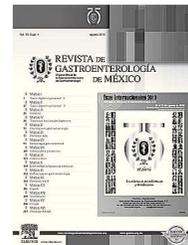




REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Hígado

Hepatopatías autoinmunes

Jaime Solana de Lope

Hospital Español de México. México, D.F.

En este artículo se revisa la hepatitis inmune (HAI) y la colangitis autoinmune relacionada con IgG4 (CAI-IgG4). La cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria se analizan en otro artículo. A continuación se revisan los trabajos más relevantes presentados en el congreso de la AASLD de Boston en 2009 y en la *Digestive Disease Week* (DDW) de Nueva Orleans de 2010.

La HAI puede deberse a fármacos. Bjornsson y colaboradores¹ estudiaron a 261 pacientes con HAI; 24 de ellos (9.2%) tenían HAI inducida por medicamentos (HAIIM) y los compararon con los pacientes con HAI no inducida por medicamentos (HAI no IM). La nitrofurantoína ($n = 11$) y la minociclina ($n = 11$) fueron las principales causas. No hubo diferencia en la presencia de anticuerpos antinucleares (83% vs. 70%) y anticuerpos anti-músculo liso (50% vs. 45%) entre los pacientes con HAIIM y los que tenían HAI no IM. Tampoco se observaron diferencia en los niveles de IgG. El grado y estadio histológico también fueron similares, aunque ninguno de los pacientes con HAIIM tenía cirrosis, en comparación con 13% de los pacientes con HAI no IM. La respuesta a los corticosteroides fue semejante en ambos grupos. En 14 de los 24 pacientes (58%) con HAIIM fue posible suspender el tratamiento y ninguno de ellos tuvo recaída. En contraste, 65% de los individuos con HAI no IM experimentó recaída al suspender el tratamiento ($p < 0.0001$). En conclusión, los sujetos con HAIIM tienen hallazgos clínicos e histológicos similares a los de los pacientes con HAI no IM y en apariencia no requieren tratamiento inmunosupresor a largo plazo.

La HAI en los ancianos parece tener un curso silencioso y progresivo. Xie y colaboradores² revisaron los casos de 58 pacientes con HAI, 21 de los

cuales eran mayores de 59 años (grupo 1) y 37 menores de 59 años (grupo 2). En el grupo 1, 38% era asintomático y 47% se presentó como una hepatitis aguda icterica. Doce individuos tenían cirrosis y se sometieron a trasplante (57%). Siete pacientes (43%) lograron remisión bajo tratamiento con esteroides y azatioprina. Se observó la recaída en 28% bajo tratamiento de mantenimiento. En el grupo 2, 11% correspondía a sujetos asintomáticos y 19% se presentó con una hepatitis aguda icterica. Doce pacientes (32%) se sometieron a trasplante, ocho tuvieron remisión espontánea y 17 (41%) lograron remisión con tratamiento médico. Se observó una recaída en 59% bajo tratamiento de mantenimiento. En conclusión, la HAI es asintomática con más frecuencia en los pacientes viejos y se encuentra en una etapa más avanzada.

La mayoría de los pacientes con HAI requiere tratamiento inmunosupresor a largo plazo. Los receptores de trasplantes de órganos sólidos tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de piel distinto del melanoma (CPDM), como resultado de la inmunosupresión. Leung y colaboradores³ analizaron a 45 pacientes con HAI y encontraron 20 CPDM en ocho pacientes. En comparación con la población general, igualada para edad y sexo, el riesgo de carcinomas epidermoide y basocelular fue alto, como lo señala el índice de incidencia estandarizada (28.48 y 4.97, respectivamente). Los individuos que desarrollaron CPDM eran en promedio 24 años mayores (78.4 vs. 54.2 años; $p < 0.0001$) y el diagnóstico de HAI se estableció a una edad más avanzada (66 vs. 45.4 años; $p = 0.0003$). En conclusión, el riesgo de CPDM está significativamente aumentado en los sujetos con HAI bajo tratamiento inmunosupresor.

El embarazo puede ser causa de exacerbación de la HAI. Westbrook y colaboradores⁴ informaron un estudio de 80 embarazos en 53 mujeres con HAI: 40% de los embarazos ocurrió en pacientes cirróticas, 64% en individuos que se encontraban en remisión por más de un año, 31% de las mujeres gestantes se trataron con esteroides y azatioprina, 34% con prednisolona sola, 9% con azatioprina, una paciente con tacrolimus y prednisolona y 25% no recibió tratamiento. El 73% tuvo niños vivos, 10% correspondió a abortos, 15% a terminaciones del embarazo y 2.5% a óbitos. En 38% de los embarazos se presentaron complicaciones maternas. En 26 embarazos la HAI se exacerbó, en 20 la enfermedad se exacerbó después del parto y cuatro personas cursaron con descompensación hepática (una requirió trasplante). Se registraron cinco muertes maternas, dos por sangrado varicoso y una en espera de trasplante. La exacerbación de la HAI fue más frecuente en las pacientes que no estaban en remisión un año antes del embarazo (15/29 vs. 11/51; $p = 0.003$). El tratamiento médico no se relacionó con un aumento del riesgo de abortos, anomalías fetales o bajo peso al nacer. En conclusión, la remisión de la HAI por un año antes del embarazo disminuye el riesgo de exacerbación de la enfermedad durante la gestación.

En ausencia de un historial diagnóstico y serología viral positiva, la etiología de la insuficiencia hepática fulminante (FHF) permanece incierta, aunque la FHF de origen autoinmunitario (FHF-AI) puede sospecharse con base en una serología autoinmunitaria positiva. Stravitz y colaboradores⁵ realizaron un estudio de 72 pacientes con FHF de origen desconocido, todos con estudio histopatológico. Veintitrés sujetos tenían autoanticuerpos positivos y 49 no. Cuatro hallazgos histológicos se incluyeron en un índice de FHF-AI: patrón de necrosis lobular, perivenulitis central, infiltrado de células plasmáticas en la perivenulitis central y agregados linfoides portales. Hasta 51% de los casos sin sospecha de origen autoinmunitario se clasificó como probable FHF-AI. Un índice de FHF-AI histológico mayor se relacionó con un nivel más alto de globulinas séricas ($p = 0.03$), con autoanticuerpos positivos ($p = 0.03$), mayor grado de coma ($p = 0.02$), mayor frecuencia de trasplante ($p = 0.008$) y sobrevida global ($p = 0.003$). La sobrevida libre de trasplante fue mayor en los pacientes que recibieron esteroides en comparación con los que no los recibieron (40% vs. 7.7%; $p =$

0.0018). En el análisis de regresión logística multivariable, los predictores independientes de sobrevida libre de trasplante fueron el INR y el tratamiento con esteroides ($p = 0.026$ y 0.01 , respectivamente). En conclusión, en la mayoría de los pacientes con FHF de origen desconocido el estudio histológico mostró evidencias de un origen autoinmunitario.

Los anticuerpos contra el antígeno soluble hepático (ASH) son marcadores específicos de HAI tipo 1 y se han correlacionado con recaída en individuos tratados de forma exitosa. Oliveira y colaboradores⁶ estudiaron a 34 pacientes con HAI tipo 1, de los cuales 17 (50%) tenían anticuerpos contra el ASH. En un paciente, este anticuerpo era el único marcador de HAI. No hubo diferencia entre los sujetos con este anticuerpo y los que no lo tenían en cuanto a edad, sexo, presencia de anticuerpos antinucleares y antimusculo liso, niveles de aminotransferasas, FA y GGTP. Los pacientes sin anticuerpo contra el ASH tuvieron una mejor respuesta al tratamiento respecto de los que tenían el anticuerpo (100% vs. 70.6%; $p = 0.04$). En conclusión, el anticuerpo contra el ASH es un marcador frecuente de HAI tipo 1 y se relaciona con una menor respuesta a tratamiento.

La ciclosporina es un inmunosupresor que se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con HAI. Nasseri-Moghaddam y colaboradores⁷ condujeron un estudio aleatorizado en 38 pacientes con HAI sin tratamiento previo. Veintiún pacientes (grupo A) recibieron prednisolona a dosis de 50 mg/día (la dosis se redujo de manera paulatina) y 17 ciclosporina (3 mg/kg/día). La azatioprina se añadió en los individuos del grupo A cuando la prednisolona se redujo a 20 mg/día y en los pacientes del grupo B al final del octavo mes. Los niveles basales de AST y ALT eran mayores en las personas del grupo B. El índice de actividad de hepatitis fue similar en ambos grupos. Un total de 31 pacientes (19 del grupo A y 12 del grupo B; $p = 0.12$) logró una remisión completa. La incidencia global de efectos adversos fue similar. La facies cushinoide y el edema orbitario se observaron en los pacientes del grupo A, mientras que en el grupo B hubo un ligero pero significativo aumento de la creatinina sérica en algunos individuos. En conclusión, la ciclosporina es tan efectiva como la prednisolona en el tratamiento de enfermos con HAI sin tratamiento previo.

La colangitis vinculada con IgG4 (CAI-IgG4) es una entidad clínica caracterizada por

un cuadro clínico similar al de la colangitis esclerosante primaria (CEP), pero con infiltración de células plasmáticas positivas a IgG4 en los ductos biliares, elevación sérica de IgG4 y, en algunos casos, alteraciones en otros órganos (p. ej., pancreatitis autoinmunitaria). Valle y colaboradores⁸ estudiaron a 111 pacientes con CEP, de los cuales siete (6.3%) tenían niveles elevados de IgG4. Tres de ellos presentaban afectación de otro órgano (dos pancreatitis autoinmunitaria y uno sialadenitis). Los individuos con IgG4 elevada tuvieron con mayor frecuencia afectación combinada de ductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos (86% *vs.* 38%; $p = 0.02$) e ictericia en el momento del diagnóstico (57% *vs.* 13%; $p = 0.01$). No hubo diferencia en el sexo, edad, prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ni de otros síntomas (colangitis, prurito y dolor abdominal) entre ambos grupos. En conclusión, en las personas con sospecha de CEP el cuadro clínico de los que tienen niveles altos de IgG4 es muy similar al de los pacientes con niveles normales, por lo que es recomendable indicar su cuantificación.

Los enfermos con estenosis biliares consistentes con CEP y niveles elevados de IgG4 tienen enfermedad más grave, pero pueden responder favorablemente a los esteroides. Bjornsson y colaboradores⁹ estudiaron a 274 pacientes con CEP, de los cuales 23 (8.4%) tenían niveles elevados de IgG4 y son los que se analizaron en este reporte. La edad media fue de 46 años, 74% tenía EII, todos mostraban estenosis intrahepáticas y extrahepáticas, 17% afectación pancreática, 48% ictericia y

40% cirrosis. Dieciocho pacientes se trataron con esteroides con mejoría significativa de las concentraciones de bilirrubina, FA, AST y IgG4. Las enzimas hepáticas se normalizaron en 28% de los pacientes que recibieron esteroides y el rituximab fue exitoso en un caso. Tuvieron efectos adversos por los esteroides 39% de los sujetos. La recaída se presentó en 61% de los pacientes, aunque en todos los pacientes fue posible remover las prótesis biliares. Se concluyó que la mayoría de los pacientes tuvo una buena respuesta bioquímica hepática y reducción de los niveles de IgG4 con los esteroides.

Referencias

1. Bjornsson E, Talwalkar JA, Treeprasertsuk S, et al. Drug induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis (abstract). Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. S1874.
2. Xie B, Parekh RM, Sood S, et al. Autoimmune hepatitis in elderly is usually an advanced disease at presentation, is less symptomatic and relapse is infrequent (abstract). Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. S1262.
3. Leung J, Dowling LN, Obadan I, et al. Risk of non melanoma skin cancer in autoimmune hepatitis (abstract). Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. S1265.
4. Westbrook RH, Yeoman AD, McFarlane IA, et al. Pregnancy outcomes in autoimmune hepatitis (abstract). *Hepatology* 2009;50(suppl):A1540.
5. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Gershwin ME, et al. Autoimmune acute liver failure: diagnosis and response to corticosteroids (abstract). *Hepatology* 2009;50(suppl):A245.
6. Oliveira EM, Oliveira PM, Matos C, et al. Soluble liver antigen antibodies in autoimmune hepatitis type I: prevalence and correlation to clinical and biochemical findings and response to treatment (abstract). *Hepatology* 2009;50(suppl):A1544.
7. Nasser-Moghaddam S, Karmian S, Khashayar P, et al. Cyclosporine-A versus prednisolone for induction of remission in autoimmune hepatitis: a randomized controlled trial (abstract). *Hepatology* 2009;50(suppl):A156.
8. Benito de Valle M, Bjornsson E, Lindkvist B. Prevalence of elevated serum immunoglobulin G4 in a population based cohort of primary sclerosing cholangitis (abstract). Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. 47.
9. Bjornsson E, Silveira MG, Chari S, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to immunosuppressive therapy (abstract). *Hepatology* 2009;50(suppl):A1536.