HEPATITIS AUTOINMUNE

Dr Juan Antonio Sordá

La hepatitis autoinmune (HA) es una enfermedad enigmática de base autoinmune o síndrome que comprende múltiples entidades con mecanismos fisiopatogénicos similares. Desde su primera descripción en el año 1950 se le ha aplicado una variedad de denominaciones. La mas difundida fue la de “hepatitis crónica activa autoinmune”. A pesar de que la HA era reconocida desde esa época, a partir de la aplicación de las pruebas diagnósticas para los virus de las hepatitis B y C, se logró una mejor identificación de esta entidad. No obstante, existe un grupo de pacientes en los cuales establecer el diagnóstico puede resultar dificultoso, especialmente en aquellos con HA que cursan con falsas pruebas positivas para el virus C y en las hepatitis virales con autoanticuerpos presentes. A partir del año 1992, de acuerdo al consenso del Grupo Internacional de HA, se ha sugerido abandonar el adjetivo de crónica por considerarlo redundante aceptándose la denominación de HA.

Es muy importante establecer el diagnóstico en un estadio temprano de la enfermedad ya que la buena respuesta a la inmunosupresión puede mejorar la calidad de vida al igual que la sobrevida y evitar o postergar la necesidad de un trasplante hepático.

La enfermedad abarca un amplio rango de variantes clínicas y formas de presentación y se asocia con una serie de autoanticuerpos circulantes. El diagnóstico se basa en la combinación de características particulares de la enfermedad y de la exclusión de otras causas de enfermedades hepáticas.

Existen dos maneras de clasificar las HA. Una de ellas, la más difundida, es basándose en el perfil de autoanticuerpos séricos presentes. La otra alternativa es agruparlas tomando en cuenta el tipo de antígeno HLA presente. Considerando los autoanticuerpos presentes la HA puede ser dividida en tres tipos (Tabla 1).

ROEMMERS IntraMed EnlaceGastro

Tabla 1. Tipos de Hepatitis autoinmune

	Hepatitis autoinmune		
Características	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Autoanticuerpos característicos	FAN, AML	Anti LKM1	Anti SLA/LP
Edad de presentación	Todas las edades	Entre 2 a 14 años	Todas las edades
Enfermedades autoinmunes asociadas	Tiroiditis autoinmune, CU, sinovitis	Vitiligo, diabetes tipo I, tiroiditis autoinmune	Tiroiditis autoinmune, CU, sinovitis
Autoantigeno	Desconocido	P-450 IID6	Desconocido
Tratamiento	Corticoesteroides	Corticoesteroides	Corticoesteroides

FAN= Atc antinuclear, AML= Atc antimúsculo liso, LKM1 = Atc antimicrosomal hígado y riñón, CU= colitis ulcerosa, P-450 IID6= Citocromo P-450, Anti SLA/LP = anti soluble hepático y anti hígado páncreas.

HA Tipo 1

Esta variedad es la más frecuente se la conoce como la forma clásica y se caracteriza fundamentalmente por: a) predominar en el sexo femenino b)presentar positividad de autoanticuerpos antinucleares, antiactina o ambos en título significativo (> 1:40), c) presencia de hipergammaglobulinemia (> 2g/dl), d) ausencia de marcadores virales en el momento del diagnóstico, e) frecuente asociación con enfermedades autoinmunes extrahepáticas como anemia hemolítica, artritis, tiroiditis, etc, y f) histología compatible. Se ha demostrado la existencia de una predisposición genética para esta forma de HA con mayor frecuencia del haplotipo A1, B8, DR3 y DR4. En nuestro medio el haplotipo A11 se asocia en adultos con mayor frecuencia con compromiso extrahepático de tipo autoinmune. El DR3 o el DR4 más que indicar una diferenciación etiológica caracterizan diferentes cursos de progresión. La presencia del haplotipo DR3, contrariamente al DR4, se relaciona con un acceso de la enfermedad en edades más tempranas, presentar una mayor progresión, menor respuesta terapéutica y mayor probabilidad de reactivarse luego de haberse logrado la remisión con el tratamiento. El HLA B8 esta asociado con una mayor severidad y mayor porcentaje de recidiva.

HA Tipo 2

En el año 1987 fue descripta un segundo tipo de HA reconocida actualmente como tipo 2. Esta forma suele presentarse en las primeras décadas de la vida y es diagnosticada con mayor frecuencia por los pediatras. No obstante, a pesar de ser más frecuente en pediatría, representa la minoría de las HA en esa etapa de la vida. La presencia de anticuerpos dirigidos contra la fracción microsomal del hígado y riñón (anti LKM1) es el rasgo que permite identificar a este tipo de HA. Este anticuerpo reacciona con un epitope de la citocromo monooxidasa P450 II D6 e inhibe a esta enzima *in vitro*. Clínicamente en esta forma se observa con mayor frecuencia anticuerpos anti microsomales tiroideos y diabetes insulino dependiente. Cuando se la compara con la HA tipo 1 la hipergammaglobulinemia suele ser menor, la respuesta al tratamiento es inferior y la tasa de progresión a la cirrosis mayor.

Considerando la presencia del virus de la hepatitis C (HCV) la HA tipo 2 se ha propuesto subclasificarla en aquellas con marcadores negativos para el HCV (HA tipo 2a) y en aquellas con marcadores positivos (HA tipo 2b). El subgrupo que carece de marcadores de virus C tiene como característica predominar en el sexo femenino, la edad de presentación suele ser menor, cursa con marcada hipergammaglogulinemia, el título de anti LKM1 es superior y presenta un mayor compromiso sistémico. Estos pacientes son habitualmente respondedores a la terapéutica inmunosupresora. En los casos infectados con el HCV no se observa un predominio por el sexo femenino, la edad de presentación es mayor y el título de LKM1 es menor. No parecería existir ninguna predilección por determinado genotipo del HCV y la positividad del LKM1. El tratamiento de elección de esta variante es el interferón el cual, en esta circunstancia, deberá ser monitoreado estrechamente. Otro virus que ha sido propuesto como desencadenante del mecanismo autoinmune es el herpes simple (HSV) tipo 1. Se ha demostrado que la secuencia de la proteína IE175 del HSV guarda homología con el epitope E1 del citocromo P450.

ROEMMERS IntraMed EnlaceGastro

HA Tipo 3

Esta variedad no es aceptada por muchos investigadores, incluso no es considerada en el consenso del Grupo Internacional de HA. Esta forma de HA presenta características clínicas similares a la Tipo 1 excepto por el perfil de autoanticuerpos presentes. Se diagnostica por la positividad para anti-SLA (anti soluble hepático), autoanticuerpos que reaccionan con un epítope del sistema enzimático glutation S-transferasa o para anti-LP (anti hígado páncreas). Tanto la edad de presentación, sexo predominante como la respuesta terapéutica es similar a la HA tipo 1. Seguramente la utilidad clínica más relevante al solicitar estos anticuerpos radica en la identificación de una enfermedad autoinmune en aquellos pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica criptogénica.

Características histológicas:

La biopsia hepática es esencial para confirmar el diagnóstico y la severidad de la enfermedad. No hay características morfológicas patognomónicas de la HA, pero la presencia de una hepatitis de interfase caracterizada por un infiltrado necroinflamatorio predominante linfoplasmocitario del espacio porta y periporta, con o sin componente lobular y necrosis puentelar porto-portal o porto-central con formación de rosetas de hepatocitos y regeneración nodular son altamente sugestivos de la enfermedad.

Características clinicas:

La forma clínica de presentación es muy variable y el espectro va desde una forma totalmente asintomática hasta un cuadro agudo severo que hace recordar las formas fulminantes o subfulminantes de hepatitis virales. Es habitual que los pacientes estén asintomáticos durante largos períodos de tiempo, efectuándose el diagnóstico de forma totalmente casual al realizar por otras razones una rutina de laboratorio. De esta manera la forma más frecuente de presentación es la de una enfermedad de curso insidioso con leve alteración en el laboratorio y repercusión en el estado general del paciente. En otras ocasiones la enfermedad puede manifestarse con las complicaciones de una cirrosis.

La asociación con otras enfermedades extrahepáticas de tipo autoinmune es observada hasta en un 50% de los casos (enfermedad tiroidea autoinmune, síndrome de Raynaud, anemia hemolítica, etc) y cuando éstas están presentes pueden contribuir a la orientación diagnóstica o inclusive pueden ser el primer indicio para identificar la enfermedad (Tabla 2).

Tabla 2. Enfermedades más frecuentemente asociada con Hepatitis autoinmune.

Tiroiditis autoinmune
Hipertiroidismo (Enfermedad de Graves)
Anemia hemolítica
Colitis ulcerosa
Diabetes mellitus
Enfermedad celíaca
Polimiositis
Miastenia gravis
Fibrosis pulmonar
Pericarditis
Glomerulonefritis
Liquen plano
Vitiligo
Síndrome de Sjögren

El síndrome de sobreposición de HA con otras enfermedades hepáticas de base también inmunológica constituye un cuadro clínico y anatomopatológico aun no bien definido. En este síndrome ambas enfermedades pueden presentarse con sus características clínicas y humorales propias en forma simultánea (forma más frecuente) o secuencial. El síndrome de sobreposición más común en la población adulta es el observado entre la HA y la cirrosis biliar primaria. La otra asociación es con la colangitis esclerosante primaria. Esta última es más frecuente en la población infantil. La estrategia terapéutica para el manejo del síndrome de sobreposición es empírica y se sustenta sobre todo por cuál de las enfermedades es la predominante clínica y/o histológicamente.

Algunos pacientes presentan todos las características de una HA pero sin la presencia de ningún autoanticuerpo circulante. Actualmente estos pacientes son clasificados dentro del grupo de hepatitis criptogénica. En esta situación una respuesta terapéutica inmunosupresora positiva puede ser la única característica que permita identificar que la enfermedad sea una HA.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son: 1) aliviar la sintomatología, 2) mejorar la bioquímica, 3) disminuir el componente inflamatorio y la fibrosis, 4) prevenir la progresión de la enfermedad y por lo tanto disminuir la mortalidad.

Todos las variantes de HA responden al tratamiento con corticoides ya sea solo o combinado con azatioprina. Las formas clínicas de presentación más severas, como la falla hepática aguda, la respuesta suele ser escasa y los pacientes habitualmente terminan siendo transplantados. Por otra parte los pacientes con HA tipo 1 responden mejor al tratamiento que aquellos con la HA tipo 2, aproximadamente un 20% de los pacientes con HA tipo 1 logran una remisión sostenida luego de la suspensión del tratamiento mientras que en la mayoría con HA tipo 2 el tratamiento suele ser mantenido de por vida.

La prednisolona o la prednisona son igualmente efectivas. La dosis de comienzo suele ser de 40mg/día y es disminuída semanalmente hasta lograr una dosis de mantenimiento que suele fluctuar entre 4 y 10 mg/día. La budesonida es un corticoesteroide de síntesis de segunda generación con más potencia antiinflamatoria que la prednisolona y menos efectos secundarios que los glucocorticoides de primera generación. La dosis aconsejada para obtener la remisión es de 9 mg/día, mientras que la de mantenimiento oscila entre 3 y 6 mg/día. No obstante, el costo de la misma y los contradictorios resultados obtenidos en el tratamiento de la HA establecen la necesidad de contar con una mayor experiencia para poder determinar con exactitud su eficacia.

La azatioprina como monoterapia no ha mostrado ser beneficiosa, no obstante combinada con los corticoides permite disminuir los requerimientos de estos últimos y por lo tanto disminuir los efectos adversos (10% vs 44%). La reducción en los niveles de aminotransferasas y de gamma globulina son generalmente observados entre el primer y cuarto mes de terapia. La remisión es observada en un 65% a los 18 meses y en un 80% a los 3 años. Más allá de ese tiempo los resultados son variables y la diferencia de respuesta suele ser mínima. Con la inmunosupresión la probabilidad de sobrevida a los 20 años es del 80% y no difiere de la población general. Los enfermos más favorecidos con el tratamiento son aquellos que presentan en la histología una severa actividad inflamatoria, necrosis puentelar o panacinar con colapso o cirrosis activa y los que tienen niveles de aminotransferasas más de 10 veces por el valor normal y gamma globulina mayor de 2gr/dl. Libre de tratamiento el 50% de estos enfermos fallecerán a los 3 años y el 90% lo harán a los 10 años. Aproximadamente un 10% de los pacientes con HA no responden a los corticoides combinado o no con azatioprina, un 15% tiene una respuesta parcial y cerca del 10% sufren de efectos adversos que obliga a suspender el tratamiento. En estos casos contamos con algunas alternativas terapéuticas como son la ciclosporina, FK-506 (Tacrolimus) y micofenolato.

La remisión de la enfermedad es definida por la ausencia de síntomas, normalización de las aminotransferasas y de la gamma globulina con la presencia histológica de un hígado normal, hepatitis portal o cirrosis inactiva. Por lo tanto antes de decidir la suspensión del tratamiento será necesario contar con una biopsia hepática. La histología es el único medio para establecer la remisión de la enfermedad. La hepatitis de interfase puede estar presente en casi el 55% de los pacientes con clínica y laboratorio normal. Basándose en los hallazgos histológicos los porcentajes de recidiva serán del 20% si la arquitectura hepática es normal, del 50% si se observa una hepatitis portal y prácticamente será universal si está presente una hepatitis de interfase o si la enfermedad progresó a la cirrosis durante el tratamiento.

En la era del transplante hepático los pacientes con HA transplantados presentan una excelente sobrevida, no obstante la enfermedad puede recidivar a pesar de la inmunosupresión.

Bibliografía recomendada:

Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 334:897-903, 1996.

Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 31: 929-938, 1999.

Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 32(suppl):181–197, 2000.

Czaja AJ, Manns MP, McFarlane IG, et al.: Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges. Hepatology 31:1194–1200, 2000.

Mackay IR: Autoimmune disease overlaps and the liver: two for the price of one? J Gastroenterol Hepatol 15:3–8, 2000.

Diego Vergani and Giorgina Mieli-Vergani. Autoimmune hepatitis. Curr Opin Gastroenterol 17:562–567, 2001.

Ben-Ari Z, Czaja A J. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes Gut 49:589–594, 2001.

Czaja A. Treatment of Autoimmune Hepatitis. Semin Liver Dis, 22; 365-377, 2002.