



Hepatitis autoinmunitaria

A. Garioud, J.-F. Cadranel

La hepatitis autoinmunitaria (HAI) es una enfermedad crónica del hígado, con una actividad necrótico-inflamatoria al nivel del espacio porta y de la placa limitante relacionada con una respuesta inmunológica dirigida contra los hepatocitos. Es relativamente rara y su etiología se desconoce. Existen tres tipos (I, II y III) asociados a la presencia de ciertos autoanticuerpos. El diagnóstico de HAI se basa en una serie de argumentos clínicos, bioquímicos, inmunológicos e histológicos. El tratamiento de elección de la HAI se basa en la asociación de predniso(lo)na y azatioprina. Los corticoides se disminuyen progresivamente y se mantiene un inmunosupresor como tratamiento de fondo. La interrupción definitiva del tratamiento sólo puede plantearse cuando las transaminasas y las γ -globulinas son normales y después de la realización de una biopsia hepática.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Hepatitis; Autoinmunidad; Fibrosis hepática; Inmunosupresor; Autoanticuerpos; Trasplante hepático

Plan

■ Introducción	1
■ Epidemiología	1
■ Diagnóstico	1
Modos de presentación clínica	1
Asociaciones clínicas	2
Pruebas de laboratorio	2
Elementos histológicos	2
Estrategia diagnóstica	3
Casos particulares	3
Diagnósticos diferenciales	4
■ Fisiopatología	4
■ Tratamiento	5
Indicaciones	5
Tratamiento inicial (del episodio agudo)	5
Tratamiento de mantenimiento y modalidades de interrupción	7
Trasplante hepático	7
■ Conclusión	7

presencia de ciertos autoanticuerpos. El objetivo de esta actualización es exponer los aspectos del diagnóstico y del tratamiento de la HAI.

■ Epidemiología

La HAI se ha descrito en todos los grupos étnicos y en todos los continentes [2]. La HAI es una enfermedad relativamente rara. En Europa, su prevalencia es de 11,6-17 casos por 100.000 [3] y su incidencia, de alrededor de 0,8-1,9 casos anuales por 100.000 [4]. Debido a que a menudo tiene un carácter subclínico, la prevalencia real de la HAI probablemente esté subestimada. Existe un claro predominio femenino, con una proporción de 3:1. Las primeras manifestaciones de la HAI pueden observarse entre el año de edad y la 8.ª década [5, 6], pero, al igual que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, la mediana y el promedio de edad se sitúan en la 4.ª década (mediana de edad de 40 años en el varón y de 50 años en la mujer), con dos picos de frecuencia en mujeres jóvenes menores de 20 años y en las mayores de 60 años [7]. En los niños, la mediana de edad es de 10-11 años para la HAI de tipo I y de 6-7 para la de tipo II.

■ Introducción

La hepatitis autoinmunitaria (HAI) es una enfermedad crónica del hígado relacionada con una reacción inmunitaria dirigida contra los hepatocitos, que se caracteriza por una intensa actividad necrótico-inflamatoria al nivel del espacio porta y de la placa limitante. Fue descrita por primera vez en 1950 por Waldeström en una mujer joven que presentaba ictericia y perturbaciones de las pruebas de función hepáticas, asociadas a una hipergammaglobulinemia importante y a manifestaciones extrahepáticas (artralgias, amenorrea) [1]. Se distinguen tres tipos (I, II y III) asociados a la

■ Diagnóstico

Modos de presentación clínica

En el 25% de los casos, el modo de revelación corresponde a una hepatitis aguda citolítica, en ocasiones icterica, que aparece de forma inaugural o en un paciente con hepatitis crónica no clasificada. De forma infrecuente, la hepatitis puede ser fulminante o subfulminante. La mayoría de los casos se diagnostican en el estadio de hepatitis crónica, con dos modos de evolución natural:

Cuadro 1.

Asociaciones de la hepatitis autoinmunitaria (HAI) con otras enfermedades con componente autoinmunitario (según [14]).

Afectaciones extrahepáticas asociadas a la HAI (presencia en el 10-50% de los pacientes)	
Frecuentes	Tiroiditis de Hashimoto Rectocolitis ulcerohemorrágica Enfermedad celíaca
Raras o casos descritos	Artritis reumatoide Liquen plano Diabetes tipo 1 Síndrome CREST Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria Anemia hemolítica Vitíligo Alopecia

CREST: calcinosis, Raynaud, esófago, esclerodactilia, telangiectasias.

- una evolución fluctuante, a menudo oligosintomática sin exacerbación de las transaminasas;
- una sucesión de exacerbaciones agudas más o menos sintomáticas separadas por períodos de remisión espontánea de varios meses.

En el período de actividad, los síntomas de HAI pueden consistir en astenia, dolor en el hipocondrio derecho, mialgias y artralgias de las pequeñas articulaciones [8]. En el momento del diagnóstico, un 25-33% de los pacientes están asintomáticos [9, 10]. Por tanto, el diagnóstico puede establecerse cuando la hepatitis crónica alcanza el estadio de fibrosis extensa o de cirrosis, que está presente en el 30% de los casos en el momento del diagnóstico en la biopsia hepática [11]. Por consiguiente, es importante identificar estos síntomas discretos, realizar el diagnóstico y tratar la HAI desde los primeros estados de evolución: la mitad de los pacientes no tratados que tienen una hepatitis crónica inicialmente moderada progresan a la cirrosis en 15 años [12] y tienen una supervivencia a los 10 años del 67%, frente al 98% en los pacientes tratados [13].

Asociaciones clínicas (Cuadro 1) [14]

La HAI puede asociarse a otras enfermedades autoinmunitarias extrahepáticas, así como a enfermedades sistémicas. Estas manifestaciones autoinmunitarias aparecen en la mayoría de los casos de forma secuencial, en lugar de simultáneamente en el tiempo. Por tanto, la anamnesis personal y familiar del paciente debe ser particularmente precisa. La asociación más frecuente es con la tiroiditis de Hashimoto o la diabetes tipo 1.

Pruebas de laboratorio

Pruebas hepáticas

La elevación de la actividad sérica de las transaminasas, alanina y/o aspartato aminotransferasas (ALAT/ASAT) es característica de la HAI. Los valores se sitúan entre 1,5-30 veces el límite superior de lo normal, pero en ocasiones pueden superar 50 veces el límite superior de lo normal en las formas agudas. Una proporción de las transaminasas ASAT/ALAT mayor de 1 es sugestiva de fibrosis extensa o de cirrosis. La actividad sérica de la fosfatasa alcalina (FAL) y de la gamma-glutamyl-transpeptidasa suele estar aumentada, pero pocas veces de forma tan marcada [15]. La bilirrubina total está elevada en caso de actividad intensa de la HAI, pero también en caso de cirrosis y constituye un marcador de insuficiencia hepatocelular asociada. Existen formas colestásicas con una elevación más marcada de la FAL y de la bilirrubinemia que obligan a descartar otra causa de enfermedad colestásica asociada (colangitis esclerosante primaria [CEP], colangitis biliar primaria [CBP], obstrucción biliar, hepatitis medicamentosa, etc.) [2].

Pruebas inmunológicas

Electroforesis de las proteínas séricas

La HAI se caracteriza por una elevación policlonal de las γ -globulinas y de las inmunoglobulinas G (IgG) situadas entre 1,2-3 veces el valor superior de lo normal [2]. Se han descrito elevaciones

muy importantes, con un riesgo de hiperviscosidad. La concentración de las IgA e IgM es normal. Esta elevación es importante en los períodos de actividad de la enfermedad y después puede normalizarse espontáneamente. Por este motivo, el 5-10% de las HAI tienen una concentración normal de IgG en el momento del diagnóstico [11].

Autoanticuerpos y clasificación

La demostración de ciertos autoanticuerpos es uno de los elementos esenciales del diagnóstico de HAI. Su presencia, pocas veces simultánea, ha permitido establecer una clasificación en función de los autoanticuerpos detectados.

Hepatitis autoinmunitaria de tipo I. Representa el 80% de los casos de HAI y afecta sobre todo a adultos. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), que están elevados en el 40-60% de los casos (título significativo: mayor de 1/80 en adultos y de 1/40 en niños [16]) y, sobre todo, por la presencia de anticuerpos antimúsculo liso (AML), que se observan en el 80% de los casos, con especificidad antiactina. Los ANA son menos específicos, porque están presentes en otras muchas afecciones hepáticas (hepatitis virales, esteatohepatitis no alcohólica, hepatopatías alcohólicas o medicamentosas, etc.), en la mayoría de los casos con un título más bajo.

Hepatitis autoinmunitaria de tipo II. Constituye la mayoría de las formas pediátricas y se caracteriza por la presencia de anticuerpos «antimicrosomales tipo 1 de hígado y riñón» (anti-LKM1) y antiproteína citosólica hepática de tipo 1 (anti-LC1). Los anti-LKM1 también pueden estar presentes en la hepatitis vírica C, porque su diana antigénica es el citocromo P450 2 D6 (CYP2D6), que tiene una cierta homología con los constituyentes del virus de la hepatitis C. Los anti-LC1 pueden estar presentes junto con los anti-LKM1 (30% de los casos) o de forma aislada (10% de los casos) [17].

Hepatitis autoinmunitaria de tipo III. La individualización de este tipo de HAI aún es motivo de controversia, porque difiere poco de la HAI de tipo I. Sin embargo, se caracteriza por la presencia de anticuerpos antiantígeno soluble hepático/antihígado-páncreas (anti-SLA/LP), que tienen una especificidad elevada. Se detectan en el 99% de los casos de HAI y se asocian al alelo DRB1*03 del antígeno leucocítico humano (HLA). Presentan el interés de que su presencia permite reclasificar a los pacientes «seronegativos» para los otros autoanticuerpos. Se considera que el 20-25% de los pacientes que tienen una hepatitis denominada «criptogénica» presentan una HAI con anti-SLA/LP positivo [18].

Aparte de los autoanticuerpos que permiten diferenciarlas, las HAI de tipos I y II tienen prevalencias diferentes, no afectan a poblaciones de las mismas edades y no presentan la misma respuesta al tratamiento (Cuadro 2).

Elementos histológicos (Fig. 1)

El estudio patológico del hígado es necesario para el diagnóstico de HAI. No existen lesiones patognomónicas, pero algunos elementos histológicos son muy sugestivos. La HAI asocia lesiones necróticas-inflamatorias que predominan a nivel periportal, con presencia de un infiltrado de células mononucleadas. Este infiltrado está constituido mayoritariamente por linfocitos T-CD4⁺, linfocitos B y plasmocitos (Fig. 1A). Este infiltrado puede invadir el lobulillo hepático debido a una ruptura de las placas limitantes lobulillares, constituyendo así una «hepatitis de interfase». En las formas inflamatorias más graves, el infiltrado puede ser panlobulillar, asociado a una «necrosis en puente» que une el espacio porta con la región centrolobulillar. La HAI también puede presentarse en forma de una infiltración de predominio centrolobulillar (con un infiltrado periportal escaso o nulo) (Fig. 1B). Esto se observa en la mayoría de los casos en las formas agudas inaugurales en ausencia de fibrosis. En el 10-20% de los casos, pueden observarse hepatocitos multinucleados, e incluso células gigantes. Se pueden observar signos de regeneración y de desorganización de las trabéculas hepatocíticas en forma de hepatocitos en «rosetas» (conglomerados de hepatocitos) [19]. Otro signo sugestivo es la emperipolesis, constituida por la presencia de un linfocito en el interior de los hepatocitos (Fig. 1C). No se observan granulomas ni depósitos de hierro. Por último, también se han descrito

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8757861>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8757861>

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