radiología (no se requiere para el diagnóstico)

Hígado brillante (hiperecólico) ecográficamente.

Densidad hepática disminuida respecto al bazo en la TAC abdominal, generalmente difusa pero puede ser focal.

La esteatosis focal aparece brillante en imágenes en T1.

Histología

Similar a la hepatitis alcohólica: esteatosis macrovesicular difusa o centrolobulillar, balonización de hepatocitos, necrosis hepatocitaria, infiltrado inflamatorio mixto lobulillar, con o sin fibrosis, cuerpos de Mallory, lipogranulomas y nucleos glicogenados.

-La anomalía más frecuente es la elevación entre 2-5 veces de las **transaminasas**, pero a menudo permanecen normales.

- Un rasgo diferencial frente la hepatopatía alcohólica consiste en que la **relación GOT/GPT suele ser inferior a uno** en el 65-90% de pacientes con HGNA.

-Cuando la relación **GOT/GPT es mayor de uno, sugiere una forma avanzada de EHNA.**

- La **fosfatasa alcalina y la gammaglutamiltranspeptidasa** pueden elevarse al doble o al triple en más del 50% de casos.

- La bilirrubina y la albúmina suelen permanecer normales.

-El examen físico debe incluir medidas antropométricas: índice de masa corporal, circunferencia de la cintura a nivel del ombligo, relación cintura-cadera.

-Deben determinarse los lípidos séricos, el colesterol HDL y LDL, la glucemia, el test de tolerancia a 75 gr.de glucosa con medición de las concentraciones de insulina sérica a la 1 y 2 horas.

-Los niveles de péptido C sérico están elevados reflejando un aumento de la secreción de insulina pancreática.

-La determinación de citoquinas y adipocinas, incluyendo los niveles de adiponectina no tienen utilidad diagnóstica en la actualidad.

-La resistencia a la insulina puede asociarse a concentraciones elevadas de ferritina sérica (hasta un 60% de pacientes) y en algunos pacientes aumento de hierro hepático. Ferritinas elevadas pueden ser sólo reactantes de fase aguda.

-El hierro ferroso produce RLO, con daño y muerte celular, y al activar las células estrelladas puede estimular la fibrogénesis.

-Queda por aclarar si una sobrecarga moderada de hierro en la EHNA interviene en la patogenia de esta entidad, o está relacionada con anomalías metabólicas asociadas, o se debe a factores ambientales o genéticos no identificados, a menudo se detecta la mutación C282Y.

-La mayoría de los pacientes con sobrecarga primaria de hierro no debida a hemocromatosis presentan resistencia a la insulina, la cual puede mejorar mediante flebotomías.

Métodos de imagen

-Detectan la grasa cuando afecta a más del 33% de hepatocitos.

-Ninguna técnica diferencia el hígado graso de la EHNA.

-La **ecografía**: Objetiva un hígado brillante, hiperecogénico, es operador dependiente.

*sensibilidad del 89% y especificidad del 93% para la detección de esteatosis.

*sensibilidad del 77% y especificidad del 89%, en la detección del aumento de la fibrosis.

-La **tomografía axial computarizada** es más específica pero más cara. Hay una densidad disminuida respecto al bazo, la esteatosis suele ser difusa, pero puede ser focal. En la focal aparece brillante en T1.

-La resonancia magnética, la resonancia magnética de protones y la absorciometría de energía dual de rayos X cuantifican los depósitos de grasa hepáticos y la adiposidad visceral. Son muy caros.

-La **resonancia magnética** sirve para distinguir la distribución heterogénea de la grasa hepática detectada en la TAC de infiltraciones neoplásicas.

Biopsia hepática

-Hay una **pobre correlación** entre la clínica, los **datos analíticos** y la **anatomía patológica** en el HGNA.

-Es imposible el **estadiaje** de los pacientes con HGNA sin un estudio histológico.

-Muchos hepatólogos **recomiendan la realización de biopsia hepática** en todos los pacientes con el presunto diagnóstico de HGNA (a pesar del **riesgo que conlleva esta técnica**, y de las **limitadas opciones terapéuticas** en la actualidad).

-Permitirá un **mejor conocimiento de la historia natural** de la enfermedad y valorar la **influencia de las diferentes terapias**.

-La esteatosis hepática aunque generalmente tiene un pronóstico benigno y **podría diagnosticarse mediante una valoración clínica, analítica y ecográfica**, no puede descartarse que evolucione a una EHNA y ulteriormente a cirrosis.

- Las lesiones son similares pero no idénticas a las de la esteatohepatitis alcohólica.

- Excluir ingestas de alcohol superiores a:
20-30 gr. de alcohol/día en mujeres
40 gr. de alcohol/día en hombres

-El estadiaje semicuantitativo más aceptado es el modificado de Brunt, clasificando la actividad inflamatoria en grados de 0 a 3, y la fibrosis en estadios de 0 a 4.

GRADUACION Y ESTADIAJE DE LAS LESIONES HISTOLOGICAS DE LA EHNA

Grado 1, ligera

Esteatosis predominantemente macrovesicular , afectando al 33-66% de los lóbulillos.

Balonización detectada ocasionalmente en Zona 3.

Inflamación lobulillar: inflamacion aguda (neutrófilos) parcheada y ligera, y ocasionalmente crónica (mononucleares)

Inflamación portal: ausente o ligera.

Grado 2, moderada

Esteatosis de cualquier grado, generalmente mezcla de macro y microvesicular.

Balonización obvia y presente en Zona 3.

Inflamación lobulillar: los neutrófilos pueden asociarse a hepatocitos balonizados y fibrosis pericelular; puede haber ligera inflamación crónica.

Inflamación portal: ligera o moderada.

Grado 3, severa

Esteatosis típicamente panacinar (más del 66%), generalmente de tipo mixto (macro y microvesicular).

Balonización acusada, predominantemente en Zona 3

Inflamación lobulillar: inflamación parcheada aguda y crónica; los neutrófilos pueden estar concentrados en áreas de balonización de la Zona 3 y en la fibrosis perisinusoidal.

Inflamación portal: ligera o moderada.

Estadaje de fibrosis en EHNA

Estadío 1: Fibrosis perivenular, perisinusoidal/pericelular en Zona 3, focal o extensa.

Estadío 2: Como la anterior con fibrosis periportal focal o extensa.

Estadío 3: Fibrosis en puentes, focal o extensa.

Estadío 4: Cirrosis.

Lesiones histológicas necesarias, usuales, ocasionales e inusuales de la EHNA

Necesarias	Usuales pero no necesarias	Pueden estar presentes, pero no necesarias	Inusuales: considerar otras causas de hepatopatía
Esteatosis, macro-micro.	Fibrosis perisinusoidal en Zona 3; a veces es un componente de la fibrosis en puentes centro-portales.	Hialina de Mallory en Zona 3; típicamente mal constituida, puede requerir anticuerpos con inmunohistoquímica (citoqueratinas 7,18,19).	Esteatosis microvesicular pura o predominante.
Inflamación mixta lobulillar; escasos polimorfos y mononucleares.	Nucleos glicogenados en Zona 1.	Hierro detectable en escasa cuantía en hepatocitos en Zona 1 con azul de Prusia.	Necrosis hialina esclerosante; lesiones veno-oclusivas; fibrosis perivenular; fleboesclerosis.
Balonización hepatocitos; cerca de células hepáticas esteatóticas en Zona 3.	Lipogranulomas en lobulillos; generalmente pequeños.	Megamitocondrias en hepatocitos.	Inflamación portal mayor que inflamación lobulillar.
	Cuerpos acidófilos o células de Kupffer d-PAS + ocasionalmente.		Fibrosis portal/periportal en ausencia de, o marcadamente mayor que la perisinusoidal en Zona 3; fibrosis en puentes interportales.
	Quistes grasos.		Distorsión lobulillar con mucha inflamación. Endoflebitis. Necrosis confluyente o en puentes. Colestasis Crónica. Lesiones ductales. Granulomas epiteloideas. Glóbulos PAS+.