



Clase Magistral: Diagnóstico y patogénesis de la hepatitis autoinmune

Autor: Maria Carlota Londoño

La HAI es una enfermedad crónica del hígado que afecta generalmente **mujeres**. Se caracteriza por la presencia de **hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos, asociación con HLA-DR3 o HLA-DR4, hepatitis de interface en la biopsia hepática y respuesta al tratamiento inmunosupresor** en la mayoría de los casos.

Epidemiología

Se considera una enfermedad relativamente rara, con una prevalencia de 16-18 por 100.000 personas en Europa. Sin embargo, estudios recientes han evidenciado un aumento de la incidencia de la enfermedad (prácticamente el doble que en los años 90' según datos de un estudio realizado en Dinamarca). Afecta generalmente a mujeres con una relación 3/1. Puede aparecer en cualquier edad pero tiene 2 picos de presentación, la pubertad y entre la 4-6 década de la vida.

Patogénesis

Desconocemos la etiología de la enfermedad, pero parece fundamental la interacción entre factores genéticos y ambientales.

- Factores genéticos: generalmente están relacionados con el HLA. Diversos estudios han mostrado la asociación de la HAI con el HLA-DR3 y HLA-DR4. Además de esta asociación, también se han encontrado otros genes no relacionados con el HLA como SH2B3 y CARD10 que tienen relación con la activación y función de los linfocitos T. Finalmente, se ha descrito que diversos polimorfismos en genes como FOXP3, CTLA-4, AIRE se asocian con diversas manifestaciones autoinmunes como la HAI.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

- Factores ambientales: los más frecuentes son las infecciones virales, generalmente por virus hepatotropos como el virus de la hepatitis C, B o E, o la infecciones por virus de la familia herpes. Otros factores desencadenantes son la exposición a fármacos como nitrofurantoina, minociclina, hidralazina, metildopa, entre otros.
- Disfunción del sistema inmune: En un individuo genéticamente susceptible, la respuesta a autoantígenos hepáticos -desencadenada por infecciones virales o bacterianas, fármacos, embarazo, etc.- parece activar el sistema inmune y producir la lesión hepática de la HAI. La lesión hepática favorece la exposición de antígenos hepáticos que se presentan, mediante células presentadoras de antígeno, a los linfocitos T. Dependiendo de las citocinas presentes en el medio, las células T se polarizan a: 1) células Th1 (si hay abundante IL-12) que a su vez producen IL-2 e interferón gamma que activa a las células T citotóxicas que se encargan de la lesión de los hepatocitos, 2) células Th2 (en presencia de IL-4) que producen IL-4, IL-21 o IL-10, favoreciendo la activación de los linfocitos B que se convierten en células plasmáticas encargadas de producir los autoanticuerpos que son una de las características de la enfermedad, y 3) Th17 en presencia de IL-6 o TNF- α . Estas células tienen un papel importante en las enfermedades autoinmunes produciendo citotoxicidad mediada por citocinas proinflamatorias (IL-17, IL-22, TNF).
- Además, aunque los resultados de los estudios son controvertidos, parece relevante el papel que juega una disfunción de las células T reguladoras (Tregs) en la patogénesis de la enfermedad. Estas células son responsables de inhibir a las células T efectoras mediante diversos mecanismos como alteración la función de las células dendríticas, producción de citocinas inhibitoras como IL-10, citotoxicidad por liberación de "granzyme B", o alteración metabólica.



Diagnóstico

Manifestaciones clínicas:

La presentación clínica es muy variable, la mayoría de los pacientes están asintomáticos o solo presentan una leve fatiga, y se diagnostican por la presencia de una elevación de transaminasas en una analítica rutinaria. Otros síntomas inespecíficos son: dolor en el cuadrante superior derecho, anorexia, y poliartralgias. Algunos pacientes presentan otra patología autoinmune asociada (enfermedad tiroidea, anemia hemolítica, artritis reumatoide, lupus, Sjögren, celiacía, diabetes tipo 1, psoriasis, entre otras), y pueden presentar síntomas de la misma. Aproximadamente un 25% de los pacientes se presentan en forma de hepatitis aguda (ya sea por exacerbación de una HAI crónica o por una verdadera hepatitis aguda) que puede tener un curso grave o fulminante. Una tercera parte de los pacientes se diagnostican en fase de cirrosis.

Clasificación:

La HAI tipo 1 se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti-músculo liso (AML). Afecta a niños y adultos, se asocia con HLA-DR3 y HLA-DR4. Tiene un curso variable pero generalmente responde al tratamiento inmunosupresor. La HAI tipo 2 representa el 10% de los casos de HAI y se define por la presencia de anticuerpos anti-microsoma de hígado y riñón (anti-LKM1). Generalmente afecta a niños y adultos jóvenes y tiene un curso grave con pobre respuesta al tratamiento. Las guías EASL (*European Association for Liver Diseases*) describen otra forma de HAI, la tipo 3 que se caracteriza por la presencia anticuerpos frente al antígeno soluble hepático (anti-SLA) y una forma de presentación similar a la HAI tipo 1, aunque con un curso clínico desfavorable y peor respuesta al tratamiento inmunosupresor. Otros autores consideran que la evidencia sobre la existencia de este último subtipo de la enfermedad es insuficiente y actualmente se incluye dentro de la HAI tipo 1.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

Laboratorio:

El perfil bioquímico típico es la elevación de las transaminasas y la γ -glutamil transferasa (GGT) con una fosfatasa normal o ligeramente elevada (FA). La bilirrubina puede ser normal o elevada. El 85% de los pacientes tienen aumento de los niveles de gammaglobulinas o IgG. La mayoría de los pacientes tienen autoanticuerpos positivos, generalmente ANA y AML.

Histología:

La biopsia hepática es necesaria para un diagnóstico correcto, determinar la severidad de la fibrosis y excluir diagnósticos alternativos. Las características histológicas más típicas de la HAI son la hepatitis de interfase con infiltrado portal linfo-plasmocitario, formación de rosetas, emperipolesis y *balloning* (edema) de los hepatocitos.

Sin embargo, ninguno de estos hallazgos es patognomónico de la HAI. Los pacientes con HAI de presentación aguda muestran características similares a la hepatitis inducida por fármacos incluyendo, hepatitis lobulillar, necrosis en puentes o necrosis submasiva, y perivenulitis central. Hasta un 10% de los pacientes pueden presentar signos de colangitis linfocítica en ausencia de CBP.

Criterios diagnósticos:

En 1999 el grupo internacional de hepatitis autoinmune publicó los criterios diagnósticos de HAI. El problema es que estos criterios son complejos y poco útiles para distinguir la HAI de la patología colestásica. Por ello, en 2008 aparecieron los criterios simplificados, ideales para utilizar en la práctica diaria. Es fundamental, sin embargo, que utilicemos el juicio clínico y tengamos en cuenta que los criterios no se cumplen en muchos pacientes con presentación aguda de la HAI. Así, hasta un 40% de estos pacientes tienen niveles de IgG normales y entre 9% y 17% tienen autoanticuerpos



negativos. En la siguiente tabla se muestran los criterios simplificados para el diagnóstico de HAI.

Tabla 1. Criterios simplificados de HAI

Parámetro	Definición	Puntuación
ANA o AML	≥1:40	+1
ANA o AML	≥1:80	+2
Anti-LKM	≥1:40	+2
Anti-SLA	Cualquier título	+2
IgG o gammaglobulinas	> valor normal (VN)	+1
	>1,1 veces VN	+2
Histología*	Compatible	+1
	Típica	+2
	Atípica	0
Ausencia de hepatitis viral	No	0
	Si	+2

Diagnóstico definitivo ≥ 7, diagnóstico probable ≥ 6

*Típica: alguna de las siguientes: hepatitis de interface, infiltrado portal linfoplasmocitario, emperipolesis, rosetas. Compatible: hepatitis crónica con infiltrado linfocítico pero sin las características de típica HAI. Atípica: signos de otras patologías hepáticas.

En pacientes con una presentación aguda, estos criterios generalmente no son útiles ya que es frecuente la ausencia de autoanticuerpos y niveles normales de IgG. En estos pacientes el diagnóstico se basa en la sospecha clínica y los hallazgos histológicos mencionados previamente.



Bibliografía

Christen, U., & Hintermann, E. (2016). Immunopathogenic mechanisms of autoimmune hepatitis: How much do we know from animal models? In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 17, Issue 12). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms17122007>

Lohse, A. W., Chazouillères, O., Dalekos, G., Drenth, J., Heneghan, M., Hofer, H., Lammert, F., & Lenzi, M. (2015). EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*, 63(4), 971–1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>

Mack, C. L., Adams, D., Assis, D. N., Kerkar, N., Manns, M. P., Mayo, M. J., Vierling, J. M., Alsawas, M., Murad, M. H., & Czaja, A. J. (2020). 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*. <https://doi.org/10.1002/hep.31065>

Mieli-Vergani, G., Vergani, D., Czaja, A. J., Manns, M. P., Krawitt, E. L., Vierling, J. M., Lohse, A. W., & Montano-Loza, A. J. (2018). Autoimmune hepatitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18017. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.17>

Sebode, M., Schulz, L., & Lohse, A. W. (2017). “Autoimmune(-like)” drug and herb induced liver injury: New insights into molecular pathogenesis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 18, Issue 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms18091954>

Webb, G. J., Hirschfield, G. M., Krawitt, E. L., & Gershwin, M. E. (2018). Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Hepatitis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 13(1), 247–292. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043534>