

Enfermedad hepática autoinmune en la mujer

Javier Brahm*

Al igual que otros órganos, el hígado es frecuentemente comprometido por enfermedades autoinmunes, en algunas de las cuales, el compromiso hepático funcional y anatómico es intenso y progresivo, determinando el pronóstico de estos casos. Entre estas enfermedades que afectan fundamentalmente a la mujer, están la hepatitis crónica autoinmune (hepatitis autoinmune) y la cirrosis biliar primaria.

Hepatitis Autoinmune (HAI):

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica necroinflamatoria, de etiología

desconocida. Se caracteriza por fenómenos autoinmunes, incluyendo la presencia de autoanticuerpos circulantes, niveles altos de inmunoglobulinas, y en aproximadamente el 40% de los casos, enfermedades autoinmunes de otros órganos. también puede coexistir con otras enfermedades hepáticas autoinmunes, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria.

La HAI se asocia con ciertos alelos del sistema mayor de histocompatibilidad, que influyen la susceptibilidad a presentar esta enfermedad, sus manifestaciones clínicas y su pronóstico.

Actualmente la HAI se clasifica en tres grupos principales, según la presencia del respectivo anticuerpo circulante. La HAI tipo I corresponde a la enfermedad originalmente descrita con el nombre de hepatitis lupoide. Los anticuerpos antinucleares son el marcador serológico más importante de este subgrupo, los cuales pueden también tener además el anticuerpo antimúsculo liso. La paciente típica es una mujer joven, que se presenta con una enfermedad aguda crónica acompañada de ictericia fluctuante, aspecto cushingoídeo, letargia, astralgias, hirsutismo y acné.

*Trabajo presentado en el
XII Congreso Peruano
de Endoscopia
Digestiva. Septiembre
18-22, 200 13-15.
*Hospital Clínico
Universidad de Chile*

Además algunos enfermos pueden presentar enfermedad autoinmune tiroidea y anemia hemolítica. Las transaminasas séricas están elevadas y existe una hipergamaglobulinemia policlonal significativa. Este subtipo comúnmente muestra una rápida respuesta a la terapia inmunosupresora, pero el 50% de ellas recae una vez suspendido este tratamiento.

La HAI tipo II se caracteriza por la presencia del anticuerpo anti-riñón e hígado microsomal tipo I. Este anticuerpo reacciona con el citocroma P450 y afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes. En alrededor del 7% de los casos, se puede asociar con infección con el virus de la hepatitis C. Esta enfermedad parece ser mucho menos frecuente que la tipo I y ha sido fundamentalmente descrita en el continente europeo. Clínicamente esta variante muestra algunos hechos característicos, tiende a predominar en la edad pediátrica y a menudo se asocia con enfermedades extrahepáticas autoinmunes como enfermedad tiroidea, vitiligo y diabetes. El curso de esta enfermedad habitualmente es agudo, con cambios histológicos graves y marcada tendencia y rapidez de evolucionar a cirrosis. Sin embargo, estos pacientes responden muy bien a la terapia inmunosupresora.

La HAI tipo III se caracteriza por la presencia del anticuerpo contra el antígeno soluble del hígado. Otros anticuerpos como los antinucleares, antimúsculo liso y antimitocondriales pueden también encontrarse en este grupo. No hay evidencia que estos pacientes difieran en su curso clínico ni en la respuesta terapéutica a los de la hepatitis tipo I.

Antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor, deben ser excluidas otras enfermedades hepáticas en forma adecuada. La biopsia hepática revelará la magnitud de la inflamación del hígado y la preexistencia de fibrosis o cirrosis, la cual ha mostrado ser determinante del pronóstico. La certeza diagnóstica de la hepatitis autoinmune será mayor si la enferma tiene los anticuerpos, hipergamaglobulinemia y algunas otras asociaciones de patologías autoinmunes. La

gravedad y el pronóstico de la HAI son bien conocidos, y si los pacientes no son tratados, sólo una minoría de ellos tendrá una sobrevida mayor de 10 años.

El efecto beneficioso del tratamiento esteroideal de la HAI ha sido claramente establecido en el alivio de los síntomas y mejoría de las alteraciones bioquímicas. En general, las remisiones ocurren dentro de 1 a 3 meses de iniciada la terapia. Si bien los corticoides son en general aceptados como la terapia de primera línea, es posible agregar otros inmunosupresores como la azatioprina, la cual en forma aislada no es capaz de inducir la remisión. Sin embargo, esta puede ser usada como monoterapia, para mantener la remisión lograda con corticoides. La duración de la terapia probablemente deba ser para toda la vida, ya que los pacientes que suspenden el tratamiento tendrán recaída frecuente.

Alternativamente se han usado otros inmunosupresores como la Ciclosporina, la cual puede inducir remisiones en enfermos que no responden a los corticoides previamente. La experiencia en este sentido es limitada.

En algunas mujeres que se compensan adecuadamente, es posible obtener embarazos exitosos, debiendo mantenerse la terapia inmunosupresora.

Finalmente, el trasplante hepático se ha establecido como tratamiento de elección para los enfermos con HAI en etapa terminal, para evitar la insuficiencia hepática y complicaciones de la cirrosis. Existen algunas comunicaciones aisladas sobre la probabilidad de recurrencia de la HAI en el hígado transplantado, la cual se evitaría en alguna medida con una adecuada terapia inmunosupresora.

Cirrosis biliar primaria (CBP):

Inicialmente conocida como colangitis crónica destructiva no supurativa, es una enfermedad autoinmune que compromete los conductos biliares intrahepáticos y que lenta, pero progresivamente, evoluciona a la cirrosis y falla hepática.

Afecta fundamentalmente a la mujer (95% de los casos), preferentemente entre los 35 y 60 años, existiendo cierto agrupamiento familiar. Su etiología sigue siendo desconocida, pero se asocia a un profundo trastorno inmunológico, con fallas en la inmunoregulación y daño subsecuente del epitelio biliar.

El cuadro clínico de la CBP está dominado por prurito de comienzo insidioso, por lo que frecuentemente estas pacientes son vistas por dermatólogos. La ictericia sólo aparece durante su evolución y su rápida progresión es un índice de mal pronóstico. Otro síntoma habitual es la adinamia y fatigabilidad. Al examen físico no hay hechos relevantes en los casos iniciales, pero en los estados avanzados puede haber signos de colestasia crónica (hiperpigmentación, xantomas, xantelasmas) y más tarde ictericia. Sin embargo, dado el uso masivo de los estudios preventivos y del mayor conocimiento de esta enfermedad, cada vez es más frecuente que se diagnostique la CBP en casos asintomáticos, que sólo tienen marcada elevación de fosfatasa alcalina y GGT e hiperlipidemia.

Frecuentemente estas pacientes presentan compromiso extrahepático, entre los que destaca el síndrome de Sjögren, en al menos un 75% de las pacientes. Otra manifestación asociada es la tiroiditis autoinmune, con hipotiroidismo clínico (20%). También puede estar asociada a la esclerodermia, particularmente al síndrome CREST. En casos menos frecuentes, se han descrito asociación de CBP con atrofia vellositaria duodenal semejante a enfermedad celíaca, trombocitopenia autoinmune, glomerulonefritis membranosa asociada a IgM y acidosis tubular renal entre otras.

Entre los exámenes de laboratorio, destacan la elevación persistente de las fosfatasa alcalina y de la GGT y en el curso de la evolución eventualmente hiperbilirrubinemia. Podrá haber hiperlipidemia de distinta magnitud, que tiende a disminuir en los estados avanzados. La inmunoglobulina M del suero suele hallarse muy aumentada y tiene mucha utilidad

diagnóstica. Sin embargo, es la detección de los anticuerpos antimitocondriales en el suero, el marcador serológico específico de esta enfermedad, presente en sobre el 95% de los casos.

La biopsia hepática sólo es característica en los estadios iniciales, donde se pueden apreciar muy sugestivos de esta enfermedad. Los estados evolutivos se clasifican en cuatro, caracterizándose la etapa I por inflamación portal, en la etapa II hay inflamación periportal y granulomas, en el estado III se agrega fibrosis y en la etapa IV y final cirrosis.

En general, el ultrasonido es suficiente para descartar patología biliar extrahepática. Solo en aquellos pacientes atípicos, en los cuales existen dudas diagnósticas, debería visualizarse la vía biliar a través de una colangiografía endoscópica.

En el diagnóstico diferencial, se plantean siempre otras enfermedades hepáticas de origen autoinmune como la HAI, en cuyo caso el patrón bioquímico y marcadores serológicos suelen ser distintos. La biopsia hepática también tiene sus propias características. La colangitis esclerosante primaria en algunos casos constituye también una dificultad diagnóstica, en cuyo caso la histología suele tener algunas características propias y la colangiografía habitualmente está alterada. Ocasionalmente se plantea el diagnóstico diferencial con sarcoidosis, en cuyo caso, la biopsia hepática puede ser indistinguible.

Entre las complicaciones de la CBP están las alteraciones óseo-metabólicas y deficiencias de vitaminas liposolubles. En algunos casos se observan alteraciones pulmonares, con fibrosis intersticial pulmonar. El síndrome CREST puede acompañarse del cuadro clínico completo. Con la progresión de la enfermedad, se desarrolla hipertensión portal, con los signos y síntomas propios de esta complicación. En los estadios terminales, se agregará a lo anterior insuficiencia hepática.

El pronóstico de estas pacientes es variable e impredecible, con una evolución relativamente larga. Hay

controversia en la actualidad respecto a si los casos de CBP asintomáticos, tendrían mejor pronóstico que aquellos sintomáticos. La bilirrubina constituye el mejor índice pronóstico, ya que su elevación y progresión determina el avance rápido de esta enfermedad.

En relación al tratamiento, se han intentado terapias para el alivio de los síntomas y para controlar la enfermedad de base. Entre los primeros, se han usado colestiramina y algunos otros antipruruginosos (antihistamínicos, sedantes). Otras drogas destinadas a controlar la enfermedad de base y los trastornos inmunológicos han sido ampliamente utilizadas (Azatioprina, D-penicilamina, Ciclosporina A, Clorambucil), con resultados no concluyentes. Otras como el Metrotexato y la Colchicina que evitarían la progresión a la fibrosis y cirrosis, han mostrado mínimos efectos en esta enfermedad.

El ácido ursodeoxicólico, se ha constituido en los últimos años en la terapia de elección de estas pacientes, observándose mejoría clínica (prurito), bioquímica (disminución de los signos de colestasis) e histológica (disminución de la progresión de la enfermedad). Sin embargo, este tratamiento debe ser mantenido en forma indefinida, existiendo algunas pacientes, en las cuales estos objetivos no se logran.

En aquellas pacientes que no responden a la terapia médica, o cuando a pesar de ésta se alcanzan las etapas finales, el transplante de hígado constituye la única terapia de elección. Deberá determinarse el momento preciso en que éste debe ser efectuado, para evitar los síntomas finales de una enfermedad descompensada.