DOI: https://doi.org/10.22516/25007440.1022

Características de la hepatitis autoinmune en pacientes con 50 años o más y factores asociados a la actividad inflamatoria en la biopsia hepática

Characteristics and Factors Associated with Inflammatory Activity on Liver Biopsy in Autoimmune Hepatitis Patients Aged 50 Years or Older

Ana Carolina de Souza Mangrich,[1] Júlia Cristina Soares,[1] Marina Jarschel de Souza,[1] Ana Paula Beltrame Farina Pasinato,[2] Esther Buzaglo Dantas-Corrêa,[1] Leonardo de Lucca Schiavon,[1] Janaína Luz Narciso-Schiavon.[3*]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Mangrich ACS, Soares JC, Souza MJ, Pasinato APBF, Dantas-Corrêa EB, Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL. Características de la hepatitis autoinmune en pacientes con 50 años o más y factores asociados a la actividad inflamatoria en la biopsia hepática. Revista. colomb. Gastroenterol. 2023;38(2):173-179. https://doi.org/10.22516/25007440.1022

[1] Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Universidad Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC, Brasil.
[2] Servicio de Patología, Hospital Universitario Polydoro Ernani de São Thiago, Universidad Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Brasil.
[3] Gastroenterología, Departamento de Clínica Médica, Universidad Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Brasil.

***Correspondencia:** Janaína Luz Narciso-Schiavon. janaina.narciso@uol.com.br

Fecha recibido: 06/02/2023
Fecha aceptado: 21/03/2023

Resumen

Introducción: la hepatitis autoinmune es un trastorno inflamatorio hepático caracterizado histológicamente por hepatitis linfoplasmocítica portal con actividad de interfase e inflamación lobulillar. **Objetivos:** identificar las características clínicas asociadas con la edad avanzada y con una inflamación significativa en la histología hepática. **Métodos:** estudio analítico transversal que evaluó historias clínicas de pacientes adultos con hepatitis atendidos en la sala de gastroenterología y hepatología de un hospital universitario terciario. Se realizó un análisis bivariado para identificar las características asociadas a la edad igual o mayor a 50 años y la actividad inflamatoria histológica significativa. **Resultados:** se incluyó a 47 pacientes con una edad media de 42,8 ± 16,0 (43,0) años. Además, el 80,9% de ellos eran mujeres y el 31,9% tenían 50 años o más. 31 pacientes fueron sometidos a biopsia hepática y el 29,0% presentó inflamación significativa. Cuando se comparó en términos de edad, los individuos de 50 años o más presentaron medianas más altas de γ-glutamiltransferasa (GGT; 129 frente a 282 U/L; p = 0,034) y una mayor proporción de inflamación significativa (50% frente a 6,7%; p = 0,024). Los pacientes con inflamación significativa en la biopsia hepática presentaron mayor edad media (63,7 ± 14,0 frente a 41,0 ± 14,4; p = 0,001) y mayor proporción de pacientes con edad igual o superior a 50 años (85,7% frente a 66,7%; p = 0,024) que las personas con inflamación leve. **Conclusiones:** los individuos de 50 años o más presentaron medianas más altas de GGT y mayor proporción de inflamación significativa en la histología hepática.

Palabras clave

Hepatitis autoinmune, inflamación, γ-glutamiltransferasa, envejecimiento.

Abstract

Introduction: Autoimmune hepatitis is a liver inflammatory disorder characterized by portal lymphoplasmacytic hepatitis with interface activity and lobular inflammation. **Objective:** The objective of this study is to identify clinical features associated with advanced age and significant inflammation in liver histology. **Methods:** This cross-sectional analytical study evaluated the medical records of adult patients with hepatitis who received treatment in the gastroenterology and hepatology ward of a tertiary university hospital. Bivariate analysis was conducted to identify characteristics associated with an age of 50 years or older and significant histological inflammatory activity. **Results:** A total of 47 patients were included, with a mean age of 42.8 ± 16.0 (43.0) years. Among them, 80.9% were women, and 31.9% were 50 years or older. Liver biopsy was performed on 31 patients, and 29.0% exhibited significant inflammation. When comparing age groups, individuals aged 50 years and older had a higher median γ-glutamyl transferase (GGT; 129 vs. 282 U/L; p = 0.034) and a higher proportion of significant inflammation (50% vs. 6.7%; p = 0.024). Patients with significant inflammation on liver biopsy had a higher mean age (63.7 ± 14.0 vs. 41.0 ± 14.4; p = 0.001) and a higher proportion of patients aged 50 years or older (85.7% vs. 66.7%; p = 0.024) compared to those with mild inflammation. **Conclusions:** Individuals aged 50 years and older exhibited a higher median GGT and a greater proportion of significant inflammation in liver histology.

Keywords

Autoimmune hepatitis, inflammation, γ-glutamyl transferase, aging.

© 2023 Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune es un trastorno inflamatorio del hígado que probablemente afecte a mujeres jóvenes y de mediana edad en una proporción de 2,4:0,9 en comparación con los hombres[1]. Se caracteriza por cambios histológicos y serológicos, así como por la presencia de autoanticuerpos en algunos pacientes[2]. Las aminotransferasas (anteriormente denominadas *transaminasas*) se localizan en los hepatocitos y cuando están elevadas son indicadores sensibles de lesión de hepatocitos[3]. En la electroforesis sérica, se espera que aproximadamente el 80% de los pacientes muestren hipergammaglobulinemia[4]. Pueden estar presentes anticuerpos antinucleares, anticuerpos contra el músculo liso y anticuerpos microsomales de hígado y riñón[5]. Se recomienda la biopsia hepática a menos que el paciente tenga contraindicaciones, y los hallazgos típicos son hepatitis de interfase, rosetas e infiltración de plasmocitos[6].

La inflamación hepática acentuada puede conducir a la cirrosis a través de la activación de las células estrelladas, que son las responsables de la producción de tejido fibrótico por ser la principal fuente de miofibroblastos hepáticos. El proceso de fibrosis puede ser activado por la presencia persistente de células inflamatorias como macrófagos infiltrantes, macrófagos hepáticos (células de Kupffer), linfocitos y neutrófilos[7]. Clínicamente, el reto es encontrar marcadores que puedan ser tanto sensibles como específicos para predecir la enfermedad hepática significativa, desde el punto de vista tanto de la inflamación como de la fibrosis.

El objetivo de este estudio es identificar las características clínicas asociadas con la edad de 50 años o más y con una inflamación significativa en la histología hepática.

MÉTODOS

Estudio transversal analítico que evaluó historias clínicas de pacientes adultos con hepatitis autoinmune atendidos en el Servicio de Gastroenterología y Hepatología de un Hospital Universitario terciario entre enero de 2015 y diciembre de 2017. Los pacientes con datos clínicos y de laboratorio insuficientes en las historias clínicas y pacientes que se negaron a participar fueron excluidos.

Los individuos incluidos fueron analizados en términos de características clínicas, de laboratorio e histológicas, y también con respecto a su respuesta terapéutica. Se utilizaron criterios internacionales revisados del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune para el diagnóstico de hepatitis autoinmune[8]. Los datos se recolectaron de los registros médicos y se transfirieron al programa Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS); versión 17.0 (Chicago; Illinois; Estados Unidos). En este estudio se consideraron las siguientes variables: edad; sexo; aspartato-aminotransferasa (AST); alanina-aminotransferasa (ALT); fosfatasa alcalina (ALP); γ-glutamil transferasa (GGT); bilirrubina directa (DB); albúmina de suero; tiempo de protrombina (PT); anticuerpo antinuclear; anticuerpo contra el músculo liso y los anticuerpos microsomales de hígado y riñón tipo 1 (Anti-LKM1). La ALT y la AST fueron analizadas por el Clinical Chemistry System Dimension®, con los reactivos ALTI Flex® y AST Flex® y a una temperatura de 37 °C. AP, GGT, DB y albúmina sérica también fueron analizados por el Clinical Chemistry System Dimension®, con una temperatura de 37 °C. El reactivo utilizado para ALP fue el ALPI Flex® y para DB, el DBI Flex®. El PT se analizó con un kit RecombiPlastin 2G®. Todas las pruebas bioquímicas hepáticas (AST; ALT; ALP y GGT) se expresaron en números absolutos y en tres veces el límite superior de normalidad (3 x LSN).

En cuanto a la biopsia hepática, se utilizó la clasificación histológica de la Sociedad Brasileña de Patología y Hepatología[9], y se observaron las siguientes características histológicas: fibrosis significativa (F ≥ 2), definida como una expansión portal fibrótica con tabiques portoportales o tabiques fibróticos portocentrales o nódulos completos; infiltrado portal inflamatorio importante (IIP ≥ 2), definido como un aumento brusco o muy brusco de la cantidad de linfocitos portales; actividad inflamatoria periportal significativa (APP ≥ 2), definida como hepatitis de interfaz o necrosis fragmentaria, que puede ser discreta o estar presente en áreas extensas, de numerosas áreas portales; y actividad inflamatoria parenquimatosa significativa (AP ≥ 2), definida como una necrosis focal de los hepatocitos, rodeada por agregados linfohistiocíticos en numerosos sitios, con o sin necrosis confluente, que puede ser extensa o múltiple. Del mismo modo, *inflamación significativa* se definió como la presencia de infiltrado inflamatorio considerable, actividad inflamatoria periportal significativa y actividad inflamatoria parenquimatosa significativa.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron con medidas de tendencia central y dispersión, mientras que las variables categóricas se describieron en números absolutos y proporciones. Las variables continuas se compararon mediante la prueba de t de Student o Mann-Whitney, y las categóricas se compararon mediante chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando correspondía. Se realizó un análisis bivariado para identificar las características asociadas a la edad igual o mayor a 50 años y la actividad inflamatoria histológica significativa. Se realizó un análisis de correlación de Spearman para identificar si las pruebas bioquímicas y de función hepática se correlacionaban con la edad. Los valores *p* inferiores a 0,05 se consideraron de significación estadística. Todas las pruebas utilizadas fueron *biflow* y ejecutadas por el programa estadístico SPSS; versión 17.0 (SPSS; Chicago; Illinois; Estados Unidos).

Este protocolo de estudio se ajusta a las recomendaciones éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por el comité de ética e investigación humana de la universidad, número 1.147.617.

RESULTADOS

Análisis de casuística

58 pacientes con hepatitis autoinmune fueron evaluados en el período de estudio para decidir si serían o no incluidos. 11 de ellos fueron excluidos por insuficiencia de datos clínicos y de laboratorio. Se incluyeron a 47 pacientes, y su edad media, desviación estándar y mediana fueron, respectivamente, 42,8 ± 16,0 (43,0) años, y el 80,9% de ellos eran mujeres.

En cuanto a la bioquímica hepática (**Tabla 1**), los individuos presentaron las siguientes medias, desviaciones estándar y medianas: AST: 428,1 ± 475,5 (175,0) U/L; ALT: 372,1 ± 355,9 (250,5) U/L; ALP: 209,4 ± 122,0 (185,0) U/L; GGT: 237,7 ± 256,1 (180,0) U/L; DB: 3,6 ± 4,6 (1,2) mg/dL; presión arterial (PA): 57,6 ± 21,9 (60,3); albúmina 3,4 ± 0,9 (3,5) g/L; γ-globulinas: 2,8 ± 4,0 (1,8) g/L.

Con respecto a los anticuerpos, el 58,7% presentó un anticuerpo antinuclear positivo con títulos que oscilaron entre 1:80 y 1:2560, el 78,3% con patrón moteado, el 17,4% con patrón homogéneo y el 4,3% con patrón filamentoso. El anticuerpo antimúsculo liso fue positivo en el 52,2% y el 7,3% presentó anti-LKM-1 positivo. Unos pocos pacientes tenían más de un anticuerpo activo. Su distribución se evidencia en la **Figura 1**.

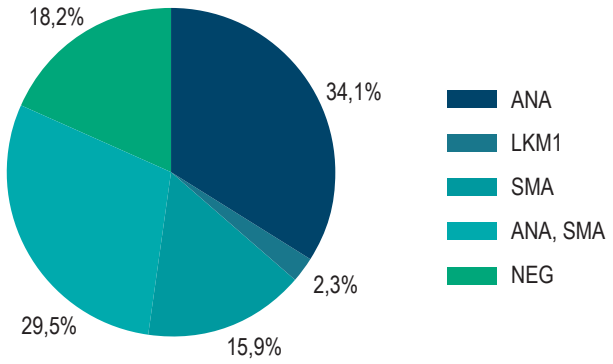

Figura 1. Distribución del perfil de autoanticuerpos en 58 pacientes con hepatitis autoinmune. ANA: anticuerpo antinuclear; LKM-1: anticuerpo antimicrosomal de hígado y riñón; SMA: anticuerpo antimúsculo liso; NEG: negativo. Fuente: elaboración propia.

31 individuos fueron sometidos a biopsia hepática y 10 de ellos (32,3%) presentaron cirrosis. Se evidenció fibrosis significativa (F ≥ 2) en el 64,5%, así como actividad periportal significativa (APP ≥ 2) en el 60,0% de los pacientes.

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de 47 pacientes con hepatitis autoinmune

Características clínicas	%	Media ± DE	Mediana
Femenino	80,9		
Edad		42,8 ± 16,0	43,0
AST (U/L)		428,1 ± 475,5	175,0
ALT (U/L)		372,1 ± 355,9	250,5
ALP (U/L)		209,4 ± 122,0	185,0
GGT (U/L)		237,7 ± 256,1	180,0
DB (mg/dL)		3,6 ± 4,6	1,2
PA (%)		57,6 ± 21,9	60,3
Albúmina (g/L)		3,4 ± 0,9	3,5
γ-globulinas (g/L)		2,8 ± 4,0	1,8
Características histológicas (n = 31)			
Fibrosis significativa	64,5		
Actividad periportal significativa	60,0		
Actividad parenquimatosa significativa	33,3		
Infiltrado inflamatorio portal significativo	27,3		
Rosetas	18,5		
Infiltrado plasmocítico	62,0		

AST: aspartato-aminotransferasa; ALT: alanina-aminotransferasa; ALP: fosfatasa-alcalina; DB: bilirrubina directa; GGT: γ-glutamil transpeptidasa; PA: actividad de protrombina. Fuente: elaboración propia.

El 33,3% presentaba actividad parenquimatosa importante (AP ≥ 2) y en el 27,3% había un infiltrado inflamatorio portal importante (IIP ≥ 2). Se encontraron plasmocitos en el 62% y rosetas hepáticas en el 18,5% de los pacientes.

Características asociadas a la edad igual o superior a 50 años

Cuando se comparan en términos de edad (**Tabla 2**), los individuos de 50 años o más presentaron medianas de GGT más altas (129 frente a 282 U/L; $p = 0,034$) y una mayor proporción de individuos con niveles de GGT iguales o mayores a tres veces el límite superior de la normalidad (92,3% frente a 50%; $p = 0,013$). En cuanto a los hallazgos histológicos de las biopsias hepáticas, los pacien-

tes con edad igual o superior a 50 años presentaron mayor proporción de actividad periportal inflamatoria significativa (83,3% frente a 38,5%; p = 0,041), actividad parenquimatosa significativa (58,3% frente a 13,3%; p = 0,037) e infiltrado inflamatorio portal significativo (50,0% frente a 8,3%; p = 0,029) y, por tanto, mayor proporción de inflamación significativa (50% frente a 6,7%; p = 0,024).

Con el método de correlación de orden de rango de Spearman no se encontró ninguna interrelación entre la edad y los valores de las pruebas bioquímicas (ALT, AST, FA, GGT) o pruebas de función (BD, ALP y albúmina).

Características asociadas a una inflamación importante

Al comparar individuos que presentaban inflamación significativa en la biopsia hepática e individuos con inflamación leve (**Tabla 3**), se observó que el primer grupo tenía una media de edad más alta (63,7 ± 14,0 frente a 41,0 ± 14,4; p = 0,001), con una mayor proporción de pacientes igual o mayor a 50 años (85,7% frente a 66,7%; p = 0,024). No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a sexo, pruebas bioquímicas, pruebas de función, γ-globulinas, autoanticuerpos y fibrosis significativa.

DISCUSIÓN

La GGT es un marcador sérico bien conocido y establecido para la esteatosis y las enfermedades relacionadas con el alcohol. Cuando se asocia a niveles elevados de fosfatasa alcalina, sugiere colestasis, que es altamente sugestiva de lesión biliar intra- o extrahepática. La GGT, que se encuentra en los hepatocitos y las células epiteliales biliares, es un marcador verdaderamente sensible para enfermedades del tracto biliar como la colestasis, pero no muy específico[10]. También se encontró que estaba elevado en condiciones extrahepáticas como el síndrome coronario agudo, insuficiencia renal, diabetes, demencia y enfermedad pancreática, aunque en estas condiciones es más probable que la GGT haya aumentado debido al estrés oxidativo causado por cambios en la homeostasis, lo que lleva a la destrucción celular, daño y muerte[11,12]. El uso de algunos medicamentos también puede aumentar los niveles de GGT en la sangre[13].

Estudios previos han demostrado una asociación significativa entre los niveles de GGT y la AST en pacientes con hepatitis C[14-16]. Otro estudio ha demostrado que una cantidad significativa de pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC) tenía niveles elevados de GGT sérica, y un nivel más intenso de actividad necroinflamatoria en pacientes con GGT más alta, por lo que esta enzima se ha propuesto como un marcador indirecto de inflamación significativa en hepatitis C crónica[17]. Aunque estos son resultados notables, todavía no hay estudios que indiquen el papel de la GGT en el nivel de inflamación y fibrosis/enfermedad crónica en pacientes diagnosticados con hepatitis autoinmune.

Un estudio retrospectivo con 23 597 individuos sanos observó que las medianas y las tasas intercuartiles eran más altas en los más jóvenes en comparación con los de 60 años o más (27,1 [18,8-41,7] frente a 22,5 [16,3-32,7] U/L; p < 0,001)[18]. Este hallazgo sugiere que la observación de niveles más altos de GGT en pacientes mayores en nuestro estudio refleja la mayor actividad inflamatoria encontrada en este grupo, no la edad en sí.

La hepatitis autoinmune generalmente se caracteriza por un patrón de edad bimodal al inicio con un pico en niños y adolescentes y un segundo en la mediana edad (cuarta a sexta décadas y especialmente en mujeres después de la menopausia), aunque un número considerablemente creciente de pacientes son incluso mayores de 65-70 años[19]. Pocos estudios evaluaron las características clínicas de la hepatitis autoinmune en ancianos. En los ancianos italianos, la hepatitis autoinmunitaria suele ser asintomática, aunque el pronóstico y la respuesta al tratamiento son similares a los de los pacientes más jóvenes. Sin embargo, no se observó diferencia en la expresión histológica/bioquímica de la enfermedad hepática[20]. El inicio a una edad temprana, la presentación aguda, la hiperbilirrubinemia y la presencia de HLA DRB1*03 caracterizan a los pacientes que fallan al tratamiento con corticosteroides[21]. Un estudio norteamericano evaluó a 205 adultos con hepatitis autoinmune tipo 1 definida y se agruparon según la edad de presentación. El 23% de los pacientes tenían una edad ≥ 60 años, y el 15% tenían una edad ≤ 30 años. Los pacientes ≥ 60 años tenían una mayor frecuencia de cirrosis al momento de la presentación que los pacientes ≤ 30 años (33% frente a 10%, p = 0,03), y también fracasaron en el tratamiento con corticosteroides con menos frecuencia que los ≤ 30 años (5% frente a 24%, p = 0,03)[22].

En China, los pacientes ancianos autoinmunes tienen una mayor frecuencia de cirrosis al momento de la presentación y una menor ocurrencia de fracaso del tratamiento. Los pacientes mayores presentaron niveles medios de GGT similares (112,8 ± 82,8 frente a 121,9 ± 103,2 U/L; p = 0,146) y no se evaluaron las características histológicas[23]. En Reino Unido se evaluaron a 164 pacientes con enfermedad hepática autoinmune y cuando se compararon individuos de 40 años o más con aquellos menores de 40 años, niveles medios de GGT similares (103,5 [8-820] frente a 190 [29-995] U/L; p = 0,040) y niveles similares de grado histológico de actividad necroinflamatoria (2 frente a 2 [leve]; p = 0,022), en los pacientes mayores[24] se observaron datos diferentes a los expuestos en el presente estudio. Una revisión sistemática y un metaanálisis demostraron

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio asociadas a la edad mayor de 50 años de 47 pacientes con hepatitis autoinmune

Características	< 50 años n = 32	≥ 50 años n = 15	p†
Femenino (%)	81,3	80,0	1,000
AST (U/L)*	464,9 ± 505,4 (230)	346,2 ± 407,2 (128)	0,461
AST 3 x ULN (%)	62,1	69,2	0,739
ALT (U/L)*	422,9 ± 410,5 (265)	267,1 ± 168,5 (211)	0,076
ALT 3 x ULN (%)	71,0	73,3	1,000
ALP (U/L)*	203,8 ± 136,5 (179)	218,5 ± 97,6 (219)	0,287
ALP 3 x ULN (%)	13,0	7,1	1,000
GGT (U/L)*	220,9 ± 294,5 (129)	271,4 ± 158,8 (282)	**0,034**
GGT 3 x ULN (%)	50,0	92,3	**0,013**
DB (mg/dL)*	3,6 ± 4,1 (1,7)	3,6 ± 5,8 (1,2)	0,784
PA (%)*	52,7 ± 27,2 (54)	64,3 ± 9 (66)	0,142
Albúmina (g/L)*	3,5 ± 1,0 (3,5)	3,4 ± 0,8 (3,6)	0,795
γ-globulinas (g/L)*	2,0 ± 0,9 (1,8)	4,3 ± 6,7 (2,0)	0,289
Autoanticuerpos no específicos de órganos			
ANA (%)	51,6	73,3	0,161
Títulos de ANA ≥ 1:320 (%)	50,0	54,5	0,816
SMA (%)	48,4	60,0	0,460
LKM-1 (%)	7,1	7,7	1,000
Características histológicas (n = 31)			
Fibrosis significativa	61,1	69,2	0,718
Actividad periportal significativa	38,5	83,3	**0,041**
Actividad parenquimatosa significativa	13,3	58,3	**0,037**
Infiltrado inflamatorio portal importante	8,3	50,0	**0,029**

*media ± desviación estándar (mediana).† Prueba chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher, prueba t o prueba U de Mann-Whitney, cuando corresponda. 3 x ULN: tres veces el límite superior de referencia normal; ALT: alanina-aminotransferasa; ALP: fosfatasa alcalina; ANA: anticuerpo antinuclear; AST: aspartato-aminotransferasa; GGT: γ-glutamil transpeptidasa; DB: bilirrubina directa; LKM-1: microsoma hepático renal tipo 1; PA: actividad de protrombina; SMA: anticuerpo de músculo liso. Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Características clínicas y de laboratorio asociadas a inflamación significativa en 31 pacientes biopsiados con hepatitis autoinmune

Características	Poca inflamación n = 22	Inflamación significativa n = 9	p†
Femenino (%)	85,0	71,4	0,580
Edad (años)*	41,0 ± 14,4 (40,0)	63,7 ± 14,0 (59,0)	**0,001**
≥ 50 años (%)	30,0	85,7	**0,024**
AST (U/L)*	565,2 ± 554,9 (293,5)	494,0 ± 543,8 (210,5)	0,787
AST 3 x ULN (%)	66,7	83,3	0,629
ALT (U/L)*	427,3 ± 419,5 (307,5)	388,3 ± 265,4 (439)	0,821
ALT 3 x ULN (%)	75,0	85,7	1,000
ALP (U/L)*	182,7 ± 102,1 (179)	263,9 ± 98,5 (235)	0,095
ALP 3 x ULN (%)	6,7	14,3	1,000
GGT (U/L)*	189,4 ± 150,3 (155)	292,1 ± 200,1 (293)	0,193
GGT 3 x ULN (%)	60,0	85,7	0,350
DB (mg/dL)*	4,4 ± 5,7 (1,9)	3,9 ± 3,2 (0,8)	0,526
PA (%)*	57,7 ± 19,9 (59)	54,7 ± 28,8 (64)	0,818
Albúmina (g/L)*	3,6 ± 0,9 (3,6)	3,0 ± 0,9 (2,9)	0,241
γ-globulinas (g/L)*	2,0 ± 1,0 (1,7)	2,6 ± 1,2 (2,6)	0,280
Autoanticuerpos no específicos de órganos			
ANA (%)	50,0	71,4	0,408
Títulos de ANA ≥ 1:320 (%)	80,0	40,0	0,251
SMA (%)	40,0	85,7	0,077
LKM-1 (%)	5,6	0,0	1,000
Características histológicas			
Fibrosis significativa	52,6	66,7	0,661

*media ± desviación estándar (mediana).† Prueba chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher, prueba t o prueba U de Mann-Whitney, cuando corresponda. 3 x ULN: tres veces el límite superior de referencia normal; ALT: alanina-aminotransferasa; ALP: fosfatasa alcalina; ANA: anticuerpo antinuclear; AST: aspartato-aminotransferasa; GGT: γ-glutamil transpeptidasa; DB: bilirrubina directa; LKM-1: microsoma hepático renal tipo 1; PA: actividad de protrombina; SMA: anticuerpo de músculo liso. Fuente: elaboración propia.

que los niveles de GGT no difieren cuando se comparan los ancianos con los más jóvenes (30 frente a 27 U/L; p = 0,039) y no se evaluaron las características histológicas[25].

La biopsia hepática es necesaria para el diagnóstico de hepatitis autoinmune, y establecer este diagnóstico sin histología debe ser una excepción y limitarse a situaciones clínicas especiales[26]. La hepatitis linfoplasmocítica portal con actividad de interfase e inflamación lobulillar se encuentra frecuentemente en la hepatitis autoinmune[26,27]. Recientemente, la actividad necroinflamatoria grave en la hepatitis autoinmune se ha asociado con el nivel sérico de 25(OH)D total[28]. Infortunadamente, los niveles de vitamina D no estaban disponibles en este estudio. Cuando se estudiaron pacientes con hepatitis C, una hepatitis de interfaz intensa se asoció con características epidemiológicas como edad más avanzada tanto en el momento de la infección como en el momento de la biopsia y una mayor prevalencia de transfusión de sangre y abuso de alcohol[29]. También en pacientes con hepatitis C, la edad > 40 años y el grado de actividad inflamatoria se asociaron con niveles elevados de GGT[17].

En conclusión, los individuos de 50 años o más presentaron medianas más altas de GGT y una mayor proporción de inflamación significativa en la histología hepática. Y la inflamación significativa en la biopsia de hígado se asoció con la edad avanzada.

Conflictos de interés

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Fuentes de financiación

Ninguna declarada por los autores.

REFERENCIAS

1. Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. J Hepatol. 2014;60(3):612-17. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.020
2. Vergani D, Alvarez F, Bianchi F, Cançado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol. 2004;41(4):677-83. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.08.002
3. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. Med Clin North Am. 2014;98(1):1-16. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.09.005
4. Czaja AJ. Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis. 1984;4(1):1-12. https://doi.org/10.1055/s-2008-1040641
5. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Practice guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010;51(6):2193-213. https://doi.org/10.1002/hep.23584
6. Abe M, Onji M, Kawai-Ninomiya K, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Clinicopathologic Features of the Severe Form of Acute Type 1 Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(6):255-8. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.10.011
7. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J Biol Chem. 2000;275(4):2247-50. https://doi.org/10.1074/jbc.275.4.2247
8. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatology. 1999;31(5):929-38. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80297-9
9. Gayotto LC. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas: projeto do clube de patologia hepática da sociedade brasileira de patologia aprovado pela sociedade brasileira de hepatologia. GED Gastroenterol Endosc Dig 2000;19(3):137-40.
10. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med. 2000;342(17):1266-71. https://doi.org/10.1056/NEJM200004273421707
11. Goldberg DM, Martin JV. Role of gamma-glutamyl transpeptidase activity in the diagnosis of hepatobiliary disease. Digestion 1975;12(4-6):232-46. https://doi.org/10.1159/000197682
12. Lampignano L, Donghia R, Griseta C, Lagravinese G, Sciarra S, Zupo R, et al. Liver Health and Dementia in an Italian Older Population: Findings From the Salus in Apulia Study. Front Aging Neurosci. 2021;13:748888. https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.748888
13. Rosalki SB, Tarlow D, Rau D. Plasma gamma-glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. Lancet 1971;2(7720):376-7. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)90093-6

14. Abdelaal E, Omar N, Zaghla H, Ehsan NA. Role of Gamma Glutamyl Transferase in patients with chronic hepatitis C virus infection. Tanta Medical Journal. 2007;35(Suppl):399-406.
15. Hwang SJ, Luo JC, Lai CR, Chu CW, Tsay SH, Lu CL, et al. Clinical, virologic and pathologic significance of elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase in patients with chronic hepatitis C. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 2000;63(7):527-35.
16. Sezer S, Ozdemir BH, Arat Z, Turan M, Ozdemir NF, Haberal M. Spectrum of liver damage and correlation with clinical and laboratory parameters in HCV infected hemodialysis patients. Ren Fail. 2001;23(6):807-18. https://doi.org/10.1081/JDI-100108192
17. Silva IS, Ferraz ML, Perez RM, Lanzoni VP, Figueiredo VM, Silva AE. Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol. 2004;19(3):314-8. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2003.03256.x
18. Sun Z, Chai J, Zhou Q, Xu J. Establishment of gender- and age-specific reference intervals for serum liver function tests among the elderly population in northeast China: a retrospective study. Biochem Med (Zagreb). 2022;32(2):020707. https://doi.org/10.11613/BM.2022.020707
19. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Hepatitis autoinmune, una enfermedad con muchas caras: Características etiopatogenéticas, clínico-laboratoriales e histológicas. World J Gastroenterol. 2015;21(1):60-83. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.60
20. Granito A, Muratori L, Pappas G, Muratori P, Ferri S, Cassani F, et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21(10):1273-7. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02488.x
21. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. Hepatology. 2007;46(4):1138-45. https://doi.org/10.1002/hep.21787
22. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. Hepatology. 2006;43(3):532-8. https://doi.org/10.1002/hep.21074
23. Zhang Y, Sun WL, Jin DL, Jing-Hua D. Clinical features of elderly Chinese patients with autoimmune hepatitis. Turk J Gastroenterol. 2013;24(6):489-94. https://doi.org/10.4318/tjg.2013.0592
24. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. J Hepatol. 2006;45(4):575-83. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.04.007
25. Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(2):117-24. https://doi.org/10.1111/apt.12563
26. Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, Clouston AD, Dienes HP, Jain D, et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. Liver Int. 2022;42(5):1058-69. https://doi.org/10.1111/liv.15217
27. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. Gastroenterology. 1993;105(6):1824-32. https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)91081-R
28. Abe K, Fujita M, Hayashi M, Takahashi A, Ohira H. Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with severe necroinflammatory activity and inflammatory cytokine production in type I autoimmune hepatitis. PLoS One. 2020;15(11):e0239481. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239481
29. Badiani RG, Becker V, Perez RM, Matos CA, Lemos LB, Lanzoni VP, et al. Is autoimmune hepatitis a frequent finding among HCV patients with intense interface hepatitis? World J Gastroenterol. 2010;16(29):3704-8. https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i29.3704