

Hepatitis autoinmune en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple

O. Núñez^a, C. de Andrés^b, E. Álvarez^c, C. García-Monzón^d y G. Clemente^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ^bServicio de Neurología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ^dUnidad de Investigación en Hepatología. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid. España.

RESUMEN

La hepatitis autoinmune es una enfermedad necroinflamatoria hepática asociada a la presencia de hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos circulantes. Describimos los casos de 2 pacientes con diagnóstico previo de esclerosis múltiple que desarrollaron un proceso hepático compatible con hepatitis autoinmune. En un paciente se manifestó como fallo hepático fulminante que requirió trasplante hepático. A pesar de la negatividad de los autoanticuerpos séricos en ambos casos, la presentación clínica típica en el primero y la histología hepática con cambios patológicos característicos y una puntuación compatible con hepatitis autoinmune en ambos permitieron establecer el diagnóstico.

AUTOIMMUNE HEPATITIS IN PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic necroinflammatory liver disorder associated with hypergammaglobulinemia and circulating autoantibodies. Two patients previously diagnosed with multiple sclerosis who developed AIH are reported. One patient showed acute presentation with fulminant hepatic failure requiring liver transplantation. Serum autoantibodies were negative in both patients but a characteristic clinical course in the first patient as well as the hepatic histological features with typical pathological changes of AIH in both patients and a score compatible with AIH established the diagnosis.

Correspondencia: G. Clemente Ricote.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Servicio de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: gclemente.hgugm@salud.madrid.org

Recibido el 27-4-2004; aceptado para su publicación el 9-6-2004.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad necroinflamatoria hepática asociada a hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos séricos circulantes. La HAI generalmente responde al tratamiento con esteroides con o sin azatioprina asociada¹. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante de la sustancia blanca del sistema nervioso central (SNC) que cursa típicamente en forma de brotes y con posterioridad causa una lesión neurológica progresiva. La patogenia de ambas enfermedades no es bien conocida y hay evidencias de que se origina en un proceso con base inmunológica que ocurre en personas con una susceptibilidad genética de base². Describimos los casos de 2 pacientes diagnosticados de EM que desarrollaron una HAI.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Mujer de 25 años diagnosticada de EM 3 años antes a raíz de un cuadro de sensación de acorchamiento en las extremidades inferiores y que con posterioridad desarrolló alteraciones posturales y visuales. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se observaban bandas oligoclonales IgG y en el estudio por resonancia magnética (RM), lesiones ovals hiperintensas en T₂ en la sustancia blanca periventricular, parietooccipital, en la región subtalámica y en el pedúnculo mesencefálico derecho. Se realizaron potenciales evocados que mostraron un alargamiento de la conducción central. El cuadro respondió a un ciclo de esteroides intravenosos. Nueve meses después, la paciente presentó cuadro de toxicidad hepática por isoniazida, pautaada como profilaxis antituberculosa ante un PPD positivo. El cuadro evolucionó favorablemente tras la suspensión del fármaco, y los parámetros de la función hepática valorados en controles posteriores fueron normales hasta la aparición del proceso actual unos 2 años más tarde.

La paciente fue remitida por su neurólogo por un síndrome constitucional acompañado de ictericia y orinas colúricas. En las pruebas analíticas complementarias se obtuvieron los siguientes valores: bilirrubina total sérica, 3,94 mg/dl; GOT, 593 U/l; GPT, 1.146 U/l; fosfatasa alcalina, 151 U/l, GGT, 142 U/l, y 1,6 g (21,4%) de gammaglobulinas. No se palpaba hepatomegalia en la exploración física. La ecografía abdominal no reveló alteraciones significativas. Las serologías para virus de la hepatitis A (IgM), B (IgM anti-core) y C, citomegalovirus y virus de Eps-

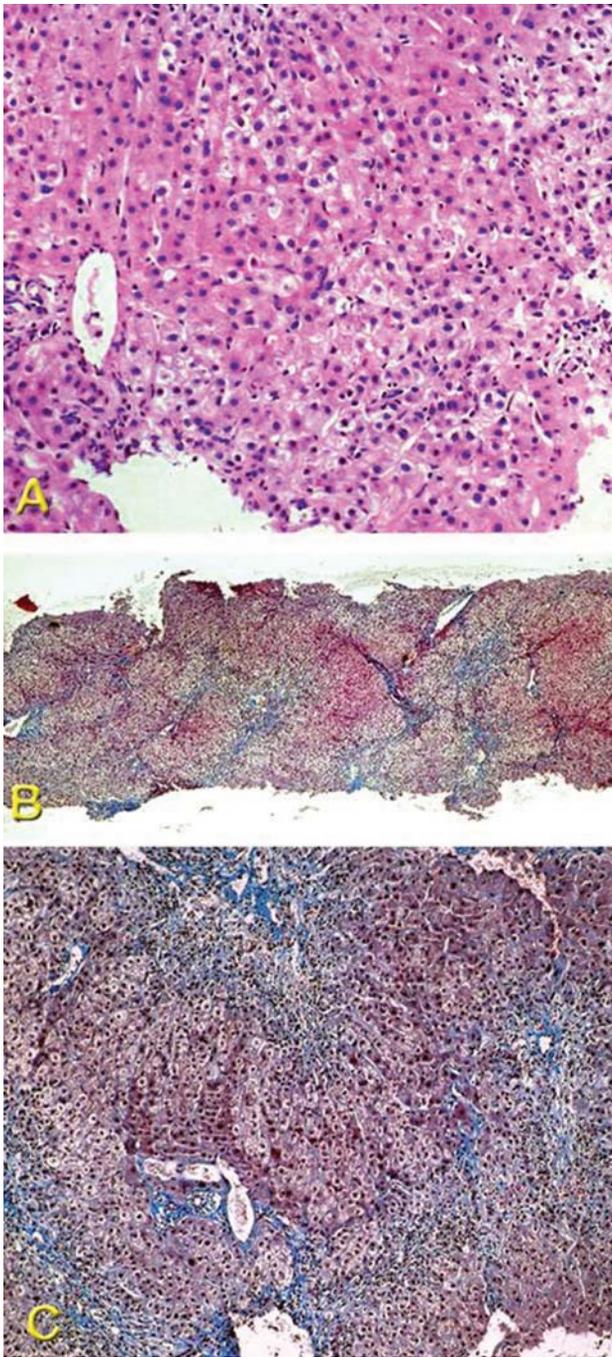


Fig. 1. A: infiltrado inflamatorio portal que se extiende más allá de la limitante con pérdida de hepatocitos y formación de puentes que conectan áreas portales con las venas centrolobulillares (H-E, $\times 200$). B: proliferación de tejido conectivo que afecta a las áreas portales y centrilobulillares y al espacio perivenular; además, se observan septos que conectan espacios portales (tricrómico de Masson, $\times 40$). C: tricrómico de Masson que muestra la reducción de la masa hepatocitaria y los septos de colágeno ($\times 100$).

tein-Barr fueron negativas. Los anticuerpos no organoespecíficos (ANA, AMA2, AML, anti-LKM 1, anti-LC-1, anti-TPO y antitiroglobulina) fueron negativos. Se comenzó tratamiento con esteroides a dosis de 60 mg/día por vía oral ante la sospecha de un proceso autoinmune. Una semana después de haber iniciado el tratamiento con esteroides se realizó una biopsia hepática, en la que se observaron áreas de necrosis con remoción de los hepatocitos y colapso del armazón reticulínico

localizadas en las áreas 3. El espacio porta aparecía ensanchado con acumulación de linfocitos, algún eosinófilo y células plasmáticas en un porcentaje inferior al 5%, con discretos fenómenos fibrosantes, sin formar puentes, que ocupaban de manera focal el campo periportal (fig. 1). Con la aplicación de los criterios internacionales para el diagnóstico del HAI³ a los datos obtenidos se alcanzó una puntuación de 14 (16 si consideramos que la EM es enfermedad autoinmune asociada) antes del tratamiento y de 16 o 18 después del tratamiento esteroideo. Tras la terapia inicial con esteroides y la de mantenimiento con azatioprina y corticoides, la paciente presentó una buena respuesta clínica y analítica. Con posterioridad ha presentado otro brote de afección neurológica de la EM.

Caso 2

Mujer de 28 años que fue ingresada por un cuadro de insuficiencia hepática aguda grave. Presentaba el antecedente de EM diagnosticada a la edad de 23 años con 3 brotes agudos que respondieron al tratamiento con corticoides. En la exploración neurológica se apreciaba una agudeza visual en el ojo derecho de 0,3, así como una hipoalgesia leve y lentitud motora de los miembros izquierdos con respuesta cutáneo-plantar extensora izquierda; en la RM se observaba una dilatación del sistema ventricular y múltiples lesiones periventriculares en la sustancia blanca.

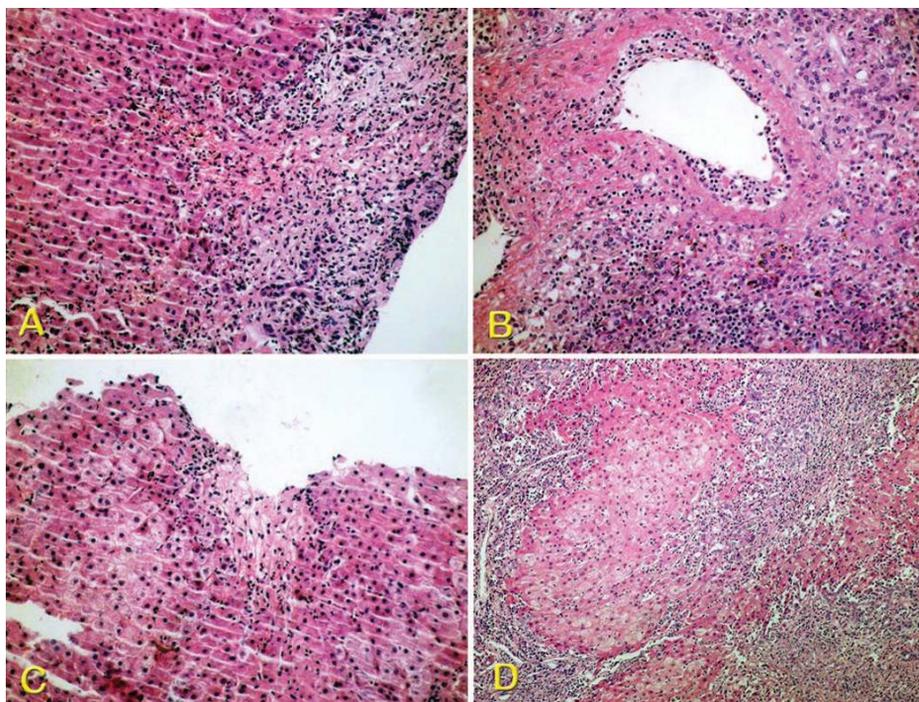
En el momento del ingreso se obtuvieron los siguientes parámetros analíticos: bilirrubina total sérica, 7,5 mg/dl; GOT, 875 U/l; GPT, 748 U/l; fosfatasa alcalina, 231 U/l; GGT, 104 U/l, y actividad de protrombina del 32%. Durante el ingreso, la paciente evolucionó desfavorablemente, con un incremento de la bilirrubina sérica hasta 10 mg/dl y un descenso de la actividad de protrombina al 13%, y desarrolló ascitis y encefalopatía hepática que no respondieron al tratamiento habitual. Se indicó trasplante hepático, el cual se realizó a los 48 días del comienzo del cuadro clínico. Durante ese tiempo se efectuaron 2 biopsias hepáticas transyugulares; en la primera, realizada en el momento del ingreso, se detectó una necrosis centrolobulillar con los espacios porta ensanchados y una necrosis periportal con infiltrado inflamatorio mononuclear. Estos datos persistían en la segunda biopsia hepática realizada 20 días después; en el estudio hemodinámico hepático se observaba un aumento del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) de 9 a 17 mmHg. El estudio viral (virus de la hepatitis A, B y C, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple, parvovirus) fue negativo. Presentaba hipergammaglobulinemia (25,3% de gammaglobulina), con IgM e IgA aumentadas e IgG en el rango de la normalidad. Se descartó una enfermedad vascular; los valores de ceruloplasmina, cobre sérico y cupruria fueron normales. Inicialmente se estableció el diagnóstico de hepatitis aguda grave criptogénica, por lo que no se pautó ningún tratamiento específico. En la pieza de hepatectomía se observó una necrosis hepática submasiva con fenómenos regenerativos y una marcada actividad inflamatoria con lesión de los vasos aferentes y con un denso infiltrado predominantemente linfocitario, así como células plasmáticas y una actividad inflamatoria de interfaz extensa, hacia los nódulos regenerativos (fig. 2).

La evolución inicial posterior al trasplante hepático fue favorable, con el desarrollo de un episodio de rechazo agudo sensible a corticoides y una infección por citomegalovirus. A los 4 meses del trasplante, la paciente presentó una disfunción colestásica del injerto; en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se detectó una estenosis biliar y en una biopsia hepática se obtuvieron datos compatibles con un rechazo agudo moderado; además, se observaba fibrosis portal y proyección del infiltrado al área periportal, con una inflamación intralobular moderada. Se estableció una nueva pauta de corticoides y en biopsias posteriores se obtuvieron datos que sugerían un rechazo ductopéptico, por lo que se introdujo tacrolimus (Prograf[®]). Durante este período se detectaron anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a título de 1/80. Dos meses después la paciente recibió un segundo trasplante hepático, pero presentó una disfunción grave del injerto y una hemorragia intraparenquimatosa cerebral que provocaron su fallecimiento.

DISCUSIÓN

La EM es una enfermedad caracterizada por un proceso desmielinizante e inflamatorio crónico del SNC, cuyo diagnóstico se basa en la presencia de alteraciones clínicas, determinaciones de laboratorio (bandas oligoclonales IgG en el LCR) y de lesiones en la RM hiperintensas en T2^{2,4}. Para su diagnóstico se pueden utilizar los criterios de Poser et al⁵, que cumplían ambas pacientes, y cuando se observa una discapacidad residual, ésta se puede gra-

Fig. 2. A: espacio portal con infiltrado inflamatorio mononuclear y áreas de pérdida hepatocitaria localizadas en la interfaz (H-E, $\times 200$). B: muestra procedente del análisis histológico de la hepatectomía en la que se observa una inflamación parietal en la vena central y pérdida de hepatocitos en el lobulillo circundante (H-E, $\times 200$). C: pérdida de hepatocitos centrolobulillares con colapso de la trama reticulocítica (H-E, $\times 200$). D: muestra procedente del análisis histológico de la hepatectomía en la que se observan áreas de mejor preservación del parénquima hepático con necrosis en puentes (H-E, $\times 100$).



duar mediante la escala de Kurtzke⁶. La patogenia de la EM no se conoce en su totalidad, pero hay evidencias que sugieren un origen inflamatorio autoinmune^{2,4}. En su patogenia ejercen un papel crucial una predisposición genética de base y distintos mecanismos inmunológicos en conjunción con factores ambientales^{2,4,7}. En modelos experimentales se ha sugerido que un agente infeccioso, como el virus del herpes 6 o *Chlamydia pneumoniae*, puede favorecer la aparición de linfocitos T CD4 específicos de la mielina, lo que daría lugar al origen de la enfermedad^{2,8}.

La EM se presenta de forma predominante en mujeres de mediana edad y cursa en forma de brotes en un 80% de los pacientes, que se pueden recuperar de forma completa o presentar un déficit residual tras el episodio agudo o una discapacidad progresiva secundaria^{2,4}. Su asociación con otras enfermedades autoinmunes es controvertida. Diversas enfermedades inflamatorias o autoinmunes pueden afectar al SNC y cursar de manera similar⁹. En pacientes con EM se han descrito casos de síndrome de Sjögren y cirrosis biliar primaria^{10,11}. Además, durante el tratamiento de la EM con interferón beta se han comunicado casos con una determinación de autoanticuerpos tipo antimúsculo liso y ANA, así como con el diagnóstico de miastenia grave, alteraciones tiroideas, fenómeno de Raynaud y al menos 4 casos de HAI¹²⁻¹⁷. En los 2 casos que presentamos se observan alteraciones clínicas, analíticas e histológicas compatibles con una HAI sin que con anterioridad las pacientes hubieran recibido tratamiento con interferón beta, lo que constituye un aspecto de especial importancia en ambos casos.

La HAI es una lesión hepática crónica con afección histológica periportal asociada a hipergammaglobulinemia y

autoanticuerpos séricos circulantes que responde al tratamiento inmunodepresor en la mayoría de los casos¹. Como en la EM, la etiología no es conocida, pudiendo ser ambas la expresión de un síndrome heterogéneo o de una única enfermedad con diferentes presentaciones clínicas y tasas de progresión^{1,2,4}. En la HAI se ha observado un comienzo agudo en al menos el 25% de los pacientes y puede presentarse como un fallo hepático fulminante o subfulminante¹⁸⁻²⁰. El 17% de los pacientes desarrollarán una cirrosis hepática en los primeros 5 años tras el diagnóstico y el 10-50% presenta alguna enfermedad autoinmune asociada, sobre todo tiroidea^{1,21,22}.

El diagnóstico de la HAI está basado en la presencia de una hepatitis de interfaz, hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos séricos circulantes en un paciente con alteración en los parámetros analíticos hepáticos. La respuesta al tratamiento con esteroides apoya a su vez el diagnóstico. La exclusión de otras causas de enfermedad hepática es prioritaria para el diagnóstico¹. Se dispone de unos criterios internacionales, revisados recientemente, que establecen una valoración semicuantitativa que permite realizar una buena discriminación entre la HAI y otras causas de hepatitis crónica³. Nuestros pacientes presentaban características histológicas que sugerían el origen autoinmune de la lesión hepática y una puntuación de 16 y 18, antes y después del tratamiento con esteroides, en el primer caso, y de 15 puntos en el segundo, por lo que se estableció un diagnóstico definitivo y probable, respectivamente, aunque los autoanticuerpos clásicos no organoespecíficos fueron negativos en el momento del diagnóstico. La evaluación en ese momento de nuevos autoanticuerpos, como el SLA/LP (anticuerpos contra antígeno soluble hepático/hígado páncreas) o el anti-LC-1

(anticuerpos anticitoplasma tipo 1), en el segundo caso, podría haber sido de ayuda¹. En la histología de ambos casos se observó daño hepatocitario en el área central del lobulillo; ésta es una característica descrita en la hepatitis autoinmune aguda y *de novo* postrasplante hepático que puede expresar un patrón de lesión histológica precoz^{23,24}. En conclusión, el hallazgo de estos 2 casos debe hacer considerar el diagnóstico de HAI en pacientes con EM que presentan alteración en los parámetros analíticos hepáticos. La histología hepática es necesaria para establecer el diagnóstico si hay una sospecha razonable, a pesar de que los autoanticuerpos séricos circulantes sean negativos.

BIBLIOGRAFÍA

- Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;120:1502-17.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938-52.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, 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.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;359:1221-31.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
- Sotgiu S, Pugliatti M, Sanna A, Sotgiu A, Castiglia P, Solinas G, et al. Multiple sclerosis complexity in selected populations: the challenge of Sardinia, insular Italy. *Eur J Neurol* 2002;9:329-41.
- Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev* 2002;39:187-99.
- Giovannoni G, Thorpe J. Is it multiple sclerosis or not? *Neurology* 2001;57:1357-8.
- De Seze J, Devos D, Castelnovo G, Labauge P, Dubucquoi S, Stojkovic T, et al. The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2001;57:1359-63.
- Pontecorvo MJ, Levinson JD, Roth JA. A patient with primary biliary cirrhosis and multiple sclerosis. *Am J Gastroenterol* 1992;92:433-6.
- Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis. Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999;53:1622-7.
- Durelli L, Bongioanni MR, Ferrero B, Oggero A, Marzano A, Rizzetto M. Interferon treatment for multiple sclerosis: autoimmune complications may be lethal. *Neurology* 1998;50:570-1.
- Speciale L, Saresella M, Caputo D, Ruzzante S, Mancuso R, Calvo MG, et al. Serum auto antibodies presence in multiple sclerosis patients treated with beta-interferon 1a and 1b. *J Neurovirol* 2000;6(Suppl 2):S57-61.
- Yoshida EM, Rasmussen SL, Steinbrecher UP, Scudamore CH, Oger JJ. Fulminant liver failure during interferon beta treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56:1416.
- Durelli L, Ferrero B, Oggero A, Verdun E, Ghezzi A, Montanari E, et al. Liver and thyroid function and autoimmunity during interferon-β1b treatment for MS. *Neurology* 2001;57:1363-70.
- Duchini A. Autoimmune hepatitis and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:767-8.
- Núñez-Martínez O, De la Cruz G, Salcedo M, Molina J, De Diego A, Ripoll C, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis: fulminant versus chronic hepatitis presentation. *Transplant Proc* 2003;35:1857-8.
- Nikias GA, Batts KP, Czaja AJ. The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with acute presentation. *J Hepatol* 1994;21:866-71.
- Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, Emre S, Guy SR, Schwartz ME, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000;32:693-700.
- Bruguera M, Caballería L, Pares A, Rodes J. Hepatitis autoinmune. Características clínicas y respuesta al tratamiento en una serie de 49 pacientes españoles. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21:375-81.
- Piñol V, Cubiella J, Navasa M, Fernández J, Halperin I, Bruguera M, et al. Hepatitis autoinmune asociada a tiroiditis e hipofisitis. Presentación de un caso. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:123-5.
- Singh R, Nair S, Farr G, Mason A, Perrillo R. Acute autoimmune hepatitis presenting with centrilobular liver disease: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2670-3.
- Salcedo M, Vaquero J, Banares R, Rodríguez-Mahou M, Álvarez E, Vicario JL, et al. Response to steroids in *de novo* autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:349-56.