

CASUÍSTICA

HEPATITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD CELÍACA
UNA ASOCIACIÓN INFRECUENTE

Dres. Natalia Romero¹, Patricia Varela¹, Maximiliano Ibañez² y Federico Tonn¹

CASO

Una mujer de 66 años tenía antecedentes de abortos a repetición (9 provocados y 4 espontáneos), tuvo un tromboembolismo pulmonar en 1976 luego de un aborto séptico, recibió transfusión de sangre y tuvo hepatitis A (HAV) en la infancia.

Tenía consultas reiteradas por diarrea intermitente asociada a transgresiones alimentarias, sin esteatorrea. No tenía antecedentes de tabaquismo ni alcoholismo. Era consumidora frecuente de antiinflamatorios y guardaba régimen vegetariano desde hacía 20 años.

Fue hospitalizada por síndrome ascítico edematoso de 3 semanas de evolución, hiporexia, hipocolia y episodios aislados de vómitos alimentarios. No presentaba fiebre ni dolor abdominal.

Al examen físico encontramos palidez cutáneo-mucosa, ligera ictericia, edemas blandos y fríos en miembros inferiores. Ascitis moderada sin circulación colateral, no se palpaba hígado ni bazo. Estaba lúcida y no tenía *flapping*.

Se realizó ecografía abdominal que mostró abundante líquido ascítico en cavidad abdominal. El hígado de tamaño conservado, contorno irregular y ecoestructura difusamente heterogénea. El resto del abdomen era normal.

Se solicitó laboratorio y se realizó punción abdominal descartándose peritonitis bacteriana espontánea. Los resultados de laboratorio mostraron se muestran en la tabla 1.

Se solicitó serología viral como causa de la alteración de la función hepática, siendo negativos hepatitis B y C (HBV) (HCV), citomegalovirus (CMV) y y Epstein Barr.

Por las alteraciones de coagulación descriptas no se realizó biopsia hepática.

Se logró recabar información de la historia clínica previa de la paciente, hallándose diagnóstico anatomopatológico de 3 años previos de enfermedad celíaca.

Se solicitó perfil inmunológico que mostró: anticuerpos anti-músculo liso 1/300, anticuerpos anti-nucleares negativos, anticuerpos IgA anti-endomisio 1/200, anticuerpos IgA anti-gliadina negativos, anticuerpos anti-reticulina positivos, anticuerpos antimitocondriales negativos y anticuerpos anticardiolipina 27 UGPI (éstos últimos se consideraron no relevantes a ese título).

Tabla 1. Exámenes complementarios.

Hematocrito (%)	25
Hemoglobina (mg/dl)	7,9
Plaquetas	149000
Recuento de glóbulos blancos	6000
Glutámico oxaloacético transaminasa (UI/l)	442
Glutámico pirúvico transaminasa (UI/l)	199
Fosfatasa alcalina (UI/l)	857 Amil.18
Bilirrubina total (mg/dl)	2,04
Bilirrubina directa (mg/dl)	1,04
Creatinina (mg/dl)	1,06
Glucemia (mg/dl)	76
Na ⁺ (mEq/l)	138
K ⁺ (mEq/l)	3,3
Coagulograma	
Tiempo de protombina 20%	35''
TTPK	normal
Proteinograma por electroforesis	
Proteínas totales (g/dl)	8,15
Alfa ₁ (g/dl)	0,11
Alfa ₂ (g/dl)	0,27
Beta (g/dl)	0,55
Gammaglobulina (g/dl)	5,39
Albumina (g/dl)	1,3
Relación A/G	0,29
Líquido de punción abdominal	
Amarillo límpido	
Sobrenadante límpido (elementos/mm ³)	190
(hematíes/mm ³)	150
Linfocitos (%)	78
Segmentados (%)	20
Células mesoteliales (%)	2
Albumina (g/dl)	0,3
Glucosa (g/dl)	93
Láctico dehidrogenasa (UI/l)	132

¹ Servicio de Clínica Médica. ² Servicio de Gastroenterología. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata. Argentina.
E-mail: nsromero@yahoo.com.ar

En base a estos resultados se diagnosticó hepatitis autoinmune (tabla 2) en asociación con enfermedad celíaca.

Se inició tratamiento con metilprednisona y dieta libre de gluten con buena respuesta.

DISCUSIÓN

La hepatitis autoinmune (HA) es un trastorno necroinflamatorio hepático de etiología desconocida asociada con autoanticuerpos circulantes y altos niveles de inmunoglobulinas.

Es importante distinguirla de otras formas de enfermedad hepática ya que un alto porcentaje responden al tratamiento con antiinflamatorios e inmunosupresores. El diagnóstico precoz permite prolongar la sobrevida, mejorar la calidad de vida y diferir el trasplante hepático. El diagnóstico diferencial con otras patologías hepáticas autoinmunes, principalmente la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante (CE) se basa en la clínica, histología y hallazgos inmunológicos.

Sin embargo puede producirse una superposición entre estas entidades, así como puede resultar difícil de distinguir las hepatitis virales crónicas con presencia de hiperglobulinemia y autoanticuerpos con hallazgos histológicos similares a la HA^{1,2}.

La HA se asocia con una predisposición genética sumada a un agente desencadenante (virus, inmunosupresión), así como un probable mecanismo de déficit en la supresión de la función de linfocitos T, primario o secundario, lo que conduciría a un proceso autoinmune dirigido a antígenos hepáticos causando un proceso necroinflamatorio progresivo que finalmente conduce a fibrosis y cirrosis^{1,3}.

Existe una asociación primaria con HLA-I B8, HLA DR3, DR52a y DR4 en asiáticos. Asociación secundaria con HLA-DR4 en blancos^{1,2}.

Los anticuerpos más frecuentemente hallados son los anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-músculo liso, anticuerpos anti-LKM y anticuerpos anti-actina, siendo los anticuerpos anti-músculo liso positivos en el caso de la paciente, a título de 1/300 para un valor mínimo requerido para el diagnóstico de 1/40. Para estos tres tipos de anticuerpos no órgano específicos, no está demostrado un rol en la patogénesis, por lo que sólo servirían como marcadores de enfermedad, más específicos a título elevado^{1,4,5,6}.

El diagnóstico se basa en factores epidemiológicos, alteraciones de laboratorio, presencia de autoanticuerpos, pudiendo realizarse en ausencia de histología (tabla 1)^{3,7}.

De acuerdo a este score la paciente presentada sumaba un total de 17 puntos haciendo el diagnóstico definitivo antes del tratamiento.

La HA tipo I (clásica) es la más frecuente (80%), predomina en mujeres (70%), presenta los ac enumerados anteriormente, y se asocia a otras patologías autoinmunes (17-48%) (Ver Tabla 2) entre las que se ha descrito la enfermedad celíaca^{1,4,8,9}.

El 97% presentan hipergammaglobulinemia, especialmente elevación de la IgG¹.

El tratamiento se basa en corticoterapia, y en algunos casos corticoides y Azatioprima. Se ha descrito una remisión inicial del 80%, con mejoría clínica y de parámetros de laboratorio^{1,6}, tal como se obtuvo inicialmente en este caso.

Tabla 2. Score diagnóstico de hepatitis autoinmune.

PARÁMETRO	Score
Sexo	
Femenino	+2
Masculino	0
Índice Fosfatasa alcalina/transaminasas	
> 3	- 2
< 3	+2
Globulinas totales, gamma-globulinas o IgG (valor sobre límite normal)	
>2	+3
1,5-2	+2
1-1,5	+1
<1	0
Autoanticuerpos (adultos) -	
Ac antinucleares – anti músculo liso- anti LKM1 (liver-kidney microsomal)	
> 1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
< 1:40	0
Marcadores virales	
IgM anti HAV, HBsAg ó IgM anti-HBc positivos	-3
anti-HCV positivo-2	
Ag HCV positivo	-3
Test positivos para otra infección viral activa	-3
Negatividad de todos los anteriores	+3
Historia de uso reciente de fármacos hepatotóxicos o transfusiones	
Sí	-2
No	+1
Consumo de alcohol	
Hombre <35 g/día, mujer <25 g/día	+2
Hombre 35-50 g/día, mujer 25-40 g/día	0
Hombre 50-80 g/día, mujer 40-60 g/día	- 1
Hombre >80 g/día, mujer >60 g/día	- 2
HLA DR3 o DR4 u otras enfermedades autoinmunes en pacientes de primer grado	+1
Diagnóstico definitivo	
puntos antes del tratamiento	15
ó puntos postratamiento	17
Diagnóstico Probable	
puntos antes del tratamiento	10-15
ó postratamiento	12-17

Tabla 3. Enfermedades inmunológicas asociadas a hepatitis autoinmune tipo I.

Tiroiditis crónica autoinmune
Hipertiroidismo (Enfermedad de Graves)
Colitis ulcerosa
Anemia hemolítica
Trombocitopenia idiopática
Diabetes mellitus
Enfermedad celíaca
Polimiositis
Miastenia gravis
Fibrosis pulmonar
Pericarditis
Glomerulonefritis
Pitiriasis liquenoide aguda
Paniculitis febril
Síndrome hipereosinofílico
Síndrome Sjögren
Enfermedad mixta del tejido conectivo

La enfermedad celíaca se asocia con múltiples procesos multisistémicos siendo la afectación hepática una de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes⁹.

Existe una asociación con HLA-DQ2/DR3^{4,6}.

Los anticuerpos IgA e IgG anti-gliadina son altamente sensibles pero poco específicos, mientras que los anticuerpos IgA anti-endomisio son altamente sensibles y específicos (90-100%)⁹. En nuestro caso presentaba positividad de estos últimos haciendo más certero el diagnóstico de enfermedad celíaca, sumado al diagnóstico definitivo por histología.

La frecuencia exacta de la asociación hepatitis autoinmune-enfermedad celíaca es desconocida. En adultos, los trabajos más recientes han concluido que la frecuencia de enfermedad celíaca en pacientes con hepatitis autoinmune oscila entre 4-5,4 %. La asociación estaría dada por mecanismos inmunogenéticos, ya que el haplotipo HLA DQ2/DR3 B8 es más frecuente en ambas enfermedades que en la población general^{4,5,8,9}.

BIBLIOGRAFIA

1. Krawitt E. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996; 334: 897-903.
2. Biecker E, Stieger M, Zimmermann A, Reichen J. Autoimmune hepatitis, cryoglobulinaemia and untreated coeliac disease: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:423-7.
3. Alvaraz F, Barg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Cancace CL, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31, 929.
4. Bridoux-Henno L, Dabadie A, Briard D. A case of celiac disease presenting with autoimmune hepatitis and erythroblastopenia. *Pediat Gastroenterol Nutrition* 2001; 33: 616-9.
5. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, Cassani F, Muratori L, Lenzi M, Bianchi FB, Czaja AJ. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43:2190-5.
6. Czaja A. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996; 125:588-98.
7. Johnson PJ, McFarlane IG, Eddleston AL. Autoimmune chronic hepatitis. En: Schiff L, Schiff ER (eds.). *Diseases of the liver*. 7th ed. JB Lippincott, Philadelphia. 1999; 840.
8. Salvatore L, Pavone P. Autoimmune hepatitis associated with celiac disease in childhood. Report of two cases. *Gastroenterol Hepatol* 2003. 18: 1323-7.
9. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L. Afectación hepática en la enfermedad celíaca. *Rev Esp Enf Digest* 1999; 91: 846-52.