

Falla hepática fulminante como presentación de hepatitis autoinmune: reporte de caso

Guillermo Ernesto Silva-Calvario

<https://orcid.org/0000-0003-2713-6410>

95gsilva0@gmail.com

Residente de tercer año de Medicina Interna;
Centro Médico Nacional de Occidente; IMSS,
Guadalajara Jalisco, México

Eder F Ríos-Bracamontes

<https://orcid.org/0000-0002-4660-7372>

dr.rios@live.com

Maestro en Ciencias Médicas, Médico Internista.
Adscrito al Hospital General Zona No. 1,
IMSS Villa de Álvarez, Colima; México.

Adrián A de la Madrid-Cernas

alex.delamadrid@gmail.com

Maestro en Ciencias Médicas, Médico Reumatólogo.
Adscrito al Hospital General Zona No. 1,
IMSS Villa de Álvarez, Colima; México.

Guillermo Silva-Magaña

simaguleq@ucol.mx


<https://orcid.org/0000-0001-5244-3653>

Universidad de Colima/ Facultad de Enfermería
Servicios de Salud del estado de Colima
Hospital Regional Universitario.
Colima, México

Correspondencia: simaguleq@ucol.mx

Artículo recibido 28 noviembre 2022 Aceptado para publicación: 28 diciembre 2022

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Silva-Calvario, G. E., Ríos-Bracamontes, E. F., de la Madrid-Cernas, A. A., & Silva-Magaña, G. (2023). Falla hepática fulminante como presentación de hepatitis autoinmune: reporte de caso. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(6), 13824-13834. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i6.4371

RESUMEN

La hepatitis autoinmune es una hepatopatía crónica y progresiva de origen desconocido, se caracteriza por presencia de hipergamaglobulinemia, autoanticuerpos circulantes, histología característica de interfase y generalmente con respuesta al tratamiento inmunosupresor. Su mecanismo se atribuye a interacciones tanto de factores ambientales en pacientes genéticamente predispuestos y alteraciones en el sistema inmune nativo que lleva a una inflamación crónica de los hepatocitos. El cuadro clínico es inespecífico por lo que se deben excluir otras enfermedades de presentación similar a la hepatitis autoinmune y que son más frecuentes. La presentación puede ser como hepatitis fulminante, aguda o asintomática siendo esta última la presentación más frecuente. Existen criterios diagnósticos basados en sistemas de puntuación. El tratamiento se basa en uso de esteroides en monoterapia o junto a Azatioprina; la mayoría tiene una buena respuesta a este tratamiento, en ciertos casos pueden utilizarse terapias alternativas como Budesonida, Acido micofenólico o inhibidores de la calcineurina.

Palabras Clave: fallo hepático; hepatitis autoinmune; necrosis hepática masiva.

Fulminant liver failure as presentation of autoimmune hepatitis: case report

ABSTRACT

Autoimmune hepatitis is a chronic and progressive liver disease of unknown origin, characterized by the presence of hypergammaglobulinemia, circulating autoantibodies, characteristic interface histology and generally with response to immunosuppressive treatment. Its mechanism is attributed to interactions of both environmental factors in genetically predisposed patients and alterations in the native immune system that leads to chronic inflammation of hepatocytes. The clinical picture is nonspecific, so other diseases with a presentation similar to autoimmune hepatitis and which are more frequent must be excluded. The presentation can be as fulminant, acute, or asymptomatic hepatitis, the latter being the most frequent presentation. There are diagnostic criteria based on scoring systems. Treatment is based on the use of steroids in monotherapy or together with Azathioprine; most have a good response to this treatment, in certain cases alternative therapies such as budesonide, mycophenolic acid or calcineurin inhibitors can be used.

Key Words: *liver failure; hepatitis autoimmune; massive hepatic necrosis.*

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune puede presentarse de múltiples maneras, encontrando fenotipos clásicos y no clásicos, dificultando en ocasiones el diagnóstico. Esta patología se presenta más frecuente en mujeres (razón 3.6-5:1), de raza blanca y con patrón bimodal 20-40 y mayores de 60 años.

Se reconocen dos tipos de presentación: tipo 1 asociada a ANA y Anti-SM siendo la más frecuente y tipo 2 en el 20% de los casos; el 25% de los pacientes tienen asociación a enfermedad tiroidea (la asociación más frecuente), diabetes mellitus tipo 1, colitis ulcerosa y enfermedad celiaca entre otras. Las presentaciones usuales son asintomáticas o como hepatitis aguda, sin embargo, rara vez se observa como una presentación de falla hepática fulminante en menos del 6%.

Como criterios diagnósticos se toman en cuenta marcadores inmunológicos, descarte de infección viral B, C o D y causas frecuentes de hepatitis y estudio histopatológico de hígado.

El tratamiento usual ha sido a base de prednisona sin embargo el uso concomitante de Azatioprina disminuye efectos adversos de los esteroides y mejora respuesta; a pesar de tener una buena respuesta a esta doble combinación en pacientes con respuesta parcial o fracaso se pueden utilizar otros medicamentos como budesónida, micofenolato de mofetilo e inhibidores de la calcineurina.

Tiene una mortalidad a 5 y 10 años del 50 y 90% sin tratamiento.

Caso Clínico

Mujer de 47 años de edad, mexicana, comerciante, con hipertensión arterial de 10 años de evolución en tratamiento con Amlodipino, dos accidentes cerebrovasculares isquémicos hace 16 años con prevención secundaria con ácido acetil salicílico, G4A1, aborto hace 16 años, hemo trasfundida hace 16 años; acude por presentar desde 14 días previos a su ingreso malestar general, astenia y adinamia, 7 días posteriores notan aparición de ictericia y 3 días más tarde somnolencia y lenguaje incoherente por lo que acuden a valoración médica, negando consumo de alcohol, drogas, medicamentos o herbolaria; en primera exploración se confirma ictericia, alteración del ciclo sueño vigilia, lenguaje incoherente, somnolencia y coluria, se solicitan estudios de laboratorio donde se aprecia hiperrbilurribunemia mixta de predominio directo (BT 11.23 mg/dl), sin patrón

colestásico, patrón de inflamación hepatocelular, alargamiento de tiempos de coagulación (INR 1.61), con serología hepatitis A, B y C negativo, anticuerpos antinucleares (ANA) positivo 1:1280 (N <1:40), Anti musculo liso positivo 1:80 (N <:20), Anti mitocondriales negativos, se solicita estudio de imagen USG y TC abdomen reportando hepatomegalia con cambios inflamatorios del parénquima sin dilatación de vía biliar, no alteraciones en flujo o evidencia de trombosis hepática.

Ingresada a medicina interna como insuficiencia hepática aguda, ante estudios realizados previamente se inicia tratamiento con sospecha de hepatitis autoinmune con bolos de metilpredisolona 500 mg/día por 3 días y Azatioprina 50mg/día, posterior a los 3 días cambia metilprednisolona a prednisona 75 mg/día, con nula mejoría, se obtiene resultado de IgG 2970 mg/dl (N 700-1600) e hipocomplementemia C3 48 (90-180), y C4 2 (10-40); sin poder realizar biopsia hepática por alargamiento persistente de tiempos de coagulación (INR 3.3) no pudiendo realizar biopsia transyugular; se traslada a terapia intensiva para su seguimiento, por deterioro neurológico se maneja con vía aérea avanzada, se trata con medidas antiemionio y posteriormente manitol por desarrollo de edema cerebral.

Se solicitaron Anti cardiolipinas, anti-Beta 2 glicoproteinas y anticoagulante lúpico al tener evento de trombosis y abortos sospechando de “overlap” con síndrome antifosfolipidos, siendo estos negativos además de pANCA y cANCA negativos.

Durante estancia persistió con elevación de bilirrubinas, tiempos de coagulación, disminución de albumina y desequilibrio hidroelectrolítico (hipocalemia, hipomagnesemia, hipocloremia, hipocalcemia) y 10 días más tarde presenta lesión renal aguda KDIGO 2 con oliguria e hipercalemia leve, retención de líquidos, hipotensión ameritando vasopresor, plaquetopenia y leucocitosis.

13 días después fallece tras presentar falla orgánica múltiple, hepatitis fulminante secundaria a hepatitis autoinmune.

Cuatro días posteriores a fallecimiento se obtiene resultado de Anti LKM-1 negativo, obteniendo 6/9 criterios simplificados y 15 en criterios originales antes de tratamiento catalogándose como hepatitis autoinmune probable, familiares rechazaron solicitud de autopsia como método confirmatorio.

DISCUSIÓN

Epidemiología

No se cuenta con datos exactos sobre la hepatitis autoinmune tanto en México como en otros países.

Un reporte de pacientes mexicanos de 785 biopsias hepáticas determinó una prevalencia de 8.5% de hepatitis autoinmune, con una relación 5:1 mujeres a hombres (Valdivia-Correa, Chablé-Montero, M, & Méndez-Sánchez, 2016).

Su prevalencia varía entre 16 a 18 casos por 100000 en Europa. (Lowe & John, 2018)

Se presenta junto a otras enfermedades autoinmunes como colangitis Esclerosante Primaria (CEP), Cirrosis Biliar Primaria (CBP) en el 10% de los casos, sospechando alguna de esta cuando se tienen marcadores, estudios de imagen o histología sugestivos de algunas de estas, utilizando criterios de París para diagnosticar el síndrome de "Overlap", con una sensibilidad 92% y especificidad del 97%.

El 80% de los casos de hepatitis se diagnostican como tipo 1, la cual más frecuente se presenta en mujeres adultas de edad entre 40-60 años.

Fisiopatología

La etiología de la hepatitis autoinmune no es clara al igual que otras enfermedades autoinmunes; se plantea que en una persona genéticamente predispuesta al tener un desencadenante ambiental presenta una alteración de la tolerancia inmune llevando a la inflamación hepática medida por linfocitos T y a largo plazo a cicatrización con fibrosis. Dentro de los factores desencadenantes más comunes se encuentran las infecciones (virus hepatitis A, B, C, CMV, sarampión, VEB), fármacos (atorvastatina, metildopa, diclofenaco, interferón, nitrofurantoína), alcohol y toxinas (herbolaria) (Krawitt, 2006).

Al presentarse dicho factor desencadenante se propone la hipótesis de mimetismo antigénico, donde los antígenos externos de estos factores tienen secuencias de aminoácidos similares a los antígenos propios, lo que lleva a una respuesta inmune errónea.

Histopatología

La histología característica de la hepatitis autoinmune es de hepatitis de interfase, aunque esta misma se encuentra en la hepatitis viral. Las características de interfaz presentan infiltrado linfoplasmocítico inflamatorio periportal con necrosis de hepatocitos

y destrucción de placa limitante, con el curso del tiempo presenta nódulos de regeneración hasta llegar a la cirrosis (Morillas & Bargalló, 2008).

Cuadro clínico

La presentación clínica de la hepatitis autoinmune es heterogénea, el 25% de los pacientes son asintomáticos y se sospecha al presentar alteración leve de las pruebas de función hepática, síntomas generales inespecíficos como anorexia, náuseas, malestar general y dolor abdominal son referidos por los pacientes; los hallazgos más frecuentes encontrados son hepatomegalia en el 78% e ictericia en el 69% (Czaja, 2016).

La presentación como falla hepática aguda definida como encefalopatía hepática con alargamiento de tiempos de coagulación (INR >1.5) (EASL,2017) es vista en raras ocasiones tan solo del 3 al 6% de los casos con predominio en la infancia puede acompañarse además de hemorragia variceal y ascitis.

La hepatitis autoinmune se asocia a otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Graves, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca y diabetes tipo I.

Marcadores de laboratorio

El diagnóstico de hepatitis autoinmune requiere excluir otras causas de hepatitis como fármacos, esteatohepatitis grasa, alcohólica, hepatitis viral, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria, algunas otras más raras figuran como enfermedad de Wilson o Hemocromatosis.

Se apoya de estudios inmunológicos y biopsia hepática ya que hasta el momento no hay prueba patognomónica existente.

Dentro de las pruebas de función hepática se elevan las transaminasas (ALT/TGP, AST, TGO), elevación de inmunoglobulina G (IgG) hasta en el 90% de los casos², estas últimas de valor para diagnóstico e iniciar tratamiento, elevación de bilirrubinas de patrón mixto, en menor frecuencia fosfatasa alcalina (FA) ya que no se presenta como cuadro de patrón colestásico.

En los marcadores inmunológicos se encuentran los anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos del músculo liso (Anti-SM) y anticuerpos del microsoma hepático-renal tipo 1 (anti-LKM1), detectados por inmunofluorescencia, la especificidad y la sensibilidad de estos marcadores son 74%, 99% y 43%, respectivamente (Czaja, 2016).

Otros marcadores que se pueden encontrar son los anticuerpos anti-citosol hepático tipo I, anti-antígeno hepático soluble (SLA) y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares (pANCA).

Los ANA son los marcadores tradicionales de la enfermedad y están presentes en el 67% de los casos (en el 13% de forma aislada y en el 54% asociados a SMA). Los SMA están presentes en el 87% de los casos de HAI, bien de forma aislada (33%) o en asociación con los ANA (54%). Los anti-LKM1 se dan típicamente en ausencia de ANA y SMA.

Los anticuerpos antimitocondriales (AMA), se observan en síndromes de sobre posición, por lo que son raros encontrarlos.

La ausencia de autoanticuerpos no excluye el diagnóstico de hepatitis autoinmune ya que hasta el 7% de los casos se presenta con anticuerpos negativos (Czaja, 2016).

Los anticuerpos anti-SLA se presentan en el 9-31% de los pacientes y son más útiles para el pronóstico, ya que se asocian con una enfermedad más grave, fracaso del tratamiento y una mayor tasa de recaídas.

Se requiere una biopsia hepática tanto para el diagnóstico como para la estadificación de la hepatitis autoinmune, por lo cual se recomienda realizarla siempre que no existan contraindicaciones para esta.

Criterios diagnósticos

Se cuenta con dos sistemas de puntuación actualmente para el diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Los criterios diagnósticos se basan en la presencia de alteración de laboratorio compatible (elevación de aminotransferasas), hipergammaglobulinemia de predominio IgG, serología positiva de ANA, Anti-SM o Anti-LKM1 y criterios histológicos (hepatitis de interfase).

El sistema de puntuación original realizado por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG) en 1999 se basa en 4 parámetro clínicos, 2 bioquímicos, 5 inmunológicos y serológicos y 6 histológicos, agregándose 2 parámetros con respecto a la respuesta al tratamiento, en los pacientes no tratados se considera que el diagnóstico es definitivo si la puntuación es mayor de 15 puntos y probable si es de entre 12 y 17 puntos, mientras que los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor hay certeza diagnóstica si la puntuación es mayor de 17 y probable si varía entre 12 y 17 puntos (Manns, Lohse, & Vergani, 2015).

Más adelante en 2008 el mismo grupo desarrolló criterios simplificados para facilitar su aplicación en la práctica clínica, en esta solo se evalúan cuatro categorías clínicas y se pueden obtener nueve resultados posibles, sin embargo, se resalta que la utilidad de estos criterios en presentación aguda o fulminante es limitada (Czaja, 2016).

Respecto a estos sistemas la clasificación original tiene una mayor sensibilidad (100% vs 95%) (Czaja,2008), pero los simplificados tienen una especificidad superior (90% vs 73%).

Tratamiento

Debido a la historia natural se recomienda el tratamiento para modificar esta, así lograr la remisión y mantenerla, y por consecuencia disminuir la mortalidad.

Se debe realizar una biopsia hepática en todos los pacientes para hacer un diagnóstico de HAI y antes de iniciar el tratamiento. Se puede realizar una biopsia hepática transyugular si hay una coagulopatía grave.

Se recomienda iniciar tratamiento en pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

- AST y ALT elevados más de diez veces el límite superior de lo normal, o al menos cinco veces el límite superior de lo normal junto a:
- Gammaglobulina al menos dos veces el límite superior de normal o:
- Presencia de necrosis puente y necrosis multilobulillar en biopsia hepática.

La Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas recomienda terapia con prednisona o combinada con azatioprina, para disminuir efectos adversos de uso a largo plazo.

Dosis inicial en terapia combinada de 30mg al día por 1 semana seguido de 20mg por día por 1 semana, 15 mg al día durante 2 semanas más y dosis de mantenimiento de 10mg al día, junto a azatioprina 30mg al día; en aquellos pacientes que se considera cuadro grave se considera dosis de prednisona >1 mg/kg/día (EASL, 2015).

Se cataloga como remisión cuando el paciente se encuentra asintomático con normalización de marcadores inflamatorios, transaminasas, inmunoglobulina G y mejoría en biopsia hepática; la recaída se define por la elevación de AST (tres veces del límite superior normal), reaparición de alteraciones histológicas después de suspender el tratamiento.

Hasta el 10% de los pacientes a pesar de adecuado tratamiento no responde a terapéutica, comúnmente encontrado en aquellos de presentación aguda grave o hepatitis fulminante, en estos casos se puede valorar el uso de micofenolato de mofetilo

o tacrolimus, el uso de azatioprina en casos agudos puede ser limitado por el comienzo lento de acción (Wang, et al. 2016)

Pronóstico

La hepatitis autoinmune grave tiene una mortalidad superior al 90% a 10 años sin tratamiento (Soloway, y otros, 1972), mientras que con la terapia inmunosupresora se puede llegar a la remisión de la enfermedad hasta en el 75% de los casos (Czaja & Carpenter, 2004), con lo que se disminuye la mortalidad y mejora el pronóstico tanto a corto y largo plazo.

El 50% de los pacientes presentan recaída en 6 meses de suspensión de tratamiento.

Hasta el 40% de los pacientes desarrollarán cirrosis aun con terapia inmunosupresora que finalmente puede llegar a insuficiencia hepatocelular.

Consideraciones éticas: Se mantuvo siempre la confidencialidad de los datos proporcionados, así como el respeto de las decisiones de paciente y familiares.

LISTA DE REFERENCIAS

Czaja, A. (2008). Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 1540-1548.

Czaja, A. (2016). Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: Current Status and Future Directions. *Gut and Liver*,, 177-203.

Czaja, A., & Carpenter, H. (2004). Progressive fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. . *Hepatology (Baltimore, Md.)*, , 1631-1638.

EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. (2015). *Journal of Hepatology*, 63(4), 971–1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>

European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto: easloffice@easloffice.eu), Clinical practice guidelines panel, Wendon,, J., Panel members, Cordoba, J., Dhawan, A., Larsen, F. S., Manns, M., Samuel, D., Simpson, K. J., Yaron, I., EASL Governing Board representative, & Bernardi, M. (2017). EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of hepatology*, 66(5), 1047–1081. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>.

Krawitt, E. (2006). Autoimmune Hepatitis. . *N Engl J Med*, 54-66.

Lowe, D., & John, S. (2018). Autoimmune hepatitis: Appraisal of current treatment guidelines. . *World J Hepatol*, 911-923.

- Manns, M., Lohse, A., & Vergani, D. (2015). Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.*, 100-111.
- Morillas, R., & Bargalló, A. (2008). Hepatitis Autoinmune. *Semin Fund Esp Reumatol.*, 166-173.
- Soloway, R. D., Summerskill, W. H., Baggenstoss, A. H., Geall, M. G., Gitnick, G. L., Elveback, I. R., & Schoenfield, L. J. (1972). Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology*, 63(5), 820–833.
- Valdivia-Correa, B., Chablé-Montero, F., M, U., & Méndez-Sánchez, N. (2016). Epidemiología de la hepatitis autoinmune: un estudio histopatológico en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México. . *Med Sur.*, 43-48.
- Wang, Q., Yang, F., Miao, Q., Krawitt, E. L., Gershwin, M. E., & Ma, X. (2016). The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 66, 98–107.