

Encefalopatía hepática en casos de autopsia del Hospital General de México

Erick Gómez Apo,* Eréndira Estrada Villaseñor,* Patricia Ortega González,* Minerva Lazos Ochoa,* Rosa María Vicuña González,* Jorge Martínez García,* América Arroyo Valerio,* Laura Chávez Macías,* Juan E Olvera Rabiela*

RESUMEN

Antecedentes: las encefalopatías metabólicas son trastornos reversibles que pueden dar origen a cambios estructurales en el sistema nervioso central. La encefalopatía hepática ocurre clínicamente en enfermedades agudas o crónicas. Clínicamente la manifestación neurológica más característica es la asterixis, que se acompaña de hedor hepático y alteraciones mentales. En cortes histológicos se encuentran astrocitos tipo II de Alzheimer en la sustancia gris.

Objetivo: determinar la frecuencia de encefalopatía hepática con cambios microscópicos en las autopsias efectuadas de 1969 a 1999.

Material y método: se incluyeron en el estudio todas las autopsias por hepatopatía crónica; de cada una se registraron la edad, el sexo, el diagnóstico anatómico del hígado, la manifestación clínica de la encefalopatía hepática y el tiempo de evolución de la misma, la existencia de encefalopatía hepática microscópicamente y la causa de muerte.

Resultados: el número total de autopsias fue de 22,569. De éstas se incluyeron en el estudio 2,322 casos de hepatopatías crónicas. Se encontraron cambios microscópicos de encefalopatía hepática en 404 casos (17%); de éstos, 244 casos (58%) tuvieron encefalopatía hepática referida clínicamente. En los casos en que se hizo el diagnóstico clínico de encefalopatía, pero no hubo cambios microscópicos (375 casos), el tiempo de evolución promedio fue de tres días, a diferencia de 17 días en los enfermos que la manifestaron clínica y microscópicamente.

Conclusiones: hay estudios experimentales en los que se cultivan astrocitos con amonio en los cuales se observa que al cuarto día hay cambios, como basofilia en el citoplasma y vacuolación. Sin embargo, únicamente en cultivos con una exposición prolongada se observan cambios semejantes a los astrocitos tipo II de Alzheimer, con núcleos idénticos a los que se ven en cortes histológicos; hecho que concuerda con este estudio de que la encefalopatía hepática requiere algunos días para provocar un cambio morfológico en los astrocitos.

Palabras clave: encefalopatía hepática, cambios microscópicos, astrocitos tipo II de Alzheimer.

ABSTRACT

Background: The metabolic encephalopathies are reversible disturbances which can give rise to structural changes in the central nervous system. The hepatic encephalopathy can occur clinically in chronic or acute diseases. Clinically the most characteristic neurologic manifestation is asterixis, accompanied by hepatic fetidness and mental disturbances. Histologically Alzheimer's type II astrocytes are found in the gray matter.

Objective: To determine the frequency of hepatic encephalopathy with microscopic changes in autopsies performed from 1969 to 1999.

Material and method: All autopsies for chronic hepatopathy were included; for each, age, gender and anatomical diagnosis of liver, clinical manifestation of hepatic encephalopathy and time of evolution were recorded, as well as presence of microscopic hepatic encephalopathy and death cause.

Results: The total number of autopsies was 22,559. Out of these 2,322 cases of chronic liver disease were included in the study. In 404 cases (17%) microscopic changes of hepatic encephalopathy were found; out of these 244 cases (58%) showed the clinical manifestations of hepatic encephalopathy. There were 375 cases in which no microscopic changes were found even though the encephalopathy was present clinically. In these the average time of evolution was three days, which contrasted with the 17 days of evolution in cases in which both clinical and microscopically presented positive findings.

Conclusions: There are experimental studies in which astrocytes are cultured with ammonia; in these, changes such as basophilic staining of the cytoplasm and vacuolation are seen on the fourth day. However, only in cultures with longer exposure changes similar to Alzheimer's II astrocytes are seen, with nuclei identical to those seen in histological sections. This fact coincides with the observation seen in this series of hepatic encephalopathy, that several days are required to produce the morphologic change of the astrocytes.

Key words: encephalopathy, hepatic, microscopic changes, Alzheimer II astrocytes.

Las encefalopatías metabólicas son trastornos reversibles que provocan, en algunos casos, cambios estructurales en el sistema nervioso central. La encefalopatía hepática ocurre clínicamente en enfermedades agudas o crónicas y se manifiesta en cuatro formas distintas: en insuficiencia hepática fulminante, encefalopatía porto-sistémica, degeneración hepatocerebral adquirida no asociada con la enfermedad de Wilson y degeneración hepatolenticular familiar (enfermedad de Wilson).¹

Clínicamente la manifestación neurológica más característica de la encefalopatía hepática es la asterixis, que se acompaña de hedor hepático y alteraciones en el estado mental que varían desde la falta de atención, letargia, desorientación en tiempo y espacio, estupor hasta el coma profundo.²

Desde el punto de vista macroscópico, cada tipo de encefalopatía tiene características especiales, aunque no exclusivas, pero en la encefalopatía porto-sistémica, objeto de este estudio, el cerebro es normal a simple vista.^{1,3} La característica microscópica es la existencia de astrocitos tipo II de Alzheimer. Estos astrocitos tienen núcleos grandes, vesiculosos, con escasa cromatina localizada en la periferia y con nucléolo prominente; pueden tener "puntos" de glucógeno y en casos graves el núcleo se ve lobulado o en forma de grano de café. Se ubican en la sustancia gris, sobre todo en las capas más profundas de la corteza cerebral, el estriado, globus pallidus, tálamo, oliva inferior, núcleo dentado y glía de Bergmann del cerebelo. Se agrupan en pares o tríos celulares, lo que los hace más notorios.^{1,2,4,5}

La mayoría de los casos de encefalopatía hepática se debe a cirrosis hepática. Sin embargo, no todos los pacientes con cirrosis tienen encefalopatía clínicamente.

De éstos, sólo algunos manifiestan los cambios microscópicos.

OBJETIVO

Determinar la frecuencia de encefalopatía hepática con cambios microscópicos en las autopsias efectuadas en el periodo de 1969 a 1999.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron las autopsias efectuadas de 1969 a 1999. De éstas sólo se incluyeron en el estudio las que correspondieron a casos de hepatopatía crónica. De cada uno de los casos se registró la edad, el sexo, el diagnóstico anatómico del hígado, la manifestación clínica de la encefalopatía hepática y el tiempo de evolución de la misma, la existencia de encefalopatía hepática microscópicamente y la causa de muerte.

RESULTADOS

La cantidad total de autopsias efectuadas de 1969 a 1999 fue de 22,569. De éstas sólo se incluyeron en el estudio 2,322 casos que fueron de hepatopatías crónicas. Las edades variaron de 1 a 96 años, con edad promedio de 50 (\pm 14 años). Correspondieron a hombres 1,501 casos (64%). Las enfermedades asociadas con este padecimiento se enlistan en el cuadro 1.

La cantidad total de casos asociados con alcoholismo fue de 1,799 (76%), los no asociados con alcoholismo fueron 444 casos (19%) y en 117 casos (5%) no se especificó dicha asociación.

Se encontraron cambios microscópicos de encefalopatía hepática caracterizados por grupos de astrocitos tipo II de Alzheimer (figura 1) en 404 casos (17%); de éstos, 244 (58%) tuvieron encefalopatía hepática referida en el expediente clínico, con tiempo de evolución de 1 a 99 días ($X = 17$ días, mediana = 13 días) como se muestra en el cuadro 2. Hubo 148 casos (42%) de hepatopatías crónicas con encefalopatía hepática detectada microscópicamente (no clínicamente), que tuvieron como diagnósticos clínicos principales desequilibrio hidroelectrolítico, coma hiperosmolar y encefalopatía hipóxica (cuadro 3).

En los casos en que se hizo el diagnóstico clínico de encefalopatía pero no hubo cambios microscópicos (375

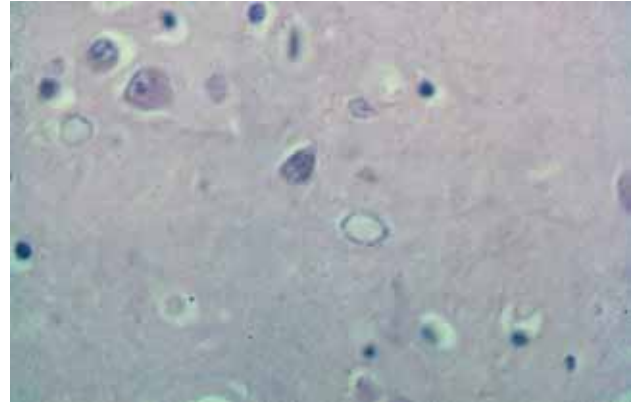
* Unidad de Patología, Hospital General de México y Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: Dr. Juan E Olvera Rabiela. Unidad de Patología, Hospital General de México. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, México, DF, CP 06726. Correo electrónico: laurachm@prodigy.net.mx Recibido: agosto, 2009. Aceptado: octubre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Gómez-Apo E, Estrada-Villaseñor E, Ortega-González P y col. Encefalopatía hepática en casos de autopsia del Hospital General de México. *Patología Rev Latinoam* 2010;48(1):8-11.

Cuadro 1. Enfermedades asociadas con encefalopatía hepática

<i>Enfermedad</i>	<i>Hepatopatías</i>	<i>Con cambios microscópicos de encefalopatía</i>
Cirrosis micronodular	485	98
Cirrosis macronodular	55	6
Cirrosis de nódulos mixtos	228	24
Hepatitis tóxica alcohólica con fibrosis	222	21
Cirrosis más hepatocarcinoma	104	5
Cirrosis portal irregular	73	20
Cirrosis posnecrótica	429	145
Hepatitis tóxica alcohólica con cirrosis	30	9
Hepatitis crónica persistente	11	1
Cirrosis	509	53
Hepatitis viral	13	2
Cirrosis biliar secundaria	21	3
Colangitis aguda ascendente	1	1
Metástasis hepáticas múltiples de carcinoma	14	2
Adenocarcinoma de vías biliares extrahepáticas	4	1
Fibrosis portal	28	1
Cirrosis hepática activa	18	3
Cirrosis biliar primaria	5	-
Enfermedad de Caroli	1	-
Hepatitis granulomatosa	2	-
Hepatitis colestásica posquimioterapia	2	1
Esteatohepatitis no alcohólica	3	1
Necrosis hialina esclerosante	1	-
Congestión pasiva crónica	1	1
Hepatitis crónica activa	5	1
Hepatitis probablemente tóxica	9	1
Esteatosis hepática	17	2
Absceso piógeno	5	1
Necrosis hepática submasiva	11	1
Absceso hepático amibiano	3	-
Hepatocarcinoma	6	-
Enfermedad fibroquística	1	-
Hepatitis colestásica	1	-
Tumor mixto maligno	1	-
Esclerosis hepática	1	-
Tuberculosis	2	-
Total	2,322	404

**Figura 1.** Astrocitos tipo II de Alzheimer con núcleo claro y grande. Esta figura aparece a color en el anexo 1 de este número.**Cuadro 2.** Diagnóstico clínico de encefalopatía hepática

	<i>Con cambios microscópicos</i>	<i>Sin cambios microscópicos</i>
Clínica (+)	244	375
Clínica (-)	148	1,581
Total	404	1,956

Cuadro 3. Encefalopatía hepática comprobada al microscopio sin diagnóstico clínico (148 casos)

<i>Enfermedades asociadas</i>	<i>Casos</i>
Sangrado de tubo digestivo alto	58
Desequilibrio hidroelectrolítico	58
Neumonía	23
Broncoespasmo	5
Enfermedad vascular cerebral	4

casos), el tiempo de evolución promedio fue de tres días, a diferencia de 17 días en quienes se manifestó clínica y microscópicamente (cuadro 2).

No hubo diferencias con respecto a las principales causas de muerte entre los casos con cambios microscópicos de encefalopatía y los que no los tuvieron, el sangrado del tubo digestivo alto, la neumonía y el desequilibrio hidroelectrolítico (en este orden) tuvieron las cifras más frecuentes de ocurrencia.

DISCUSIÓN

El “edema” astrocítico es una respuesta a diferentes tipos de daño como la hipoxia, la hipoglucemia, el estado epi-

léptico, el trauma, la encefalopatía hepática y también por las neurotoxinas. Los astrocitos hinchados no pueden mantener sus funciones homeostáticas, como el equilibrio de iones y de neurotransmisores. Además, se libera glutamato, aspartato y taurina, que provocan daño y se inhibe la actividad de ATPasa de sodio y potasio, con acumulación de sodio y pérdida de potasio en el citoplasma.⁴⁻⁶ El edema astrocítico es de particular importancia en el contexto del edema citotóxico, que también ocurre en la insuficiencia hepática aguda, en el que el glutamato contribuye al daño como aminoácido neurotóxico.^{7,8}

Por medio de inmunohistoquímica se ha documentado que las prolongaciones astrocíticas y el pericarion no reaccionan ante la proteína gliofibrilar ácida, a diferencia de los astrocitos normales, mientras que se mantiene la positividad para PS100, cuando hay concentraciones altas de amonio, clínicamente y en cultivo de tejidos.^{9,10} A este hecho se le llama distrofia gliofibrilar, que se explica por la inestabilidad del ARN mensajero de la proteína gliofibrilar.¹⁰

En estudios experimentales en los que se cultivaron astrocitos con cierta concentración de amonio se observó que en el cuarto día hay cambios, como basofilia en el citoplasma y vacuolación. Sin embargo, únicamente en cultivos con una exposición prolongada se observan cambios semejantes a los de los astrocitos tipo II de Alzheimer, como los núcleos idénticos a los que se ven en los cortes histológicos.^{10,11} Estos resultados sugieren fuertemente que para observar astrocitos tipo II de Alzheimer se requiere cierto periodo de exposición al amonio, posiblemente más de cuatro días.¹¹⁻¹⁴ Este hecho concuerda con la observación de este estudio, de que la encefalopatía hepática requiere algunos días para provocar un cambio morfológico en los astrocitos.

REFERENCIAS

1. Graham D, Lantos P. Nutritional and metabolic disorders. En: Greenfield's Neuropathology. Arnold 2002;pp:632- 636.
2. Butterworth RF, Giguere JF, Michaud J, et al. Ammonia: key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol* 1987;6:1-12.
3. Lee L, Hard F, Moller L, et al. Alcohol-induced brain damage and liver damage in young males. *Lancet* 1979;ii:759-761.
4. Norenberg MD. Astrocyte response to CNS injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:213-220.
5. Klatzo J. Evolution of brain edema concepts. *Acta Neurochir* 1994;60(Suppl.):3-8.
6. Lo Pachin RMJ, Aschner M. Glial-neuronal interactions: Relevance to neurotoxic mechanisms. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;118:141-148.
7. Norenberg MD, Bender AS. Astrocyte swelling in liver failure. Role of glutamine and benzodiazepines. *Acta Neurochir* 1994;60(Suppl.):24-27.
8. Bender AS, Norenberg MD. The role of K⁺ influx in glutamate induced astrocyte swelling: Effect of temperature. *Acta Neurochir* 1994;69(Suppl.):28-30.
9. Sobel RA, DeArmond SJ, Forno LS, et al. Glial fibrillary acidic protein in hepatic encephalopathy: an immunohistochemical study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1981;40:625-632.
10. Norenberg MD, Neary JT, Norenberg LOB, et al. Ammonia induced decrease in glial fibrillary acidic protein in cultured astrocytes. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990;49:399-405.
11. Gregorios JB, Mozes LW, Norenberg OB, et al. Morphologic effects of ammonia on primary astrocytes cultures. Light microscopic studies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985;44:397-403.
12. Diemer NH. Glial and neuronal changes in experimental hepatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 1978;58(Suppl 71):1-144.
13. Pilbeam CM, Anderson RM, Bhthal PS. The brain in experimental portal-systemic encephalopathy. Morphological changes in three animal models. *J Pathol* 1983;140:331-345.
14. Zamora AJ, Cavanagh JB, Kyn MH. Ultrastructural response of the astrocytes to portocaval anastomosis in the rat. *J Neurol Sci* 1973;18:15-45.

Noticias del Consejo Mexicano de Médicos Anatomopatólogos A.C.

El Consejo Mexicano de Médicos Anatomopatólogos A.C., otorgará 2 créditos anuales a todos los patólogos certificados que contesten las preguntas que se incluyen en el Ejercicio diagnóstico. Para ello deberán enviar sus respuestas al correo vamp_48@yahoo.com, antes del 31 de marzo, 29 de junio y 30 de septiembre de 2010.