

Clasificación de hepatitis autoinmune

José Ignacio Vargas D.¹, Javiera Torres M.² y Carlos Benítez G.¹

Autoimmune hepatitis classification

¹Departamento de Gastroenterología.

²Departamento de Anatomía Patológica Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido: 17 de octubre de 2015
Aceptado: 25 de octubre de 2015

Correspondencia a:

Dr. José Ignacio Vargas Domínguez.
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta #367, Santiago, Chile.
Tel: [+56 2] 23543820.
E-mail: jivargasd@puc.cl

Introducción

El fenotipo usual de hepatitis autoinmune (HAI) fue descrita inicialmente en el año 1951, como una forma de hepatitis crónica en una mujer joven con hipergammaglobulinemia en ausencia de cirrosis¹. Posteriormente, se describió su asociación con la presencia de anticuerpos antinucleares (AntiNuclear Antibodies-ANA), siendo denominada por un tiempo “hepatitis lupoides”². Desde entonces, diversos sistemas de clasificación y diagnóstico se han desarrollado^{3,4}. A pesar de ello, continúa siendo una patología desafiante y, frecuente en la práctica clínica, cuya etiología permanece incierta.

Epidemiología

La HAI afecta a individuos de todas las edades y de ambos géneros. En nuestro país, un estudio multicéntrico del año 2007 que incluyó 3.153 pacientes con cirrosis, mostró a la HAI como etiología en 10% de ellos⁵. Además, reportes la sitúan como una de las causas importantes de trasplante hepático en nuestro medio⁶.

Etiología y patogénesis

La HAI es una enfermedad compleja, es un desorden poligénico multifactorial probablemente causado por la interacción de un gatillante y factores ambientales en un sujeto predisuesto genéticamente.

La HAI se divide en dos tipos principales, de acuerdo a los patrones de autoanticuerpos: HAI tipo 1, con ANA y/o anticuerpo anti-músculo liso (*anti smooth muscle antibody-ASMA*) como marcadores de autoinmunidad; y HAI tipo 2 con anticuerpo microsomal anti-hígado riñón tipo 1 y tipo 3 (*liver kidney microsomal antibody - LKM-1, LKM-3*) y/o anticuerpo citosólico anti-hígado tipo 1 (*anti-liver cytosol type 1 antibody - anti-LC1*). Aunque esta división se basó inicialmente en los autoanticuerpos circulantes, otras diferencias se han vuelto aparentes (Tabla 1).

Diagnóstico

Habitualmente la HAI cursa con una evolución crónica, empezando con un episodio de hepatitis aguda en aproximadamente 25% de los casos, pero puede manifestarse como una hepatitis fulminante, por lo que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de falla hepática aguda⁷. En la mayoría de los casos el diagnóstico es sospechado por la exclusión de causas probables de alteración de las pruebas hepáticas que expliquen un patrón fundamentalmente hepático y la consideración de una pléyade de variables tales como síntomas inespecíficos, como fatiga y artralgias, con un examen físico que puede ser normal o mostrar, en algunos casos, estigmas de cirrosis. Son elementos característicos la elevación de inmunoglobulinas y aumento selectivo de IgG en ausencia de cirrosis, serología e histología compatibles, además de la exclusión de otras etiologías y una respuesta favorable al tratamiento. La normalización de IgG junto a aminotransferasas normales definen en parte la remisión bioquímica de la enfermedad⁷. Como se mencionó, los autoanticuerpos circulantes son claves para el diagnóstico de HAI, y su caracterización en tipos 1 y 2 (Tabla 1). No obstante, en casos poco frecuentes debe considerarse la presencia de una HAI seronegativa cuando no se pesquistan los anticuerpos característicos y existen elementos clínicos e histológicos sugerentes

Sistemas de puntuación

El diagnóstico de HAI está basado en la valoración de una serie de características clínicas, de laboratorio e histológicas^{8,9}, el que a veces puede ser complejo, considerando la heterogeneidad de presentación clínica y un número importante de diagnósticos diferenciales. Aunque varios intentos se han ensayado para llegar a un diagnóstico preciso de esta enfermedad, el sistema más empleado en nuestro medio es el del *International Autoimmune Hepatitis Group*⁴. Este sistema fue generado por un panel internacional de expertos, publicado en 1992³ y actualizado en 1999⁴ (Tabla 2). Este sistema fue desarrollado originalmente como instrumento de

investigación para comparación de poblaciones en ensayos clínicos, pero ha sido validado en varios estudios y se ha usado en forma extensa en la práctica clínica¹⁰. Estos criterios diagnósticos tienen un sistema de puntuación compuesto de múltiples variables clínicas, bioquímicas e histológicas, que junto a la respuesta al tratamiento clasifican al paciente como HAI definitiva, probable o ausente (Tabla 3)⁴. En los últimos años se han promulgado y validado criterios simplificados de diagnóstico que consideran autoanticuerpos detectables, elevación de IgG, hallazgos en histología y exclusión de hepatitis virales (Tabla 4), con una sensibilidad > 80% y una especificidad > 95%, usando un valor de corte de 7 puntos o superior^{11,12}. En nuestro medio el *score* simplificado de HAI fue evaluado en una cohorte retrospectiva de 481 pacientes, demostrando un área bajo la curva ROC de 0,976, con una sensibilidad de 87,5% y especificidad de 98,7% en pacientes con puntaje > 7¹³.

Histopatología

La evidencia histológica de daño inflamatorio hepático compatible con HAI es un elemento esencial para el diagnóstico¹¹, sin embargo, la histología, es un elemento adicional en el diagnóstico de la HAI y ocasionalmente su interpretación puede ser desafiante y plantea el diagnóstico de síndrome de sobreposición. Algunos de los elementos histológicos más sugerentes

son la presencia de lesiones en sacabocado (lesión de interfase), la presencia de células plasmáticas en el infiltrado monocitario y la identificación de emperipolesis (linfocitos endocitados dentro de hepatocitos¹⁴ (Figuras 1 a 7). La presencia de estas tres características se considera una característica típica de HAI, y se le otorga un puntaje de +2 en el sistema simplificado de puntuación para HAI.

Ocasionalmente, la diferenciación histológica de otras enfermedades hepáticas puede ser difícil, en particular con enfermedades colestásicas como cirrosis biliar primaria (CBP), debido a que el daño de conductos biliares, propio de CBP y no característico de HAI (Figura 5), puede estar presente en casos graves de HAI. La diferenciación de daño hepático por drogas (*Drug Induced Liver Injury-DILI*) también puede ser compleja. Casos agudos de HAI se pueden presentar con necrosis centrolobulillar y otras características típicas de DILI.

La histología no sólo juega un rol en el diagnóstico, sino también en el manejo de la enfermedad⁷, donde la biopsia inicial al entregar información sobre el grado de actividad inflamatoria y estadio de fibrosis ayuda a guiar decisiones terapéuticas. Biopsias de seguimiento pueden ser necesarias en pacientes con poca respuesta a tratamiento; y la evaluación de remisión histológica está recomendada previo a la suspensión de tratamiento, debido a que la presencia de actividad inflamatoria residual predice recaída posterior a la suspensión de terapia inmunosupresora.

Tabla 1. Características de hepatitis autoinmune

Características	HAI tipo 1	HAI tipo 2
Auto-anticuerpos característicos	Anticuerpos antinucleares (ANA) (20% de individuos tienen todos anticuerpos convencionales negativos) Anticuerpo anti-musculo liso (ASMA) Anticuerpo anti-actina Anti-antígeno soluble de hígado o anti-antígeno hígado-páncreas (anti-SLA/P)	Anticuerpo anti-hígado-riñon microsomal tipo 1 (LKM-1) Anticuerpo anti-hígado citosólico tipo 1 (anti-LC1) Anticuerpo anti-hígado-riñon microsomal tipo 3 (LKM-3)
Variación geográfica	Mundial	Mundial
Edad de presentación	Todas las edades	Habitual adolescencia y adultez temprana
Proporción mujer:hombre	4:1	10:1
Fenotipo clínico	Variable	Habitualmente grave
Características histopatológicas a la presentación	Amplio rango: enfermedad leve a cirrosis	Habitualmente avanzada, común inflamación y cirrosis
Falla a tratamiento	Raro	Común
Recaída post suspensión tratamiento	Variable	Común
Necesidad de tratamiento de mantención por largo tiempo	Variable	Cerca de 100%

Clasificaciones en Gastroenterología

Tabla 2. The Revised International Autoimmune Hepatitis Group Modified Scoring System⁴

Categoría	Score	Comentarios
Género femenino	+2	
Relación FA:AST (o ALT)		
• < 1,5	+2	
• 1,5-3,0	0	
• > 3,0	-2	
Globulinas séricas o IgG sobre valor normal		
• > 2,0	+3	
• 1,5-2,0	+2	
• 1,0-1,5	+1	
• < 1,0	0	
Autoanticuerpos (ANA, ASMA o LKM-1)		
• > 1:80	+3	
• 1:80	+2	
• 1:40	+1	
• < 1:40	0	
Marcadores de hepatitis virales		Paciente debe ser evaluado para marcadores de VHA, VHB y VHC. Marcadores de CMV, EBV pueden ser considerados
• Positivo	-3	
• Negativo	+3	
Historia de fármacos		Uso reciente de fármacos conocidos o potencialmente hepatotóxicos
• Positiva	-4	
• Negativa	+1	
Promedio consumo alcohol		
• Bajo (< 25 g/día)	+2	
• Alto (> 60 g/día)	-2	
Histología en biopsia hepática		“Alteraciones biliares” se refiere a patrones de daño ductal típicos de CBP o CEP con ductopenia en una muestra adecuada “Otros hallazgos” es cualquiera sugerente de una etiología alternativa (Ej: NAFLD)
• Hepatitis de interfase	+3	
• Infiltrado linfoplasmocitario	+1	
• Patrón regenerativo en roseta	+1	
• Ninguno de los anteriores	-5	
• Alteraciones biliares	-3	
• Otros hallazgos	-3	
Otras enfermedades autoinmunes, en paciente o en familiar de primer grado	+2	
Parámetros opcionales en pacientes que son seronegativos para ANA, ASMA o LKM-1:		Otros anticuerpos incluyen aquellos que se han descrito relevantes para HAI: p-ANCA, anti-LC1, anti-SLA/P, anti-ASGPR
• Seropositividad para otros autoanticuerpos	+2	
• HLA DR3 o DR4	+1	
Respuesta a tratamiento		
• Completa	+2	
• Completa con recaída	+3	
Interpretación de sumatoria de puntaje		
Pre-tratamiento		
• HAI definitiva	> 15	
• HAI probable	10-15	
Post-tratamiento		
• HAI definitiva	> 17	
• HAI probable	12-17	

Tratamiento

El objetivo global del tratamiento es lograr normalización de aminotransferasas e IgG, de otra forma la progresión de la enfermedad no se logra evitar. Sin tratamiento la sobrevida a 10 años es de sólo 27%. Una vez que se logra la remisión ésta es mantenida con la menor dosis de inmunosupresión posible. Si se logra remisión completa, con normalización de aminotransferasas e IgG por al menos 2 a 3 años, el tratamiento inmunosupresor puede suspenderse si no hay indicios de actividad inflamatoria en histología. Sólo un 20% de pacientes mantienen remisión a largo plazo al retirar la inmunosupresión, por lo que en la mayoría de los casos, debe mantenerse el tratamiento en el largo plazo¹⁵.

Tabla 3. Sistema de puntaje simplificado para hepatitis autoinmune del International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) (11)

Característica	Punto de corte	Puntos
ANA o ASMA (+)	> 1:40	1
ANA		
• SMA (+)	> 1/80	2
• LKM	> 1:40	
• SLA/P	Positivo	
IgG	Sobre el valor normal	1
	> 1,1 veces sobre valor normal	2
Histología en biopsia	Compatible con HAI	1
	Típica de HAI	2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	2
≥ 6: HAI probable		
≥ 7: HAI definitiva		

Tabla 4. Tratamiento estándar para hepatitis autoinmune⁷

	Monoterapia		Terapia combinada		
	Predniso(lo)na (mg/d)	Predniso(lo)na (mg/d)	Corticoides Budesonida* (mg/d)	Azatioprina EE.UU. (mg/d)	Europa (mg/kg/d)
Semana 1	60	30	9	50	1-2
Semana 2	40	20	9	50	1-2
Semana 3-4			6	50	1-2
30					
15					
Mantención	≤ 20	10	≤ 6	50	1-2
Razones para preferencia	Citopenia Deficiencia TMPT [†] Embarazo Neoplasia Tratamiento esperado < 6 meses		Estado postmenopáusico Osteoporosis Diabetes no controlada, hipertensión Obesidad Acné Inestabilidad emocional		

* En pacientes no cirróticos. †TMPT: Actividad de Tiopurina Metil Transferasa.

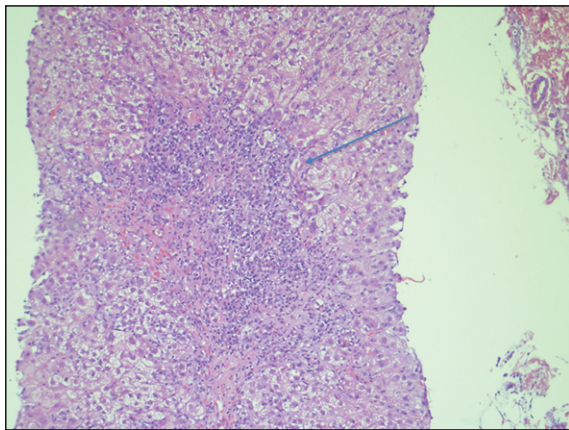


Figura 1. HE, 10X. Infiltrado inflamatorio portal, con compromiso de la zona de interfase.

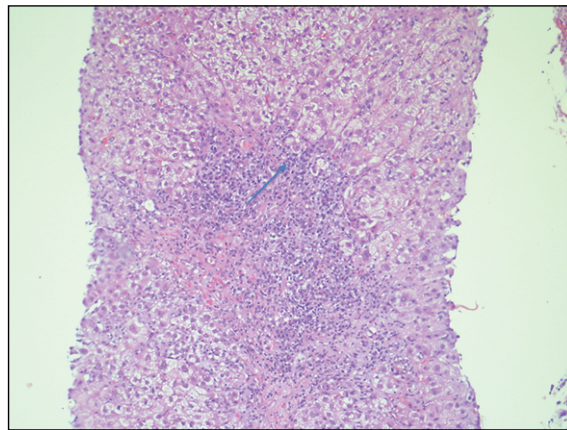


Figura 2. HE, 10X. Infiltrado inflamatorio portal, con compromiso de la zona de interfase.

Clasificaciones en Gastroenterología

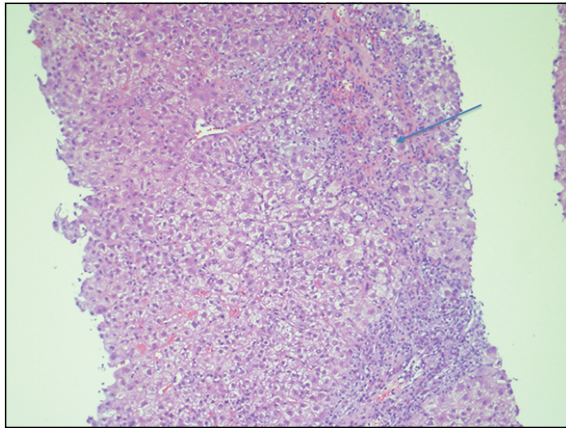


Figura 3. HE, 10X. Necrosis en puente de hepatocitos.

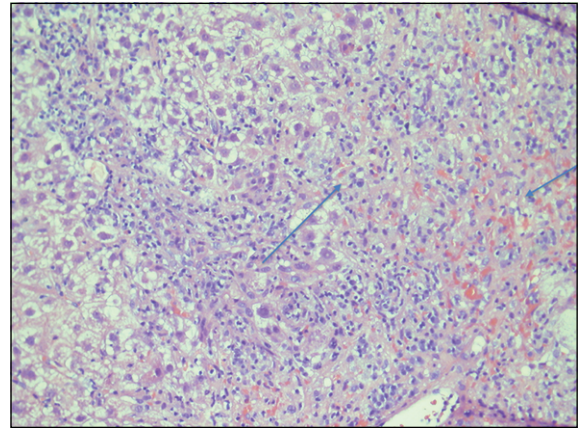


Figura 4. HE, 20X. Necrosis en puente de hepatocitos.

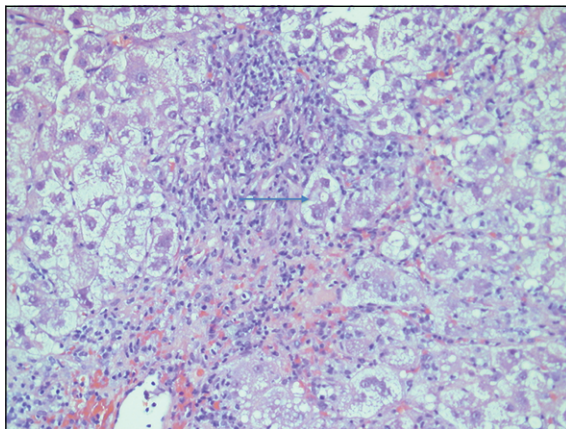


Figura 5. HE, 20X. Balonización de hepatocitos, formación de pseudorosetas.

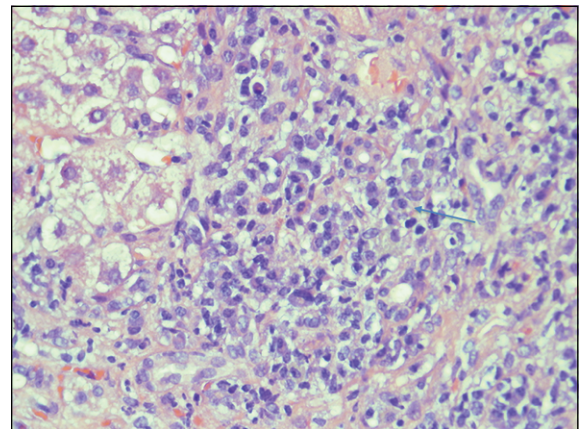


Figura 6. HE, 40X. Infiltrado inflamatorio portal compuesto predominantemente por plasmocitos.

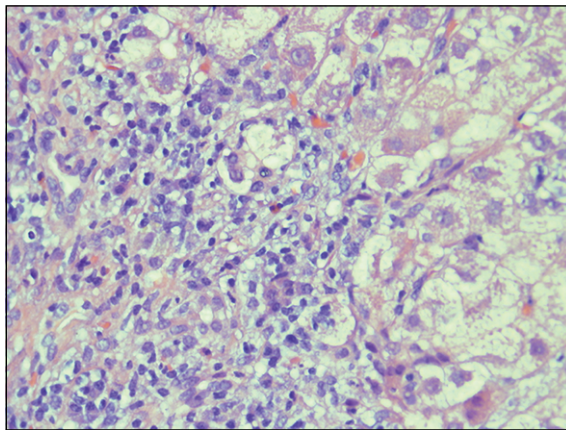


Figura 7. HE, 40X. Infiltrado inflamatorio portal, con compromiso de la zona de interfase y balonización de hepatocitos.

Los fármacos utilizados para inducir remisión consisten en dosis altas de corticoides solos o en combinación con azatioprina. El uso de este fármaco, reduce la dosis necesaria de corticoides⁷. Mientras que los corticoides inducen una rápida remisión de síntomas, aminotransferasas e IgG, azatioprina requiere de 6 a 8 semanas para alcanzar su efecto máximo inmunosupresor. Las dosis y esquema de tratamiento se expresan en la Tabla 4 de acuerdo a recomendaciones de manejo vigentes^{7,16}.

Si el diagnóstico de HAI es incierto o hay dudas sobre tolerabilidad de azatioprina, se puede iniciar tratamiento con monoterapia corticoidal y ser introducida al ir reduciendo dosis de corticoides. La respuesta a monoterapia con corticoides es un criterio diagnóstico en caso de duda diagnóstica.

La budesonida puede ser utilizada como alternativa

a predniso(lo)na para reducir sus efectos adversos, en pacientes no cirróticos¹⁷. Sus beneficios farmacocinéticos como corticoide tópico se pierden en presencia de hipertensión portal y *shunt* portocava. Actúa por la misma vía y receptor que prednisona, por lo que no debe ser utilizada en caso de falta de respuesta a corticoides convencionales.

En pacientes que responden a tratamiento, las aminotransferasas se normalizan en 6-12 semanas de tratamiento, sin embargo, la remisión histológica es más larvada, demorando 6-12 meses. Aunque deseable, la suspensión de tratamiento inmunosupresor debe considerarse sólo si existe remisión bioquímica e histológica por al menos dos años, y debe hacerse en forma gradual y sistemática. En caso de existir actividad histológica, la recaída parece universal. La remisión sostenida, que ocurre sólo en 25% de

pacientes en quienes se suspende tratamiento inmunosupresor, se relaciona con la duración previa de tratamiento, siendo mayor en quienes fueron tratados por al menos 4 años¹⁸.

Entre 10-15% de pacientes con HAI pueden ser refractarios a tratamiento estándar. En ellos, podría ser necesario aplicar un tratamiento inmunosupresor alternativo, dentro de los que se incluyen inhibidores de calcineurina, como ciclosporina A y tacrolimus; micofenolato mofetil, ciclofosfamida, metotrexato o agentes biológicos como anti-TNF (Infliximab) o anti-CD20 (Rituximab)¹⁹. En casos de falla hepática aguda podría requerirse trasplante hepático. En evolución crónica, incluso los pacientes con presencia de cirrosis recuperan suficiente función hepática con tratamiento inmunosupresor, siendo en ellos poco frecuente la necesidad de trasplante.

Referencias

- 1.- Waldenstrom J. [Liver, blood proteins and food proteins]. *Dtsch Z Verdau Stoffwechsellkr* 1952; 12: 113-21.
- 2.- Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956; 271: 1323-6.
- 3.- Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
- 4.- Alvarez F, Berg P, Bianchi F, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
- 5.- Zapata R, Pérez-Ayuso R, Contreras J, Fuster F, Márquez S, Becerra M. Estudio etiológico multicéntrico de la cirrosis hepática en Chile. *Gastroenterol latinoam* 2008; 19: 305.
- 6.- Hepp J, Zapata R, Buckel E, Martínez J, Uribe M, Díaz JC, et al. Trasplante hepático en Chile: Aspectos generales, indicaciones y contraindicaciones (Documento de consenso). *Rev Med Chile* 2008; 136: 793-804.
- 7.- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 2193-213.
- 8.- Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis-Update 2015. *J Hepatol* 2015; 62: S100-11.
- 9.- Krawitt EL. Autoimmune Hepatitis. *N Eng J Med* 2006; 354: 54-66.
- 10.- Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *The Lancet* 2013; 382: 1433-44.
- 11.- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.
- 12.- Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 1540-8.
- 13.- Norero B, Agüero C, Ortega JP, Wolff R, Díaz LA, Hernández-Rocha C, et al. Tu1006 validation of the simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in Hispanic patients. *Gastroenterology* 2013; 144: S-1029-30.
- 14.- Guindi M. Histology of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 577-90.
- 15.- Muratori L, Muratori P, Lanzoni G, Ferri S, Lenzi M. Application of the 2010 American Association for the Study of Liver Diseases Criteria of Remission to a Cohort of Italian Patients With Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2010; 52: 1857.
- 16.- EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* (2015). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>.
- 17.- Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1198-206.
- 18.- Kanzler S, Gerken G, Lohr HL, Galle PR, BuEschenfelde KH, Lohse AW. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2001; 34: 354-5.
- 19.- Manns MP, Taubert R. Treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2014; 3: 15-7.