

Hepatitis autoinmune y enfermedad pulmonar intersticial difusa. Una asociación poco frecuente: a propósito de un caso

Correspondencia

Dr. Juan I Enghelmayer
Domicilio postal: Uriarte 2344 1ºA, CP 1425,
Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-011) 4773-5341
E-mail: jiedsn@gmail.com

Recibido: 11.08.2014

Aceptado: 21.10.2014

Autores: Juan Ignacio Enghelmayer¹, Tulio Papucci², Cora Gabriela Legarreta¹, Julio Silio², Luciano Melatini², Silvana Acuña¹

¹Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina

²Centro de Estudios Respiratorios de Alta Complejidad, Bahía Blanca, Argentina

Resumen

Las enfermedades autoinmunes pueden comprometer el pulmón, como ocurre por ejemplo en las enfermedades del tejido conectivo, pero poco se ha publicado sobre la asociación entre la hepatitis autoinmune (HAI) y la enfermedad pulmonar intersticial (EPID). Se presenta una mujer de 57 años de edad, hipotiroidea, fumadora activa que consulta por tos seca y disnea. El examen físico reveló crepitantes aislados en bases pulmonares. La oximetría de pulso fue de 96%. El laboratorio mostró niveles elevados de las transaminasas, factor anti núcleo 1/80 y anticuerpo anti músculo liso 1/1280. La espirometría dejó en evidencia capacidad vital forzada del 85% y capacidad de difusión de monóxido de carbono del 53% del predicho. Ecografía hepática: hepatomegalia lobulada. Vías biliares intra y extrahepáticas conservadas, sin hipertensión portal. La biopsia hepática demostró infiltrado inflamatorio moderado y algunos plasmocitos con extensa hepatitis. A nivel acinar, se observaron focos necroinflamatorios aislados. Tricómico: bandas fibrosas gruesas que delimitan nódulos de regeneración. Tomografía de tórax: patrón reticular con vidrio esmerilado bilateral, algunas bronquiolectasias y sin panal de abeja. Se interpretó como HAI más EPID. La paciente rechazó la biopsia pulmonar. Hay muy pocos reportes en la literatura médica que describan la asociación entre la hepatopatía autoinmune y afectación intersticial pulmonar. Es importante determinar si la HAI comparte un mecanismo fisiopatológico común con la EPID, ya que tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Se deben tener en cuenta la HAI y la EPID, como enfermedades potencialmente relacionadas, con probables mecanismos fisiopatológicos en común.

Palabras clave: hepatitis autoinmune, enfermedad intersticial pulmonar, enfermedades autoinmunes

Abstract

A Patient with Autoimmune Hepatitis and Interstitial Lung Disease

Autoimmune diseases can compromise the lung, for example the connective tissue diseases, but little has been published about the association between autoimmune hepatitis (AH) and interstitial lung diseases (ILD). We present a 57 year old woman with hypothyroidism and current smoking habit who complains of dry cough and dyspnea. Physical examination detected isolated crackles in pulmonary bases. Pulse oximetry was 96%. Blood tests showed elevated aminotransferase levels, antinuclear antibody 1/80, anti-smooth muscle antibodies: 1/1280. Spirometry showed forced vital capacity of 85% of predicted value and diffusing capacity for carbon monoxide was 53% of predicted value. Hepatic ultrasonography showed diffuse, lobulated hepatomegaly. Intrahepatic and extrahepatic biliary tracts were preserved without portal hypertension. Liver biopsy demonstrated moderate inflammatory infiltrate and some plasmocytes with extensive hepatitis. At acinar level isolated necroinflammatory foci were observed. The

Tricomic Technique showed thick fibrous bands that delimit regenerative nodules. The Chest Tomography showed diffuse interstitial opacities with bilateral ground glass, reticular pattern, few bronchiolectasis and no honeycombing. The case was interpreted as AH plus ILD. The patient refused lung biopsy. There are very few reports in the medical literature describing the association between autoimmune liver disease and pulmonary interstitial involvement. It is important to determine whether this type of autoimmune liver disease shares a common pathophysiological mechanism with ILD, because of the diagnostic and therapeutic implications (e.g. the decision to perform surgical lung biopsy) and possible prognostic significance. We should consider AH and ILD as related diseases with probable common pathophysiological mechanisms.

Key words: Autoimmune Hepatitis, Interstitial Lung Diseases, Autoimmune Diseases

Introducción

Las enfermedades autoinmunes (EA) son un grupo heterogéneo de desórdenes, que comparten un mecanismo de daño inmunológico a varios órganos y sistemas. Como es bien conocido, las EA pueden comprometer el pulmón en forma directa o indirecta, y así causar patología tanto a nivel pleural como parenquimatoso, pudiéndose extender el daño a los músculos respiratorios y caja torácica.

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) puede aparecer asociada a varios de estos trastornos, como ocurre por ejemplo en la esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, etc^{1,2}. Sin embargo, es muy poco lo que se ha publicado en referencia a la asociación entre patología hepática autoinmune y EPID³⁻⁶.

Caso clínico

Presentamos una mujer de 57 años, con antecedentes de tabaquismo activo (40 paquetes/año) e hipotiroidismo (tratada con levotiroxina 100 microgramos por día), que consultó por tos seca de 3 meses de evolución y disnea clase funcional II-III. Negaba antecedentes de consumo de alcohol, fármacos, drogas, y tampoco refería exposiciones ambientales de relevancia. El examen físico reveló estertores crepitantes aislados en ambas bases pulmonares. La oximetría de pulso en reposo fue del 96% respirando aire ambiente. No refería fiebre ni equivalentes febriles, dolores articulares, pérdida de peso ni otros síntomas de repercusión sistémica. Los análisis de laboratorio, como datos de importancia, mostraron niveles elevados de transaminasas, GOT: 121 U/L y GPT: 197 U/L

(VN: 12-35 y 13-35 respectivamente), fosfatasa alcalina 338 U/L (VN: 0-187), bilirrubina total: 0.73 gr/dl (VN: 0,30-1.00), bilirrubina directa: 0.11 gr/dl (VN: 0-0.3), inmunoglobulina G: 2500 mg/dl (VN: 800-1700), perfil inmunológico con anticuerpo anti- ADN 95 UI/ml, FAN 1/80 con el patrón nucleolar, anticuerpo anti-músculo liso (SMA): 1/1280. Serologías para hepatitis A, B y C, HIV, Epstein Bar y citomegalovirus todas negativas. La espirometría mostró capacidad vital forzada del 85% del predicho, con moderada a severa caída en la difusión de monóxido de carbono (DLCO) (53% del predicho), e importante desaturación de la hemoglobina durante la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M).

La ecografía hepática objetivó hepatomegalia leve, heterogénea y lobulada, esplenomegalia homogénea (152 × 59 × 67 mm) y vías biliares intra y extrahepáticas preservadas. El Doppler mostró flujo de la arteria hepática conservado. No se observó hipertensión portal. En base al contexto clínico y los estudios realizados, se decidió realizar biopsia hepática para diagnóstico, pronóstico y tratamiento específico.

En el estudio histológico se observó un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario moderado con extensa hepatitis. Presencia de hepatitis de interface. A nivel acinar se reconocen focos necro inflamatorios aislados. Mediante la técnica tricrómico se objetivaron bandas fibrosas gruesas que delimitaban nódulos regenerativos (Figura 1). Los hallazgos histológicos junto con la serología de la paciente eran compatibles con una etología autoinmune del cuadro clínico.

La tomografía computada de alta resolución (TCAR) de tórax (Figura 2) mostró opacidades intersticiales reticulares difusas con vidrio esme-

rilado bilateral, algunas bronquiolectasias por tracción, pero sin la presencia de panal de abejas. Se interpretó el cuadro como hepatitis autoinmune (HAI) más EPID. Se indicó la biopsia pulmonar quirúrgica (BP), pero la paciente rechazó su realización.

Además de la cesación tabáquica, la paciente inició tratamiento con meprednisona en 40 mg/día, azatioprina 50 mg/ día, pantoprazol 20 mg/día, ibandronato 150 mg/ mensual y vitamina D3. Se realizó el descenso de los corticoides hasta 4 mg/día en forma lenta y progresiva acompañado de incremento de la azatioprina a 150 mg/día. El cuadro clínico presentó una mejoría y estabilización de la hepatitis autoinmune, con alivio de la disnea e incremento de la DLCO, sin desaturación en la PM6M. Desde el punto de vista radiológico, en el seguimiento a 12 meses, no hubo cambios en las imágenes de la TCAR de tórax.

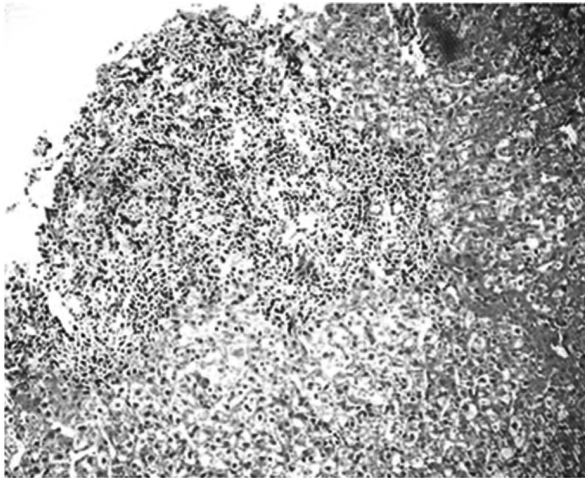


Figura 1. Se observa un infiltrado inflamatorio moderado y algunos plasmocitos con extensa hepatitis. A nivel acinar se reconocen focos necro inflamatorios aislados.

Discusión

La HAI es una enfermedad inflamatoria y necrótica hepática, crónica y progresiva, de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de alteraciones inmunológicas entre las que se encuentran la hipergammaglobulinemia y la presencia de autoanticuerpos, con una buena respuesta al tratamiento con inmunosupresores y mayor prevalencia en mujeres⁷⁻⁹.

Si bien fue descrita originalmente por Waldenström en 1950, fue posteriormente Whittingham en 1966, quien observó la asociación con los anticuerpos SMA y denominó la enfermedad como hepatitis crónica activa autoinmune, lo que la estableció como una entidad diferenciada^{9, 10}.

Las hepatopatías crónicas pueden comprometer el pulmón a través de comunicaciones vasculares anormales entre las venas portales y pulmonares, o bien a través de cambios en los pulmones causados por anomalías bioquímicas similares a aquellas que ocurren en el parénquima hepático³.

Luego de realizar una extensa búsqueda en la literatura, hemos encontrado muy pocos reportes de asociación entre HAI y EPID, y solo comunicaciones que informan la presentación conjunta entre HAI y neumonía intersticial linfocítica o histiocitosis de células de Langerhans, cuadros tomográficos muy diferentes a los de nuestra paciente³⁻⁶.

Si bien el diagnóstico de enfermedad hepática autoinmune se realizó en forma concluyente con los datos clínicos, serológicos e histológicos, la enferma no quiso someterse a una biopsia pulmonar. Esto nos impidió tener un diagnóstico histológico de la patología parenquimatosa pulmonar y poder clasificarla correctamente¹¹.

Las imágenes de la TCAR con reticulación gruesa, sumado a extensas áreas de vidrio esmerilado

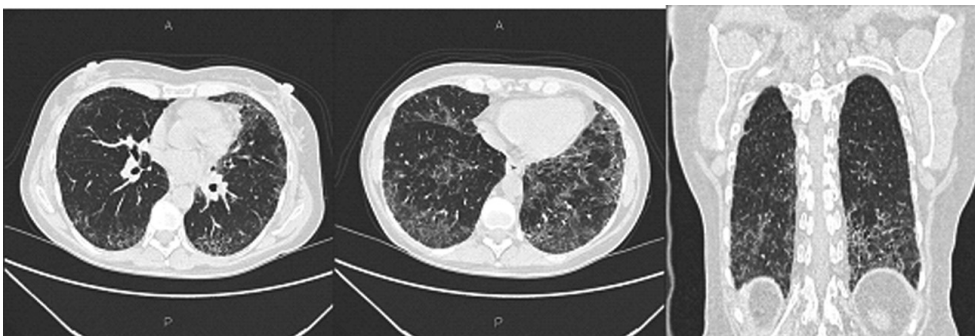


Figura 2. Patrón reticular grueso, sumado a extensas áreas de vidrio esmerilado y algunas bronquiolectasias por tracción, sin panalización.

rilado y algunas bronquiolectasias por tracción, sin panalización, son inespecíficas y podrían corresponder, en este contexto clínico, a neumonía intersticial descamativa (paciente muy fumadora), neumonía intersticial no específica, neumonitis por hipersensibilidad (NHS) o neumonía intersticial usual, entre otros diagnósticos diferenciales. La paciente no tenía antecedentes exposicionales que nos hagan sospechar NHS, pero eso no la descarta.

Es importante determinar si el daño parenquimatoso pulmonar en esta paciente con EPID es inmunomediado, como ocurre en las enfermedades del tejido conectivo (ETC), porque esto puede tener importantes implicancias tanto diagnósticas, como terapéuticas y pronósticas. En nuestro caso, la aparición de la patología hepática y pulmonar de manera casi simultánea, sumado a la pronta mejoría de ambos cuadros con el tratamiento inmunosupresor nos permiten postular o presumir un mecanismo fisiopatológico común, con daño tisular de similar origen inmunológico, aunque esto es solo hipotético.

En definitiva, si se pudiera establecer una etiología autoinmune para estos casos de EPID asociada a HAI, tanto el manejo diagnóstico como la terapéutica serían similares a la de las EPID relacionadas a las ETC, que difieren en gran medida de las neumonías intersticiales idiopáticas.

En conclusión, se destaca la importancia de considerar a la HAI y a la EPID como entidades asociadas que comparten un mecanismo fisiopatológico común. Esto tendría implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Conflictos de interés: JIE recibe financiación de los laboratorios Montpellier y Novartis para traslados, hospedajes y becas de inscripción a congresos, y realiza tareas de consultoría para el laboratorio Novartis.

Bibliografía

1. Gómez Carrera L, Bonilla Hernan G. Pulmonary manifestations of collagen diseases. *Arch Bronconeumol* 2013; 49(6): 249-60.
2. Mosca C, Quadrelli S, Castro Zorrilla L, Castagnino J. Evaluation and treatment of interstitial lung disease in Argentina. *Medicina (B Aires)* 2000; 60 (6): 907-13.
3. Koulaouzidis A, Karagiannidis A, Prados S, Pattenshetty D, Deramon A, Tan WC. Lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP)-the liver and the lung. *Ann Hepatol* 2006; 5(3): 170-1.
4. Kozłowski P, Łapiński TW, Flisiak R. Liver damage in the course of Langerhans cells histiocytosis-case report. *Pol Merkur Lekarski* 2012; 32(188): 108-10.
5. Doshi AV, Desai D, Bhaduri A, Udwardia ZF. Lymphocytic interstitial pneumonitis associated with autoimmune hepatitis. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20(2): 76-7.
6. Takahashi K, Sakamoto N, Okada M, Tamechika Y, Ishibashi H. Interstitial pneumonia observed during acute exacerbation of autoimmune hepatitis. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2000; 97(6): 719-22.
7. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31(5): 929-38.
8. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18(4): 998-1005.
9. Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. Hepatitis autoinmune. *An Med Interna. Arán Ediciones SL* 2004; 21(7): 34-48.
10. Whittingham S, Mackay IR, Irwin J. Autoimmune hepatitis. Immunofluorescence reactions with cytoplasm of smooth muscle and renal glomerular cells. *Lancet* 1966; 1(7451): 1333-5.
11. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 15; 188(6): 733-48.