

## Presentación de Casos Clínicos: Hepatitis Autoinmune (HAI)

## Resumen:

La Hepatitis Autoinmune (HAI) es un síndrome crónico con inflamación y necrosis hepática, que se presenta predominantemente en mujeres, asociado frecuentemente con hipergamaglobulinemia policlonal, presencia de autoanticuerpos y que se observa en personas inmunogenéticamente predispuestas, que han perdido la tolerancia inmunológica hacia su hígado. En estos pacientes se demuestra la ausencia de infección viral y responden favorablemente a la terapia inmunosupresora.

## Descrocción del Caso Clínico:

El caso corresponde a una niña de 6 años, que concurre a nuestro servicio, con la solicitud de una rutina de laboratorio que incluía: hemograma, eritrosedimentación, ferremia, capacidad de saturación del hierro, glucosa, urea, GOT, GPT, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, orina y urocultivo.

## Antecedentes de Enfermedad Actual:

Paciente con desarrollo psicomotriz e intelectual de niña sana. Inició su cuadro con decaimiento general, astenia, y leve malestar abdominal. Cumplía con el calendario completo de vacunación, según el Certificado de Vacunas Aplicadas presentado.

6/10/2003: El resultado del laboratorio fue el siguiente: G.B.: 6.900 / mm<sup>3</sup>, Hb: 12,60 grs./dL, Hto: 38 %, fórmula: 41/6/1/45/7 s/p, con una ligera linfocitosis propia de la edad y una ligera eosinofilia. VCM: 81 fl., Hb.C.M.: 27 pg., C.Hb.C.M.: 33 g/dL y un R.D.W. de 13,8 %. Eritrosedimentación: 30 mm. la primer hora, ferremia: 232 ug/dL (v.r.:55-140), capacidad de saturación del hierro: 540 ug/dL (v.r.:274-494), grado de saturación: 43% (v.r.:20-50), glucosa: 0,62 (v.r.: 0,70-1,40), urea: 0,20 g/L (v.r.: 0,15-0,40), GOT: 1.512 U/L (v.r.: 12-46), GPT: 1.320 U/L (v.r.: 3-50), calcio: 10,00 mg % (v.r.: 8,10-10,40), fósforo: 4,60 mg% (v.r.: 4,00-6,50), fosfatasa alcalina: 1.203 U/L (v.r.: 250-950), la orina: s/p y el urocultivo negativo.

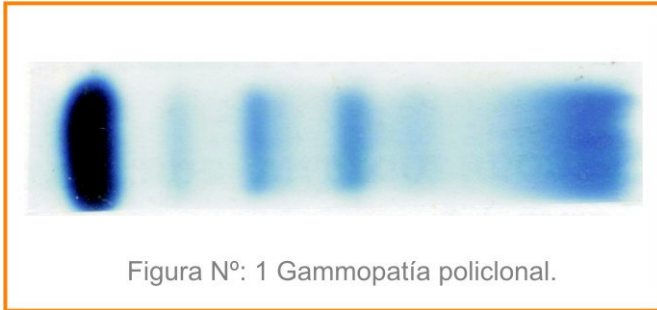
Clínicamente llamaba la atención la importante alteración de las enzimas hepáticas sin sintomatología clínica florida que la justificara, además de los valores elevados de ferremia para su edad, y se pensó clínicamente en una Hepatitis viral aguda, probablemente a virus "A".

08/10/2003: Se solicita un nuevo control que incluía: ferremia, coagulograma, y gamma glutamil transpeptidasa (GGT), HbsAg y Hepatitis A IgM. Los resultados fueron los siguientes: Ferremia: 185 ug/dL (v.r.:55-140), el coagulograma sólo mostraba alterado el T.P. con una concentración del 58%, un P.R. de 1,18 y un RIN de 1,24., GGT: 166 U/L (v.r.: 7-32), HbsAg: negativo (Quimio) y marcador viral de Hepatitis A: Negativo (Quimio).

Si bien era evidente el daño hepático, no se encontraba explicación lógica de la franca alteración de algunos parámetros de laboratorio y el estado en general bueno de la paciente, razón por la que se decide hacer una interconsulta con una especialista en Gastroenterología Infantil para definir la etiología de la lesión hepática.

14/10/2003: De la conversación telefónica con la Gastroenteróloga surge la sospecha de que pueda tratarse de una Hepatitis Autoinmune (HAI), quien decide, criteriosamente, descartar previamente el origen viral solicitando análisis complementarios: Hepatitis A anticuerpos IgM (Quimio), Hepatitis B HBc-G-Anticuerpo core IgG (Quimio), Hepatitis B HBc-M-Anticuerpo core IgM (MEIA), CMV-Citomegalovirus IgM (ELISA), Herpes Simplex 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2 Anticuerpos IgM) (IFI), Toxoplasma gondii Anticuerpos IgM (MEIA), resultando todos NEGATIVOS. La química analítica del momento mostraba un hemograma s/p, similar a los anteriores, bilirrubina: BD: 1,35

mg%, BT: 2,18 mg%, BI: 0,83 mg%, GOT: 1.804 U/L, GPT: 1.448 U/L. FA: 1.072 U/L, P.T: 9,00 g %, colesterol: 209 mg%, GGT: 156 U/L, T.P.60 % con un P.R.:1,17 y un RIN: 1,24, el resto del coagulograma s/p, Paul-Bunnell-Davidsohn: Negativa y el proteinograma electroforético mostraba una Gammopatía "policlonal" (Gamma Glob.: 2,73 gr.%). Figura N°: 1



Paralelamente se solicita una Ecografía de Abdomen, la que muestra al hígado con su estructura y sonolucencia conservada, sin dilatación del árbol biliar (intra y extraglandular), Colédoco: 0,29 cm. Venas suprahepáticas y vena porta de calibre habitual. Vesícula deshabitada, de tamaño, forma y paredes normales. Páncreas de aspecto y dimensiones habituales. Riñones (derecho 7,89 cm. e izquierdo 7,88 cm.) de tamaño, forma, contornos y sonoestructura conservada, con relación córtico-medular normal y sin dilatación de sistemas excretores, ni litiasis ecodetectables. Bazo (7,16 cm.) sin patología. Aorta y grandes vasos abdominales de características ecográficas habituales.

17/10/2003: En base a lo observado y ante la sospecha clínica de HAI se solicitan autoanticuerpos cuyos valores fueron: Anticuerpos Antimúsculo Liso (ASMA): Positivo título: 1/160 (IFI, sustrato: estómago de rata) (Figura N°:2) - Comentario: Anti Actina: Positivo 1/80. FAN: Positivo título 1/40, patente: homogénea (IFI, sustrato: línea celular Hep2) - Figura N°:3 - L.K.M.: Negativo. (IFI, sustrato: combinado de hígado y riñón de rata).

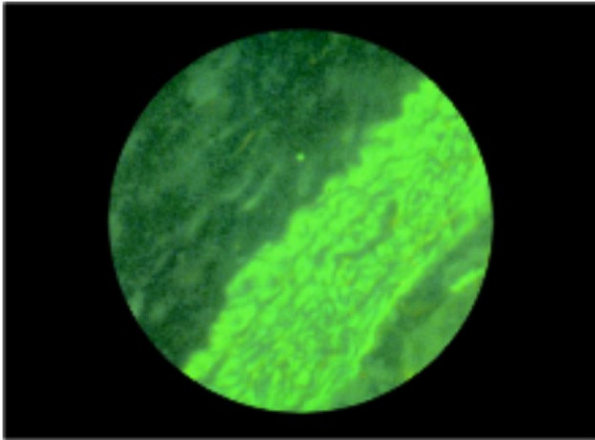


Figura N°:2 - ASMA (+) 40X - Anticuerpos antimúsculo liso. Sustrato antigénico utilizado: estómago de rata. Se observa fluorescencia en todas las estructuras que contienen músculo liso.

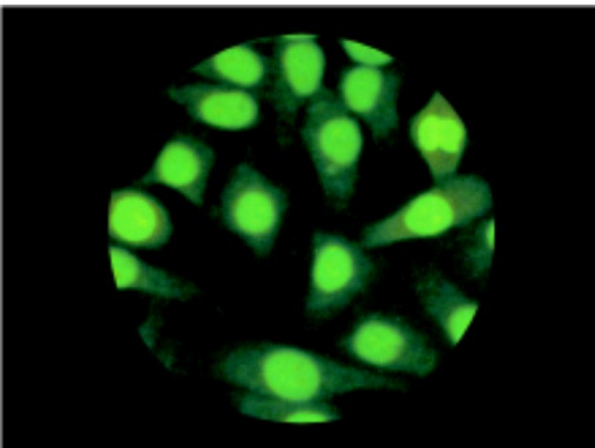


Figura N°:3 - ANA (+) 40X - Patente homogénea - Anticuerpos antinucleares. Sustrato antigénico utilizado: células Hep2. Se observa fluorescencia en el núcleo de las células.

La positividad de los marcadores de autoinmunidad, sobre todo, ASMA a títulos de 1/160, teniendo en cuenta que en niños se consideran altamente significativos a títulos de 1/40, pudiendo ser el único marcador presente, FAN: Positivo con patente homogénea, LKM: Negativo, más los antecedentes que descartan origen viral nos permite confirmar el diagnóstico de HAI tipo I.

31/10/03: La madre de la niña resuelve realizar una interconsulta en un Centro Asistencial de mayor complejidad. Allí se realizan los mismos estudios rutinarios de laboratorio, Ecodoppler Color Hepático y autoanticuerpos. Los resultados no difieren significativamente de los observados aquí. Los más relevantes, FAN: Positivo 1/1.280, IFI, patente homogénea, sustrato: línea celular Hep2, ASMA: Positivo: título 1/320, observación: Ac. Anti Actina: Positivo (IFI), Anti DNA: Negativo, IFI, sustrato utilizado: Crithidia luciliae. LKM-LIVER&KIDNEY MICROSOMAL: Negativo, IFI,

sustrato: hígado y riñón de rata. Se descarta, también, déficit de alfa 1 antitripsina, cuyos valores fueron: 153 mg/dL. (turbidimetría) v.r.: 83-199 mg/dL.

3/11/03: Se le realiza un ECODOPPLER COLOR HEPÁTICO cuyo informe indica: Se observa hígado de forma regular, tamaño ligeramente aumentado, estructura de aspecto homogéneo. Vesícula no litiásica, de pared fina. Vías biliares no dilatadas. Páncreas y bazo de aspecto normal. Vena porta y arteria hepática permeables, con flujo de dirección hepatópeta. Arteria esplénica permeable. No se observa la presencia de dilataciones aneurismáticas. Venas suprahepáticas permeables, con flujo hepatófugo. Vena cava inferior permeable.

11/11/2003: Se le indica BIOPSIA HEPÁTICA para lo que, previamente, se efectúa un examen cardiovascular y ECG que se encuentran dentro de los límites normales. La Anatomía Patológica por punción del hígado muestra: espacios porta con infiltrados de linfocitos y algunos plasmocitos, de intensidad moderada. Se encuentra moderada hepatitis de interfase focal en algunos espacios y septos. En los lobulillos, focos hepáticos pequeños. No se halla necrosis confluyente ni otras lesiones. DIAGNÓSTICO ANÁTOMO-PATOLOGICO: Hepatitis Crónica con actividad leve y estadio moderadamente avanzado. HAI: 2+0+1+2/3:5 a 6. ESTADIO 4. (Figura N°:4)

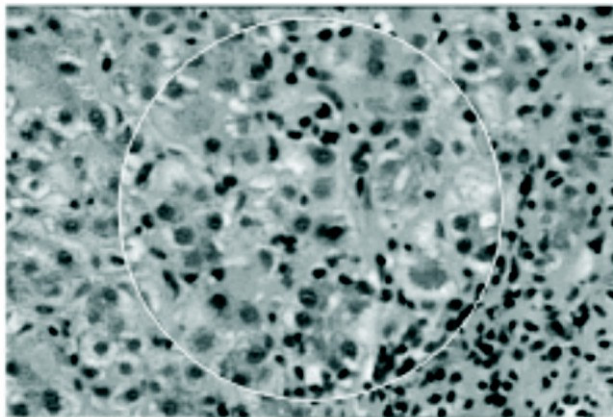


Figura N°:4 Se observa infiltrado del hígado constituido por linfocitos y células plasmáticas (400x).

#### Conclusión:

El caso se corresponde con una niña cuyo cuadro clínico se inició con manifestaciones clínicas leves y bioquímicas de insuficiencia hepática que en sus comienzos se consideró secundaria a una hepatitis viral aguda, que no se corroboró serológicamente. La mayor incidencia en el sexo femenino, exclusión de otras posibles causas de lesión hepática: como infecciones virales, hepatotoxicidad por drogas, enfermedades metabólicas genéticas, déficit de alfa 1-antitripsina, asociado a una hipergammaglobulinemia policlonal, con presencia de marcadores de autoinmunidad positivos y la biopsia hepática, permiten arribar al diagnóstico etiológico de Hepatitis Autoinmune (HAI). La clasificación en HAI Tipo I se logra por el patrón de anticuerpos presentes, ANA y Antimúsculo liso (ASMA) positivos y LKM: Negativo, además de la buena respuesta al tratamiento.

Se han reconocido tres tipos de HAI: I, II y III.

La HAI Tipo I, como el caso presentado, están presentes los anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (ASMA) y antiactina, es la más frecuente, representa el 80% de todos los tipos de HAI y predomina en mujeres (71%).

La HAI tipo II se caracteriza por la presencia de anticuerpos microsomal, renal y hepático, siendo el LKM1 el más frecuente, y se investigan por la técnica de IFI en improntas de rata y la sub-clasificación se realiza por ELISA o Western Blot utilizando antígenos recombinantes, otros menos frecuentes: el LKM2 y LKM3 y que en algunos casos se asocian con anticuerpos del virus de la Hepatitis C.

La HAI Tipo III se define por la presencia de autoanticuerpos Anti-SLA/LP (soluble hepático y antígeno pancreático), se correlacionan con la actividad inflamatoria de la HAI y con la respuesta al tratamiento. Pueden acompañarse de AMA (antimitocondriales), útiles en los síndromes de superposición con cirrosis biliar primaria (PBC) y Anti-LC1 (anticuerpos anti citosol tipo 1), donde sus niveles se correlacionan con la actividad de la enfermedad. También pueden encontrarse anticuerpos contra Asialoglicoproteína que es un componente de receptor de membrana de los hepatocitos.

#### Discusión:

La variedad de signos clínicos es una de las características más frecuentes y llamativas de esta enfermedad, sus manifestaciones van desde la ausencia, prácticamente, de síntomas (como el caso aquí expuesto), hasta su presentación como una verdadera hepatitis aguda. Entre ambos extremos se describe una amplia variedad de síntomas que van desde los muy ligeros o insidiosos que se presentan de manera inespecífica, como la astenia y las artralgiás, hasta aparecer los signos que llevan finalmente a la insuficiencia hepática crónica e hipertensión portal.

Desde el punto de vista del laboratorio, la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal es un dato muy significativo que casi siempre está presente. La detección de autoanticuerpos a títulos elevados (>1:80) no-órgano y órgano específicos considerados como marcadores de la enfermedad, permiten, además de contribuir al diagnóstico, clasificar el tipo de HAI. La elevación de las cifras de enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina y bilirrubina es otro de los hallazgos útiles del laboratorio.

La biopsia hepática es imprescindible para confirmar el diagnóstico; si bien, la histología no es patognomónica de HAI, ciertos hallazgos permiten sospecharla, el daño histológico suele mostrar gran actividad necro inflamatoria periportal y lobulillar, formación de rosetas de hepatocitos e infiltración portal con abundantes células plasmáticas y linfocitos. También son frecuentes la necrosis de la placa limitante y la actividad lobulillar con formación de rosetas. En definitiva, no existe un patrón histológico específico de HAI, sino un amplio espectro de lesión hepática que va desde hepatitis crónica con leve a moderada actividad, hasta la cirrosis.

En nuestro caso se descartó la etiología viral utilizando todo el arsenal de marcadores virales, la etiología de enfermedad autoinmune está sustentada por el cuadro clínico, marcadores bioquímicos específicos, la hipergammaglobulinemia policlonal y la biopsia hepática, además de la evolución de la enfermedad en respuesta al tratamiento inmunosupresor, lo que constituye el pilar básico de la intervención terapéutica.

10/03/2005: Actualmente la paciente se encuentra en buen estado general, con enzimas hepáticas apenas aumentadas y continúa con la medicación post remisión: deltisona B 15 mgr por día. Entendiéndose por remisión la mejoría clínica, asociada a la normalización de los valores de enzimas hepáticas y gamma globulina. Durante algún período post-remisión estuvo medicada con: (corticoides) Azacortid 12 mg por día, e (inmunosupresores) Inmunoran 35 mg por día.

Si bien es frecuente mantener la remisión con dosis bajas de corticoides, para evitar los efectos secundarios que puedan aparecer, puede intentarse la monoterapia de mantenimiento con inmunosupresor, y sólo si no se logra una respuesta eficaz, incorporar los corticoides. Una alternativa la presentan los glucocorticoides de síntesis de segunda generación, como la ciclosporina y budesonida, que muestran mayor poder antiinflamatorio y menos efectos colaterales.

Finalmente, a pesar de haberse reportado remisiones duraderas, la curación es poco frecuente y la recidiva ocurre habitualmente al suspender el tratamiento. Aproximadamente el 70% de los pacientes requieren tratamiento inmunosupresor de por vida, por lo cual es necesario encontrar la dosis mínima eficaz que mantenga la remisión con mínimos efectos colaterales. El trasplante hepático puede llegar a ser un recurso terapéutico a tener en cuenta para aquellos pacientes que cumplan los criterios para el mismo.

Dr. Javier Moragrega  
Sección de Inmunoserología  
Laboratorio de Análisis Clínicos

General Roca - Río Negro - Patagonia - Argentina  
E-mail: [info@moragregatoth.com.ar](mailto:info@moragregatoth.com.ar)