

# Enfermedad alcohólica del hígado (EHA)

Antonio Chedid

El consumo de alcohol por los humanos se remonta muy atrás en los tiempos mitológicos. Hoy, el consumo de alcohol en los Estados Unidos figura entre las tres principales causas de mortalidad. En las grandes metrópolis, afecta a la población de pacientes entre 30 y 64 años de edad, es decir el período más productivo de la vida. En Estados Unidos hay cerca de 20 millones de alcohólicos, hecho responsable de una gran pérdida en la fuerza de trabajo a un costo aproximado de 60.000 millones de dólares anualmente. Los estimativos actuales indican que el 20% del total de costo en los hospitales y el 12% del costo total de la atención médica en los Estados Unidos está relacionado con el alcohol.

Se sabe que el consumo de etanol afecta la mayoría de los órganos y sistemas del cuerpo. Sus principales objetivos son el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal inclusive el hígado. En el hígado se incrimina al alcohol como el agente más importante causante de diferentes tipos de daños. Vamos a analizar aquí algunas manifestaciones clínicas patológicas relacionadas con la patología del hígado causada por el alcohol, las anomalías que se encuentran y las posibles explicaciones por sus efectos dañinos.

## I. Hepatitis Alcohólica Aguda

Esta condición fue individualizada en 1961 por Beckett et al. Se caracteriza por un cuadro severo de anorexia, ictericia, hepatomegalia, fiebre, impedimento mental y leucocitosis con neutrofilia. Además la mayoría de los pacientes presentan una bilirrubina sérica alta, albúmina sérica baja, AST elevado y una prolongación severa del tiempo de protrombina. Desde el punto de vista histológico, el cuadro consta de: a) un daño en las células hepáticas generalmente de tipo degenerativo de "ballooning" implicando a los hepatocitos alrededor de las vénulas hepáticas terminales; b) inflamación, inicialmente de tipo neutrofílico y posteriormente de linfocitos en particular y c) fibrosis, en general pericelular y afectando el área en proximidad de las venas hepáticas terminales.

Otras características pueden incluir infiltración grasa, cuerpos de Mallory, cuerpos acidofílicos y las mega mitocondrias. Estas últimas características, si bien son de ayuda, no se exigen para el diagnóstico.

---

Dr. Antonio Chedid: Departamento de Patología, Chicago Medical School, North Chicago, Ill., USA.

## II. Necrosis Hialina Esclerosante

Este cuadro descrito primero por Edmondson y colaboradores, consiste en daños en las áreas en proximidad de las venas hepáticas terminales donde ocurre un colapso importante de los hepatocitos, conjuntamente con acumulación de la hialina alcohólica, inflamación neutrofílica y una notable fibrosis conduciendo por lo tanto a una hipertensión portal precoz con ascitis, un hígado prominente, hemorragia gastrointestinal, ictericia y confusión mental. Los pacientes con estadios iniciales de la enfermedad, pueden obtener una mejoría clínica notable si no se presentara una cirrosis. La mayoría de los pacientes admitidos con ictericia y altos niveles de bilirrubina sérica murieron de coma hepático o hemorragia. Casi invariablemente presentaban leucocitosis y fiebre, casi siempre el recuento de leucocitos era alto y los niveles de albúmina sérica tendían a caer en los pacientes terminales.

## III. Cuerpos de Mallory

Es una anomalía citoesquelética descrita por primera vez en 1911 por Mallory como "un cambio degenerativo formando un retículo grueso e irregular de hialina dentro del citoplasma que tiñe muy bien con eosina y una vez que el cambio de la hialina haya alcanzado cierto grado de intensidad, las células están rodeadas e invadidas por numerosos leucocitos polimorfonucleares que las disuelven...". Más recientemente, French hizo una extensa investigación sobre la naturaleza y significado de esta anomalía. Desde el punto de vista ultraestructural, la hialina hepática fue por primera vez observada por Biava y aparece como material fibrilar delgado dentro del citoplasma, organizado en diferentes patrones aparentemente característicos. Si bien los cambios de la hialina de los cuerpos de Mallory se observaron en varias entidades clínicas, permanecen como el mejor indicador del daño en el hígado alcohólico. Según nuestra experiencia en la enfermedad del hígado alcohólico (EHA) la presencia o ausencia de los cuerpos de Mallory no estaba relacionada con la severidad de la enfermedad o la supervivencia.

## IV. Desnutrición proteicocalórica

Desde tiempos atrás se sabe que la desnutrición proteicocalórica es un fenómeno que se observa en el contexto del daño al hígado alcohólico, pero recientemente una vez más se ha enfatizado su importancia por

análisis seriados de un gran número de pacientes que se incorporaron al estudio terapéutico. Los criterios utilizados para identificar el marasmo y el kwashiorkor incluyen los niveles séricos bajos de albúmina y transferrina, respuesta inmune supresora, decrecimiento de la masa corporal y bajo peso ideal. Las manifestaciones tipo kwashiorkor se presentaban en sólo el 9% de los pacientes con cirrosis y no se presentaban en aquellos sin ella. El marasmo se presentaba en el 42% de los alcohólicos no cirróticos y en el 17% de los cirróticos. Un estado nutricional anormal se encontraba en por lo menos el 50% de los alcohólicos cirróticos y una combinación anormal de kwashiorkor y marasmo en aproximadamente la tercera parte de los pacientes cirróticos. El grado de severidad clínica de hepatitis alcohólica estaba relacionado directamente y de modo impresionante con la severidad de la desnutrición. La mortalidad después de un año mostraba también un alto grado de correlación con la severidad de la desnutrición proteico-calórica.

#### V. Megamitocondria

Se han observado grandes mitocondrias en varias formas de daño hepático y aun en hígado normal. Su presencia en la enfermedad del hígado alcohólico (EHA) en humanos se reportó por primera vez hace más de dos décadas. Sin embargo su significado ha permanecido poco claro. Recientemente, se ha intentado aclarar el significado de las mitocondrias gigantes en la enfermedad del hígado alcohólico. En un importante estudio clínico-patológico, se observaron las mitocondrias en cerca del 20% de los pacientes alcohólicos. Los resultados indicaron que esta anomalía se observaba más comúnmente en pacientes con un grado bajo a moderado de severidad de la enfermedad y que es rara en pacientes con una enfermedad hepática terminal. Las diferencias en cuanto a severidad se relacionaban con las diferencias en materia de mortalidad a los 6 y 12 meses, siendo la muerte mucho menos común en pacientes con megamitocondrias en sus hígados. Además, no se presentaban complicaciones en el 72% de los pacientes con megamitocondrias versus el 39% de aquellos sin éstas. Infección, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, hiperglicemia, azotemia, delirium tremens, ataques apopléticos y encefalopatía hepática eran de lo más común en pacientes sin megamitocondrias. Los pacientes con megamitocondrias presentaban una subcategoría de hepatitis alcohólica con un grado inferior de severidad clínica, una incidencia más baja de cirrosis, menos complicaciones y una buena sobrevida a largo plazo.

El tipo de mitocondrias más característico encontrado en el alcohólico consiste en grandes organelas, de forma elíptica, ovoide o redonda, matrices claras y

ausencia de crestas y gránulos. Cuando la ictericia es severa, las mitocondrias con inclusiones cristalinas son muy comunes sin tomar en cuenta el tipo de enfermedad hepática.

#### VI. Inmunidad celular en la enfermedad del hígado alcohólico

Varios informes describieron las alteraciones inmunes en el alcohólico crónico. Incluyen alteraciones de la inmunidad humoral, variaciones en las células B y T y aun más importante, alteraciones en la subpoblación de linfocitos conduciendo a una inversión de la proporción CD4/CD8. De este modo, se ha propuesto que las alteraciones inmunológicas son los factores responsables en la iniciación y progresión de la EHA, aun después de haber interrumpido el consumo de alcohol. La evidencia ahora indica que se altera el sistema inmune en la hepatitis alcohólica y si bien se ha pensado que los complejos inmunes circulantes tengan cierto rol, el consenso está a favor de la participación de la inmunidad mediada por células en la patogénesis de la EHA.

Estudios en la EHA utilizando la técnica de inmunoperoxidasa mostraron un incremento de las células CD4 en los tractos portales y de linfocitos CD8 en el parénquima a lo largo de las paredes sinusoidales en contacto directo con los hepatocitos. Se ha probado que estos últimos están revestidos de IgA para mostrar una expresión intensificada de los antígenos HLA clase I y que están en contacto con los linfocitos T citotóxicos (CTL, CD8).

Trabajos realizados en nuestros laboratorios durante los tres últimos años indican que el brazo humoral de inmunidad probablemente no tiene ningún papel significativo en el daño de los hepatocitos durante la EHA. Evidencias logradas en varios otros sistemas muestran que la interacción de los CTL con las células blanco involucra el reconocimiento de los antígenos, la adhesión de las células, liberación de las moléculas citolíticas y necrosis. Los resultados de estos trabajos hasta la fecha indican que con ayuda de los linfocitos CD4 en la hepatitis alcohólica, lo más probable es que los CTL sean los responsables del evento letal que termina en la necrosis de los hepatocitos. Se ha demostrado que la expresión de los antígenos HLA clase I se intensifica en la membrana celular de los hepatocitos en el alcohólico crónico y que la de las moléculas MHC clase II se manifiesta en la EHA a lo largo de las membranas de los hepatocitos, en las células sinusoidales de revestimiento y en el marco de colágeno del hígado.

Por lo tanto se proponen las siguientes series de sucesos para explicar estas observaciones: las células CD4 y CD8 reconocen respectivamente las células presentadoras de los antígenos clase II (HLA-DR, DP,

DQ) o clase I (HLA-ABC). La célula T ayudadora (CD4) interactúa con el antígeno clase II llevando a la liberación de IL-1 por la célula presentadora de antígeno. IL-1 ocasiona la proliferación de las células CD4 y la liberación del IL-2 de estas células. IL-2 facilita una nueva proliferación de las células CD4 y ayuda a las CD8 a emprender su diferenciación. Además la célula CD4 secreta IL-4 e IL-6 que induce la diferenciación de la célula B y también la producción de gama IFN. Además, la linfotóxina, factor soluble secretado por las células T activadas intensifica in vitro la proliferación de las células B. El gama IFN ejerce un efecto de retroalimentación sobre la célula presentadora y la IL-4 causa una nueva diferenciación de las células CD8. En el sitio del blanco, las células están destruidas por los CTL con participación de por lo menos una molécula de adhesión intercelular (CAM-1, CD54) y antígenos asociados a la función de los linfocitos LFA-1 (CD11a), LFA-3 (CD58) y LFA-2 (CD2). Esta es una secuencia de eventos que pueden suceder en la EHA pero las características del antígeno iniciador están aun desconocidas.

#### ABSTRACT

Alcohol consumption with all its severe organic complications has become one of the leading causes of morbidity and mortality in United States. In the metropolitan areas, alcohol consumption is the third cause of death between people aged 30 to 64. Latest estimates have shown that 20% of the total cost of health care is related to alcohol.

Liver disease secondary to alcohol has been studied extensively and all its clinico-pathological consequences described. Alcoholic hepatitis characterized by anorexia, jaundice, hepatomegaly, fever, mental changes, leukocytosis and neutrophilia has been described associated to elevated bilirubin, low albumin, high AST levels and prolonged prothrombin time; histologically the picture has the following microscopic findings: degenerative changes of liver cells such as "ballooning" mainly around the terminal hepatic veins, acute and chronic inflammatory infiltrates and latest,

pericellular fibrosis in the centrilobular area. Some patients develop sclerosing hyaline necrosis consistent in collapse of hepatocytes, alcoholic hyaline accumulation, neutrophilic inflammation and severe fibrosis leading to a functional obstruction of the hepatic veins, portal hypertension, ascitis and liver failure. A characteristic cytoskeletal abnormality is the Mallory Body that for many authorities constitutes the hallmark of alcoholic hepatitis. Recently the role of megamitochondrias in this entity has been unveiled showing that patients with increased number have better prognosis than the group with few megamitochondrias. Finally a significant role for cellular immunity, cytoquines, histocompatibility antigens and malnutrition has been found determinant in order to explain progression of disease after alcohol discontinuation, and prognosis after nutritional therapy.

#### BIBLIOGRAFIA

1. **Beckett AG, Livingstone A V, Hill KR.** Acute Alcoholic Hepatitis. *British Medical Journal* 1961; 1113-19.
2. Biava C. Mallory Alcoholic Hialin: A Heterofore Unique Lesion of Hepatocellular Ergastoplasm. *Lab Invest* 1964; 13; 301-20.
3. **Chedid A, Mendenhall CL, Tosch T, et al.** Significance of Megamitochondria in Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology* 1986; 90: 1858-64.
4. **Chedid A, Mendenhall CL.** Veterans Administration Cooperative Study No. 275: Cell-Mediated Immunity in Alcoholic Liver Disease. Alcohol, Immunomodulation, and AIDS, New York, Alan R. Liss.Inc. 1990; 321-332.
5. **Edmondson HA, Peters RL, Reynolds TB, et al.** Sclerosing Hyaline Necrosis of the Liver in the Chronic Alcoholic. *Ann Int. Med* 1963; 59: 646-73.
6. **French SW.** The Mallory Body: Structure, Composition and Pathogenesis. *Hepatology* 1981; 1:76-83.
7. **Mallory FB.** Cirrhosis of the Liver. Five Different Types of Lesions from Which it May Arise. *Bulletin of The Johns Hopkins Hospital* 1911; 22: 69-75.
8. **Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, et al.** Protein-Calorie Malnutrition Associated with Alcoholic Hepatitis. *Amer J Med.* 1984; 76: 211-22.
9. **Porta EA, Bergman BJ, Stein A A.** Acute Alcoholic Hepatitis. *Am J Pathol* 1965; 46: 657-89.
10. **Uchida T, Kronborg I, Peters RL.** Giant Mitochondria in the Alcoholic Liver Diseases - Their Identification, Frequency and Pathologic Significance. *Liver* 1984; 4: 29-38.