



Hepatitis autoinmune

E. Fábrega*, M.T. Arias-Loste, S. Llerena, P. Iruzubieta y J. Crespo García

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España. Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Cantabria. Santander. España. Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander. España.

Palabras Clave:

- Hepatitis autoinmune
- Etiopatogenia
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Síndromes de solapamiento

Keywords:

- Autoimmune hepatitis
- Etiopathogenesis
- Diagnosis
- Treatment
- Overlap syndromes

Resumen

Concepto. La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado de etiología desconocida que ocurre en personas de todas las edades y se caracteriza por cursar con citolisis, hipergammaglobulinemia, niveles elevados de IgG, presencia de autoanticuerpos circulantes y hepatitis de la interfase.

Manifestaciones clínicas. La presentación clínica es muy variable, desde el paciente totalmente asintomático el que comienza con un cuadro de hepatitis fulminante.

Diagnóstico. Por lo tanto, la HAI se debe considerar durante el estudio diagnóstico de cualquier aumento en los niveles de enzimas hepáticas.

Tratamiento. La HAI responde generalmente de manera excelente al tratamiento inmunosupresor, que debe instaurarse lo más rápidamente posible para prevenir el deterioro progresivo, promover la remisión y mejorar la supervivencia a largo plazo. Los corticosteroides dosificados adecuadamente son la base del tratamiento de inducción de remisión, mientras que el mantenimiento de esta remisión se logra mejor mediante azatioprina. Las alternativas terapéuticas son necesarias en un pequeño grupo de pacientes que responden de forma insuficiente a estos fármacos o son intolerantes a los mismos por efectos secundarios.

Abstract

Autoimmune hepatitis

Concept. Autoimmune hepatitis is a chronic inflammatory liver disease of unknown cause that occurs in people of all ages and is characterized by elevated transaminase and immunoglobulin G levels, hypergammaglobulinemia, circulating autoantibodies and interface hepatitis.

Clinical manifestations. Presentation is highly variable, ranging from asymptomatic disease to fulminant hepatic failure.

Diagnosis. Therefore, autoimmune hepatitis should be considered during the diagnostic workup of any increase in liver enzyme levels.

Treatment. Autoimmune hepatitis is exquisitely responsive to immunosuppressive treatment, which should be instituted promptly to prevent rapid deterioration and promote remission and long-term survival. Adequately dosed steroids are the mainstay of remission induction treatment, while remission maintenance is best achieved by azathioprine. Therapeutic alternatives are required in a small group of patients responding insufficiently to these drugs or intolerant of their side effects.

*Correspondencia
Correo electrónico: digfge@humv.es

Definición y epidemiología

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado de causa desconocida, caracterizada por una pérdida de tolerancia frente a los propios hepatocitos y que conduce a la destrucción del parénquima hepático. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos circulantes, hipergammaglobulinemia, hepatitis de la interfase, asociación con los antígenos de histocompatibilidad (HLA) de clase II DR3 o DR4, y buena respuesta al tratamiento inmunosupresor¹⁻⁴. La enfermedad, si no se trata, generalmente evolucionará a cirrosis e insuficiencia hepatocelular.

La HAI aparece en todos los grupos étnicos y áreas geográficas. Al tratarse de una enfermedad rara, existen pocos datos epidemiológicos disponibles. La prevalencia de la HAI parece estar influida por la etnia. En Europa se calcula que oscila entre 16 y 18 casos por 100.000 habitantes⁵⁻⁷, mientras que en nativos de Alaska se han comunicado prevalencias de 42,9 casos por 100.000 y en Nueva Zelanda de 24,5 casos por 100.000 habitantes^{8,9}. Al igual que en otras enfermedades de origen autoinmune, se está observando un incremento de la HAI en ambos sexos. De hecho, en Dinamarca la prevalencia casi se ha duplicado entre el año 1994 y 2012 alcanzando cifras de 24 casos por 100.000 habitantes¹⁰.

En los libros de texto, la HAI se describió como una enfermedad de mujeres jóvenes. La predilección por el sexo femenino se ha confirmado en casi todos los estudios, con una relación de 3:1⁷⁻¹¹. La edad de presentación de la HAI es muy variable, y puede ser tan precoz como al año de edad y tan tardía como a los 80 años de edad. Sin embargo, en los adultos, como en otras enfermedades autoinmunes, el pico de incidencia se sitúa alrededor de los 40 años. Estudios recientes demuestran un aumento del número de casos diagnosticados en edades por encima de los 65 años¹¹. En niños existen dos picos de incidencia, entre los 6 y 7 años de edad para la HAI tipo 2 y entre los 10 y 11 años para la HAI tipo 1^{11,12}. Por tanto, ante cualquier paciente que presente alteración de las pruebas de función hepática, deberemos pensar en la posibilidad de que se trate de una HAI.

Etiopatogenia

La etiología de la HAI es desconocida, pero se relaciona con fenómenos de autoinmunidad. La hipótesis actual sostiene que la enfermedad se desencadena por un agente ambiental en sujetos predispuestos genéticamente, en los que se observa una disminución de las células T reguladoras que facilita el daño hepatocelular^{1-4,13}.

Predisposición genética

Las asociaciones genéticas se encuentran sobre todo en los genes de la región del antígeno leucocitario humano (HLA). El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo II está implicado en la presentación de antígenos a los linfocitos T CD4 y, por tanto, en la iniciación de la respuesta inmu-

ne adaptativa. Algunos alelos se han asociado a un mayor riesgo de padecer HAI, así como al fenotipo y la gravedad de la misma. En concreto, los alelos DR3 (DRB1/0301) y DR4 (DRB1/0401) confieren susceptibilidad para la HAI tipo 1 en Europa y América del Norte y las asociaciones con HLA DR3 (DRB1/0301) y HLA DR7 (DRB1/0701) predisponen para la HAI tipo 2. La presencia de HLA DR7 confiere una mayor agresividad y un peor pronóstico de la enfermedad. Existen otros genes distintos al CMH que también se han relacionados con una mayor susceptibilidad a desarrollar HAI como el polimorfismo de CTLA-4.

Mimetismo molecular

En los pacientes con predisposición genética, un mecanismo que conduce a la aparición de fenómenos de autoinmunidad es el mimetismo molecular. La respuesta inmunológica reacciona de forma cruzada con patógenos o xenobióticos exógenos que son estructuralmente similares a autoantígenos hepáticos. Por ejemplo, CYP2D6 tiene homología con la proteína temprana inmediata (IE) del virus herpes simple. Se ha observado reacción cruzada entre el epítipo CYP2D6₁₉₃₋₂₁₂ y regiones del virus de la hepatitis C (NS5B HCV₉₈₅₋₂₉₉₀) y del citomegalovirus (exón CMV₁₃₀₋₁₃₅). También se han comunicado fenómenos de autoinmunidad con fármacos como nitrofurantoína, minociclina, adalimumab e infliximab. En estos casos, la inflamación hepática puede desaparecer espontáneamente o persistir tras suspender el fármaco y requerir tratamiento inmunosupresor.

Células T reguladoras

Las células T reguladoras (CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}FOXP3⁺) son clave para la autotolerancia y para limitar el daño autoinmune. En el paciente pediátrico con HAI, estas células se encuentran disminuidas tanto en número como en función. En el adulto con HAI se ha confirmado que la función de estas células está disminuida a nivel intrahepático y no son capaces de limitar la expansión de los linfocitos T citotóxicos ni de las células plasmáticas productoras de autoanticuerpos (fig. 1).

Presentación clínica

La presentación clínica es muy variable, desde el paciente totalmente asintomático al paciente que comienza con un cuadro de hepatitis aguda o incluso fulminante, indiferenciable del causado por una hepatitis vírica (tabla 1)^{1,2,4,14-16}. El examen físico puede ser normal o puede haber hepatomegalia y esplenomegalia y signos de hepatopatía crónica, según el estadio de la enfermedad. Debemos considerarla ante cualquier paciente con enfermedad hepática aguda o crónica, sobre todo si se acompaña de hipergammaglobulinemia y alguna otra enfermedad autoinmune asociada en el propio paciente o familiares (20 y 40% respectivamente) (tabla 2)^{1,2,4,14,15}. La mayoría de los casos (dos tercios de los pacientes) se presentan de una forma

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3805176>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3805176>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)