

## Enfermedades autoinmunes sistémicas y compromiso hepático

Rodrigo Zapata L.<sup>(1)</sup>

AUTOINMUNE SYSTEMIC DISEASES AND LIVER DAMAGE

### Introducción

Dentro de las diferentes funciones hepáticas destaca la homeostasis inmunológica. El hígado es un órgano que favorece la inducción de la tolerancia periférica. Los hepatocitos están comprometidos con la función de limpieza de antígenos externos y toxinas absorbidas desde el tracto gastrointestinal. Estos antígenos no son ignorados por el sistema inmune, sino que se inducen tolerancia periférica hacia dicho antígeno. La inoculación experimental de un antígeno en el sistema venoso portal o del drenaje de un órgano trasplantado alogénico lleva a un fenómeno de tolerancia antígeno-específico que evita la respuesta de hipersensibilidad de tipo retardada al reexponer a dicho antígeno o frente al rechazo del alotrasplante. Esto revela que existe un fenómeno de regulación activa de la respuesta del sistema inmune localmente en el hígado, que finalmente favorece la tolerancia periférica. Las bacteremias por traslocación bacteriana intestinal conllevan a la inducción de una efectiva respuesta inmune que limpia la infección del hígado e impide una infección crónica. Además, las endotoxinas bacterianas absorbidas en el tracto intestinal pueden determinar la activación de las células de Kupffer y células estrelladas del hígado y la consiguiente activación de la cascada proinflamatoria en forma local que puede determinar inflamación y daño hepatocelular. Todos estos complejos mecanismos participan en la génesis de un potencial daño hepatocelular.

En pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) es frecuente apreciar una disregulación de estos mecanismos de defensa, lo cual sumado al uso de medicamentos hepatotóxicos e inmunosupresores determina una respuesta anormal del hígado frente a las noxas previamente expuestas y el consiguiente daño hepatocelular.

Los pacientes con EAS como el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoídea, síndrome de Sjögren y esclerodermia pueden presentar evidencias de enfermedad hepática asociada. El compromiso hepático es variable y puede ser asintomático y manifestarse sólo como una leve alteración de las transaminasas o puede debutar como una cirrosis con insuficiencia hepática grave. Estos pacientes habitualmente están en tratamiento con numerosos medicamentos (corticoides, anti-inflamatorios, antibióticos, antimaláricos, metotrexate, etc) que con cierta frecuencia pueden a su vez ser causa de compromiso hepático (Tabla 1).

Muchas enfermedades sistémicas pueden afectar al hígado, pero el significado clínico y especificidad del compromiso hepático como hemos indicado es muy variable. Como concepto general, antes de atribuir alguna alteración de pruebas hepáticas a una EAS asociada, debe excluirse otras patologías, ej. Hepatitis por virus B y C, uso de medicamentos hepatotóxicos, esteatohepatitis, etc.

Los pacientes con una hepatitis autoinmune también tienen un mayor riesgo relativo de desarrollar una EAS, y por otra parte aquellos

<sup>(1)</sup> Sección Gastroenterología y Hepatología, Hospital Salvador. Universidad de Chile. Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo.

**Tabla 1. Hepatotoxicidad de medicamentos usados en EAS**

Medicamento	Frecuencia (%)	Biopsia
Aspirina	Dosis dependiente	Necroinflamatoria
AINE	< 1%	Colestasis o hepatitis
Fenilbutazona	< 5%	Necroinflamatoria, colestasis, granulomas
Sales de Oro	1%	Colestasis
Alopurinol	< 0,1%	Granulomas
Metotrexato	variable	Fibrosis

con una EAS tienen un mayor riesgo relativo de desarrollar una hepatitis autoinmune. De esta forma los pacientes con estas patologías debiesen controlarse y monitorizarse por la posibilidad de desarrollar una nueva enfermedad autoinmune durante su evolución.

Cabe agregar que en los últimos años se han encontrado otros auto-anticuerpos de importancia que son altamente específicos de EAS e incluso se relacionan con su pronóstico futuro. Así ocurre con los anticuerpos anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide), específicos de artritis reumatoidea, cuya investigación podría explicar algunos eventos patogénicos (ej. citrulinación de proteínas: conversión enzimática de arginina a citrulina) que ya se ha observado "*in situ*" en "tejidos inflamados" (severa citrulinación de fibrina y otras proteínas en depósitos de fibrina en tejido articular afectado de pacientes con artritis reumatoidea). Experiencias muy recientes han demostrado la presencia de anti-CCP también en pacientes con enfermedades hepáticas como en la hepatitis autoinmune (9-11% positividad Anti-CCP) y en cirrosis biliar primaria (4% positividad Anti-CCP). Esto podría ser parte de la producción característica de auto-anticuerpos por estas patologías hepáticas o con menor probabilidad ser predictivas del desarrollo futuro de una artritis reumatoidea y ser uno de los puntos comunes que explican un compromiso hepático en algunas EAS.

### **Lupus eritematoso sistémico (LES)**

El LES es una enfermedad inflamatoria autoinmune multisistémica asociada al desarrollo de auto-anticuerpos, que afecta prefe-

rentemente la piel, riñones, sistema cardiovascular y sistema nervioso central. Los pacientes requieren cumplir con criterios clínicos y de laboratorio estrictos para distinguir esta patología de otras patologías del tejido conectivo. Se estima que 1/1.000 de las personas puede llegar a desarrollar LES, y en esta población es frecuente el síndrome antifosfolípido.

El compromiso hepático en el LES se considera en general infrecuente y poco importante, determinando daño significativo funcional hepático con ictericia en menos del 4% del total de pacientes con LES. Sin embargo, en las últimas décadas se han documentado varios casos de pacientes con patología hepática significativa asociada, y ya no se cree que es tan "infrecuente".

Runyon y col, evaluaron a 238 pacientes que cumplían con los criterios clásicos de LES y observaron que el 21% de ellos (50/238 casos) presentaban una alteración de las pruebas hepáticas, en algún momento de la evolución del LES no explicable por otras causas que no fuese el LES o su terapia. Muchos pacientes habían recibido prednisona para el tratamiento del LES, que podía alterar las pruebas hepáticas. La alteración de transaminasas en general era discreta y generalmente menos de 4 veces el límite máximo de la transaminasa. De los 50 pacientes con pruebas hepáticas alteradas: en 20% la elevación de las transaminasas coincidió con una reactivación del LES; en 25% de los casos los pacientes presentaron ictericia; e incluso se registró mortalidad por disfunción hepática grave en 3 casos (3/238: 1,2%); 33/50 pacientes (66% casos) tuvieron biopsia hepática que demostró un sinnúmero de alteraciones incluyendo: inflamación portal inespecífica, hepatitis crónica y gra-

dos variables de cirrosis. El hallazgo histológico más frecuente fue la esteatosis hepática en más del 30% de los casos con afección hepática.

Matsumoto y cols, evaluaron mediante estudios clínicos, de laboratorio y anatomía patológica a 52 pacientes fallecidos con LES. Ningún paciente falleció debido a una complicación hepática. Un 30% de estos pacientes presentaba alteración de al menos dos tests de función hepática. Los hallazgos histopatológicos más frecuentes incluyeron: congestión hepática (40 casos, aunque podía tratarse de un fenómeno terminal); hígado graso (38/52: 73%); arteritis (11/52: 21%); signos de colestasis (9/52: 17,3%); peliosis hepática (6/52: 12%); hepatitis crónica (6/52: 12%); hepatitis reactiva inespecífica (5/52: 9,6%); colangiolitias (4/52: 7,7%) hiperplasia nodular regenerativa hepática (3/52: 5,7%: una lesión con nodularidad difusa en ausencia de fibrosis); hemangioma (3/52: 5,7%) e infarto hepático en un caso (1/52: 1,9%). La presencia de congestión hepática y colestasia podrían tratarse de fenómenos terminales, pero el hígado graso que constituye un hallazgo frecuente en pacientes con LES se consideraría una condición más específica en LES. Debe recordarse que algunos hallazgos de daño hepático pueden relacionarse al uso de medicamentos, muchos autores mencionan que la exposición a dosis elevadas de corticoides es un factor predisponente a cambios grasos del parénquima hepático.

Otra entidad que se ha descrito en pacientes con LES es la hepatitis colestásica con verdaderos "cilindros canaliculares de bilis".

Otros estudios de pruebas hepáticas en pacientes con LES (Gibson T y col y Miller M y col) demuestran frecuentemente alteración de las pruebas hepáticas (hasta en el 55% de los casos) y en más de la mitad de los casos sin una causa para estos cambios que no fuese la enfermedad reumatológica.

En 1959, se acuñó el término "hepatitis lupoyde" para pacientes que presentaban una histología semejante a la de pacientes con LES y compromiso hepático. Todos estos pacientes presentaban una hepatitis crónica activa con necrosis en sacabocado y un importante infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. A pesar

que la hepatitis autoinmune (término actual de la "hepatitis lupoyde") y la hepatitis asociada a LES han sido definidas como entidades diferentes, ambas comparten mecanismos autoinmunes con la presencia de hipergamaglobulinemia, autoanticuerpos como anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti-músculo liso, (ASMA) por lo que es difícil en ocasiones su diferenciación.

La causa más frecuente de ictericia en pacientes con LES es la anemia hemolítica, seguido de hepatitis virales y drogas hepatotóxicas (azatioprina, metotrexate, corticoides, AINE, ciclofosfamida, etc). Otras causas de ictericia que deben investigarse incluyen: autoinmunidad, Síndrome de Budd-Chiari, infartos hepáticos o enfermedad venooclusiva. Otras causas de ictericia más infrecuentes en LES son la hipertensión portal idiopática, hepatitis granulomatosa, hiperplasia nodular, y cirrosis biliar primaria.

### **Síndrome antifosfolípido (SAP)**

El "Síndrome de Hughes" (SAP) fue descrito por primera vez en 1983 y se caracteriza por la presencia de fenómenos trombóticos venosos y arteriales recurrentes, abortos espontáneos y trombocitopenia. Uno de cada cinco pacientes con trombosis venosa profunda sería ocasionado por el SAP y se piensa que la prevalencia de esta patología en la población general podría ser tan alta como 1/500-1.000 personas. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipinas o anticoagulante lúpico). Las trombosis pueden afectar venas profundas de extremidades inferiores y también órganos internos como el hígado, riñones, cerebro y suprarrenales. El SAP puede ser "primario" o "secundario" a otra patología como el LES.

La manifestación más frecuente del SAP en el hígado es el Síndrome de Budd-Chiari. Pelletier y col, demostraron 4 casos de SAP en un grupo de 22 pacientes con Síndrome de Budd-Chiari. Todos los pacientes eran mujeres, 2 eran SAP primario y 2 fallecieron. Otras manifestaciones hepáticas del SAP incluyen: infarto hepático durante el embarazo, hepatitis autoinmune, hiperplasia nodular regenerativa,

enfermedad venooclusiva, trombosis de la vena porta.

### **Artritis reumatoidea (AR)**

La AR es una artritis inflamatoria y destructiva caracterizada por una infiltración linfocítica de las articulaciones sinoviales con formación granulomatosa de nódulos extra-articulares subcutáneos que afectan predominantemente las superficies extensoras del antebrazo y codo o tendón de aquiles. Afecta a aproximadamente al 1% de la población adulta siendo más frecuente en población de 40 a 50 años, siendo más frecuente en mujeres (3:1). Existe una cierta predisposición genética con una fuerte relación con algunos alelos HLA-DR y algunas teorías sugieren la acción de agentes infecciosos que pudiesen gatillar la enfermedad. Los parientes de primer grado de pacientes con AR tienen casi 4 veces mayor riesgo de desarrollar AR. En algunos casos se presenta una triada clínica: esplenomegalia, leucopenia y AR conformándose el Síndrome de Felty.

La elevación de fosfatasa alcalina es muy frecuente en pacientes con AR (> 50% casos), sin embargo, en muchos casos (2/3) se estima que son fosfatasas de origen óseo pues la GGT suele ser normal al igual que las transaminasas, y por estudios de isoenzimas de fosfatasas alcalinas que revelan un compromiso hepatobiliar en sólo un 30% de los casos.

En un estudio de autopsias de 188 pacientes con AR realizadas entre 1958 y 1985, antes del uso de metotrexate (Rudderhann et al, 1997), el 23% presentaba evidencias de hígado graso. Es estos pacientes con esteatosis hepática un 11% presentaba signos de fibrosis, un 2,7% de cirrosis y en 5% signos de amiloidosis.

Hay reportes aislados que han demostrado asociación con: (a) Cirrosis biliar primaria y con (b) Hiperplasia nodular regenerativa con infiltración linfocítica de sinusoides, en especial en pacientes con síndrome de Felty, donde suele apreciarse signos de hipertensión portal (ascitis y várices esófago-gástricas). La patología de la hiperplasia nodular regenerativa es

desconocida pero se le atribuye un rol al uso de medicamentos tóxicos o a la trombosis venosa portal subyacente en algunos pacientes.

Dentro de los medicamentos que se han usado en AR destacan los salicilatos (potencialmente hepatotóxico), sales de oro (que puede producir colestasia intrahepática por mecanismos de hipersensibilidad o necrosis hepatocelular grave en casos con dosis acumuladas significativas) y metotrexate (que puede asociarse a fibrosis hepática de grado variable en especial con dosis acumuladas mayores a 1,5 gramos).

### **Síndrome de Sjogren (SS)**

El SS es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica, de causa no precisada, que afecta principalmente las glándulas exocrinas de la boca y ojos determinando boca seca (xerostomía) y ojo seco (keratoconjuntivitis sicca). Esta patología puede tener manifestaciones sistémicas que incluyen: fatiga, dolores articulares y musculares, neuropatía periférica, etc. En algunos casos puede conllevar a la aparición de linfoma. Existe una forma primaria (no asociada a otra enfermedad autoinmune) y una forma secundaria (asociada a otra condición autoinmune como la AR, LES, polimiositis o escleroderma). Se estima que alrededor del 1% de la población presenta esta patología, siendo más frecuente en mujeres (9:1). Los síntomas se inician entre los 30 a 60 años.

La cirrosis biliar primaria es relativamente frecuente en los pacientes con SS primario y secundario. En un estudio con 300 pacientes con SS primario se demostró que el 7% de los pacientes presentaban evidencia de enfermedad hepática generalmente asintomática con elevación de pruebas hepáticas. El 6,6% de todos los pacientes con SS primario, presentaban a su vez anticuerpos antimitocondriales (AMA+) por inmunofluorescencia y de ellos el 60% presentaban fosfatasas alcalinas elevadas. La biopsia hepática realizada en los pacientes con AMA+, demostró características histopatológicas de colangitis crónica semejantes a los observados en la CBP en etapas iniciales (etapa I), incluso en aquellos con fosfatasas alcalinas normales. Un 27% de los

pacientes con SS primario presentaba anticuerpos contra piruvato deshidrogenasa (a-PDH) mediante Elisa. Por otra parte, el síndrome de Sicca es muy frecuente (75%) en los pacientes con cirrosis biliar primaria.

En los últimos años se ha observado una cierta relación entre SS y hepatitis por virus C. Por muchos años se ha sospechado que infecciones virales pueden potencialmente ser la causa del SS. Los estudios iniciales europeos demostraban que entre el 14-19% de los pacientes con SS presentaban anticuerpos contra virus de hepatitis C (por Elisa). Sin embargo, la mayoría de estos pacientes tenían estudio de PRC-RNA viral negativo. La infección crónica por virus de hepatitis C puede simular todas las características clínicas, histológicas e inmunológicas de un SS "primario". El virus de hepatitis C es un virus sialotrópico y de hecho hasta el 50% de los pacientes con hepatitis crónica por virus C presentan evidencias morfológicas de sialoadenitis, pero generalmente sin síntomas de sequedad bucal. Sin embargo, histológicamente la sialoadenitis de los pacientes con hepatitis C se caracteriza por un infiltrado linfocítico predominantemente pericapilar, a diferencia del infiltrado del SS que es periductal. En suma, la hepatitis por virus C es una causa infrecuente de SS primario excepto en pacientes con crioglobulinemia. Se recomienda descartar hepatitis C en todo paciente con SS que presente evidencia de compromiso hepático (tanto de laboratorio como clínico) o en pacientes con crioglobulinemia. Según algunos autores en estos casos debiese hablarse de SS secundario a hepatitis C, más que de SS "primario".

De esta forma todo paciente con un SS prominente debiese ser evaluado con fosfatasas alcalinas y en caso de estar elevadas con detección de AMA.

### **Esclerodermia o esclerosis sistémica (ES)**

La ES es una enfermedad autoinmune multisistémica de etiología no precisada, cuya incidencia es de 1/100.000 habitantes por año. Es más frecuente en mujeres (4:1). Puede ser una esclerodermia localizada o sistémica.

Reynolds y cols, describieron en 1970 a 6 pacientes con cirrosis biliar primaria clásica y grados variables de esclerodermia y CREST (Calcinosis, Raynoud, dismotilidad esofágica y esclerodactilia). Desde entonces esta asociación se denomina Síndrome de Reynolds y ha sido claramente documentada.

Más del 25% de los pacientes con ES presentan anticuerpos anti-mitocondriales positivos, y de los pacientes con ES un 25% presentan anticuerpos anti-centrómero.

En un estudio post-mortem de 57 pacientes con ES, el 8% presentaba signos histológicos de daño hepatocelular.

### **Polimiositis (PM)**

Es una enfermedad autoinmune con inflamación muscular, caracterizada por compromiso proximal, generalmente simétrico que evoluciona lentamente en un período de meses. La dermatomiositis se asocia además de compromiso cutáneo característico. Un 30% se asocian a otras EUS y hasta un 10% a neoplasias, especialmente en hombres con dermatomiositis. La elevación de LDH, CPK y SGOT se debe al compromiso muscular. Ocasionalmente se han descritos casos de hepatitis crónica activa y a síndromes colestásicos como la cirrosis biliar primaria (particularmente cuando la PM se asocia a otras EAS (ej. Sjogren).

### **Polimialgia reumática (PR)**

Es una enfermedad que se observa primordialmente en pacientes con más de 65 años de edad, la cual conlleva dolor en los musculatura de la parte superior de brazos y en muslos generalmente con VHS elevada. Algunos pacientes pueden llegar a desarrollar una arteritis de células gigantes (arteritis temporal).

Un 15% de los pacientes con PR presentan alteración de las transaminasas, con histología variable: hígado graso, necrosis focal, y en algunos casos granulomas hepáticos. Se ha demostrado asociación con hepatitis granulomatosa e infiltración linfocítica que regresan con terapia esteroideal.

### **Crioglobulinemia y vasculitis**

Los pacientes con crioglobulinemia mixta esencial pueden presentar hepatomegalia y alteración de pruebas hepáticas que pueden representar grados variables de enfermedad hepática desde alteraciones hepatocelulares inespecíficas hasta hepatitis crónica activa de grado variable y cirrosis. Algunos presentan marcadores de infección antigua por virus de hepatitis B. La crioglobulinemia a su vez puede observarse asociada a hepatopatías crónicas como hepatitis crónicas virales y en cirrosis biliar primaria siendo difícil definir cuál fue la noxa primaria.

### **Poliarteritis nodosa (PAN)**

La poliarteritis nodosa es una vasculitis sistémica caracterizada por neuropatía, hipertensión y disfunción renal. Una elevación discreta de las transaminasas ocurre en el 30% de estos pacientes. Un 30-40% de estos pacientes presentan serología positiva para virus de hepatitis B (HBsAg+). Por otra parte alrededor de un 1% de los pacientes con hepatitis B evolucionan con PAN.

Los pacientes con PAN pueden presentar daño arteriolar hepático característico con infartos hepáticos, aneurismas arteriales hepá-

ticos y en algunos casos se ha comunicado la presencia de hiperplasia nodular regenerativa con grados variables de hipertensión portal. La arteriografía hepática puede jugar un rol diagnóstico en estos casos sospechosos.

### **Bibliografía**

- 1.- Runyon B A, La Brecque D R, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus: report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med* 1980; 69: 187-194.
- 2.- Matsumoto T, Yoshimine T, Shimouchi K, et al. The liver in systemic lupus erythematosus: pathologic analysis of 52 cases and review of Japanese Autopsy Registry Data. *Hum Pathol* 1992; 23: 1151-1158.
- 3.- Gibson T, Myers A R. Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1981; 8: 752-759.
- 4.- Miller M H, Urowitz M B, Gladman D D, Blendis L M. The liver in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1984; 211: 401-409.
- 5.- West M, Jasin H E, Medhekar S. The development of connective tissue diseases in patients with autoimmune hepatitis: a case series. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 344-348.
- 6.- Ruderman E M, Crawford J M, Maier A, Liu J J, Gravallesse EM, Weinblatt ME. Histologic liver abnormalities in an autopsy series of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 210-213.