

Hepatitis autoinmune.

LOJA OROPEZA. David *, VILCA VASQUEZ, Maricela**, AVILES GONZAGA, Roberto ***.

* Médico Asistente del Departamento de Medicina, Hospital Nacional Arzobispo Loayza

** Médico IPSS

*** Médico SERUMS

SUMMARY

Three patients with autoimmune hepatitis type 1 diagnosed at the Hospital Nacional Arzobispo Loayza in Lima-Perú, between 1993 and 1995, are here reported, emphasis is made on the clinical, histological and therapeutical aspects. (*Rev Med Hered 1997; 8:122-125*).

KEY WORDS: Autoimmune hepatitis, Chronic active hepatitis, Antismooth muscle antibody.

INTRODUCCION

Cuando nos referimos a enfermedades autoinmunes relacionadas con el hígado debemos considerar lo siguiente 1) La intolerancia puede estar dirigida a antígenos comunes al hígado y a alguna otra parte de la economía en el contexto de una enfermedad autoinmune sistémica (Lupus Eritematoso Sistémico, Poliarteritis nodosa, Síndrome de Budd Chiari). 2) La intolerancia puede estar dirigida contra antígenos propios del hígado, lo que constituiría una enfermedad autoinmune hepática. Si el blanco de la respuesta autoinmune son los conductos biliares se presenta la Cirrosis Biliar primaria o la Colangitis Esclerosante Primaria; y si los hepatocitos son los afectados, entonces se habla de Hepatitis Autoinmune (HA1)(1-4).

La Hepatitis Autoinmune es un proceso necroinflamatorio del hígado caracterizado por hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos tisulares, presencia de hepatitis periportal en ausencia de otras causas de hepatitis que mejora con el tratamiento inmunosupresivo (5,6,7). Es de mayor prevalencia en mujeres con historia de ictericia, fatiga, amenorrea, signos de sangrado, acné, hirsutismo, ascitis, edemas, arañas vasculares, hepatomegalia, esplenomegalia, artralgias, artritis no deformante, derrame pleural o fiebre. Por lo general la presentación es insidiosa, pero existen también formas fulminantes. Puede asociarse a Tiroiditis de Hashimoto, Anemia Hemolítica Autoinmune, Síndrome de Sjogren, Artritis Reumatoide, Síndrome CREST y Colitis Ulcerativa (3,4,8,9).

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 62 años de edad que ingresa en setiembre de 1993 per presentar hematemesis y

melena relacionados al uso de diclofenaco luego de una fractura radio cubital.

Tenía el antecedente de gastritis erosiva en 1991 y de insuficiencia cardiaca y anemia en 1992, además de infecciones urinarias a repetición. Al examen clínico, se encontró pálida, no ictericia. Edema sacro leve e ingurgitación yugular presente. Ruidos cardiacos arrítmicos, soplo sistólico II/VI en áreas mitral y aórtica. Hígado a 3 cm debajo del reborde costal.

Los exámenes de laboratorio mostraron: hematocrito de 12%, hemoglobina 3.65 gr/dl, recuento de leucocitos: 9350, (S:92, A:O,E:4,B:O,M:2,L:5), y plaquetas en 90,000/mm³. Glicemia 116 mg/dl, creatinina 1.22 mg/dl, bilirrubinas totales 3.58 mg/dl (BD:2.10 y BI: 1.48 mg/dl), TGO: 218 mU/ml, TGP: 192 mU/ml, fosfatasa alcalina 187 UI, proteínas totales 4.99 gr/dl, albúmina 2.05 gr/dl, globulina 2.94 gr/dl, tiempo de protrombina 16''(57%). Anticuerpos antimitocondriales fueron negativos; HbsAg, antiHBeAg, antiHVC (NoA NoB)y antiHVD (delta) fueron negativos. Los anticuerpos antimúsculo liso fueron positivos.

La paciente fue sometida a biopsia hepática, la que fue informada como hepatitis crónica activa.

En la evolución la paciente fue diagnosticada de úlcera duodenal. Posteriormente cursó con ascitis e ictericia. A los 2 meses de haber iniciado prednisona a dosis de 1 mg/kg/d, se observó mejoría de la bioquímica hepática.

Al año siguiente fue hospitalizada en una ocasión por osteoporosis y fractura vertebral y en otra, por neumonía falleciendo en sepsis.

Caso 2

Mujer de 37 años de edad, que en enero 1995 acudió con historia de 2 meses de enfermedad caracterizada por malestar general y dispepsia a las grasas. Dos semanas después se agrega ictericia y coluria en forma progresiva y prurito generalizado, astenia y edema de miembros inferiores. Tenía el antecedente de "hepatitis viral" en 1988 y 1994 sin serología correspondiente. Al examen se encontró ictericia de piel y escleras, fovea positiva, adenomegalia axilar bilateral y cervical sin signos de malignidad y soplo sistólico II/VI área mitral.

Los análisis de laboratorio mostraron hematocrito en 33%, leucocitos 4600 (S:76,A:O,E:2,B:O,M:3,L:19). Bilirrubinas totales 29.72 mg/dl (BD: 18 y BI: 11.72mg/dl), TGO: 640 mU/ml, TGP:900 mU/ml, fosfatasa alcalina 226 UI, proteínas totales 5.48 gr/dl, Albúmina 3.1 gr/dl, globulinas 2.3gr/dl y tiempo de protrombina 14''(80%).

El proteinograma electroforético mostró hipergamma-globulinemia leve. HbsAg, anti-HbeAg, Ac anticore, IgM anti HAV, Ac HVC, y los anticuerpos antinucleares fueron negativos. Los anticuerpos antimúsculo liso fue positivo y los Ac antimitocondriales, negativos.

La biopsia hepática fue compatible con hepatitis crónica activa evolucionando a cirrosis y la endoscopia digestiva alta mostró, gastritis superficial, no várices.

La paciente recibió prednisona a dosis de 1 mg/kg/d, presentando mejoría clínica y de laboratorio. La paciente posteriormente no acudió a sus controles.

Caso 3

Mujer de 18 de edad, con un tiempo de enfermedad de 6 meses caracterizada por artritis de rodillas y manos, ictericia de mucosas, alza térmica, pérdida ponderal de 16 Kg. en 5 meses y amenorrea desde marzo de 1994. El examen físico mostró: PA 100/65 FC: 119xmin. FR 26xmin. T° 39°C; regular estado general, ictericia, polipneica, eritema palmar, atrofia muscular tenar e hipotenar, edema palpebral, rodillas y tobillos con signos de flogosis, mamas turgentes con secreción láctea, ruidos cardiacos taquicárdicos, dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia.

En los exámenes de laboratorio se encontró Hemoglobina en 8.12 gr/dl, leucocitos 3400 (A:4,S:55,E: 1 ,B:0,M: 1 ,L:39), glicemia 94 mg/dl, creatinina 0.53 mg/dl, proteinuria 0.381 gr/24h, bilirrubinas totales 5.9 mg/dl (BD:4.7 y BI: 1.2 mg/dl), TGO: 484 mU/ml, TGP: 220 mU/ml, fosfatasa alcalina 247 UI, proteínas totales 8.58 gr/dl, albúmina 2.58 gr/dl, globulinas 5.88 gr/dl, gammaglobulina 3.93 gr/dl y VSG 63 mm/h. HbsAg y anti HVC, fueron negativos, igualmente el VDRL y HIV fueron negativos. El factor reumatoideo fue 1/20, la proteína C reactiva 4+, ANA 1/40 patrón moteado y el anticuerpo antimúsculo liso 1/40. La biopsia hepática mostró, HCA con signos de regeneración.

En su evolución desarrolló azoemia en relación al uso de antiinflamatorios no esteroideos habiendo mejorado con la suspensión de los mismos. Cinco semanas después del inicio de corticosteroides hubo remisión de la ictericia y normalización de las pruebas de función hepática.

DISCUSION

Desde que en 1995 Joske y King denotaron la coexistencia de células LE en algunos pacientes que tuvieron hepatitis viral y al año siguiente Mackay acuñó el término de "Hepatitis Lupoide" creyendo que se trataba de una manifestación de lupus eritematoso sistémico (LES) se le ha designado de diversos modos:, "Hepatitis subaguda" "Hepatitis progresiva", "Hepatitis a células plasmáticas", "Hepatitis autoinmune", habiendo motivado una serie de reuniones internacionales para establecer clasificaciones y definiciones (2,3,10,11).

En la década de los 70, en base a criterios histológicos se describen tres formas de hepatitis crónica: 1) Hepatitis crónica persistente (HCP), caracterizada por infiltración de la zona portal por mononucleares, ausencia o fibrosis leve, y ausencia de necrosis en sacabocado. 2) Hepatitis crónica activa (HCA), caracterizada por infiltrado de linfocitos y células plasmáticas que compromete las zonas portales y se extiende dentro del lobulillo hepático causando erosión de la membrana limitante y necrosis en sacabocado, además fibrosis septal y formación de rosetas. 3) Hepatitis crónica lobulillar, que recuerda la histología de

la hepatitis viral aguda, se observa inflamación intralobulillar y necrosis abigarrada, no existe necrosis en sacabocado ni necrosis en puente. La HCA puede tener como agentes etiológicos al virus de la hepatitis B, C y D, drogas, alcohol, déficit de antitripsina, enfermedad de Wilson, hemocromatosis y hepatitis autoinmune (3,4,8,9).

Según las recomendaciones de la Internacional Autoinmune Hepatitis Group (Reino Unido, Junio 1992), en base a criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio, se definen niveles de diagnóstico: HAI probable (12-17 puntos) y HAI definitiva (mayor a 17 puntos), sin embargo, este sistema aún requiere un análisis prospectivo para valorar su utilidad haciéndose necesario estandarizar las definiciones y los sistemas de estadiaje histológico (6).

Debido a que el diagnóstico histológico tiene sus limitaciones, ya que la lesión de hepatitis crónica no es uniforme en todo el parénquima, pudiendo estar presente algunas zonas con HCP, otras con HCA y hasta con cirrosis; la falta de un acuerdo para delimitar la hepatitis crónica de la aguda, basado en la duración de aminotransferasas elevadas y la falta de una buena correlación clínica histológicas, la clasificación histológica está quedando en desuso.

En el congreso Mundial de Gastroenterología (Los Angeles, 1994) fue aprobado el Informe del Grupo de trabajo de Nomenclatura de las Enfermedades del Hígado, que toma en cuenta la etiología para la clasificación de la Hepatitis crónica ([Cuadro N°1](#))(5).

Basados en el patrón de anticuerpos circulantes se han propuesto tres tipos de hepatitis autoinmune (HAI): HAI tipo 1, anticuerpos antinucleares (ANA) e antimúsculo liso positivos (SMA); HAI tipo 2, anticuerpos antimicrosomias hepático renal tipo 1 (anti LKM1). Cabe mencionar que existe anti LKM2 asociada a hepatitis inducida por ácido tienílico y anti LKM3 presente en 10-15% de pacientes con hepatitis crónica B asociada a infección por el agente delta. La HAI tipo 3 presenta anticuerpos contra el antígeno hepático soluble (anti SLA) (5,6).

La HAI tipo 1 es la forma más común, 6 veces más frecuente que la de tipo 2, afecta niños y adultos, teniendo un curso relativamente benigno en adultos. Se asocia con hipergammaglobulinemia y en el 17% de casos coexiste con otra enfermedad inmunológica. La especificidad del antimúsculo liso para el diagnóstico puede ser mejorado si se investiga anticuerpos antiactina F.

Los casos que presentamos reúnen criterios clínicos, histológicos e inmunoserológicos compatibles con HAI tipo 1. Los casos 2 y 3 tenían hipergammaglobulinemia; en el caso 1 no se realizó proteinograma electroforético pero había incremento de las globulinas. En relación a la serología los marcadores no órgano específicos fueron positivos en los tres casos (3 SMA y 1 ANA). Si bien algunos autores, sugieren títulos altos para estos indicadores aún no existe consenso en torno al valor requerido. La positividad para anticuerpos antimitocondriales (AMA) suele ser inconsistente para el diagnóstico, estos fueron negativos en los 2 casos en que se solicitó. En ninguno de los casos encontramos seropositividad para hepatitis viral B ni C, tampoco antecedente de consumo de alcohol o de drogas que produzcan hepatitis crónica como oxifenacetina, nitrofurantoína e metildopa.

En la anatomía patológica se encontró necrosis en puente y en sacabocado, presencia de rosetas y en un caso fibrosis septal, compatibles con HCA.

La HAI generalmente responde a la monoterapia con corticoesteroides evidenciada por una reducción significativa de los niveles séricos de transaminasas, bilirrubinas, globulinas y desaparición de los síntomas que ocurren entre 1 a 3 meses luego de iniciado el tratamiento (4,7,12), tal como se dieron en nuestros casos. Posteriormente, se recomienda titular la dosis de esteroides hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5-15-mg/d.

La adición de azatioprina ayuda a ahorrar dosis de corticosteroides, tardando varias semanas en actuar por lo que se debe indicar oportunamente. Cuando exista intolerancia al corticoide puede utilizarse una dosis de 2 mg/kg/d. de azatioprina. En el grupo de pacientes que no toleran azatioprina o que no obtiene una remisión completa se debe indicar ciclofosfamida e Cyclosporina (6,12,13).

Una vez que se ha obtenido una remisión completa con terapia combinada por lo menos durante un año, el corticoide puede prescindirse y la mayoría de pacientes permanecerán en remisión con azatioprina sola.

El trasplante hepático debe ser considerado en caso de una cirrosis avanzada descompensada y en paciente que no han respondido al tratamiento medico luego de 4 años. La tasa de sobrevida con el trasplante hepático alcanza el 80-90% al año (7,12).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Czaja A. Chronic Active Hepatitis: The challenge for a new nomenclature. *Ann Intern Med* 1993; 119:510-517.
2. Wallace D. Gastrointestinal manifestations and related liver and biliary disorders. In *Duboi's Systemic Lupus Erythematosus*. Cuarta Edición 1993. 410-417.
3. Maddrey W. Chronic hepatitis. *Disease a Month*. Mosby-Year Book 1993:50-125.
4. Garassini M.A., Garassini M.E. Hepatitis autoinmune. *GEN* 1994; 48: 256-263.
5. Figueroa R. Hepatitis Crónica. *Rev Gastroent Perú* 1995; (Supl.) 1:577-588.
6. Czaja A. Autoimmune hepatitis. Evolving concepts and treatment strategies. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 435-456.
7. Krawitt E. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996; 334: 897-903.
8. Sherlock S. *Diseases of the Liver and Biliary System*. Eight Edition Blackwell Scientific Publications. Oxford 1989:348- 356.
9. Czaja A. Autoimmune hepatitis and viral infection. *Gastroenterology Clinics and North America* 1994; p:447-463.
10. Stavinoha M., Soloway R. Current therapy of chronic liver disease. *Drugs* 1990; 39:814-840.
11. Plascencia E, Jacobo E, Carranza C, Plascencia A. Hepatitis crónica activa "Lupoide" (HbsAg Negativa): Presentación de un caso. *Rev Gastroent Perú* 1993; 3:152-155.
12. Meyer K., Lohse A. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1004-1005.
13. Johnson P., McFarlane y., Med d. Azathioprine for longterm maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 958-963.