Hepatitis autoinmune seronegativa. Un reto diagnóstico

Keimer Rivas, Alfredo Yendys

Autor de Correspondencia: Alfredo Yendys Correo Electrónico: ayendys1505@gmail.com

Afiliación

Resumen

Se presenta el caso de una paciente femenina de 20 años con elementos clínicos floridos de hepatitis autoinmune (HAI), incluyendo ictericia, fatiga y dolor abdominal, que persistieron durante un año. A pesar de la clara sintomatología, las pruebas de laboratorio para autoanticuerpos (ANA, AML, LKM-1, SLA) resultaron consistentemente negativas en múltiples ocasiones, lo que complicó significativamente el diagnóstico inicial. La confirmación diagnóstica definitiva se obtuvo mediante biopsia hepática, la cual reveló hallazgos histopatológicos característicos de HAI, como hepatitis de interfase e infiltrado linfoplasmocitario. Este caso subraya la importancia crítica de la integración de la sospecha clínica y la histopatología cuando los marcadores serológicos son negativos. La HAI seronegativa es una entidad reconocida en la literatura médica, representando hasta un 20% de todos los casos de HAI, y a menudo se asocia con una mayor severidad de la enfermedad, lo que resalta la necesidad de un enfoque diagnóstico integral y oportuno para prevenir la progresión a enfermedad hepática avanzada.

Palabras clave: Hepatitis Autoinmune, Serologías, Diagnóstico, Biopsia Hepática, Histopatología, Autoanticuerpos Negativos, Severidad.

Seronegative autoimmune hepatitis. A diagnostic challenge

Abstract

We present the case of a 20-year-old female patient with florid clinical features of autoimmune hepatitis (AIH), including jaundice, fatigue, and abdominal pain, which persisted for a year. Despite clear symptoms, laboratory tests for autoantibodies (ANA, AML, LKM-1, SLA) were consistently negative on multiple occasions, significantly complicating the initial diagnosis. Definitive diagnostic confirmation was obtained by liver biopsy, which revealed characteristic histopathological findings of AIH, such as interface hepatitis and lymphoplasmacytic infiltrate. This case underscores the critical importance of integrating clinical suspicion and histopathology when serological markers are negative. Seronegative AIH is a recognized entity in the medical literature, accounting for up to 20% of all AIH cases, and is often associated with increased disease severity, highlighting the need for a comprehensive and timely diagnostic approach to prevent progression to advanced liver disease.

Keywords: Seronegative Autoimmune Hepatitis, Diagnostic Challenge, Liver Biopsy, Histopathology, Negative Autoantibodies, Severity.

Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica y progresiva de etiología desconocida, caracterizada por una disfunción del sistema inmunitario que induce un ataque y destrucción de las propias células hepáticas.[1]

Epidemiológicamente, es considerada una enfermedad infrecuente. La incidencia anual en Europa se estima en 1.9 por cada 100,000 habitantes, con una prevalencia de 16.9 por cada 100,000 habitantes.[2] En Estados Unidos, afecta aproximadamente a 1 de cada 200,000 personas anualmente, y la prevalencia global en la población adulta se sitúa en 3 por cada 100,000.[3]

Desde el punto de vista demográfico, la HAI exhibe una clara preponderancia femenina, afectando a mujeres en el 70% al 76% de los casos, con una proporción mujer-hombre que oscila entre 3:1 y 3.6:1. Si bien puede manifestarse a cualquier edad, la enfermedad presenta una distribución bimodal, con picos de aparición en los últimos años de la adolescencia o edad adulta temprana y un segundo pico alrededor de los 50 años. Tradicionalmente, la HAI se clasifica en tipo,[1] asociada a la detección de anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anticuerpos anti-músculo liso (anti-SMA), y tipo 2, definida por la presencia de anticuerpos microsomales frente a hígado y riñón tipo 1 (anti-LKM1) y/o anti-citosol hepático (anti-LC1).[1]

Sin embargo, un subgrupo significativo de pacientes con HAI no presenta los autoanticuerpos típicos (ANA, AML, LKM-1, SLA) al inicio de la enfermedad o de forma persistente. Esta variante, conocida como "hepatitis autoinmune seronegativa" (HAIsn) o "hepatitis autoinmune con autoanticuerpos negativos", representa un desafío diagnóstico particular.

La prevalencia de la HAIsn varía en la literatura, estimándose entre el 7% y el 34% de todos los casos de HAI, con un promedio del 10%, y hasta un 20% en algunas series.[4] La ausencia de estos marcadores serológicos, que son pilares en el diagnóstico de la HAI clásica, complica significativamente el proceso, haciéndolo prolongado y, en ocasiones, demorando el diagnóstico definitivo por meses o incluso años.[5] Actualmente, no existen criterios diagnósticos

Cómo citar este artículo: Rivas K, Yendys A. Hepatitis autoinmune seronegativa. Un reto diagnóstic. Rev Gen. 2026;80(4): 204-208. doi: 10.61155/gen.v80i4.850.

específicos para la HAIsn, lo que obliga a los clínicos a basarse en la analítica del hepatograma, la ausencia persistente de anticuerpos, y en ocasiones, niveles bajos de IgG, junto con la exclusión rigurosa de otras causas de enfermedad hepática.[5]

A pesar de la ausencia de autoanticuerpos, la HAIsn se manifiesta con las características clínicas e histopatológicas de la HAI clásica. Es crucial destacar que la HAIsn a menudo se asocia con una mayor severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico, especialmente en presentaciones agudas y graves.[6] Esta mayor severidad subraya la necesidad crítica de un enfoque diagnóstico integral y oportuno para prevenir la progresión a enfermedad hepática avanzada, cirrosis o insuficiencia hepática fulminante, condiciones que pueden requerir trasplante hepático.

Presentación del caso clínico

Se presenta el caso de una paciente femenina de 20 años de edad, cuya identidad se ha omitido en cumplimiento de los principios éticos de confidencialidad en la publicación de casos clínicos.

La anamnesis reveló que la paciente había experimentado elementos clínicos floridos de enfermedad hepática, incluyendo ictericia, fatiga y dolor abdominal, que persistieron durante más de un año. Otros síntomas comunes de HAI que acompañaron el cuadro, y que se investigaron activamente, incluyen malestar general, letargo, anorexia, pérdida de peso, náuseas, prurito e ictericia fluctuante. Fue fundamental indagar sobre antecedentes personales o familiares de otras enfermedades autoinmunes o inmunomediadas concurrentes, dado que estas se presentan entre el 15% y el 34% de los pacientes con HAI, siendo las más frecuentes la enfermedad tiroidea autoinmune, la enfermedad celíaca y la diabetes mellitus.[1] Todos estos análisis resultaron negativos.

Durante el examen físico, se documentó la presencia de ictericia. Y el dolor abdominal como síntomas cardinales recurrentes, además se observaron episodios eméticos a repetición, anorexia y fatiga.

Los resultados de laboratorio fueron clave para el abordaje diagnóstico, aunque también evidenciaron el reto inherente a este caso. Las pruebas de función hepática mostraron niveles de enzimas hepáticas, específicamente alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), muy elevados, lo cual es indicativo de un daño hepatocelular significativo y característico de la HAI.[6] La elevación de las transaminasas fue importante, y se observó también una bilirrubina elevada de forma indiferenciada. Sin embargo, las pruebas de autoanticuerpos, incluyendo ANA, AML, LKM-1 y SLA, resultaron consistentemente negativas en múltiples ocasiones, lo que complicó significativamente el diagnóstico inicial.

Esta persistente seronegatividad es la característica definitoria de la HAIsn. En cuanto a las inmunoglobulinas, se encontró una hipergammaglobulinemia, con elevación de los niveles de inmunoglobulina G (IgG), un hallazgo común en la HAI. Adicionalmente, se realizaron análisis de sangre exhaustivos para descartar otras etiologías de enfermedad hepática con síntomas y hallazgos similares, como hepatitis viral (A, B, C), enfermedad de Wilson, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, esteatohepatitis no alcohólica, hepatotoxicidad por fármacos o consumo excesivo de alcohol.

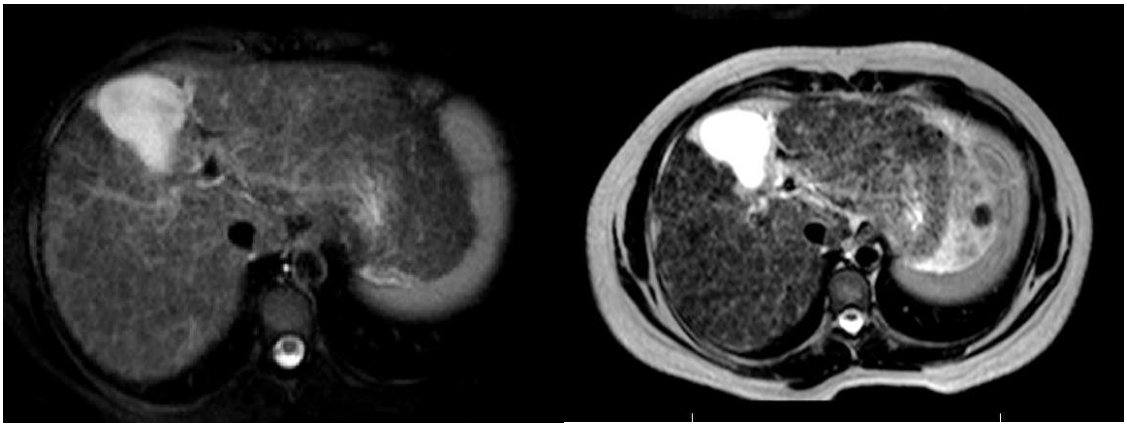
Los estudios de imagen abdominal, que incluyeron ecografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (IRM), se utilizaron para evaluar el tamaño, la forma y la textura del hígado, detectar agrandamiento del bazo, o identificar signos de cirrosis o conductos biliares obstruidos.[7]

La resonancia magnética nuclear con efecto colangiográfico mostró una marcada heterogenicidad en el patrón del parénquima hepático con cambios de intensidad sugestivos de patrón nodular universal, así como hepatoesplenomegalia (**Figura 1**).

Posteriormente el caso fue discutido con los servicios de Medicina Interna e Inmunología Clínica, donde se plantea su diagnóstico de Hepatitis Autoinmune en espera de realización de biopsia hepática confirmatoria. Se indica de forma empírica Azatriopina 50mg OD la cual mantuvo por aproximadamente 6 meses. La confirmación diagnóstica definitiva se obtuvo mediante biopsia hepática. Donde la muestra enviada reportó:

Los cortes histológicos de biopsias hepáticas filiformes, estudiados con tinciones de hematoxilina y eosina, Perls, reticulina y Masson, revelan más de diez espacios porta viables para su análisis, expandidos por un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, que se extiende más allá de la placa limitante y forma grandes focos de necrosis en sacabocados. No se identifica colangitis ni reacción ductular. El material recibido para su análisis en formalina consta de cinco fragmentos filiformes, el mayor de 2,2 cm, de tejido elástico de color marrón. Todo el material se sometió al proceso histológico 1A: (1 bloque/5 fragmentos). No se identifica fibrosis periductular. Se observan rosetas y focos de necrosis hepatocitaria. Se observa dilatación sinusoidal en la zona 3 y colestasis. Los hallazgos morfológicos son compatibles con hepatitis autoinmune, considerando el contexto clínico y serológico apropiado.

Figura 1. RMN de Abdomen: Heterogeneidad del parénquima hepático con hipointensidad y patrón nodular marcado, hepatomegalia y esplenomegalia



No se observaron lesiones ductales exuberantes, lo que, sumado al resultado negativo de la AMA, reduce la probabilidad de un síndrome de solapamiento con colangitis biliar primaria. La presencia de dilatación sinusoidal y colestasis leve sugiere toxicidad hepática relacionada con el uso de azatioprina.

Los hallazgos histopatológicos fueron cruciales y revelaron características patognomónicas de HAI, incluyendo hepatitis de interfase (inflamación periportal que invade la placa limitante) y un prominente infiltrado linfoplasmocitario. Otros hallazgos que estuvieron presentes y reforzaron el diagnóstico incluyeron la formación de rosetas hepatocitarias, eosinofilia ocasional. Además de la confirmación diagnóstica, la biopsia fue indispensable para estadificar el grado de fibrosis y evaluar la presencia de cirrosis, lo cual tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas significativas.

La evolución clínica de la paciente mostró una rápida mejoría clínica y bioquímica tras el inicio de la terapia con corticosteroides (prednisona) y agentes inmunosupresores (como azatioprina), lo cual constituye un fuerte apoyo diagnóstico para la HAI, sin embargo, luego de los hallazgos histológicos que sugirieron la hepatotoxicidad se suspende la Azatioprina y actualmente se maneja bajo esquema con Micofenolato de Mofetilo. La respuesta al tratamiento fue monitoreada mediante la reducción de las transaminasas, observándose un descenso de más del 50% a las 4 semanas, y la eventual normalización de la función hepática y los niveles de IgG.[9]

Discusión

El caso presentado ilustra de manera contundente el desafío diagnóstico que representa la Hepatitis Autoinmune Seronegativa (HAIsn), una variante de la HAI que se caracteriza por la ausencia persistente de los autoanticuerpos clásicos (ANA, AML, LKM-1, SLA), los cuales son fundamentales en el diagnóstico de la forma clásica de la enfermedad. A pesar de esta seronegatividad, la paciente exhibió una sintomatología clínica florida y persistente durante más de un año, compatible con HAI, lo que subraya la importancia de mantener una alta sospecha clínica. La confirmación diagnóstica en este caso se basó en la integración de la fuerte sospecha clínica, la exclusión de otras causas de hepatopatía y, crucialmente, los hallazgos histopatológicos característicos obtenidos de la biopsia hepática.[10]

La HAIsn es una entidad reconocida en la literatura médica, representando un porcentaje significativo de todos los casos de HAI. Las estimaciones de su prevalencia varían, situándose entre el 7% y el 34% (con un promedio del 10%) de todas las HAI, y hasta un 20% en algunas series. Demográficamente, la HAIsn sigue el patrón general de la HAI, afectando predominantemente a mujeres y pudiendo presentarse en cualquier edad, con picos en la adolescencia/edad adulta temprana y alrededor de los 50 años, lo cual concuerda con la edad de la paciente en este caso. Las manifestaciones clínicas de la HAIsn son similares a las de la HAI clásica, incluyendo fatiga, malestar general, artralgias, ictericia y, en etapas avanzadas, signos de enfermedad hepática crónica avanzada como arañas vasculares, esplenomegalia y ascitis.[11]

Dada la ausencia de marcadores serológicos específicos, la biopsia hepática adquiere un papel indispensable y se considera necesaria para un diagnóstico adecuado y definitivo de la HAIsn. Los hallazgos histopatológicos característicos, como la hepatitis de interfase y el infiltrado linfoplasmocitario con presencia de células plasmáticas, rosetas hepatocitarias, necrosis de la zona central y perivenulitis central, son clave para establecer el diagnóstico en ausencia de autoanticuerpos. Además de la confirmación diagnóstica, la biopsia es crucial para estadificar el grado de fibrosis y evaluar la presencia de

cirrosis, lo cual tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas significativas.

La HAIsn se ha asociado con presentaciones más graves al diagnóstico y un riesgo elevado de progresión a insuficiencia hepática, cirrosis o incluso fallo hepático fulminante, lo que puede llevar a la necesidad de trasplante hepático.[11] De hecho, la ausencia de anticuerpos puede observarse "especialmente en la HAI grave y aguda". La importancia de un diagnóstico y tratamiento oportunos es vital, ya que la supervivencia mejora drásticamente con el inicio de la terapia inmunosupresora: se reporta una supervivencia del 90% a 10 años y del 70% a 20 años con tratamiento, frente a una supervivencia del 50% a 5 años sin tratamiento.[12]

La ausencia de marcadores serológicos en la HAIsn contribuye directamente a una demora en el diagnóstico, como se observa en el caso presentado, donde los síntomas persistieron durante un año antes de la confirmación.[12] Esta demora diagnóstica, a su vez, está fuertemente relacionada con una mayor probabilidad de que los pacientes se presenten con una enfermedad más grave, fibrosis avanzada o cirrosis ya establecida. Esta relación de causa y efecto es una observación crítica para la práctica clínica, ya que subraya la urgencia de un diagnóstico temprano y preciso a pesar de los desafíos iniciales.

La existencia y la severidad documentada de la HAIsn exigen una mayor vigilancia clínica por parte de los profesionales médicos, especialmente al evaluar a pacientes que, aunque presenten un perfil demográfico típico para HAI, manifiesten una enfermedad hepática inexplicada. Esto implica una necesidad apremiante de educación médica continua y campañas de concientización para asegurar que los clínicos estén familiarizados con esta variante desafiante y el enfoque diagnóstico integral que se requiere más allá de la serología inicial. Aunque no directamente relacionado con el caso, una observación emergente en la literatura es el posible papel de los desencadenantes virales; por ejemplo, se ha documentado un aumento de 3.3 veces en los casos pediátricos de HAI seronegativa durante la pandemia de SARS-CoV-2, lo que sugiere una posible conexión.[13] Esta línea de investigación merece un estudio más profundo para comprender los mecanismos inmunológicos subyacentes.

A pesar de la buena respuesta inicial al tratamiento, las recaídas son comunes (entre el 50% y el 90% de los pacientes) al suspender la medicación. La progresión a cirrosis es un riesgo en pacientes con respuesta incompleta al tratamiento o múltiples recaídas.[14]

Conclusiones

Este caso clínico resalta la importancia de considerar la Hepatitis Autoinmune Seronegativa en pacientes con sintomatología clínica de HAI y pruebas de autoanticuerpos persistentemente negativas. Se enfatiza la necesidad de un enfoque diagnóstico multidisciplinario que integre una alta sospecha clínica, la exclusión de otras etiologías de hepatopatía, y fundamentalmente, la histopatología hepática como herramienta diagnóstica clave. La seronegatividad, si bien complica el diagnóstico, no excluye la presencia de una HAI y, de hecho, puede indicar una forma más grave de la enfermedad. Futuras investigaciones son necesarias para comprender mejor los mecanismos subyacentes de la HAIsn, identificar biomarcadores no invasivos que puedan facilitar un diagnóstico más temprano, y optimizar las estrategias terapéuticas para esta variante desafiante de la hepatitis autoinmune.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

Fuente de financiamiento

Esta investigación no contó con apoyo financiero de ninguna entidad pública, comercial o sin fines de lucro.

Este es un artículo de acceso abierto.

Fecha de recepción: 12/11/2025
Fecha de revisión: 24/11/2025
Fecha de aprobación: 26/09/2026

Referencias

1. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y tratamiento de la hepatitis autoinmune [Internet]. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2013. Disponible en: https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/701GRR.pdf

2. Gómez Pastrana JC, Beleño Á, Martínez M, Cavanagh I, Jiménez J. Hepatitis autoinmune seronegativa. Medicina (B Aires). 2024;84(3):534-43. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802024000500534

3. Camarena Grande. Hepatitis no infecciosas. Pediatr Integral [Internet]. 2020. Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Infantil La Paz, Madrid.

4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015;63(4):971-1004. doi:10.1016/j.jhep.2015.06.030.

5. Orphanet. Hepatitis autoinmune [Internet]. Disponible en: https://www.orpha.net/es/disease/de tail/2137

6. Rojas Díaz S, Jiménez Martínez C, Sáenz Ramírez V, Arias Amador K. Hepatitis autoinmune: manifestaciones, diagnóstico y tratamiento. Rev Cienc Salud Integrando

Conocimientos. 2021;5(3):6-17. doi:10.34192/cienciaysalud .v5i3.288.

7. Cleveland Clinic. Autoimmune hepatitis: what it is, symptoms, stages & treatment [Internet]. Cleveland (OH): Cleveland Clinic. Disponible en: https://my.clevelandclinic. org/health/diseases/17867-autoimmune-hepatitis

8. Autoimmune Hepatitis Association. Diagnosis [Internet]. Disponible en: https://aihep.org/es/diagnosis/

9. Schmutz M, Chartier S, Leblanc T, Mussini C, Gardin A, Gonzales E, et al. Increased incidence of seronegative autoimmune hepatitis in children during SARS-CoV-2 pandemia period. Front Immunol. 2024 Sep 11;15:1445610. doi:10.3389/fimmu.2024.1445610.

10. Peña-Vélez R, Almanza-Miranda E. Hepatitis autoinmune en la edad pediátrica. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;74(5):324-33. doi:10.1016/j.bmhimx.2017.05.004.

11. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diagnóstico de la hepatitis autoinmunitaria [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health. Disponible en: https://www.niddk.nih.gov/health-information/ informacion-de-la-salud/enfermedades-higado/hepatitis-au toinmunitaria/diagnostico

12. Londoño MC. Hepatitis autoinmune: criterios diagnóstico, formas atípicas y personalización del tratamiento [material de curso en Internet]. Madrid: Máster en Hepatología; 2025. Disponible en: https://elearningdigestivo.es/wp-content/uploads/2025/02/T 1_Master-Hepatologia-Madrid-2025.-HAI_Carlota-Londono .p df

13. Associació Catalana de Pacients Hepàtics. ¿Es la hepatitis autoinmune una enfermedad infradiagnosticada? [Internet]. Disponible en: https://asscat-hepatitis.org/es-la-hepatitis-autoinmune-una-enfermedad-infradiagnosticada/

14. Gómez Pastrana JC, Beleño Á, Martínez M. Hepatitis autoinmune seronegativa. A propósito de un caso. Rev Argent Med. 2025;13(2):151-6. doi:10.61222/9edjpa06.