

Hepatitis autoinmune, síndrome seco y poliartritis con respuesta satisfactoria al tratamiento combinado de corticoides y ciclosporina

M. Cantalejo Moreira, A. Gallegos Cid, J. García-Arroba Muñoz y J.M. Rodríguez Heredia

Sección de Reumatología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid. España.

La hepatitis autoinmune es una entidad poco frecuente. Puede presentarse como un proceso multisistémico, asociado a artritis, manifestaciones cutáneas e incluso glomerulonefritis, siendo en estos casos difícil de delimitar con una enfermedad del tejido conectivo. El tratamiento estándar son los corticoides aislados o bien asociados a azatioprina. En casos refractarios, esta entidad puede responder al tratamiento con fármacos inmunomoduladores.

Presentamos a un paciente con síndrome seco, poliartritis y hepatitis autoinmune que respondió satisfactoriamente al tratamiento combinado de esteroides y ciclosporina.

Palabras clave: Hepatitis autoinmune. Síndrome seco. Ciclosporina.

Autoimmune hepatitis, Sjögren's syndrome and polyarthritis with satisfactory response to combined treatment with corticosteroids and cyclosporin

Autoimmune hepatitis is an infrequent entity. It can present as a multisystemic process with arthritis, cutaneous manifestations and even glomerulonephritis, making differential diagnosis with connective tissue disease difficult. Standard treatment consists of corticosteroids alone or in combination with azathioprine. In refractory cases, autoimmune hepatitis may respond to treatment with immunomodulatory drugs.

We present a male patient with Sjögren's syndrome, polyarthritis and autoimmune hepatitis who showed a satisfactory response to combined treatment with corticosteroids and cyclosporin.

Key words: Autoimmune hepatitis. Dry eye syndrome. Cyclosporine.

Introducción

La hepatitis autoinmune es una entidad poco frecuente que aparece fundamentalmente en mujeres; está caracterizada por hallazgos histológicos característicos, hipergammaglobulinemia policlonal, elevación de las transaminasas y presencia de autoanticuerpos¹. Este proceso puede tener una expresión multisistémica e ir asociada a artritis, manifestaciones cutáneas e incluso glomerulonefritis^{2,3}, siendo difícil, en este caso, diferenciarla de un lupus eritematoso sistémico (LES).

Se considera que el tratamiento estándar de la hepatitis autoinmune son los corticoides aislados (prednisona 60-40 mg/día), o bien la combinación de corticoides (prednisona 20-30 mg/día) y azatioprina (1 mg/kg /día)^{4,5}. Otros tratamientos utiliza-

dos con menor frecuencia son: ciclosporina⁶, tacrólimus⁷, micofenolato-mofetilo⁸ y ciclofosfamida.

Presentamos a un paciente varón con síndrome seco, artritis simétrica no erosiva y datos histológicos sugerentes de hepatitis autoinmune que respondió satisfactoriamente al tratamiento combinado con prednisona y ciclosporina

Caso clínico

Varón de 62 años, fumador de 20 cigarros/día y con criterios de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Antecedentes familiares: una hija con LES con afección renal. Consultó por cuadro de seis meses de evolución que cursó con sensación progresiva de sequedad de mucosa oral y ocular e inflamación de rodillas, tobillos y metacarpofalángicas, siguiendo un patrón aditivo y simétrico. Quince días antes de la consulta el paciente presentó dolor y limitación de la movilidad en la cintura escapular, febrícula de 37,4 °C y aftas orales dolorosas. En la exploración física destacaban: hipertrofia parotídea bilateral, hepatomegalia de 1 cm por debajo del reborde costal derecho, con borde liso, no dolorosa; limitación

Correspondencia: Dr. M. Cantalejo Moreira.
Sección de Reumatología. Hospital Universitario de Getafe.
Ctra. Madrid-Toledo, km. 12,500. 28905 Getafe. Madrid.
España.

Manuscrito recibido el 27-1-2003 y aceptado el 23-5-2003.

de la movilidad de cintura escapular en todos los planos e inflamación de carpos y tobillos. Analítica: hemograma, sin alteraciones salvo la velocidad de sedimentación, que fue en 69 mm en la primera hora (1-20). Bioquímica: GOT, 117 U/l (1-32); GPT, 135 U/l (1-32); proteína C reactiva (PCR), 62,1 mg/dl (< 0,8). Glucosa, urea, ácido úrico, calcio, fósforo, GGT, fosfatasa alcalina, colesterol total y triglicéridos, dentro de la normalidad. Proteínas totales, 8,1 g/dl; albúmina 3,8 g/dl; bilirrubina total, 0,9 mg/dl; tiempo de protrombina, 90%; INR, 1,2. Estudio electroforético de proteínas: gammapatía policlonal. IgG, 2.169 (565-1.765); IgA, 466 (85-385); IgM, 285 (55-375). Complemento: C3 y C4, sin alteraciones. Análisis de orina: pH, 5,5; densidad, 1.010 (1.005-1.025); sedimento, sin alteraciones. Serologías: virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB) y C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), negativos. Inmunología: factor reumatoide negativo; anticuerpos antinucleares (ANA), 1/640 patrón moteado; anti-ADN; anti-RNP, anti-Sm, antiproteína p ribosomal negativos; anti-Ro y anti-La, positivos. Anticuerpos antimúsculo liso; antimitocondriales y anti-LKM, negativos. Anticuerpos anticardiolipina: IgG débilmente positivo e IgM, negativo.

Pruebas de imagen: la radiología de tórax mostró un patrón enfisematoso en los campos pulmonares superiores. En la radiología anteroposterior de las manos se apreció un aumento de partes blandas en los carpos y articulaciones metacarpofalángicas, sin alteraciones en interlínea articular, ni erosiones. La ecografía y la tomografía axial computarizada (TAC) abdominales no mostraron alteraciones significativas.

El test de Schimer fue mayor de 10 mm en ambos ojos; la biopsia de glándula salival estaba dentro de la normalidad. No se efectuó gammagrafía parotídea. La biopsia hepática mostró infiltración linfocitaria y de células plasmáticas en los espacios portales, moderada fibrosis colágena. No se evidenció lesión en la lámina propia limitante. El parénquima hepático presentó carácter hiperplásico; células binucleadas y núcleos agrandados; todo ello compatible con hepatitis autoinmune.

Se inició tratamiento con prednisona (1mg/kg/día) en pauta descendente, con adecuada respuesta inicial (a las 4 semanas tras el inicio del tratamiento), tanto clínica como analítica. Con dosis de prednisona de 30 mg/día, el paciente sufrió una recidiva sintomática y elevación de las aminotransferasas, motivo por el que se decidió iniciar tratamiento combinado de prednisona (20 mg/día) y azatioprina (150 mg/día). Dos semanas después del inicio del tratamiento combinado, el paciente desarrolló eritrodermia secundaria a azatioprina, motivo por el que se sustituyó ésta por ciclosporina (3 mg/kg/día). En posteriores visitas

(1, 3 y 6 meses) el paciente se mantuvo clínicamente estable, manteniendo cierta actividad inflamatoria en las articulaciones de las manos, así como síndrome seco. Se normalizaron los valores de PCR, GOT y GPT.

Discusión

Se trata de un varón de edad media que presenta síndrome seco, aftas orales, poliartritis con patrón simétrico no erosiva, factor reumatoide negativo y ANA positivo, cuyos hallazgos histológicos sugieren hepatitis autoinmune.

Diversas entidades de origen inmune y no inmune pueden producir síndrome seco, daño hepático y aparición de autoanticuerpos. Las infecciones por VHC y por VIH pueden provocar un infiltrado inflamatorio en las glándulas salivales indistinguible del que se produce en el síndrome de Sjögren primario^{9,10}. Además, la infección por estos virus puede provocar la detección de anticuerpos anticentrómero (ACA)¹¹. Sin embargo, las serologías efectuadas fueron negativas.

En una revisión de 443 casos de crioglobulinemia realizada en España por Trejo et al¹² no se encontró ningún caso de esta entidad asociada a hepatitis autoinmune. Sin embargo, recientemente, Callejas et al han publicado un caso de crioglobulinemia asociada a hepatitis autoinmune, con presencia de anticuerpos antimúsculo liso en ausencia de infección por VHC y ANA. En el paciente presentado, las serologías efectuadas y el estudio de crioaglutininas y crioglobulinas fueron negativas.

De manera excepcional, la ingesta de fármacos como el doxicam¹⁴, el diclofenaco¹⁵ y otros fármacos pueden desarrollar hepatitis autoinmune, a menudo colestásica, con presencia de autoanticuerpos (ANA, antitiroglobulina). Sin embargo, el paciente presentado no tenía antecedente de ingesta de medicamentos.

La asociación de hepatitis autoinmune y conectivopatía es poco frecuente. Está descrita principalmente en el LES y con menor frecuencia en el síndrome de Sjögren. En la búsqueda bibliográfica no hemos encontrado ningún caso de asociación con artritis reumatoide^{16,17}.

En el síndrome de Sjögren primario pueden darse distintas lesiones del parénquima hepático: algunas series han demostrado una prevalencia elevada de cirrosis biliar primaria en estos pacientes, y más raramente puede aparecer colangitis esclerosante¹⁸. La asociación de hepatitis autoinmune y síndrome de Sjögren sólo ha sido descrita en casos aislados¹⁹. En el paciente presentado no se realizó gammagrafía parotídea y la biopsia de glándula salival fue normal, por lo que el diagnóstico de síndrome de Sjögren primario, si bien no puede ser descartado, parece poco probable.

En nuestra opinión, en el caso expuesto resulta muy difícil delimitar si el proceso es debido a una hepatitis autoinmune con expresión sistémica, incluyendo la presencia de síndrome seco, descrito en el 40% de estos pacientes²⁰, o bien a un probable LES que cursa con aftas orales, ANA positivo y artritis no erosiva. Los casos de hepatitis crónica activa asociada a LES cursan con elevación moderada de las transaminasas, asociando habitualmente la presencia de anticuerpos antiproteína P ribosomal. Los datos en contra de un diagnóstico de probable LES en el paciente presentado son: normalidad en los valores de complemento y la negatividad de anticuerpos: anti-ADN, anti-Sm y antiproteína P ribosomal.

El tratamiento ideal de la hepatitis autoinmune son los corticoides (prednisona 40-60 mg/día) o bien, la combinación de corticoide (prednisona 20 mg/día) y azatioprina (1 mg/kg/día), normalizándose el valor de las transaminasas entre 6 y 12 semanas, con remisión histológica a los 6-12 meses después de la normalización analítica^{4,5}. La ciclosporina se ha ensayado con éxito en series pequeñas de pacientes. Sin embargo, se ha comprobado que en los pacientes que no presentan toxicidad a este fármaco, el descenso de la dosis provoca la elevación de las enzimas hepáticas^{21,22}. En el caso presentado, el paciente ha permanecido clínica y analíticamente estable, tras seis meses de iniciar tratamiento combinado ciclosporina-corticoide.

Bibliografía

1. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
2. Aiza I, Schiff ER. Autoimmune hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 1995;11:238-44.
3. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996;14:897-903.
4. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995;333:958-63.
5. Murray Lyon MI, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1997;1:735-7.
6. Malekzadeh R, Nasseri S, Kaviani MJ, Thaeri H, Kamalian N. Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1321-7.
7. Heneghan MA, Rizzi P, McFarlane IG, Portmann B, Harrison PM. Low dose tacrolimus as treatment of severe autoimmune hepatitis: potential role in remission induction. *Gut* 1999;44 (Suppl): A61.
8. Richartson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000;33:331-4.
9. Obermayer-Straub P, Manns MP. Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations. *J Immunol* 2001;16: 275-85.
10. Williams FM, Cohen PR, Jumshyd J, Reveille JD. Prevalence of the diffuse infiltrative lymphocites syndrome among human immunodeficiency virus type-1 positive out patients. *Arthritis Rheum* 1998;41:863-8.
11. Venables PJ, Rigby SP. Viruses in the etiopathogenesis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;24 (Suppl 50):3-5.
12. Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Yagüe J, Jiménez S, de la Red G, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunological features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001;80: 252-62.
13. Callejas JL, García-Núñez E, Fernández-Machín P, Fernández-Moyano A. Síndrome crioglobulinémico secundario a hepatitis autoinmune. *Med Clin (Barc)* 2002;119:555-6.
14. Acero D, Vidal L, Bruguera M, Sala M, Soler S, Tode MR, et al. Hepatotoxicidad por doxicán. Presentación de 11 casos. *Gastroenterol Hepatol* 1993;16:599-603.
15. Scully IJ, Clarke D, Barr RJ. Diclofenac induced hepatitis. 3 cases with features of autoimmune chronic active hepatitis. *Dis Dig Sci* 1993;38:744-51.
16. Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:345-9.
17. Kojima H, Vemura M, Sakurai S, Ann T, Ishii Y, Imazu H. Clinical features of liver disturbance in rheumatoid diseases: clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance. *J Gastroenterol* 2002;37:617-25.
18. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren syndrome. *Br J Rheumatol* 1994;33(8):745-8.
19. Lindgren S, Manthorpe R, Eriksson S. Autoimmune liver disease in patients with primary Sjögren syndrome. *J Hepatol* 1994;20:354-8.
20. Golding PL, Bown A, Mason ASM. Sicca complex in liver disease. *Br Med J* 1970;4:340-51.
21. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, Villamil FG, Fong TL. Cyclosporine therapy in a patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:241-8.
22. Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporine A in children with type-2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999;135:111-4.