

**TEMA 2-2018:****Revisión de tema:
hepatitis autoinmune**

Recibido: 11/05/2018

Aceptado: 15/07/2018

¹ Esteban Cob Guillén
² Stephanie Cohen-Rosenstock
³ William Piedra Carvajal

- ¹ Médico General. San José, Costa Rica. Correo electrónico: tebancob50@hotmail.com
² Médico General. San José, Costa Rica. Correo electrónico: stephyc30@gmail.com
³ Asistente Servicio de Gastroenterología. Hospital México. San José, Costa Rica.

Resumen

La hepatitis autoinmune es una hepatopatía crónica de origen desconocido, caracterizada por la presencia de hipergamaglobulinemia e histología de interfase. Debido a la ausencia de marcadores serológicos y a la gran heterogeneidad de sus características clínicas, de laboratorio e histológicas, realizar un diagnóstico correcto es de gran dificultad. Esta patología posee una distribución global afectando cualquier edad, ambos sexos y todos los grupos étnicos. Sus manifestaciones clínicas varían desde asintomática hasta severa y en raras ocasiones puede presentarse como hepatitis fulminante. Debido a su desafío diagnóstico, la hepatitis autoinmune debe considerarse como un diagnóstico diferencial en todo paciente con hepatopatía crónica asociada a serologías virales negativas, con ausencia de trastornos metabólicos o tóxicos. Esta revisión de tema permite informar a todo el personal médico la necesidad de familiarizarse con esta enfermedad y así realizar mejores diagnósticos para beneficiar a sus pacientes.

Palabras clave

Hepatitis autoinmune; hipergamaglobulinemia; hepatitis de interfase; hepatopatía crónica.

Abstract

Autoimmune hepatitis is a chronic hepatopathy of unknown origin, characterized by the presence of hypergammaglobulinemia and interface histology. Due to the absence of serological markers and the great heterogeneity of its clinical, laboratory and histological characteristics it is difficult to make a correct diagnosis. This pathology has a global distribution affecting any age, both sexes and all ethnic groups. Clinical manifestations may present as fulminant hepatitis. Due to its challenging diagnosis, autoimmune hepatitis should be considered as a differential diagnosis in all patients with chronic liver disease associated with negative viral serologies without metabolic or toxic disorders. This review allows medical personnel to be informed of the need to become familiar with this disease and thus make better diagnoses to benefit their patients.

Key words

Autoimmune hepatitis; hypergammaglobulinemia; interface hepatitis; chronic liver disease.

Introducción

La hepatitis autoinmune (HA) es una hepatopatía crónica de etiología desconocida que puede provocar falla hepática aguda y/o progresión a cirrosis hepática. Fue descrita por primera vez a inicios de la década de los 50 como una hepatitis crónica en mujeres jóvenes con presencia de hipergammaglobulinemia (predominio de IgG), que respondía a tratamiento con corticoesteroides.(2,3) Actualmente se sabe que es una enfermedad progresiva, relativamente rara, con una prevalencia estimada de 170:1 000 000 de habitantes en el continente europeo.(1,4) Los mecanismos responsables de su desarrollo incluyen predisposición genética a enfermedades autoinmunes asociadas a antígenos leucocitarios humanos (HLA-DR3 y DR4) y reacciones inmunes a antígenos de células hepáticas; se cree que esto es desencadenado por mecanismos de mimetismo molecular y fallo en la regulación inmune.(1,3,4,5) Histologicamente se puede presentar en forma de rosetas, con numerosas células plásticas, con emperipoyesis y con características de interfase. La histología de interfase se caracteriza por inflamación y necrosis de hepatocitos periportales con disrupción de la lámina limitante, puede ser de moderada a severa intensidad, con o sin hepatitis lobulillar y que responde adecuadamente a terapia inmunosupresora.(4,6,7) La HA se clasifica en 3 subtipos: la tipo 1 se asocia con la presencia de anticuerpos anti músculo liso (SMA) y/o anticuerpos antinucleares (ANA), por su parte la tipo 2 se caracteriza por anticuerpos anti microsomales hígado/riñón tipo 1 (anti-LKM1) y/o anticuerpos anti citosol hepático tipo 1 (anti-LC1) positivos y la tipo 3 se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra los antígenos hepáticos solubles/antígeno hígado páncreas (anti-SLA/LP). Su diagnóstico es de exclusión y requiere descartar otras hepatopatías crónicas, así como ausencia de marcadores inflamatorios antimitocondriales (AMA), marcadores virales, entre otros. Debido a su heterogeneidad clínica y de laboratorio asociado a la ausencia de marcadores específicos su diagnóstico es difícil por lo que se debe tomar en cuenta en casos de hepatopatía aguda o crónica con hipergammaglobulinemia y antecedente de enfermedades autoinmunes.(4,8)

Discusión

La HA tiene una distribución universal y puede afectar a cualquier edad y género, independientemente de la etnia. Sin embargo, su prevalencia y manifestaciones clínicas van a variar según su raza y etnia. Esta enfermedad se presenta mayormente en América y Europa y en menor proporción en el pacífico asiático. Los nativos de Alaska son la población con mayor prevalencia a nivel mundial y tienen alta frecuencia de enfermedad icterica aguda al inicio, los negros llevan una enfermedad más progresiva comparado a los no negros y los descendientes hispanos cursan con enfermedad avanzada desde el inicio y alta prevalencia de cirrosis.(2,4,5) En Latinoamérica si bien no hay datos epidemiológicos concluyentes, estudios han demostrado polimorfismos genéticos en el complejo HLA, distintos a los encontrados en poblaciones de otros continentes.(2) La HA tiene mayor prevalencia en el género femenino, en Suecia el 76% de los pacientes son mujeres y en Estados Unidos la relación mujer:hombre es 3,5:1.(2,9)

Los mecanismos patogénicos se desconocen pero las teorías que se han planteado concuerdan en que hay agentes gatillo involucrados, predisposición genética (siendo HLA la asociación genética más prevalente, ubicada en el brazo corto del cromosoma 6), activación linfocítica y expansión de células efectoras; todos interactuando entre sí. Dentro de los agentes gatillo propuestos se encuentran agentes infecciosos, drogas y toxinas, pero el tiempo entre la exposición y el inicio de la enfermedad puede ser prolongado. Este factor desencadenante no se requiere para perpetuar el desorden.(3,4)

La imitación molecular de un antígeno extraño y autoantígenos explican la pérdida de la autotolerancia (como ocurre con el anti-LKM1). Se han determinado que alelos de susceptibilidad en la HA de norteamericanos y europeos residen en el gen DRB-1 (codifica para DR3 y DR4).(4,8)

De acuerdo a la patogénesis la destrucción de los hepatocitos se lleva a cabo por medio de citotoxicidad celular, dependiente de anticuerpos o por ambos mecanismos. La citotoxicidad mediada por células depende de la expansión clonal de linfocitos T CD8+ que lesionan el hígado por medio de citoquinas regulado por CD1.

La lesión mediada por anticuerpos requiere la participación de citoquinas tipo 2 y la unión de las células NK a los anticuerpos en la superficie del hepatocito. El mecanismo predominante depende de la diferenciación fenotípica de los linfocitos T CD4+. (10)

La fibrogénesis se observa como resultado de la actividad inflamatoria de las células estrelladas o de Ito que se transforman en miofibroblastos. Las proteínas de matriz se acumulan como inhibidores de tejidos y retrasan las acciones de las metaloproteinasas que degradan este depósito y mientras tanto las células estrelladas se mantienen activas por acción autocrina por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). La terapia con glucocorticoides altera la liberación de citoquinas y mejora el número y la función de las células T reguladoras, inhibe la acción de TGF- β , favorece la desaparición de los inhibidores de metaloproteinasas, permite la degradación de la matriz fibrótica e induce la apoptosis de las células estrelladas.(4,10)

La enfermedad generalmente se caracteriza por un patrón de edad bimodal con un pico en la niñez y adolescencia y otro en la edad media (cuarta a sexta década). Se presenta con un curso fluctuante que abarca desde pacientes asintomáticos hasta casos de enfermedad hepática grave, hepatitis aguda o fulminante.

25% de los casos de HA aguda van a mostrar síntomas y signos idénticos a pacientes con hepatitis virales o intoxicaciones agudas. Esta clínica puede presentarse en casos de debut o ser una exacerbación de una enfermedad previamente establecida no diagnosticada. Comúnmente la presentación clínica es inespecífica y se caracteriza por hallazgos que incluyen fatiga, letargia, anorexia, náuseas, amenorrea, pérdida de peso, prurito e ictericia, los síntomas de hepatopatía crónica evolucionada como el eritema palmar, hepatoesplenomegalia, telangiectasias también están presentes; la intensidad varía dependiendo de cada paciente. Alrededor de 30% de los casos se manifiestan con clínica y laboratorios de hepatitis aguda. En los casos de enfermedad avanzada se ha observado el desarrollo de ascitis, hipertensión portal, várices esofágicas, citopenias por hiperesplenismo y encefalopatía hepática. 25% de los casos son asintomáticos al diagnóstico y se documentan por elevación de transaminasas como

un diagnóstico incidental. Al diagnóstico 30% de los pacientes ya tienen enfermedad avanzada, lo que significa un peor pronóstico.(4,5)

En casos especiales como pacientes con trasplante hepático o en tratamiento con fármacos se han logrado identificar enfermedad de novo o recaídas de la misma. En las pacientes en periodo post parto también se han logrado identificar casos nuevos o recaídas y menos común durante el embarazo.

En pacientes con HA inducida por fármacos se ha demostrado que tienen características clínicas e histológicas similares entre sí que las diferencian de la HA clásica (la cual tiene mayor actividad histológica y requiere de tratamiento inmunosupresor permanente). 90% de los casos de HA inducida por fármacos son debido a la nitrofurantoína o minociclina; fármacos como el ácido tienílico, dihidralazina, herbales, diclofenaco, metildopa, interferón α y atorvastatina también se han visto implicados en esta patología.(4)

La HA también se ha presentado posterior a infecciones virales por virus de hepatitis A, virus de Epstein-Barr, virus del herpes humano 6, virus de sarampión y virus de hepatitis C. En el caso de este último virus la HA debe tomarse en cuenta como un diagnóstico alternativo en pacientes con antecedentes de infección viral si todavía sufren de hepatitis prolongada e inexplicable, en estos casos la toma de biopsia hepática es obligatoria para tener un diagnóstico preciso y prevenir complicaciones fatales.(4,8)

Diversas enfermedades autoinmunes se asocian con el desarrollo de HA en los pacientes o en sus familiares de primer grado. Las más comunes son tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, vitiligo, alopecia, artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y enfermedad celiaca.(4,8)

En raras ocasiones la HA puede estar asociada a enfermedades hepáticas no autoinmunes como lo son las hepatitis virales (B,C,D) e hígado graso no alcohólico y alcohólico. Esta coexistencia de patologías puede provocar retraso en el diagnóstico inicial.(4,8)

La HA se clasifica en tres subtipos, esto inicialmente gracias a la detección de autoanticuerpos (que

permiten diferenciarlos) y posteriormente gracias a variantes en la clínica, genética y respuesta al tratamiento de la enfermedad. Si bien la detección de autoanticuerpos no es patognomónica, sigue siendo una característica específica para el diagnóstico de HA en ausencia de etiología metabólica, genética, viral, y tóxica de la hepatitis aguda o crónica.

La HA tipo 1 se caracteriza por la presencia de ANA y/o SMA, 60-90% pueden asociarse con p-ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares) positivo. La HA tipo 1 es más común que la tipo 2, puede ocurrir a cualquier edad y en cualquier género con una distribución bimodal (78% son mujeres).(11) Su severidad clínica es variable e histopatológicamente puede observarse desde enfermedad leve hasta cirrosis. 38% de los pacientes presentan enfermedades inmunológicas extrahepáticas concomitantes (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves y colitis ulcerativa).(4,8,11)

Por el contrario, la HA tipo 2 se caracteriza porque expresa anti-LKM1 y menos frecuente anti-LC1. La mayoría de los pacientes afectados son niños y se presenta en tan solo 10-15% de los casos de HA en el norte de Europa y América; siendo más común en el sur de Europa. Usualmente su clínica es de inicio abrupto y severo, con mala respuesta al tratamiento, recaídas frecuentes, histopatología avanzada y la necesidad de tratamiento crónico.(8)

La HA tipo 3 que se caracteriza por presentar anticuerpos anti-SLA/LP posee una presentación clínica similar a la tipo 1 pero más severa. Sin embargo cabe mencionar que esta tercera clasificación tiene un origen controversial por lo que mucha literatura la omite.(12)

El diagnóstico de HA se basa en la presencia de niveles elevados de transaminasas e IgG sérico, autoanticuerpos positivos e histología de interfase. El International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) creó en 1992 un sistema de puntaje para su diagnóstico, el cual fue posteriormente actualizado en 1999.(11) Inicialmente el sistema se planeó para el ámbito de la investigación pero actualmente se utiliza en la clínica en pacientes con casos de presentación atípica o con pocas características de la enfermedad. Sin embargo su valor clínico es únicamente el de

garantizar una evaluación integral de cada paciente y apoyar el juicio clínico. El sistema contempla parámetros que suman o restan puntos para un eventual diagnóstico de HA. Entre los parámetros se toman en cuenta sexo, niveles de IgG, histología, consumo de alcohol, títulos de autoanticuerpos, respuesta a terapia con glucocorticoides, entre otros. (1,2,11,13)

Posteriormente el IAHG desarrolló un sistema de puntuación simplificado que contempla 4 componentes clínicos: autoanticuerpos positivos, IgG sérico elevado, histología de hepatitis de interfase y marcadores virales negativos. Este sistema de puntuación es útil para excluir la HA en pacientes con características inmunitarias y no inmunitarias, siendo más específico y menos sensible que el sistema original. Cabe mencionar que ningún sistema es aplicable para diagnosticar la forma juvenil de HA.(1,2,11)

El diagnóstico definitivo de HA requiere de la exclusión de otras enfermedades similares, así como de hallazgos de laboratorio que indiquen reactividad inmune sustancial y características histológicas de hepatitis de interfase. Un diagnóstico probable se justifica cuando los hallazgos son compatibles con HA pero no suficientes para un diagnóstico definitivo. En casos en que los pacientes no presenten positividad hacia autoanticuerpos clásicos, pero que asocian autoanticuerpos contra ASGPR (anti receptor de la asialoglicoproteína), SLA/LP (anti antígeno soluble hepático/Antígeno de hígado y páncreas) o pANCA (anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos perinucleares) se clasifican como pacientes con enfermedad probable.(1,11)

En todo caso sospechoso de HA de debería realizar una biopsia hepática para confirmar su diagnóstico incluidos los casos con enfermedades agudas o graves, o incluso hepatitis fulminantes.(4,6) La hepatitis de interfase se caracteriza por inflamación de los hepatocitos en la unión del tracto portal y el parénquima hepático.(6,7) La inflamación portal conserva los conductos biliares y se conforma de linfocitos y abundantes células plasmáticas. Sin embargo, aunque esta histología no es patognomónica de la enfermedad ayuda a guiar al clínico para un diagnóstico definitivo.(1,4,8)

Se ha demostrado que el tratamiento de elección para la HA son los medicamentos inmunosupresores. En casos de HA leve y/o asintomática la decisión de tratar a los pacientes varía dependiendo del caso, se toma en cuenta el riesgo que presenta la enfermedad no tratada, los riesgos de la terapia y la capacidad física y mental de tolerar el tratamiento por parte del paciente.(10)

El esquema más utilizado es la combinación de prednisolona con azatioprina o bien prednisolona sola. Ningún hallazgo a la presentación contraindica el tratamiento. La ascitis y la encefalopatía representan a los pacientes con mal pronóstico, pero estos hallazgos no niegan una respuesta completa a los esteroides.(2,11)

La terapia con glucocorticoides debe ser continuada hasta la remisión, falla terapéutica, respuesta incompleta o toxicidad por drogas. La remisión se define como la ausencia de síntomas con mejoría del tejido hacia cirrosis inactiva o histología normal. La evaluación histológica debe hacerse antes de suspender el tratamiento pues es esencial documentar la remisión. La falla terapéutica connota el deterioro del tratamiento y se caracteriza por el empeoramiento con respecto a los valores previos de la AST (aspartato aminotransferasa) o bilirrubina total, actividad histológica y/o aparición de ascitis o encefalopatía. Pacientes con respuesta incompleta son aquellos que su mejoría es insuficiente para cumplir con criterios de remisión.(1,11)

Pacientes descompensados con necrosis multilobular con parámetros de laboratorio que no normalizan con tratamiento farmacológico, o bien pacientes con hiperbilirrubinemia tienen una mortalidad elevada por lo tanto hay que valorar la posibilidad de realizar trasplante hepático. De lo contrario, pacientes que mejoran sus parámetros durante las primeras semanas tienen una sobrevida inmediata excelente. (2)

Se ha demostrado que sin tratamiento el curso de la enfermedad es fatal ya que las tasas de supervivencia de 5-10 años son menores al 50%. Mientras que una supervivencia significativa (mayor al 80% a 10 años) se ha observado en pacientes en tratamiento con corticosteroides.(4,8)

Conclusiones

La HA es una enfermedad hepática crónica poco común, de etiología desconocida que afecta predominantemente a las mujeres. Se caracteriza por presentar una histología de hepatitis de interfase, hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos circulantes y una respuesta favorable a la inmunosupresión. Debido a una gran heterogeneidad de las características genéticas, clínicas, de laboratorio, histológicas y serológicas de la enfermedad, la HA podría subestimarse o no ser reconocida. Debe quedar claro que la enfermedad tiene una distribución global que afecta a cualquier edad, ambos sexos y todos los grupos étnicos.

Difundir el conocimiento sobre el diagnóstico de la HA y adoptar una actitud más liberal cuando se presentan pacientes con clínica sugestiva de esta patología es inminente. Un diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz tienen un impacto directo sobre la sobrevida y pronóstico de la enfermedad, así disminuyendo sus comorbilidades y futuras complicaciones.

Bibliografía

1. Liberal R Mieli-Vergani G Vergani D. Autoimmune hepatitis: From mechanism to therapy. *Rev Clin Esp.* 2016;216(7):372-383.
2. Díaz-Ramírez GS Marín-Zuluaga JI Donado-Gómez JH Muñoz-Maya O Santos-Sánchez O Restrepo-Gutiérrez JC. Caracterización de los pacientes con hepatitis autoinmune de un hospital universitario, Medellín-Colombia: estudio de cohorte. *Gastroenterol Hepatol.* 2017.
3. Manns MP Lohse AW Vergani D. Autoimmune hepatitis – Update 2015. *J Hepatol.* 2015;62:S100-S111.
4. Gatselis NG Zachou K Koukoulis GK Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol.* 2015;7;21(1):60-83.
5. Yang F Wang Q Bian Z Ren L Jia J Ma X. Autoimmune hepatitis: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(8):1230-1236.

6. de Boer YS van Nieuwkerk MJ Witte BI Mulder CJJ Bauma G Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology*. 2015; 66(3):351–362.
7. Brenes-Pino F. Histología de la biopsia hepática, enfoque para el clínico. *Acta Med Costarric*. 2008; 50(3):19-22.
8. Zachou K Muratori P Koukoulis GK et al. Review article: autoimmune hepatitis – current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:887–913.
9. Czaja AJ, Donaldson PT. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2051-2057.
10. Czaja AJ. Review article: chemokines as orchestrators of autoimmune hepatitis and potential therapeutic targets. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(3):261-279.
11. Czaja AJ. (2017). Hepatitis Autoimmune. En Sleisenger y Fordtran's gastrointestinal and liver disease. (pp. 1496-1510). El Sevier Saliders. Philadelphia, PA. 10th Edition.
12. Chazouillères O Dalekos G Drenth J et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63:971–1004.
13. Alvarez E Berg PA Bianchi FB et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929-938.