

Hepatitis autoinmune

Alejandro Soza R.⁽¹⁾

AUTOINMUNE HEPATITIS

Introducción

La hepatitis autoinmune es una importante causa de enfermedad hepática que afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes, dando cuenta de aproximadamente el 20% de las hepatitis crónicas. Fue descrita inicialmente en 1942, siendo conocida como hepatitis lúpica o hepatitis crónica activa. Se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria predominantemente periportal, asociada a hipergamaglobulinemia, frecuentemente con autoanticuerpos detectables y buena respuesta a tratamiento inmunosupresor.

Patogenia

El paradigma actual sobre la patogenia de la hepatitis autoinmune puede resumirse en el concepto de que un agente ambiental es capaz de gatillar un proceso autoinmune en un sujeto genéticamente predispuesto. La forma exacta en que la genética determina la alteración autoinmune no se ha aclarado, pero los principales actores involucrados en el proceso son: el complejo de histocompatibilidad mayor humano (HLA), el antígeno y el receptor de linfocitos. El principal efector involucrado en el daño hepático en la hepatitis autoinmune es el linfocito T CD4 positivo. El daño probablemente sea mediado por apoptosis por la vía del receptor de TNF o el ligando de Fas.

Predisposición inmuno-genética

Se ha descrito una asociación entre HLA DR3 y DR4 con hepatitis autoinmune. No sólo

estos HLA confieren mayor riesgo, sino que a diferente evolución clínica. Así, por ejemplo, la presencia de HLA DR3 se asocia a formas más graves y de presentación más temprana, mientras que HLA DR4 se asocia a una forma de aparición más tardía y con mejor respuesta a corticoides. Estas asociaciones varían según el grupo étnico.

Antígenos involucrados

Dentro de los antígenos que pueden estar involucrados se pueden distinguir antígenos relacionados a agentes ambientales y autoantígenos. Diversas infecciones virales como la hepatitis A y C, herpes virus y Epstein-Bar se han reportado como gatillantes de hepatitis autoinmune. Ciertos medicamentos como minociclina, nitrofurantoina, metildopa, diclofenaco, interferón y atorvastatina se han asociado a inducción de la enfermedad. Estos antígenos ambientales posiblemente gatillen el proceso inflamatorio mediante mimetismo molecular con autoantígenos. El autoantígeno más estudiado en relación a la hepatitis autoinmune es el receptor de asialoglicoproteína.

Características clínicas y clasificación

La hepatitis autoinmune afecta mayoritariamente a mujeres jóvenes, pero puede verse a toda edad. Los síntomas son variables, ya que la enfermedad tiene un curso fluctuante. No es raro que la enfermedad se diagnostique por alteraciones de laboratorio en personas que no presentan síntomas. Pueden existir síntomas inespecíficos como fatigabilidad, náuseas,

⁽¹⁾ Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

dolor abdominal y dolores articulares. Un cuarto de los pacientes debutan como una hepatitis aguda icterica similar a una hepatitis viral. En estos pacientes no es raro que la enfermedad ya esté en etapa de cirrosis, lo que indica que puede haber una etapa de enfermedad subclínica que precede en forma considerable el inicio de los síntomas. Ocasionalmente la hepatitis autoinmune puede presentarse como una hepatitis aguda fulminante, con ictericia, disminución de la protrombina y encefalopatía. Un 25% de los enfermos se presentan con síntomas propios de la cirrosis como ictericia, coluria, ascitis, encefalopatía o hemorragia variceal.

Algunos pacientes presentan manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad, particularmente enfermedades autoinmunes de otros órganos como tiroiditis, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica inmunológica, diabetes mellitus y síndrome autoinmune poliglandular.

La hepatitis autoinmune se clasifica habitualmente en tipo 1 y 2. Algunos autores han propuesto la hepatitis autoinmune tipo 3, caracterizada por presencia de anticuerpos anti-SLA (*soluble liver antigen*), pero la utilidad de esta clasificación es discutida, ya que su evolución clínica es similar a la tipo 1.

Hepatitis autoinmune tipo 1

Es la forma más frecuente y puede verse a cualquier edad. Habitualmente se presenta con anticuerpos anti-nucleares (ANA) o anti-músculo liso (ASMA). La presencia de ASMA refleja casi siempre la existencia de anticuerpos anti-actina.

Hepatitis autoinmune tipo 2

Se presenta en niños y adolescentes. Su marcador más característico es la presencia de anticuerpos anti-microsomales de hígado-riñón (LKM-1), que reflejan anticuerpos contra un epítipo del citocromo P450 (CYP2D6) o contra un antígeno de hígado-citosol (ALC-1).

Diagnóstico

No existe una manifestación clínica o examen de laboratorio aislado que permita diag-

nosticar con certeza esta enfermedad, por lo que se emplea una combinación de criterios clínicos, de laboratorio e histológicos. Los hallazgos de laboratorio incluyen elevaciones variables de las transaminasas (SGOT/AST y SGPT/ALT) con valores normales o mínimamente elevados de fosfatasas alcalinas y gama glutamil transpeptidasa (GGT). Puede haber elevación de la bilirrubina, disminución de la albúmina y prolongación del tiempo de protrombina.

Característicamente los niveles de inmunoglobulina G (IgG) están elevados. Como parte de la evaluación, los marcadores serológicos para hepatitis virales son negativos. La mayoría de los pacientes presenta algún autoanticuerpo. Los más frecuentes son:

1. **ANA:** Anticuerpos anti-nucleares (anti-nuclear antibodies).
2. **ASMA:** Anticuerpos anti-músculo liso (anti-smooth muscle antibodies).
3. **ALKM-1:** Anticuerpos anti-microsomales de hígado riñón (anti-liver kidney microsomal antibodies).
4. **Otros anticuerpos:** Anti-asialoglicoproteína (ASGP), anti-actina (AAA), anti-antígeno soluble hepático (SLA), anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA).

La histología obtenida en la biopsia hepática es uno de los principales elementos del diagnóstico, siendo los hallazgos característicos la hepatitis de interfase (“necrosis en sacabocado”) y la presencia de inflamación con células plasmáticas. Pueden verse rosetas y ocasionalmente células gigantes multinucleadas. Junto con los cambios inflamatorios, pueden observarse grados variables de fibrosis, desde peri-portal a fibrosis en puente o cirrosis hepática.

El diagnóstico requiere que se excluyan otras causas de enfermedad hepática como hepatitis virales, consumo excesivo de alcohol o exposición a medicamentos hepatotóxicos. Se han desarrollado criterios diagnósticos que permiten obtener un puntaje y clasificar en hepatitis autoinmune probable o definitiva (Tabla 1). Su propósito es más bien para fines de investigación, ya que su utilidad es limitada en pacientes individuales. Actualmente se está trabajan-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de hepatitis autoinmune

Criterio	Score	Observaciones
Sexo femenino	+2	
FA/GPT		Se calcula dividiendo el número de veces que está elevada la FA sobre el valor máximo normal del laboratorio por el número de veces que está elevada la GPT sobre el valor máximo normal del laboratorio
< 1,5	+2	
1,5-3,0	0	
> 3,0	-2	
Globulinas o IgG sobre límite normal		
> 2	+3	
1,5-2,0	+2	
1,0-1,5	+1	
< 1,0	0	
ANA, ASMA o LKM-1		Títulos determinados por inmunofluorescencia indirecta (células Hep-2 para ANA). En niños, títulos bajos son siempre significativos, particularmente LKM-1, por lo que al menos se suma +1
> 1/80	+3	
1/80	+2	
1/40	+1	
< 1/40	0	
AMA (+)	-4	
Marcadores virales hepatitis		Se considera IgM HAV, HBsAg, IgM HBc, anti-HCV y PCR HCV. Otros marcadores como CMV o Epstein Bar pueden ser relevantes si hay sospecha clínica
Positivos	-3	
Negativos	+3	
Drogas		Historia de exposición actual o recientes a drogas hepatotóxicas conocidas o sospechadas
Positivos	-4	
Negativos	+1	
Consumo alcohol promedio		
< 25 g/día	+2	
> 60 g/día	-2	
Histología hepática		Los cambios biliares se refieren a cambios ductales sugerentes de cirrosis biliar primaria y/o reacción ductular periportal importante. Otros cambios se refieren a características histológicas sugerentes de otra etiología
Hepatitis de interfase	+3	
Infiltrado predominantemente linfoplasmocitario	+1	
Rosetas de hepatocitos	+1	
Ninguna de las anteriores	-5	
Cambios biliares	-3	
Otros cambios	-3	
Otras enfermedades autoinmunes	+2	Cualquier enfermedad autoinmune actual o pasada en el paciente o familiar de primer grado
Criterios opcionales aditivos		Otros auto-anticuerpos se refiere a aquéllos relacionados a hepatitis autoinmune (p-ANCA, anti-LC1, anti-SLA, anti-ASGPR, anti-LP, etc). Los HLA DR3 y DR4 son de importancia en Europa y Japón. Se puede asignar 1 punto por otros HLA cuya asociación con hepatitis autoinmune está descrita en poblaciones particulares
Positividad de otros auto-anticuerpos	+2	
HLA DR3 ó DR4	+1	
Respuesta a terapia		La respuesta a la terapia puede ser definida en cualquier momento.
Completa	+2	
Recaída	+3	
Interpretación		
Pre-tratamiento		
> 15		Hepatitis autoinmune definitiva
10-15		Hepatitis autoinmune probable
Post-tratamiento		
> 17		Hepatitis autoinmune definitiva
12-17		Hepatitis autoinmune probable

do en un sistema simplificado. La respuesta al tratamiento es un criterio importante del diagnóstico.

Tratamiento

No todos los pacientes con hepatitis autoinmune requieren tratamiento. Se aceptan ciertos criterios para comenzar el tratamiento:

1. Transaminasas sobre 10 veces el valor máximo normal.
2. Transaminasas sobre 5 veces el valor máximo normal en presencia de gammaglobulinas (o IgG total) sobre 2 veces valor máximo normal.
3. Necrosis en puente o multiacinar en la biopsia hepática.

Dentro de las indicaciones relativas están la presencia de síntomas (fatiga, artralgia, ictericia) y hepatitis de interfase en la biopsia. Se considera que mayoría de los niños debiera recibir tratamiento al momento del diagnóstico.

Los medicamentos más utilizados son los corticoides (prednisona) y la azatioprina. Existen dos esquemas ampliamente utilizados para iniciar el tratamiento, que se resumen en la Tabla 2. La decisión del esquema a utilizar depende en gran parte del perfil de efectos

adversos y de las enfermedades concomitantes del paciente.

El tratamiento se continúa hasta lograr la remisión (Tabla 3), o hasta que se evidencian efectos adversos del tratamiento. La remisión histológica es más lenta, obteniéndose habitualmente unos 6 a 12 meses después de la remisión clínica y bioquímica. Se recomienda mantener al paciente en remisión por al menos 2 años antes de intentar la suspensión gradual del tratamiento. La decisión de suspender tratamiento debe ser tomada con precaución, ya que la enfermedad recurre en un 80% de los pacientes. Uno de los factores que mejor predice la recaída es la presencia de actividad inflamatoria histológica, motivo por el cual se recomienda realizar una biopsia hepática antes de planear una suspensión de tratamiento.

Aproximadamente un 10% de los pacientes no responde al tratamiento inicial. Esta situación es más frecuente en pacientes cirróticos, los más jóvenes, aquellos con un período prolongado de síntomas antes de comenzar el tratamiento y en pacientes con HLA D3 y B8. En estos casos se han utilizado terapias de segunda línea que incluyen ciclosporina, micofenolato y tacrolimus.

La opción de trasplante hepático está indicada en aquellos pacientes con falla de tratamiento y complicaciones de la cirrosis hepática. Si bien la enfermedad puede recurrir en un

Tabla 2. Esquemas de tratamiento para hepatitis autoinmune

	Monoterapia	Tratamiento combinado	
	Prednisona (mg/d)	Prednisona (mg/d)	Azatioprina (mg/d)
Semana 1	60	30	50
Semana 2	40	20	50
Semana 3	30	15	50
Semana 4	30	15	50
Mantención hasta obtener respuesta	20	10	50
Razón para preferencia	Citopenia Embarazo Cáncer	Mujer postmenopáusica Osteoporosis Diabetes Acné Inestabilidad emocional Hipertensión	

Tabla 3. Definiciones de respuesta a tratamiento de la hepatitis autoinmune

Respuesta	Definición
Completa	<p>Alguno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mejoría clínica marcada con normalización de GOT o GPT, bilirrubina e inmunoglobulinas dentro de 1 año (y sostenida al menos por 6 meses en terapia de mantención) - Biopsia hepática que muestre a lo más actividad mínima
Recaída	<p>Alguno de los siguientes después de respuesta completa (con o sin síntomas):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de GOT o GPT más del doble de lo normal - Biopsia hepática con actividad inflamatoria

20 a 30% de los pacientes trasplantados, habitualmente se controla bien ajustando el nivel de inmunosupresión.

Pronóstico

La hepatitis autoinmune no tratada puede tener un curso progresivo y llevar a la cirrosis hepática. Afortunadamente, el tratamiento adecuado puede evitar que esto ocurra en la mayoría de los pacientes y la sobrevida reportada con tratamiento es mayor de 90% a 10 años. Incluso en pacientes que debutan con cirrosis, el tratamiento puede llevar a reducción de la fibrosis y reversión de la cirrosis hepática en algunos casos. En los pacientes en que la enfermedad ha avanzado hacia una cirrosis descompensada o se presentan como una hepatitis fulminante, el trasplante hepático es una buena opción, con excelente sobrevida.

Bibliografía

- 1.- Wen L, Peakman M, Lobo-Yeo A, McFarlane B M, Mowat A P, Mieli-Vergani G, Vergani D. T-cell-directed hepatocyte damage in autoimmune chronic active hepatitis. *Lancet* 1990; 8730: 1527-1530.
- 2.- Czaja A J, Strettell M D, Thomson L J, Santrach P J, Moore S B, Donaldson P T, Williams R. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997; 2: 317-323.
- 3.- Kessler W R, Cummings O W, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo P Y. Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 7: 625-631.
- 4.- Czaja A J, Norman G L. Autoantibodies in the diagnosis and management of liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 4: 315-329.
- 5.- Álvarez F, Berg P A, Bianchi F B, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 5: 929-938.
- 6.- Ratziu V, Samuel D, Sebah M, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *J Hepatol* 1999; 1: 131-141.