

# Hepatitis Autoinmune

Dra. Lila Borrás\*, Dr. Adrián Aguiar\*, Dra. Yéssica Pontet\*\*, Prof. Dr. Jorge Facal\*\*\*

\* *Médico Internista. Ex-Asistente de Clínica Médica. UdelaR. Departamento de Medicina de Hospital Británico.*

\*\* *Gastroenteróloga. Asistente de Gastroenterología. Hospital de Clínicas. Servicio de Gastroenterología de Hospital Británico.*

\*\*\* *Profesor Director de Clínica Médica 1. Facultad de Medicina. UdelaR. Director del Depto. de Medicina de Hospital Británico. Montevideo, Uruguay.*

**Resumen.** La hepatitis autoinmune puede debutar como una hepatitis aguda y progresar a enfermedad hepática crónica y cirrosis o directamente realizarse su diagnóstico en la etapa crónica.

El diagnóstico constituye muchas veces un reto dada la amplia variedad de presentaciones.

Su tratamiento es multidisciplinario. La incorporación del hepatólogo se vuelve particularmente importante en los casos en que no se logra remisión con glucocorticoides, empeoran a pesar del tratamiento o presentan cirrosis al momento del diagnóstico.

**Abstract.** Autoimmune hepatitis may start as an acute hepatitis and progress to chronic liver disease and cirrhosis or be diagnosed at chronic stage.

Diagnosis is often a challenge given the wide variety of clinical scenarios. Treatment is multidisciplinary.

Hepatology consultation becomes particularly important in those cases in which remission is not achieved with glucocorticoids, worsen despite treatment, or with cirrhosis at time diagnosis.

**Palabras clave:** Hepatitis autoinmune, diagnóstico, autoanticuerpos, cirrosis.  
**Keywords:** Autoimmune hepatitis, diagnosis, autoantibodies, cirrhosis.

## Definición y epidemiología

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, caracterizada por autoanticuerpos circulantes y niveles elevados de inmunoglobulina G sérica.

La incidencia mundial oscila entre 0,7 y 2 casos por cada 100.000 hab/año y la prevalencia se estima en 11 a 25 por 100.000 habitantes<sup>(1)</sup>.

Afecta a ambos sexos pero su frecuencia es mayor en mujeres, con una presentación bimodal de acuerdo a la edad, con un pico en la segunda y otro entre la quinta y sexta décadas de la vida<sup>(1,2)</sup>.

Se presenta en todos los grupos de edad y en todas las etnias.



L. Borrás

A. Aguiar

Y. Pontet

J. Facal

E-mail: jfacal@hotmail.com

## Etiopatogenia

La patogenia de la hepatitis autoinmune no está completamente establecida. En ella intervendrían **desencadenantes ambientales en un individuo genéticamente predispuesto**.

Se reconoce una relación entre genes y el proceso autoinmune, con participación de autoantígenos, complejo mayor de histocompatibilidad y el receptor de las células T.

Se han sugerido como agentes desencadenantes **infecciones, fármacos u otros tóxicos, hierbas, inmunizaciones e incluso a la microbiota intestinal**. La relevancia de estos factores aún no está definida y en la mayoría de los casos, no se puede identificar un inductor específico de autoinmunidad.

Hasta 40% de los casos asocian otra enfermedad autoinmune como:

- tiroiditis autoinmune,
- colangitis biliar primaria
- enfermedad de Raynaud,
- artritis reumatoidea,
- diabetes mellitus tipo 1,
- colitis ulcerosa,
- enfermedad celíaca o
- lupus<sup>(3,4)</sup>.

La asociación más frecuente con otras enfermedades autoinmunes es con la enfermedad tiroidea autoinmune y con la colangitis biliar primaria (CBP).

La prevalencia de enfermedad celíaca también es mayor en pacientes con HAI que en la población general<sup>(5,6)</sup>.

Dada la alta frecuencia de estas asociaciones, **se recomienda el estudio con funcional hepático y autoanticuerpos de todos los pacientes con enfermedad autoinmune extrahepática**, incluso aquellos sin síntomas orientadores a enfermedad hepática<sup>(8)</sup>.

La coexistencia de enfermedad autoinmune extrahepática no parece tener impacto en la evolución clínica y pronóstico de HAI<sup>(5)</sup>.

## Clínica

Existen diferentes formas de presentación de la hepatitis autoinmune, desde alteraciones bioquímicas en pacientes asintomáticos, hasta casos con hepatitis aguda, otros con cirrosis y algunos con hepatitis fulminante.

No existe una única herramienta que confirme el diagnóstico, el que se construye por la **combinación de características bioquímicas, inmunológicas, histológicas y evolutivas, junto con la exclusión de otras causas de enfermedad hepática**.

En ocasiones se cuenta con escasos elementos y el diagnóstico es un verdadero desafío.

## Formas de presentación

La HAI puede presentarse como **hepatitis aguda, hepatitis crónica o como cirrosis ya establecida**. En ocasiones, puede presentarse con fallo hepático agudo.

La HAI crónica puede variar en severidad desde formas con solo alteraciones bioquímicas hepáticas y sin síntomas, hasta enfermedad hepática crónica severa.

Los **síntomas** son variados e inespecíficos y pueden incluir: **anorexia, fatiga, náuseas, dolor abdominal, pérdida de peso, dolor articular o elementos de descompensación hepática**. Pueden ocurrir períodos prolongados de enfermedad subclínica.

Los **hallazgos físicos** pueden ser variables desde un examen normal, hasta elementos sugestivos de hepatopatía crónica, hipertensión portal como **ascitis o esplenomegalia** y/o de insuficiencia hepatocítica como **ictericia y encefalopatía**<sup>(3,4)</sup>.

Algunos pacientes presentan formas variantes de hepatitis autoinmune con características clínicas y serológicas propias superpuestas con hallazgos sugestivos de otras formas de enfermedad hepática crónica.

Los síndromes de superposición más frecuentes se dan entre HAI y colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria<sup>(7,8)</sup>.

## Exámenes de laboratorio

### Funcional hepático

Las transaminasas están elevadas en todos los pacientes en la presentación inicial, con valores promedio de 200-300 U/l.

Los valores se correlacionan pobremente con el grado de necrosis hepática, pero valores en el orden de miles pueden indicar HAI aguda severa o un empuje severo de una enfermedad preexistente.

#### Presentación aguda:

- elevaciones de la TGO y TGP que pueden exceder de 10 a 20 veces el límite superior de normalidad.
- relación FA/TGO que suele ser menor a 1/5 veces el valor normal, concordante con un patrón necrótico.

#### Presentación crónica:

- elevaciones de TGO y TGP menos marcadas (puede existir predominio de la primera que oriente a cronicidad).
- relación FA/TGO es menor y se acerca a 1/2.

Los valores de bilirrubina y fosfatasa alcalina están leve a moderadamente elevados en 80-90% de los pacientes. Puede verse hiperbilirrubinemia marcada en pacientes con HAI aguda severa, mientras que un aumento marcado de fosfatasa alcalina en el curso de una HAI, puede reflejar el desarrollo de una colangitis esclerosante primaria o el inicio de un hepatocarcinoma como complicación de la cirrosis<sup>(8,9)</sup>.

### Gammaglobulinas

La hipergammaglobulinemia policlonal es un rasgo característico, pero no patognomónico de HAI; **hasta 30% pueden cursar con valores normales**.

También pueden observarse elevaciones ligeras de las gammaglobulinas en sujetos con cirrosis independientemente de su etiología. La inmunoglobulina predominante es la IgG en los casos de HAI, mientras que en la etiología alcohólica lo es la IgA<sup>(9)</sup>.

### Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos son uno de los pilares diagnósticos de la hepatitis autoinmune, aunque **están ausentes hasta en 20% de los casos**.

Se consideran positivos cuando están presentes en una dilución mayor de 1/40, aunque títulos más bajos no descartan el diagnóstico. Pueden aparecer de forma tardía o fluctuar en el tiempo.

La rentabilidad diagnóstica aumenta con la solicitud de un panel combinado de autoanticuerpos<sup>(8-10)</sup>.

- **Ac. antinucleares (ANA):** son los más frecuentemente encontrados. Los patrones más frecuentes son homogéneo, moteado y nucleolar.
- **Ac. antimúsculo liso (ASMA):** más específicos que ANA para HAI, particularmente en títulos  $\geq 1/80$ .

**Criterios de diagnóstico simplificados de HAI**

Variable	Punto de corte	Puntaje
ANA o ASMA	≥ 1:40	1
ANA o ASMA	≥ 1:80	2
Anti- LKM-1	≥ 1:40	2*
Anti-SLA	Positivo	2*
IgG sérica	> límite superior de normalidad	1
	> 1,10 veces el límite superior	2
Histología hepática (evidencia de hepatitis como condición necesaria)	Compatible con hepatitis autoinmune	1
	Típica de hepatitis autoinmune	2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	2
≥ 6 puntos: Hepatitis Autoinmune probable		
≥ 7 puntos: Hepatitis Autoinmune probable		
*La sumatoria máxima para los puntos de los anticuerpos es 2		
<b>Histología típica de hepatitis autoinmune:</b> hepatitis de interfase, infiltrados linfocítico/plasmocitario en espacios porta con extensión al lobulillo, emperipolesis, formación de rosetas		
<b>Histología compatible con hepatitis autoinmune:</b> hepatitis crónica con infiltrado linfocítico sin los otros hallazgos típicos de la hepatitis autoinmune		

ANA: anticuerpos antinucleares; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; anti-LKM-1: anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón.

**Tabla 1**

- **Ac. anti-microsomal-1 de hígado-riñón (anti-LKM-1):** pueden presentarse de forma aislada en jóvenes con enfermedad más severa.
- **Ac. anti-actina (AAA):** son más específicos que los ANA y se asocian a títulos elevados de ASMA. No inciden en la fisiopatología de la enfermedad ni tienen valor pronóstico.
- **Anticuerpos contra el antígeno soluble hepático-pancreático (SLA/LP) y anticitosólico hepático (LC-1):** resultan altamente específicos, pero se solicitan de forma complementaria cuando los ANA, ASMA y LKM son todos negativos.

**Otros estudios de laboratorio**

Se puede observar *hipoalbuminemia* y prolongación del *tiempo de protrombina* como marcadores de insuficiencia hepatocítica severa en el contexto de HAI aguda severa o de cirrosis descompensada.

En el *hemograma* se puede encontrar leucopenia leve, anemia normocrómica, trombocitopenia.

**Estudios de imagen**

En general no son de utilidad en el diagnóstico definitivo de HAI. Sin embargo, la presencia de ecoestructura hepática heterogénea en la ecografía o de realce con contraste anormal en la tomografía puede sugerir la presencia de inflamación activa o necrosis.

La presencia de un hígado irregular y nodular orienta con firmeza a la presencia de cirrosis<sup>(9)</sup>.

**Biopsia hepática**

La biopsia hepática **no se realiza en forma rutinaria**, ya que el diagnóstico de HAI se puede basar en las caracte-

rísticas clínicas junto con autoanticuerpos positivos y/o niveles elevados de IgG o gammaglobulinas.

Se prefiere la solicitud en pacientes en los cuales se sospecha HAI y la valoración histológica pueda confirmar el diagnóstico e impactar en el tratamiento.

Debe realizarse en forma temprana en los pacientes con hepatitis aguda en los que se sospecha etiología autoinmune, ya que la confirmación diagnóstica permite el inicio del tratamiento en una etapa temprana del proceso patológico.

También tendría indicación en **casos clínicos sospechosos, pero con autoanticuerpos negativos y con niveles normales de inmunoglobulinas.**

El rol de la biopsia en pacientes con cirrosis establecida secundaria a HAI es menos claro.

El inicio de tratamiento en pacientes con cirrosis y niveles normales de transaminasas y gammaglobulinas mínimamente elevadas no parece influir en el pronóstico de la enfermedad<sup>(8)</sup>.

Los hallazgos histológicos más característicos son la **necrosis de interfase con la presencia de linfocitos, plasmocitos, rosetas de hepatocitos o emperipolesis.**

La presencia de granulomas en la biopsia es infrecuente, pero en caso de encontrarse se deberán considerar otros diagnósticos como colangitis biliar primaria o sarcoidosis.

Hasta un tercio de los casos, al diagnóstico pueden presentar fibrosis avanzada o nódulos de regeneración característicos de cirrosis.

**Diagnóstico**

El diagnóstico de HAI se realiza en un paciente con **cuadro clínico compatible** y presencia de las siguientes características:

- elevación de por lo menos una transaminasa sérica, con un nivel de TGO y/o TGP típicamente no menor a 2 veces el límite superior de la normalidad,
- por lo menos uno de los siguientes criterios de laboratorio:
  - niveles elevados de gammaglobulinas o de IgG total y/o
  - marcadores serológicos: ANA, ASMA a un título por lo menos de 1:40,
  - Ac. anti-LKM-1,
  - Ac. anti-citosol hepático-1 (ALC-1), o
  - Ac anti SLA/LP y
- **exclusión** de otras enfermedades con presentación similar, particularmente **hepatitis virales, injuria hepática inducida por drogas, y enfermedad hepática alcohólica**.

El diagnóstico puede confirmarse por la **demonstración histológica de hepatitis de interfase y/o un infiltrado predominantemente linfoplasmocitario, en el caso de realizarse la biopsia hepática**<sup>(8)</sup>.

## Clasificación de la enfermedad

El **perfil de autoanticuerpos** permite distinguir 2 subtipos de HAI: **tipo 1** (forma más frecuente en adultos y niños) o **tipo 2**, pero estos subtipos no presentan patrones clínicos o patológicos diferentes<sup>(8)</sup>.

Los autoanticuerpos característicos de la HAI tipo 1 son:

- ANA (aproximadamente 80% de los casos).
- ASMA (aproximadamente 65% de los pacientes).
- Ac anti-actina.
- Ac anti-mitocondriales (AMA; raramente positivos en pacientes sin superposición con colangitis biliar primaria).
- Ac anti-SLA/LP (aproximadamente 10 a 30% de los adultos).
- Ac anti ADN de doble cadena o cadena única (25 a 35% de los pacientes).
- Ac anti citoplasma de neutrófilo patrón perinuclear (ANCA p) atípicos.

Los autoanticuerpos característicos de la HAI tipo 2 son los Ac anti-LKM-1 aislados o acompañados por los Ac ALC-1.

Existen casos HAI con autoanticuerpos negativos, como se señaló aproximadamente 20% de los pacientes con todas las características de HAI carecen de autoanticuerpos circulantes. Una respuesta terapéutica al tratamiento inflamatorio convencional puede confirmar la etiología autoinmune en estos casos<sup>(8)</sup>.

El algoritmo de solicitud de estudios frente a pacientes con elevación de transaminasas y sin una causa etiológica evidente incluye la realización inicial de gammaglobulinas séricas o Ig G y los siguientes marcadores serológicos:

- ANA,
- ASMA,
- anti-LKM y
- AMA.

En los adultos con estos autoanticuerpos negativos se solicita un panel ampliado con:

- ALC-1,
- anti-SLA/LP y
- p-ANCA atípicos.

## Tratamiento

El tratamiento de la hepatitis autoinmune es multidisciplinario.

La incorporación del hepatólogo se vuelve particularmente importante en los casos en que no se logra remisión con glucocorticoides, empeoran a pesar del tratamiento o presentan cirrosis al momento del diagnóstico.

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda deben ser valorados por equipo de trasplante hepático ya que la evolución es impredecible y puede ser necesario recurrir a esta alternativa.

La decisión de tratamiento de un paciente con HAI debe ser individualizada. Se basa en la situación clínica, magnitud de la elevación de las transaminasas y gammaglobulina sérica, hallazgos histológicos y posibles efectos secundarios del tratamiento<sup>(2,7)</sup>.

La tasa de supervivencia en pacientes con HAI sintomática a los cinco años sin tratamiento es de aproximadamente 50%. Sin embargo, con tratamiento aumenta a casi 90% a 10 años<sup>(7,11)</sup>.

El tratamiento de inducción de la HAI se realiza habitualmente con **glucocorticoides** con o sin **azatioprina**.

Muy pocos pacientes con diagnóstico de HAI no deberían ser tratados.

El tratamiento no parece ser beneficioso en los casos de pacientes con **cirrosis hepática descompensada en lista de espera de trasplante**.

## Tratamiento farmacológico

Los adultos con HAI que deberían recibir tratamiento farmacológico en lugar de manejo expectante, son los que cumplen con alguno de los siguientes criterios<sup>(11)</sup>:

- Niveles séricos de transaminasas superiores a 10 veces el límite superior de lo normal.
- Nivel sérico de gammaglobulina superior al doble del límite normal.
- Niveles séricos de transaminasas mayores al doble del límite superior de lo normal junto con:
  - síntomas,
  - niveles elevados de gammaglobulina (aun menores a 2 veces el límite superior normal),
  - niveles de bilirrubina conjugada elevados y
  - biopsia con hepatitis de interfase.
- Características histológicas de necrosis en puente o necrosis multiacinar.
- Cirrosis con cualquier grado de inflamación en la biopsia.

En las formas leves (asintomáticos, con niveles de transaminasas menores a 10 veces el límite superior) se

sugiere **monoterapia con glucocorticoides**, prednisona a dosis de 20 mg/día, sobre un tratamiento combinado con azatioprina<sup>(11)</sup>.

En pacientes con enfermedad moderada o severa, con mayor riesgo de efectos secundarios por la dosis mayor de glucocorticoides (p. ej., diabetes lábil, osteoporosis, inestabilidad emocional, antecedentes de psicosis o hipertensión arterial mal controlada), se recomienda asociar desde el inicio **azatioprina** 50 mg/día junto con dosis levemente superiores de prednisona (30 mg/día)<sup>(11)</sup>.

La dosis de azatioprina puede aumentarse si fuese necesario para lograr la remisión a 2 mg/kg/día (dosis máxima de 200 mg/día).

El manejo terapéutico a largo plazo dependerá de la respuesta al tratamiento de inducción.

## Evolución

Los pacientes pueden tener diferente comportamiento:

- remisión (65-80%),
- respuesta incompleta (aproximadamente 13%) o
- fracaso (aproximadamente 10%)<sup>(7,11)</sup>.

Una vez lograda la remisión y mantenida por lo menos durante 18 a 24 meses, se puede intentar la discontinuación del tratamiento, iniciando por el descenso gradual de la prednisona y posteriormente, la suspensión de la azatioprina.

Se debe realizar un seguimiento inicialmente trimestral de las transaminasas séricas, bilirrubina total y niveles de gammaglobulina.

**Aprobado para publicación: 22/11/2021**

## Bibliografía

1. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand Gastroenterol* 1998;33:99-102.
2. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S et al. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013;382:1433-44.
3. AUMack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722.
4. Wang Q, Yang F, Miao Q, et al. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2016;66:98-107.
5. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C et al. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2015;27(10):1175-9.
6. Van Gerven NM, Bakker SF, de Boer YS, et al. Seroprevalence of celiac disease in patients with autoimmune hepatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014;26(10):1104-7.
7. Díaz-Ramírez GS. Diagnóstico de hepatitis autoinmune *Hepatology* 2020;1:23-35.
8. Strassburg CP (2017). Autoimmuneliverdiseases: AIH, PBC and PSC. En: Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer Eds. *Hepatology: a clinical textbook*. 8th Ed pp 631-70. MedizinFokusVerlag Ed.
9. Heneghan MA. Overview of autoimmune hepatitis. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (acceso el 29 de noviembre de 2021). Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-autoimmune-hepatitis?search=autoimmune%20hepatitis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-autoimmune-hepatitis?search=autoimmune%20hepatitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
10. Johnson PJ, McFarlane G. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
11. Heneghan MA. Autoimmune hepatitis treatment. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (acceso el 29 de noviembre de 2021). Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-hepatitis-treatment?search=autoimmune%20hepatitis&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/autoimmune-hepatitis-treatment?search=autoimmune%20hepatitis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2).

## NÓMINA DE ANUNCIANTES Y ESPACIOS PUBLICITARIOS

<b>AstraZeneca</b> Foxiga/Xigduo XR ..... 54 Symbicort ..... 115	<b>Farmashop</b> Institucional ..... 8-9	<b>Libra</b> 60 años ..... 10 Ácido Micofenólico EMS ..... 33	<b>Radio Sarandí</b> Institucional ..... 13
<b>Bayer</b> Anticoncepción ..... 107	<b>Gador</b> Anticonceptivos ..... 111 Detres ..... 76	<b>Matías González</b> Hidrabucal ..... 23 Suplementos Nutricionales 119	<b>Rinque Pharma</b> Covadenil ..... 143 Pilopectan ..... 137
<b>Biko</b> Illumina ..... 26-30	<b>GlaxoSmithKline</b> Zolben ..... 79	<b>Médica Uruguaya</b> Institucional ..... 7	<b>Roche</b> Institucional ..... 18
<b>Blaufarma</b> Línea Oncológica ..... 21 Pegaspargasa ..... 51	<b>Gráfica Mosca</b> Institucional ..... 73	<b>Pfizer</b> Institucional ..... 22 Xeljanz/Enbrel ..... 80	<b>San Roque</b> Institucional ..... 4
<b>Boehringer Ingelheim</b> Jardiance ..... 58	<b>Gramón Bagó</b> Dolosedol ..... 74 Genil Flex ..... 86 Neurovite ..... 129 Vimusil ..... 123	<b>Pharmabax</b> Endoxan ..... 91 Línea Baxter ..... 66	<b>Sanofi</b> Allegra ..... 85 Enterogermina ..... 112
<b>Cibeles</b> Cibeles Nutrition ..... 101 Keytruda ..... 14 Regula Max ..... 116	<b>Hospital Británico</b> Institucional ..... 2	<b>Punta del Este Convention &amp; Exhibition Center</b> Institucional ..... 48	<b>SECOM</b> Institucional ..... 57
<b>El Observador</b> Institucional ..... 61, 100	<b>L'oreal</b> Hyalu B5 ..... 138 Lipikar Bálsamo AP+M ..... 147	<b>Radio Oriental</b> Institucional ..... 94	<b>Urufarma</b> Roxaban ..... 62 Slinda ..... 102

TENDENCIAS EN MEDICINA AGRADECE A LAS EMPRESAS ANUNCIANTES QUE APOYAN LA EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA