



Hepatitis autoinmune

Miguel A. Grassini¹.

¹Gastroenterólogo migagars@cantv.net

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

La hepatitis autoinmune se presenta cuando el sistema inmunológico ataca a los hepatocitos, provocando inflamación y necrosis celular, fibrosis y distorsión de la arquitectura que, en forma progresiva, conduce a cirrosis. Se postula que en la patogenia pueden intervenir diversos elementos mediante una compleja interacción la cual involucra predisposición genética, pérdida de tolerancia del sistema inmunológico, formación de neoantígenos por factores desencadenantes y mimetismo molecular. Se acompaña de hiperglobulinemia y presencia de autoanticuerpos (antinucleares, anti-músculo liso, LKM, SLA, p-ANCA). Se caracteriza histológicamente por inflamación portal y periportal, de naturaleza mononuclear, con presencia de células plasmáticas. El diagnóstico depende tanto de elementos positivos (autoanticuerpos, histología) o de datos negativos, como de la ausencia de otras causas de hepatitis (virus, medicamentos, alcohol, etc). El diagnóstico puede apoyarse también en la respuesta al tratamiento. Si bien es una entidad de aparición poco común, posiblemente esté subdiagnosticada. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, ya sea durante la adolescencia o alrededor de la menopausia. Por lo general, puede ser controlada adecuadamente con un tratamiento a base de esteroides y otros inmunosupresores.

ETIOPATOGENIA

Aún no se entiende bien cuáles mecanismos desencadenan el proceso y cuáles utiliza el sistema inmunológico para lesionar la célula hepática (1). Existen evidencias que señalan la importancia de factores genéticos como predisponentes. Al respecto se han identificados alelos cuya presencia se correlaciona con susceptibilidad a padecer la enfermedad y también con expresión y severidad del proceso. El HLA DR3 se asocia con personas jóvenes y enfermedades más agresivas, mientras que el HLA DR4 con mayor edad y curso más favorable (2,3)

Se considera que el mecanismo patogénico principal es la pérdida de tolerancia del sistema inmunológico contra tejidos propios. El factor crítico de esta disregulación inmunológica estaría centrado en los linfocitos T CD4, induciendo a una respuesta inmunológica celular y a la producción de anticuerpos en contra de determinados autoantígenos. Como candidatos a estos autoantígenos se ha señalado a los receptores de las asialoglicoproteína en la hepatitis autoinmune tipo I y una enzima del citocromo, la P450 IID6, en la hepatitis autoinmune tipo II.

Como desencadenantes se señalan agentes exógenos: medicamentos, xenobióticos, bacterias, virus, etc. Entre los virus que han sido involucrados, se encuentran los de la hepatitis A, B, C y del sarampión y entre los medicamentos: la nitrofurantoina y la minociclina. Uno de los mecanismos postulados es la formación de neoantígenos debido a la alteración provocada por estos elementos exógenos sobre componentes celulares que al ser modificados, ya no son reconocidos como propios.

Otro posible mecanismo es el de mimetismo molecular, basado en que agentes exógenos pueden poseer componentes semejantes a los presentados por células del ser humano, de tal forma que una respuesta inmunológica dirigida contra la sustancia extraña, o el agente invasor, provoca también lesión tisular por reacción cruzada. Ejemplo clásico de esta situación lo constituye la fiebre reumática causada por la existencia de epítopes antigénicos compartidos por la membrana de estreptococos A y la miosina del corazón humano.

DIAGNÓSTICO

Es más común en mujeres (70-90%), con una distribución bimodal de la edad de aparición. El primer pico, entre las edades de 15 y 24; el segundo pico, entre los 45 a 54 años. Por lo general, la enfermedad es más severa en pacientes jóvenes.

En la mayoría de los pacientes, el comienzo del cuadro es insidioso presentándose con malestar general, hiporexia y fatiga. Alrededor del 30% presenta sintomatología aguda severa, semejante a la de hepatitis viral aguda, pudiendo evolucionar hacia una insuficiencia hepática fulminante o subfulminante. Un 10% de los pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico. Un porcentaje alto, entre 30% a 80% de los pacientes, ya han progresado a cirrosis cuando son diagnosticados. En las mujeres jóvenes son frecuentes los trastornos menstruales. Muchos de los pacientes tienen evidencias de otros trastornos autoinmunes, como el síndrome de Sjögren, rectocolitis ulcerosa, artritis y anemia hemolítica autoinmune. Los hallazgos más frecuentes al examen físico inicial reportados en una serie de trabajos son: ictericia (48-86%), hepatomegalia (67-86%), esplenomegalia (49-54%), arañas vasculares (45-53%), acné (21%).

Puede resultar difícil diagnosticar la hepatitis autoinmune ya que no existe una prueba única, como sucede con los marcadores virales específicos, para cada virus hepatotrópico o con los anticuerpos antimitocondriales, los cuales son sensibles y específicos para la cirrosis biliar primaria. El Grupo Internacional de Estudio de la Hepatitis Autoinmune, reunido en 1992 (4), recomendó una serie de criterios para el diagnóstico, siendo los mismos revisados y actualizados en 1999 (5). De acuerdo con esta última revisión se considera como diagnóstico definitivo cuando un paciente de cualquier edad o sexo se presenta con las características que se consignan a continuación:

- a) **Bioquímica:** cualquier anormalidad de las transaminasas, especialmente (pero no exclusivamente) si la fosfatasa alcalina no se encuentra marcadamente elevada y concentraciones séricas normales de alfa₁-antitripsina, cobre y ceruloplasmina.
- b) **Inmunoglobulinas:** globulinas séricas totales o gamma globulina o Inmunoglobulina G en concentraciones mayores de 1,5 veces el límite superior de lo normal.
- c) **Autoanticuerpos:** seropositividad para antinucleares, anti-músculo liso o anti LKM-1 a títulos mayores de 1:80. Títulos menores (particularmente LKM.-1) pueden ser significativos en niños. Seronegatividad para anticuerpos antimitocondriales.
- d) **Marcadores virales:** seronegatividad para infección presente con virus de la hepatitis A, B y C.
- e) **Otras etiologías:** consumo promedio de alcohol menor a 25 gramos/día. No uso reciente de medicamentos hepatotóxicos.
- f) **Biopsia hepática:** hepatitis de interfase (inflamación y necrosis de hepatocitos periportales con disrupción de la lámina limitante) de moderada a severa intensidad, con o sin hepatitis lobulillar. Sin lesión de conductos biliares, o granulomas bien definidos o de otros cambios prominentes sugestivos de otras etiologías.

La respuesta al tratamiento con corticosteroides puede apoyar un diagnóstico tentativo o pasar un diagnóstico de probable a definitivo (4,5). Así, pacientes que se presenten con cirrosis activa, sin la presencia de autoanticuerpos, son catalogados como cirrosis criptogénica y la respuesta al tratamiento con esteroides puede ser la única indicación de que la enfermedad de base es hepatitis autoinmune.

Sistema de puntaje para el diagnóstico

A fin de ayudar al diagnóstico en casos difíciles, o cuando se requiere una evaluación más objetiva, el grupo Internacional de Consenso para la Hepatitis Autoinmune diseñó un sistema de puntaje para ser utilizado junto con los criterios descriptivos ya mencionados(4,5). Consiste en darle un valor numérico, positivo o negativo, a una serie de rasgos clínicos, de laboratorio e histológicos, cuya suma permita establecer el diagnóstico como definitivo o probable (tabla 1).

Bioquímica

Las cifras de transaminasas reflejan el grado de actividad del proceso inflamatorio hepático y descienden rápidamente como respuesta al tratamiento con esteroides al igual que la bilirrubina. Los niveles de bilirrubina y fosfatasa alcalina se encuentran levemente elevados en el 80% de los pacientes. Valores de albúmina por debajo de 3 gr/dl se presenta en el 75% de los enfermos. Es común la hiperglobulinemia con cifras entre 3 y 6 gr/dl a expensas de la IgG y de tipo policlonal, si bien esto es un hallazgo frecuente, puede ocurrir hepatitis autoinmune con cifras normales de globulinas y posiblemente aun en presencia de hipogammaglobulinemia .

Tabla 1.- Sistema de puntos revisado para el diagnóstico de la hepatitis autoinmune (5)

Parámetro		Puntos
Sexo femenino		+2
Relación Fosfatasa alcalina/transaminasas		+2
	< 1,5	0
	1,5 - 3.0	-2
Globulina sérica: veces por encima de lo normal	> 3	+3
	> 2	+2
	1,5 a 2	+1
	1 a 1,5	0
Autoanticuerpos (en adultos) ANA, SMA o LKM-1	< 1	+3
	> 1/ 80	+2
	1:40	+1
	< 1:40	0
Anticuerpos antimitocondriales	positivos	-4
Marcadores virales	positivos	-3
	negativos	+3
Historia de medicamentos hepatotóxico	positiva - 4	-4
	negativa	+1
Consumo promedio de alcohol	< 25 gr x día	+2
	> 60 gr x día	-2
Coexistencia de otras enfermedades autoinmunes		+2
Histología hepática	hepatitis de interface	+3
	infiltrado linfo-plasmocitario	+1
	rosetas de hepatocitos	+1
	ninguno de los anteriores	-5
	ateración de conductos biliares	-3
	otras alteraciones	-3
Opcionales	seropositividad para otros autoanticuerpos	+2
	HLA DR3 o DR4	+1
Respuesta al tratamiento	completa	+2
	recalida	+3

Interpretación de la suma de los puntos		
Pre-tratamiento:		
	Hepatitis Autoinmune definitiva	> 15
	Hepatitis Autoinmune probable	10-15
Post-tratamiento:		
	Hepatitis Autoinmune definitiva	> 17
	Hepatitis Autoinmune probable	12-17

AUTOANTICUERPOS

Los autoanticuerpos, circulantes utilizados comúnmente para el diagnóstico (antinucleares, anti-músculo liso, etc), no son órganos específicos y los antígenos a los cuales van dirigidos, están ubicados en el interior de las células; por lo tanto, no son normalmente accesibles. Por estos motivos, se considera que si bien constituyen marcadores, los cuales ayudan al diagnóstico, no son responsables de los mecanismos directamente involucrados en la necrosis hepatocelular. Debe también tenerse en cuenta que estos autoanticuerpos no se presentan exclusivamente en esta entidad, porque pueden ocurrir en diversas afecciones autoinmunes y otras hepatopatías. Hasta la tercera parte de los pacientes con hepatitis crónica viral B o C presentan anticuerpos antinucleares o anti-músculo liso, por lo general, en títulos bajos. Ninguno de los autoanticuerpos tienen valor para diagnosticar hepatitis autoinmune si no se correlacionan con la historia clínica, examen físico, laboratorio e histología compatibles en ausencia de otras etiologías.

Entre 70% a 80% de los pacientes con hepatitis autoinmune presentan títulos significativos de antinucleares (ANA), anti-músculo liso (SMA) o de ambos; 3 a 4 %, principalmente jóvenes de sexo femenino, tienen LKM-1; 20% de los pacientes no presentan ninguno de ellos (6). En este caso puede ayudar la determinación anti-antígeno soluble hepático (SLA) y de p-ANCA .

Los anticuerpos antinucleares en títulos superiores a 1/80 son marcadores útiles para esta afección. Sin embargo, no son específicos y se pueden presentar en otras patologías como lupus eritematoso sistémico y cirrosis biliar primaria. Los anticuerpos anti-músculo liso reaccionan contra la proteína F-actina del citoesqueleto y circulan en el suero en una variedad de desórdenes hepáticos y virales. Títulos > de 1/80 de la clase IgG son frecuentes en la hepatitis autoinmune generalmente asociados a ANA.

Los anticuerpos microsomales contra hígado-riñón (anti LKM-1) se presentan en la hepatitis autoinmune tipo II y no se encuentran en otras enfermedades autoinmunes. El antígeno al cual reaccionan estos anticuerpos forma parte del citocromo P450 (P450 IID6). No está claro si la respuesta inmunológica contra esta proteína citoplasmática puede originar daño tisular.

Otros anticuerpos que reaccionan contra componentes hepáticos pueden estar presentes y contribuir al diagnóstico y clasificación de la entidad. Entre los que reaccionan con componentes del citosol se encuentran: el anti-antígeno hepático soluble (SLA) y anticuerpos contra hígado, páncreas (LP); entre los que reaccionan contra componentes de la membrana celular el anticuerpo contra receptor hepático de la asialoglicoproteína (ASGP-R).

Estudios recientes destacan la importancia que tienen los anticuerpos anti antígeno soluble hepático (SLA) como marcadores específicos de hepatitis autoinmune. Se presentan en alrededor del 10-30% de pacientes con hepatitis autoinmune, con o sin anticuerpos antinucleares o anti músculo liso. Pueden identificar a un porcentaje de pacientes con hepatitis crónica criptogénica que en realidad sufren de hepatitis autoinmune y que responden al tratamiento inmunosupresor (7).

Los anticuerpos perinucleares anticitoplasma de neutrófilos (pANCA) fueron asociados, en un principio, con colangitis esclerosante primaria. Sin embargo, posteriormente se ha documentado títulos altos en el suero de hasta el 90% de pacientes con hepatitis autoinmune (8). Pueden ser útiles en el diagnóstico de pacientes seronegativos para los marcadores convencionales, su presencia en hepatitis autoinmune se ha correlacionado con evolución más severa y mayor tendencia a recurrir (9).

Los anticuerpos antimitocondriales son característicos de cirrosis biliar primaria, pero pueden estar presente en un grupo minoritario de pacientes con hepatitis autoinmune.

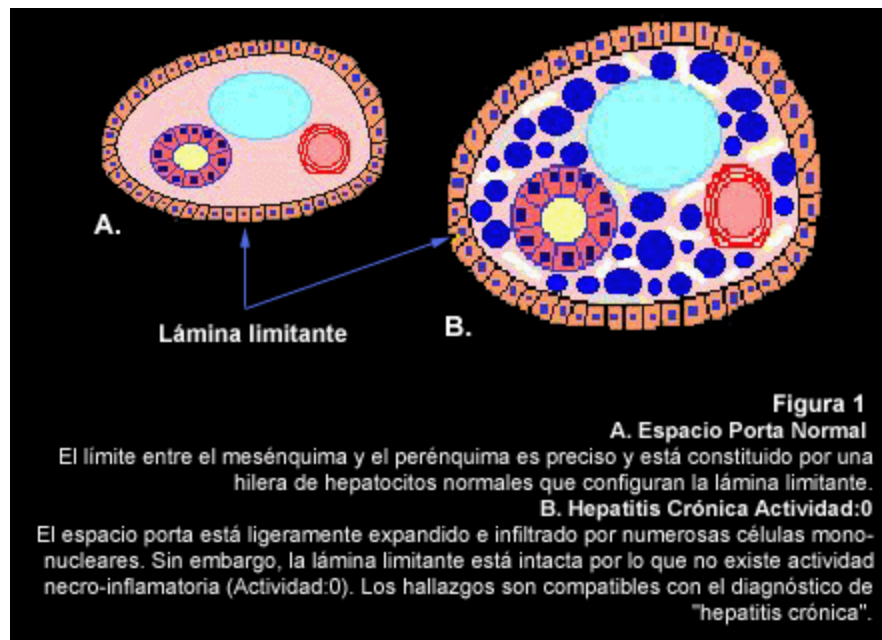
Uso clínico de los autoanticuerpos

El uso apropiado de los autoanticuerpos ha sido analizado en un artículo de A. Czaja, donde en forma didáctica establece "los diez mandamientos" (4). 1.- No son patogénicos; 2- No son patognomónicos; 3- Los hallazgos inmunoserológicos deben evaluarse a la luz de los hallazgos clínicos; 4.- La seropositividad es más importante que los títulos; 5- Los títulos pueden fluctuar y nuevos autoanticuerpos pueden aparecer; 6- No son útiles para evaluar actividad de la enfermedad o respuesta al tratamiento; 7- La seropositividad puede estar demorada y no estar presente al comienzo del proceso; 8- Los anticuerpos antinucleares y anti-músculo liso

comúnmente desaparecen y reaparecen; 9- Constituyen elementos diagnóstico de rutina en todo paciente con enfermedad hepática de origen desconocido; 10- La batería estándar de autoanticuerpos esta conformada por: antinucleares, anti-músculo liso, antimitocondriales, anti LKM1 y pANCA (10). Recientemente, se ha señalado la conveniencia de incorporar el anticuerpo anti antígeno soluble hepático (SLA), sobre todo cuando no se encuentran presentes los anteriores.

BIOPSIA HEPÁTICA

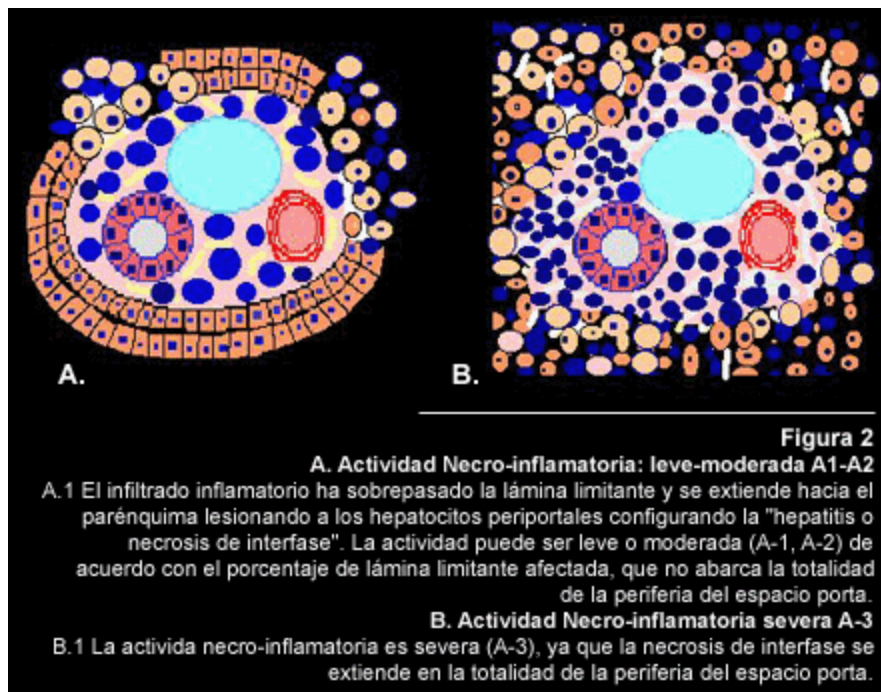
Las alteraciones histológicas son las propias de una hepatitis crónica, siendo especialmente relevante la necrosis periportal o de interfase (piecemeal) con infiltrado linfo-plasmocitario, con o sin necrosis en puente porto-portal o porto-central (tabla 4). La disposición de los hepatocitos periportales, afectados en forma de rosetas, y la presencia de numerosas células plasmáticas, constituyen características, las cuales inclinan fuertemente al diagnóstico histológico de esta afección. Hallazgos que van en contra del diagnóstico de hepatitis autoinmune son alteraciones de los conductos biliares típicos de cirrosis biliar primaria o de pericolangitis, como se presenta en la colangitis esclerosante primaria. La formación de agregados linfoides es rara y la presencia de granulomas bien constituidos, para algunos autores, es criterio de exclusión de hepatitis autoinmune.



Al igual que en hepatitis crónica de otras etiologías, la evaluación histológica comprende el análisis por separado de la actividad necro-inflamatoria (grado de actividad) y de la fibrosis (estadificación)(11). La actividad necro-inflamatoria se establece en base a la presencia y magnitud de necrosis de interfase (periportal-piecemeal) en 1-leve, 2-moderada, 3-severa (Figuras 1 y 2). La fibrosis en 1-leve (expansión portal), 2-moderada (extensión periportal), 3-severa (puentes) y 4-cirrosis (fibrosis+nódulos de regeneración).

Tabla 2.- Alteraciones histológicas en la Hepatitis Autoinmune

Expasión portal
Infiltración portal mononuclear con presencia de plasmocitos
Necrosis periportal (de interface o piecemeal)
Formación de rosetas de hepatocitos periportales lesionados
Necrosis y fibrosis en puente
No lesión de conductos biliares ni granulomas bien constituidos



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La hepatitis autoinmune debe diferenciarse de otras causas de hepatitis crónica (tabla 3). Los marcadores virales para la hepatitis B y C permiten identificar los pacientes con hepatitis crónica viral. En ocasiones, el diagnóstico diferencial entre infección por virus C y hepatitis autoinmune puede crear problemas. Pacientes con hepatitis autoinmune tipo II pueden presentar anticuerpos contra el virus C y con frecuencia expresan también anticuerpos anti-GOR. El GOR es un antígeno nuclear presente normalmente en el hígado. Aparentemente, la formación de anticuerpos anti-GOR es inducida debido a la infección por el virus de la hepatitis C. A fin de precisar la existencia de infección viral, en el paciente con hepatitis autoinmune tipo II, es necesario realizar pruebas confirmatorias como la detección del ARN viral.

Tabla 3.- Diagnóstico diferencial de la hepatitis autoinmune

Hepatitis crónica viral B	Hepatitis crónica viral C
Hepatopatía alcohólica	Hepatitis por medicamentos
Hemocromatosis	Deficiencia de alfa1 - antitripsina
Enfermedad de Wilson	Cirrosis Biliar Primaria
Colangitis Esclerosante Primaria	

Pacientes con ingesta importante de alcohol pueden presentarse con características clínicas e histológicas que sugieran hepatitis crónica. Igual sucede con la esteatohepatitis no alcohólica, la cual por lo general ocurre en pacientes diabéticos, obesos o con anormalidades de las lipoproteínas.

Algunos medicamentos pueden provocar inflamación hepática con características difíciles de distinguir de la hepatitis autoinmune. Si bien esta situación es infrecuente, debe tenerse siempre en cuenta y someter al paciente y familiares a un interrogatorio minucioso al respecto. Los medicamentos que han sido involucrados como inductores de hepatitis crónica están señalados en la tabla 4.

La ceruloplasmina sérica y la presencia de anillos de Kayser-Fleisher permiten detectar los pacientes con Enfermedad de Wilson. La deficiencia de alfa1-antitripsina se puede sospechar por los niveles séricos bajos de la enzima. La hemocromatosis mediante la determinación de los valores en el suero de la ferritina y el grado de saturación de la transferrina. La biopsia hepática constituye un elemento importante en el diagnóstico de estas 3 últimas afecciones.

Tabla 4.- Algunos medicamentos señalados como causantes de hepatitis crónica

Alfametildopa (aldomet®, etc)
Diclofenac (voltaren®, cataflam®, etc)
Lisinopril (prinivil®, rantex®)
Minociclina (minocin®)
Nitrofurantoina (furandatina®, macrodantina®)
Papaverina
Propiltiouracilo
Sulfonamidas
Tamoxifen
Trazodone (trítico®)

Adaptado de: Zimmerman HJ. Drug Induced Liver Disease en Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell M Diseases of the Liver. 8a edición. Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia 1999: 973

La cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria merecen mención especial, ya que constituyen también afecciones autoinmunes del hígado, aunque el blanco del proceso no son los hepatocitos sino los colangiocitos, los cuales tapizan los conductos biliares. La cirrosis biliar primaria se presenta sobre todo en mujeres alrededor de la menopausia, se caracteriza por colestasis crónica (elevación de la fosfatasa alcalina), anticuerpos antimitocondriales positivos y lesión de conductos biliares de pequeño tamaño. La colangitis esclerosante primaria se presenta en hombres, se asocia con frecuencia con rectocolitis ulcerosa y se diagnostica mediante colangiografía que muestra lesión de conductos biliares de mayor tamaño intra y extra hepáticos.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de la Hepatitis autoinmune en diferentes tipos (tabla 5), se basa en el patrón de autoanticuerpos circulantes (12). Si bien se han descrito originalmente 3 tipos (I-II-III), actualmente se duda que el tipo III sea distinto del tipo I. Es conveniente hacer notar que el Grupo Internacional de Estudio de la Hepatitis Autoinmune (5,6), ha recomendado que hasta tanto no se conozcan bien los mecanismos etiopatogénicos involucrados, es preferible evitar la clasificación. Por otro lado, la conducta terapéutica es igual para cualquiera de los tipos.

El tipo I constituido por la hepatitis autoinmune clásica, se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes antinucleares (antígeno blanco: membrana nuclear) y/o anti-músculo liso (antígeno blanco: actina), un porcentaje pequeño - < 20% - tienen también anticuerpos antimitocondriales.

El tipo II carece de antinucleares o anti músculo liso anticuerpos y presenta anticuerpos anti microsomales hígado-riñón: anti-LKM-1 (antígeno: P450IID6). Se presenta en edades más tempranas incluyendo niños, especialmente del sexo femenino con cuadros clínicos más severos, siendo de mayor prevalencia en los países europeos.

El tipo III presenta anticuerpos contra antígeno hepático soluble: anti-SLA (antígeno: citokeratinas 8 y 18), en ausencia de antinucleares y anti músculo liso. Sin embargo, actualmente se cuestiona la existencia de este subgrupo, pues se considera que el anti-SLA está presente en pacientes con hepatitis autoinmune tipo I y constituye un marcador útil y específico de esta entidad (13). Por otro lado, los pacientes clasificados como hepatitis autoinmune tipo I y III comparten la mayoría de las características clínicas, bioquímicas, histológicas, el pronóstico y la respuesta al tratamiento inmunosupresor(14).

Ha sido de interés el hecho que algunos de los pacientes con hepatitis autoinmune tipo II presentan anticuerpos dirigidos contra el virus de la hepatitis C. Se ha planteado la creación de dos subtipos. El II-A no tiene anticuerpos contra el virus C y posiblemente representa realmente una forma de hepatitis autoinmune; el II-B tiene anticuerpos contra virus C; además expresa autoanticuerpos anti-GOR y puede estar relacionado con Hepatitis Crónica C.

A fin de precisar la existencia o no de infección viral en el subtipo II-B, resulta necesario realizar pruebas complementarias como el ARN específico del virus C por PCR. En el grupo de pacientes en quienes se confirme la infección por virus C pudiera estar indicado el tratamiento con interferón, teniendo en cuenta los riesgos potenciales de tratar una hepatitis autoinmune con este medicamento inmunomodulador.

Tabla 5.- Clasificación de las hepatitis autoinmunes

Tipo	Auto anticuerpo presente
I	anti-nucleares (ANA) anti-músculo liso (SMA)
II IIa IIb	anti hígado - riñón microsomal tipo 1 (LKM-1) marcadores negativos para virus de la hepatitis C marcadores positivos para virus de la hepatitis C
III (?)	anti antígeno soluble del hígado (SLA) anti hígado-páncreas (LP)

SOBREPOSICIÓN (OVERLAP)

En general, criterios bioquímicos, histológicos, inmunológicos y colangiográficos permiten delimitar claramente las 3 afecciones hepáticas consideradas autoinmunes: hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria. Si bien la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria son mutuamente excluyentes, algunos pacientes comparten ciertas características de hepatitis autoinmune con las otras 2 entidades, configurando lo que se ha denominado síndromes por sobreposición o híbridos ("overlap syndromes"). Estos síndromes ocurren hasta en 18% de los pacientes con enfermedad hepática autoinmune (15).

Cirrosis biliar primaria + hepatitis autoinmune: Un grupo de pacientes presentan síndromes colestáticos con características clínicas e histológicas de cirrosis biliar primaria, pero no tienen anticuerpos antimitocondriales (M2) y pueden en cambio presentar anticuerpos antinucleares y/o anti-músculo liso a títulos altos e histología de hepatitis de interfase de diversa magnitud y algunos responden al tratamiento con esteroides. Se ha propuesto llamar a esta condición: "colangitis autoinmune". Sin embargo, esta condición no se ha consolidado como una entidad clínica específica, pues se piensa que forma parte del espectro de la cirrosis biliar primaria (Cirrosis biliar primaria antimitocondriales negativa) y que ni siquiera se debe considerar como una sobreposición (16).

Desde el punto de vista práctico, se considera que estos pacientes deben ser tratados como cirrosis biliar primaria (ácido ursodeoxicólico) y que la existencia, sobre todo de necrosis de interfase severa, justificaría en algunos pacientes el uso concomitante de inmunosupresores, especialmente de esteroides. En caso de no obtenerse, en un tiempo prudencial, un beneficio claro de los esteroides es prudente omitirlos debido al riesgo, en presencia de colestasis crónica, de desmineralización ósea (17,18).

Colangitis esclerosante primaria + hepatitis autoinmune: Un estudio reciente reporta una prevalencia de 8% de hepatitis autoinmune en 113 pacientes con colangitis esclerosante primaria, respondiendo todos a terapia inmunosupresora (19). El diagnóstico de hepatitis autoinmune se realizó aplicando el sistema de puntaje. Se plantea la conveniencia de identificar a estos

pacientes a fin de considerar terapia inmunosupresora, tomando en cuenta sobre todo los hallazgos histológicos: presencia y magnitud de hepatitis de interfase (20).

Existe un grupo de pacientes en quienes no se detectan agentes etiológicos, que tienen las características clínicas e histológicas y fenotípicas de la hepatitis autoinmune, responden al tratamiento con corticosteroides, pero no poseen los autoanticuerpos circulantes mencionados. Se le ha clasificado como "Hepatitis Crónica Criptogénica" o "Hepatitis Autoinmune Autoanticuerpos-negativa". Es posible que constituya un subgrupo de las Hepatitis autoinmunes, las cuales nunca han tenido autoanticuerpos, o los han perdido en el transcurso de la enfermedad. Por lo general, son pacientes de edades más avanzadas que ya tienen cirrosis.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hepatitis autoinmune se justifica por el hecho de que el 50% de los pacientes no tratados fallecen en 3 a 5 años y las remisiones espontáneas son poco frecuentes. El tratamiento prolonga la vida, produce mejoría de los síntomas, disminuye la inflamación y fibrosis, pero no impide la progresión a cirrosis.

La Hepatitis autoinmune responde al tratamiento con esteroides. La respuesta inicial utilizando prednisolona o prednisona, combinado o no con azatioprina es del 60 al 80%. Por lo general, la respuesta se sucede entre 1 y 3 meses de haber iniciado el tratamiento y se caracteriza por un descenso de las transaminasas y de la bilirrubina, así como disminución progresiva de los niveles de globulinas. Sin embargo, un porcentaje pequeño de pacientes puede remitir luego de lapsos mayores, hasta 2 a 4 años del inicio del mismo.

La dosis inicial de esteroides requerida es baja, por lo general, en el adulto basta con 30 mg diarios de prednisona, aunque en caso de enfermedad muy severa se puede comenzar con dosis más altas. Se justifica tratar a todo paciente con hepatitis autoinmune que presenta alteraciones histológicas severas, con o sin fibrosis o cirrosis. En pacientes asintomáticos con alteraciones histológicas leves, la decisión de tratar debe individualizarse, manteniendo una supervisión estricta para determinar el grado de progresión de la enfermedad e intervenir terapéuticamente tan pronto resulte necesario.

Para disminuir el efecto secundario de los esteroides, especialmente en mujeres posmenopáusicas, se puede iniciar el tratamiento con una combinación de prednisona y azatioprina, o se puede esperar a inducir la remisión con el esteroides solo y añadir la azatioprina posteriormente. Algunos pacientes, quienes no responden o son intolerantes a la azatioprina han sido tratados con éxito con 6-mercaptopurina (tablas 6 y 7).

La mayoría de los pacientes, requieren de dosis de mantenimiento ya sea de esteroides solos, o de su combinación con azatioprina. La duración en la mayoría de los pacientes es por tiempo indefinido, y 3 de cada 4 enfermos lo requieren de por vida. La dosis de mantenimiento puede variar entre diferentes pacientes; la regla es de administrar la menor cantidad que sea suficiente. Si bien hay variaciones individuales, por lo general, la dosis requerida es baja, suele oscilar alrededor de 10 mg de prednisona al día. La necesidad del medicamento puede variar durante la evolución de la enfermedad y ha de elevarse de inmediato ante signos de reactivación del proceso.

El añadir o no azatioprina a la terapia de mantenimiento depende de los efectos secundarios indeseables que provoquen los esteroides. Se considera que un tratamiento de mantenimiento con 10 mg de prednisona más 50 mg de azatioprina, es mejor tolerado, y tiene igual efecto que 20 mg de prednisona sola. Algunos pacientes quienes toleran mal el tratamiento con esteroides, pueden ser mantenidos con azatioprina sola. Las recaídas se suceden con frecuencia si se suspenden los fármacos, aun en pacientes en remisión por muchos años. El suspender precozmente la medicación puede provocar recidivas severas y daño hepático irreversible.

A medida que se conocen mejor los mecanismos involucrados en la respuesta inmunológica responsable de la lesión hepática, se plantea utilizar fármacos, los cuales interfieran con procesos específicos de la misma. Al respecto, se encuentran en estudio alternativas terapéuticas, las cuales incluyen el uso de ciertos corticosteroides de segunda generación como el deflazacort y el budesonide, inmunosupresores utilizados para evitar el rechazo en trasplante como el mofetil micofenolato, ciclosporina A, Tacrolimus (FK506), rapamicina (sirolimus), citocinas que intervienen en la respuesta inmunológica como la Interleucina-10 y anticuerpos anti factor de necrosis tumoral (21).

Tabla 6.- Tratamiento de la hepatitis autoinmune

Inicial:
Esteroides (más azatioprina ?)
Mantenimiento
Esteroides solo - esteroides azatioprina
azatioprina sola
No respuesta o fracaso del tratamiento
Aumentar dosis de esteroides
Sustituir azatioprina por 6-mercaptopurina
Tratamientos en estudio
Deflazacort, budesonide
Mofetil micofenolato, ciclosporina A, Tacrolimus (FK506)
Rapamicina (sirolimus)
Interleucina- 10, anticuerpos anti factor de necrosis tumoral
Cirrosis avanzada
Transplante hepático

Si bien la prednisona y la prednisolona han sido los corticosteroides utilizados hasta ahora con éxito en el tratamiento de la hepatitis autoinmune, están siendo evaluados nuevos esteroides que pudieran tener alguna ventaja. El deflazacort, un derivado oxazolinico de la prednisolona con menos efectos secundarios, ha sido utilizado en algunos estudios preliminares como terapia de mantenimiento en pacientes con aparentes buenos resultados (22).

El mofetil micofenolato es un potente inmunosupresor con menos efectos secundarios que los otros inmunosupresores administrados comúnmente a pacientes trasplantados, careciendo especialmente de efecto nefrotóxico y neurotóxico. Utilizando este medicamento han sido reportados estudios con un número limitado de pacientes con hepatitis autoinmune en quienes había fallado o presentaron intolerancia al tratamiento con prednisona y azatioprina, lo resultados fueron favorables con mejoría importante de las enzimas hepáticas y de la histología (23,24).

Existen algunas publicaciones sobre el posible beneficio del ácido ursodeoxicólico como adyuvante en pacientes con hepatitis autoinmune que reciben tratamiento inmunosupresor (25). Un estudio, el cual analiza el efecto de dicho medicamento por 6 meses en pacientes que no

respondieron adecuadamente al tratamiento con esteroides (26), concluye que la adición del ácido ursodeoxicólico al tratamiento esteroideo puede reducir los niveles de transaminasas y fosfatasa alcalina, pero no facilita la reducción de la dosis de esteroides ni afecta la evolución clínica o reduce la actividad histológica; concluyen que es posible que el ácido ursodeoxicólico tenga un rol en el tratamiento adyuvante de pacientes con hepatitis autoinmune moderada y no complicada, pero estudios más prolongados, o con dosis más alta, son requeridos para aclarar esta interrogante.

Tabla 7.- Hepatitis autoinmune respuesta al tratamiento inicial con esteroides asociados o no a la azatioprina

Respuesta completa: 60% - 80%
Por lo general en primeros 3 meses
Puede tardar hasta 2 años
Mejoría clínica
Disminución cifras transaminasas y globulinas
Recaen al suspender tratamiento: 50% en 6 meses, 70% en 3 años

Trasplante hepático: El trasplante hepático resulta de utilidad cuando ya existe una cirrosis avanzada descompensada y en aquel pequeño subgrupo de pacientes con enfermedad menos avanzada, pero que no responden al tratamiento y continúan con un deterioro progresivo importante. En este último caso, se considera muy improbable que un paciente responda cuando no lo ha hecho en los 4 años siguientes al inicio del tratamiento.

El éxito del trasplante para pacientes con hepatitis autoinmune es similar al obtenido en otras enfermedades hepáticas del adulto. Las tasas de sobrevida oscilan de 80 al 90% al año, y a partir de entonces el pronóstico a largo plazo en general es bueno, aunque se ha reportado recurrencia de la enfermedad post-trasplante entre 20% y 25% de los pacientes (27), aun en aquellos quienes recibieron triple terapia inmunosupresora (28).

PRONÓSTICO

En pacientes en quienes mediante el tratamiento se logra controlar el proceso inflamatorio y mantienen cifras de transaminasas bajas o discretamente elevadas, así como actividad histológica leve o moderada, la sobrevida a los 15 años es del 80%. Sin embargo, el riesgo de desarrollar cirrosis en ese período es del 49%. Una elevación persistente de las transaminasas 10 veces por encima de su valor normal, y de gamma globulinas el doble de lo normal, tienen una sobrevida promedio del 50% a los 3 años y del 10% a los 10 años.

La presencia en la biopsia hepática de necrosis en puente o de necrosis lobulillar, se acompañan del desarrollo más rápido de cirrosis y disminuye el tiempo de sobrevida. La remisión espontánea puede ocurrir en el 13 al 20% de los pacientes independientemente de la severidad del proceso.

BIBLIOGRAFIA

1. Czaja AJ. Understanding the patogénesis of autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol 2001;96:1225-31.

2. Strettel MDJ, Donaldson PT, Thomson LJ, et al. Allelic basis for HLA-encoded susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1997;112:2028-35.
3. Czaja AJ, Strettell MDJ, Thomson LJ, et al. Association between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;25:317-23.
4. Jonson PJ, McFarlane IG. Meeting report of the International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
5. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
6. Ludwig J, McFarlane IG, Rakela J, et al. Terminology of Chronic Hepatitis: International Working Party. *Am J Gastroenterol* 1995;90:181-9.
7. Manns M. Antibodies to soluble liver antigen: specific marker of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000;33:326-8.
8. Zauli D, Ghatti S, Gras A, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997;25:1105-7.
9. Roozendaal C, de Jong MA, van der Berg AP, et al. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2000;32:734-41.
10. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;30:394-401.
11. Desmet V, Gerber MA, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;9:1513-20.
12. McFarlane IG. The relationship between autoimmune markers and different clinical syndromes in autoimmune hepatitis. *Gut* 1998;42:599-602.
13. Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis. *J Hepatol* 2000;33:208-15.
14. Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:635-40.
15. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998;28: 360-5.
16. Lohse A, Meyer zum Buchenfelde K-H, Franz B, et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078-84.
17. Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001;33:994-1002.
18. Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, et al. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000; 31:318-323.
19. van Buuren HR, van Hoogstraten HJF, Terkivatan T, et al. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000;33:543-8.
20. Chazouillères O. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: to score or not to score?. *J Hepatol* 2000;33:661-3.
21. Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs* 1999;57:49-68.
22. Rebollo BJ, Cifuentes MC, Pinar MA, et al. Deflazacort for long term maintenance of remission in type 1 autoimmune hepatitis. *Rev Esp Enfer Dig* 1999;91:630-8 (Abstract).
23. Richardson PD, James PD, Ryder S. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000;33:371-5.

24. Gish RG, Mason A. Autoimmune liver disease: current standards, future directions. Clinics in Liver Disease 2001, volumen5, número 2.
25. Nakamura K, Yoneda M, Yokohama S, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. J Gastroenterol Hepatol 1998;13:490-5
26. Czaja AJ, Carpenter HA, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial. Hepatology 1999;30:1381-6.
27. Reich DJ, Fiel I, Cuarrera JV, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. Hepatology 2000;32:693-700.
28. Ratziu V, Samuel D, Sebagh M, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. J Hepatol 1999;30:131-4.