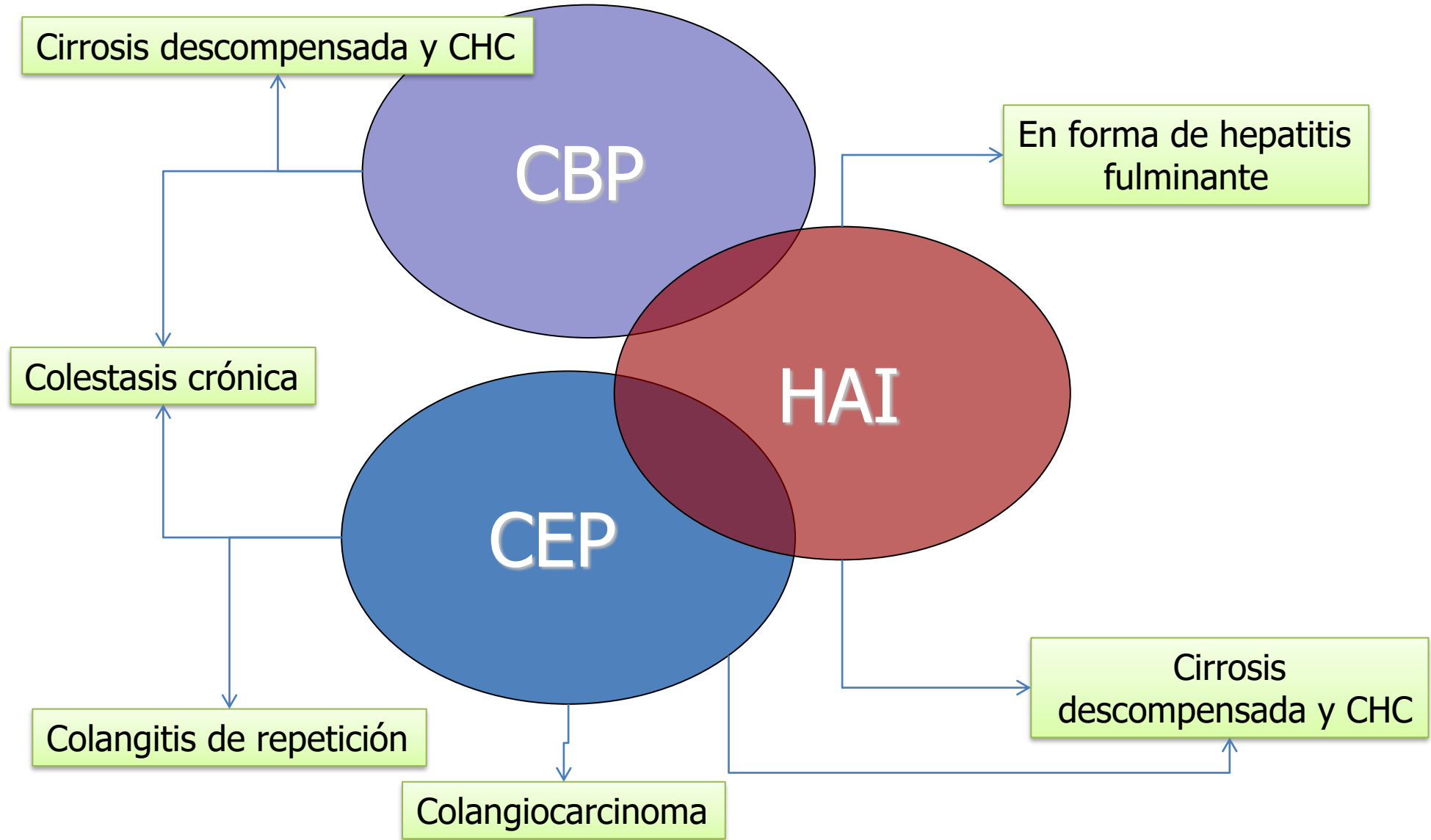


Trasplante hepático en las enfermedades hepáticas autoinmunes

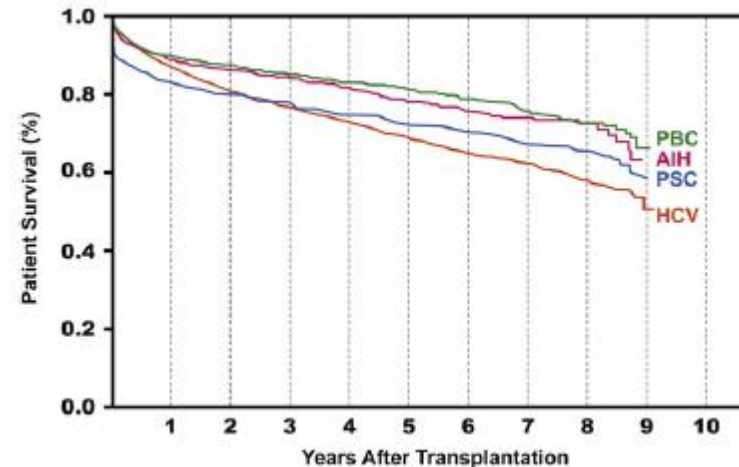
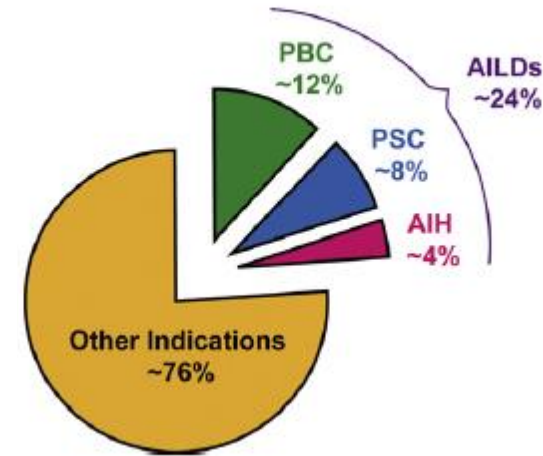
Rafael Bañares

¿Por qué se trasplantan los pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes?

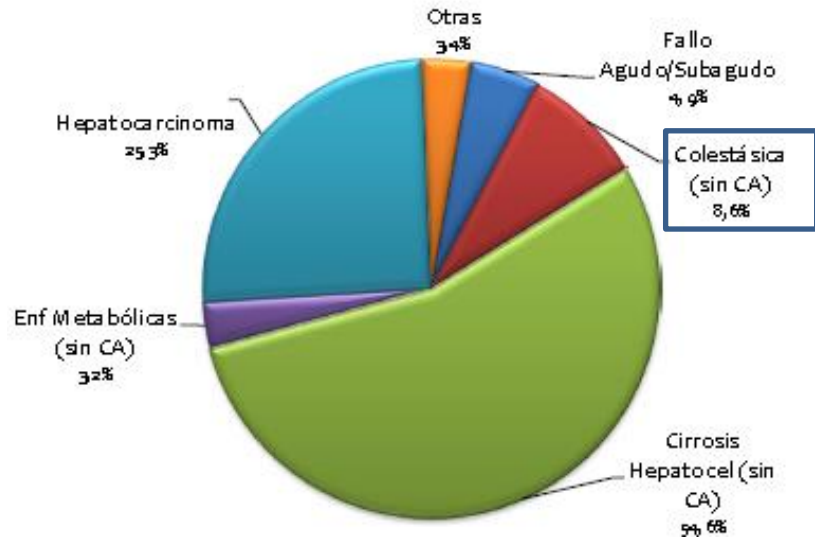


Características generales del trasplante en las enfermedades autoinmunes

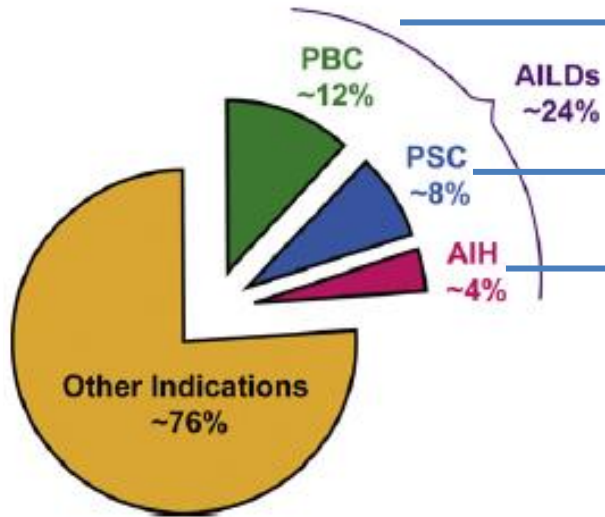
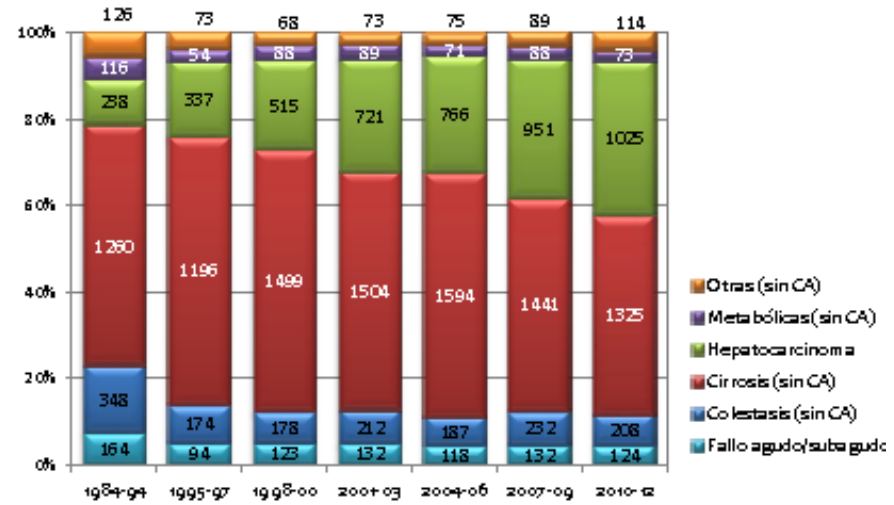
- Clásicamente responsables de entre el 15-25 % de todas las indicaciones de trasplante
- Excelente supervivencia en general
- Capacidad de recurrencia tras el trasplante
- Posibilidad de aparición de HAI de novo



ENFERMEDAD DE BASE DEL RECEPTOR DEL PRIMER TX* 1984-2012



EVOLUCIÓN DE LA PATOLOGÍA DEL RECEPTOR POR FECHA DE TRASPLANTE 1984-2012



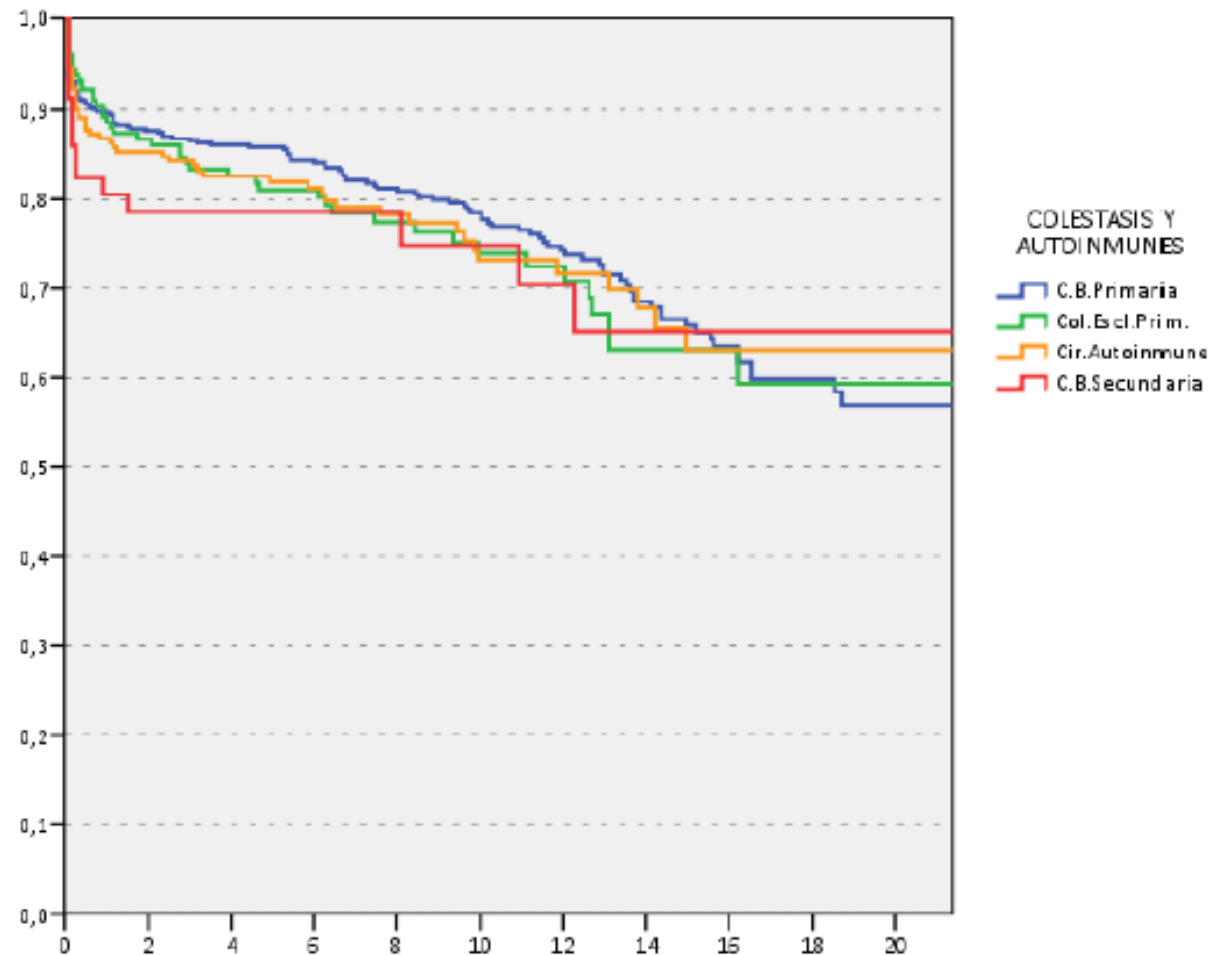
CBP 3.3 % (601 casos)

CEP 1.2 % (215 casos)

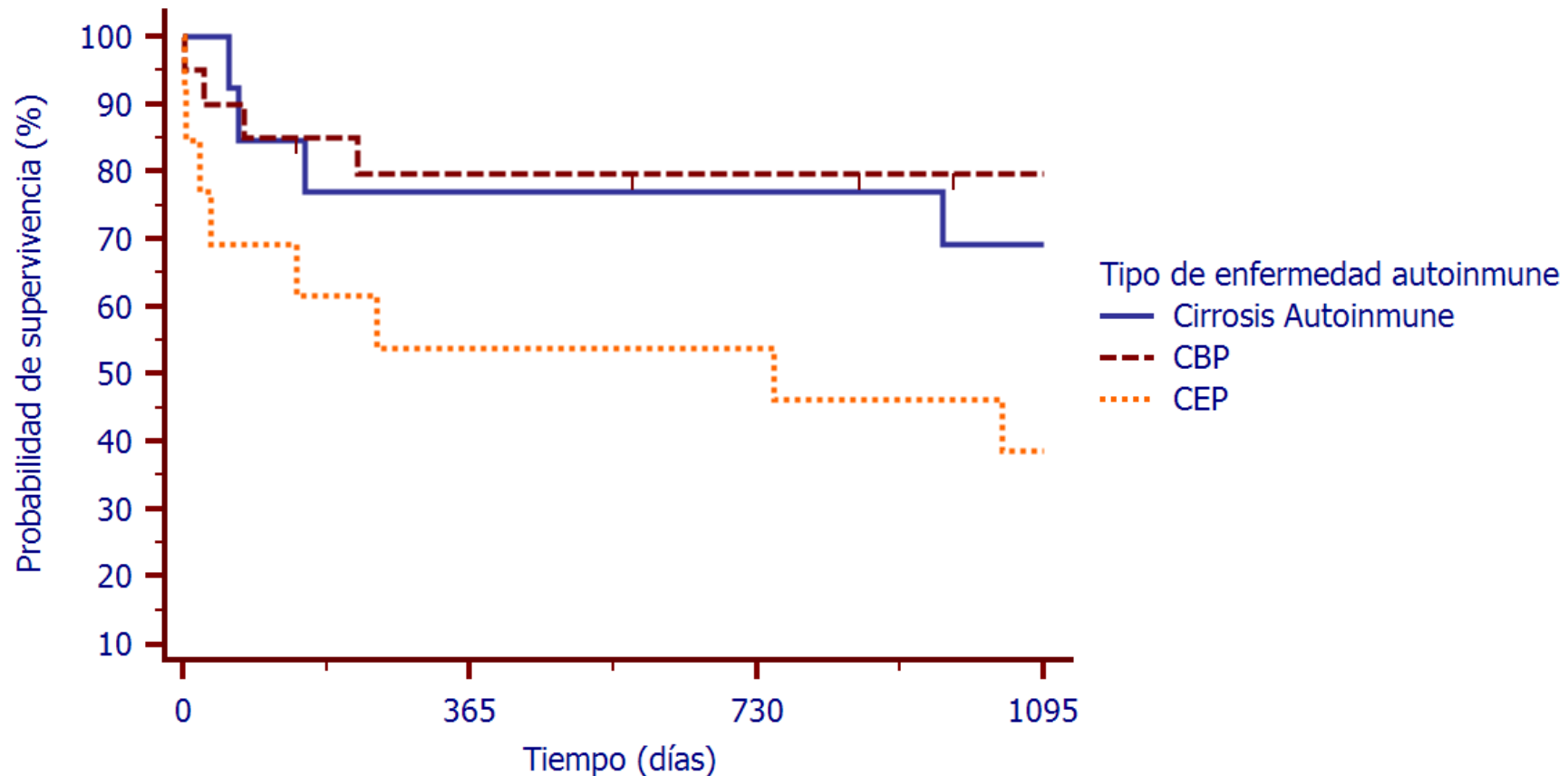
HAI 1.5 % (262 casos)

HGUGM: 60 casos (6.4 %)
 HAI 15 (25 %)
 CBP 25 (42 %)
 CEP 19 (32 %)
 No filiado (<1%)

Supervivencia en enfermedades autoinmunes hepáticas: RETH



Supervivencia en enfermedades autoinmunes hepáticas: HGUGM



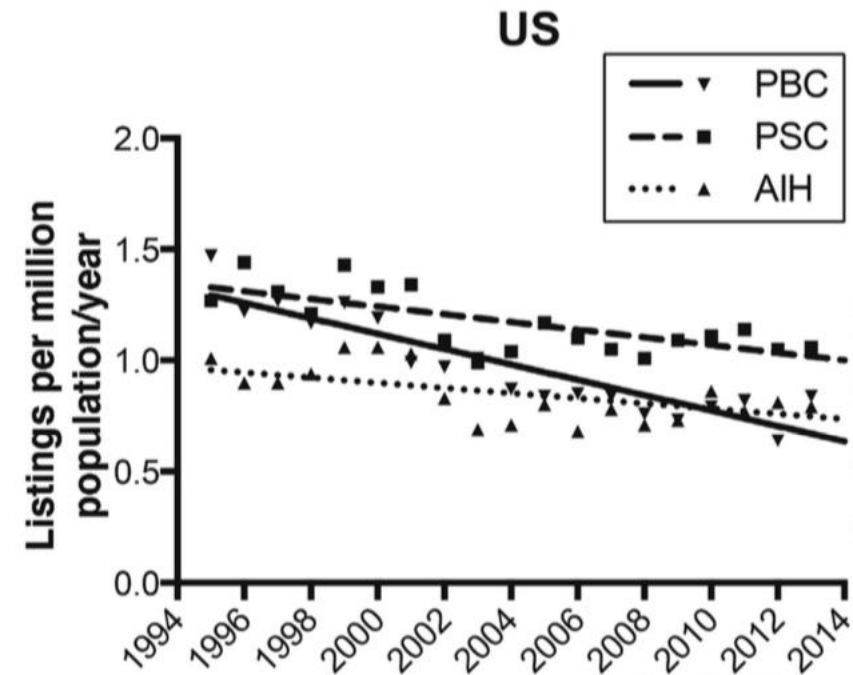
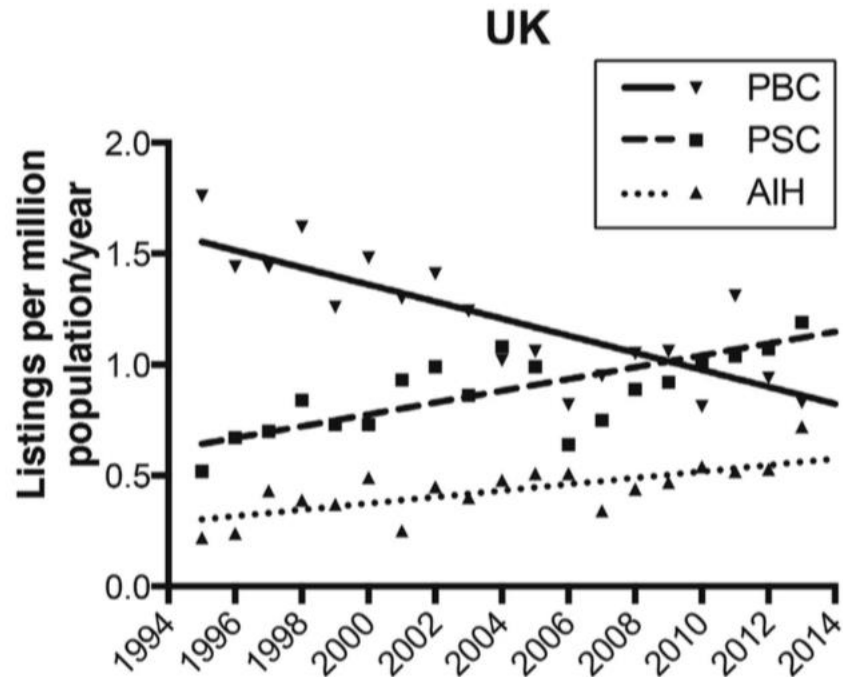
Cambios en la indicación de trasplante a lo largo de los años

Disease	From Jan 1988 to Dec 2001							
	No. patients	%	Survival					
			1 yr		5 yr		10 yr	
			Patient	Graft	Patient	Graft	Patient	Graft
Autoimmune hepatitis	991	3	81	76	72	65	65	58
Primary biliary cirrhosis	2959	8	83	79	77	71	69	64
Primary sclerosing cholangitis	1731	4	83	78	75	65	66	54

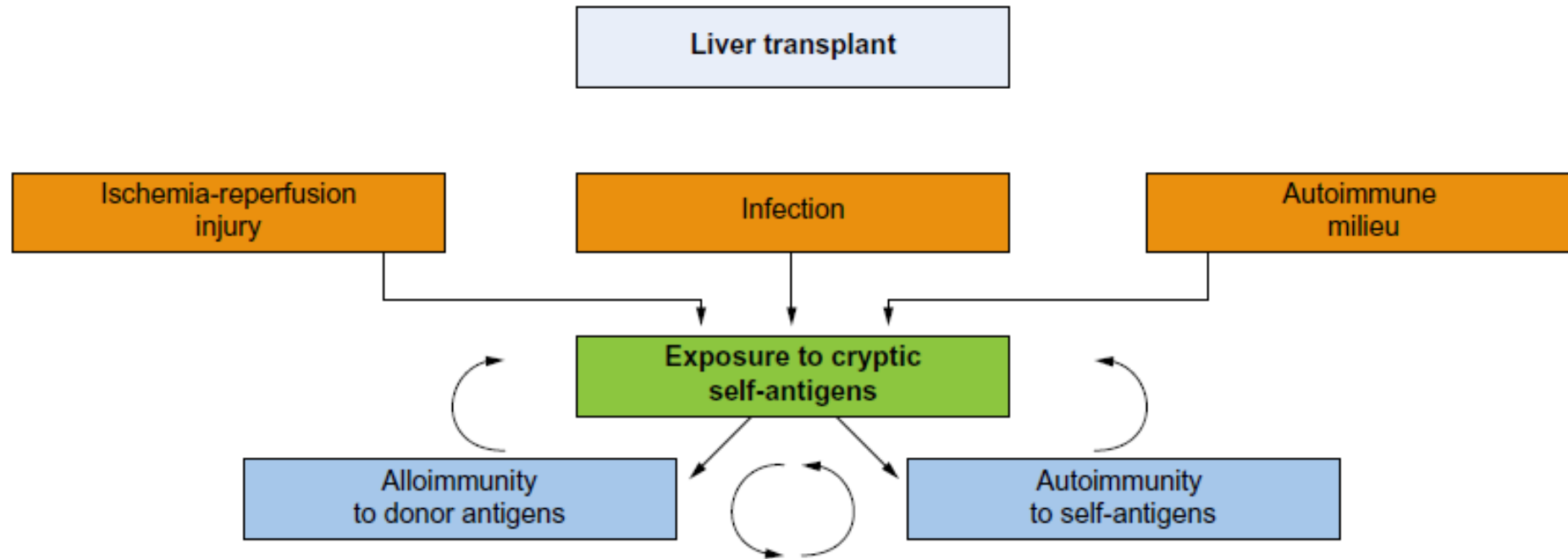
Disease	From Jan 2000 to Dec 2009						
	No. patients	%	Survival				
			1 yr		5 yr		
			Patient	Graft	Patient	Graft	
Autoimmune hepatitis	1069	2	88	84	80	72	
Primary biliary cirrhosis	1929	4	90	85	83	78	
Primary sclerosing cholangitis	2170	5	90	83	82	72	

Twenty-Year Comparative Analysis of Patients With Autoimmune Liver Diseases on Transplant Waitlists

G. J. Webb,^{*,‡} A. Rana,[§] J. Hodson,^{||} M. Z. Akhtar,^{||} J. W. Ferguson,[‡] J. M. Neuberger,[‡]
J. M. Vierling,[§] and G. M. Hirschfield^{*,‡}



Recurrencia postrasplante: ¿realmente una paradoja?



Hepatitis autoinmune

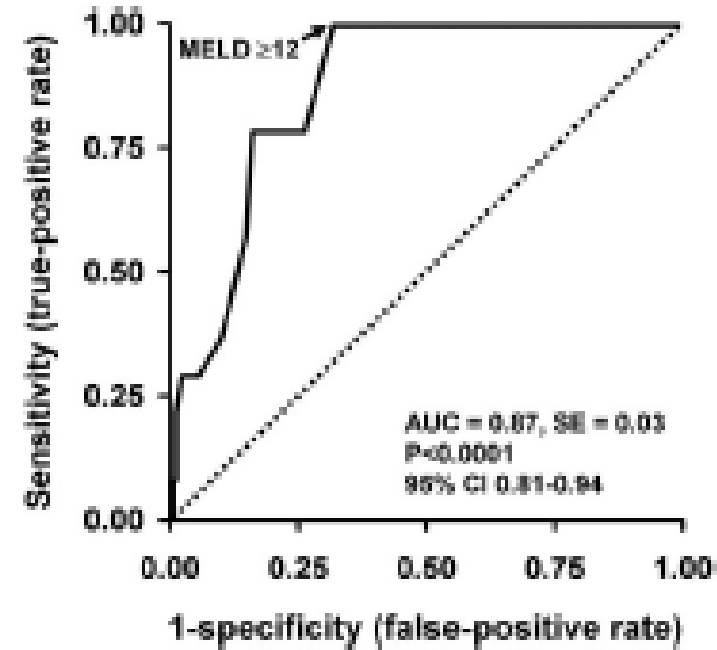
- Indicación infrecuente
 - Menos del 10 % de casos de HAI requieren trasplante
- Posiblemente refleje el fallo en el diagnóstico y en el tratamiento previo al trasplante
- Idealmente solo deberían trasplantarse
 - Refractoriedad al tratamiento
 - HAI de curso fulminante

¿Cómo evitar el trasplante en la HAI?

- Diagnóstico precoz
 - Estandarización de criterios
- Tratamiento agresivo en formas de cirrosis compensada y estadios avanzados de fibrosis
- Utilización de alternativas en no respondedores

¿Cómo detectar pacientes en riesgo de necesitar trasplante?

- Evento poco frecuente (7 %)
- Edad joven
- HLA DRB1*03 +ve
- MELD > 12 puntos
 - VPN 99 %
- Falta de respuesta al tratamiento
 - Descenso inferior al 50 % de las transaminasas



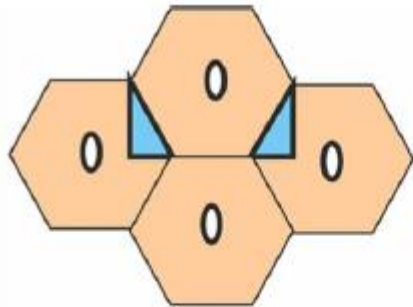
Features Associated with Treatment Failure in Type 1 Autoimmune Hepatitis and Predictive Value of the Model of End-Stage Liver Disease

Aldo J. Montano-Loza,¹ Herschel A. Carpenter,² and Albert J. Czaja¹

FHF de origen autoinmune

- ¿Cómo determinar si el FHF es de origen autoinmune?
- ¿Se deben tratar con esteroides los pacientes con sospecha de HAI de curso fulminante?
- ¿Cuándo incluir en lista a los pacientes con HAI de curso fulminante?

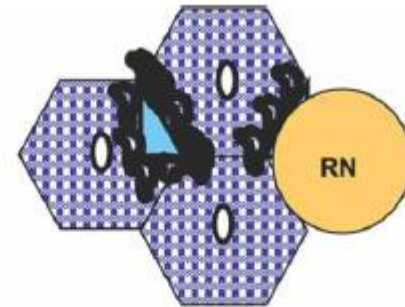
Patrones de necrosis



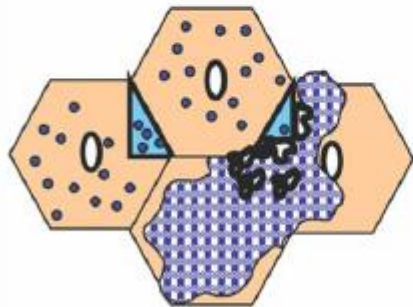
Normal hepatocytes (beige);
Portal tracts (blue)



MHN1: Panlobular necrosis (blue)
Neocholangiolar proliferation (black)



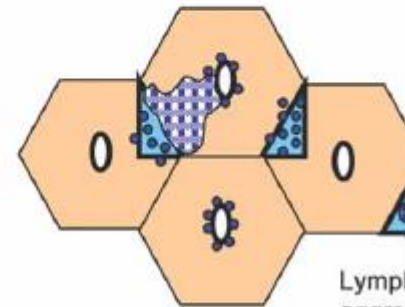
MHN2: MHN 1 with
regenerative nodules (RN)
("submassive necrosis")



MHN3: Severe acute hepatitis:
interface hepatitis and multilobular and
bridging necrosis



MHN4: MHN 1 with centrilobular
hemorrhagic necrosis (red)



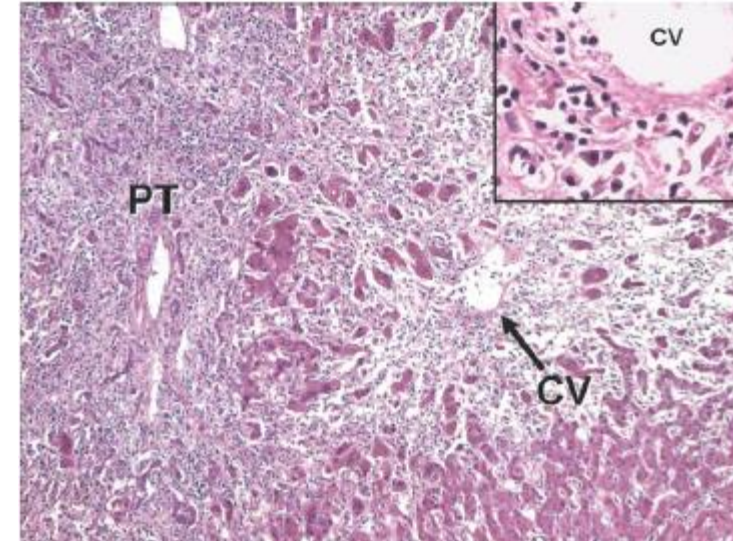
MHN5: Confluent necrosis
superimposed on chronic hepatitis

Lymphoid
aggregate



Diagnóstico de FHF por hepatitis autoinmune

- Datos histológicos
 - Patrón de necrosis
 - Perivenulitis
 - Infiltración por células plasmáticas
 - Agregados linfoides
- Presencia de autoanticuerpos



¿Se deben tratar con esteroides los pacientes con sospecha de HAI de curso fulminante?

- Si es posible se debe realizar una biopsia transyugular para confirmación etiológica
- Tratar pacientes con MELD inferior a 28 puntos
- Interrumpir el tratamiento si al tercer día no hay respuesta evidente
 - Riesgo de sepsis
 - Riesgo de infección fúngica

Evolución de la HAI tras el trasplante

Supervivencia	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años
Cirrosis Biliar Primaria (529)	93.7%	92%	89.7%	86.6%	85.9%	77.7%	63.5%
Colangitis Esclerosante (182)	96.1%	93.9%	88.6%	83.3%	81.1%	73.9%	63.2%
Cirrosis Autoinmune (223)	94.6%	90.1%	86.8%	84.3%	82%	73.2%	63.1%
Cirrosis Biliar Secundaria (58)	91.3%	82.4%	80.5%	78.6%	78.6%	74.9%	65.2%

Recurrencia de HAI

- Entre 12-46 % de los pacientes trasplantados
- Mediana de aparición 4.6 años (a veces muy precoz)

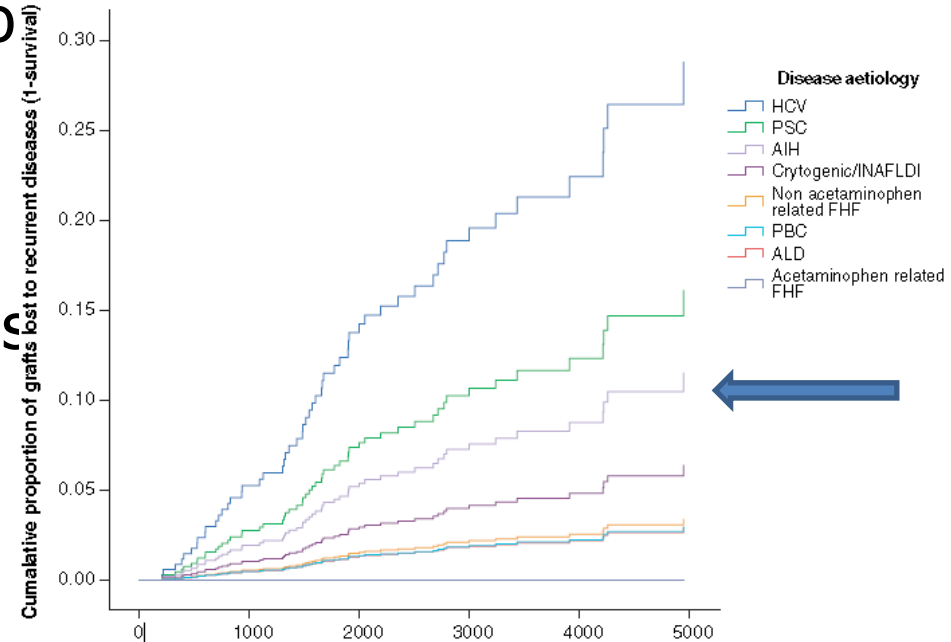
Criterios diagnósticos de recurrencia	Consideraciones de diagnóstico diferencial
Diagnóstico confirmado de HAI o cirrosis criptogénica	Hepatitis aguda o crónica
Elevación de ALT/AST	Toxicidad (DILI)
Hipergammaglobulinemia y/o Ig G ↑	Rechazo celular
Autoanticuerpos	Obstrucción biliar
Histología compatible: <i>Inflamación portal</i> <i>Infiltrado linfoplasmocitario</i> <i>Hepatitis de interface</i>	Hepatitis inespecíficas tras trasplante
Respuesta a esteroides o regímenes modificados con o sin mTOR	
Exclusión de otras causas	

Factores de riesgo para el desarrollo de HAI tras el trasplante

- HLA DR3 o HLA DR4
- Donante DR3-/Receptor DR3+
- Retirada rápida de IS (especialmente esteroides)
 - Atención a adolescentes y jóvenes
- HAI tipo 1; IgG muy elevada antes del trasplante
- Mayor actividad inflamatoria en el explante
- Trasplante por causas distintas de FHF
- No influencia del IS primario

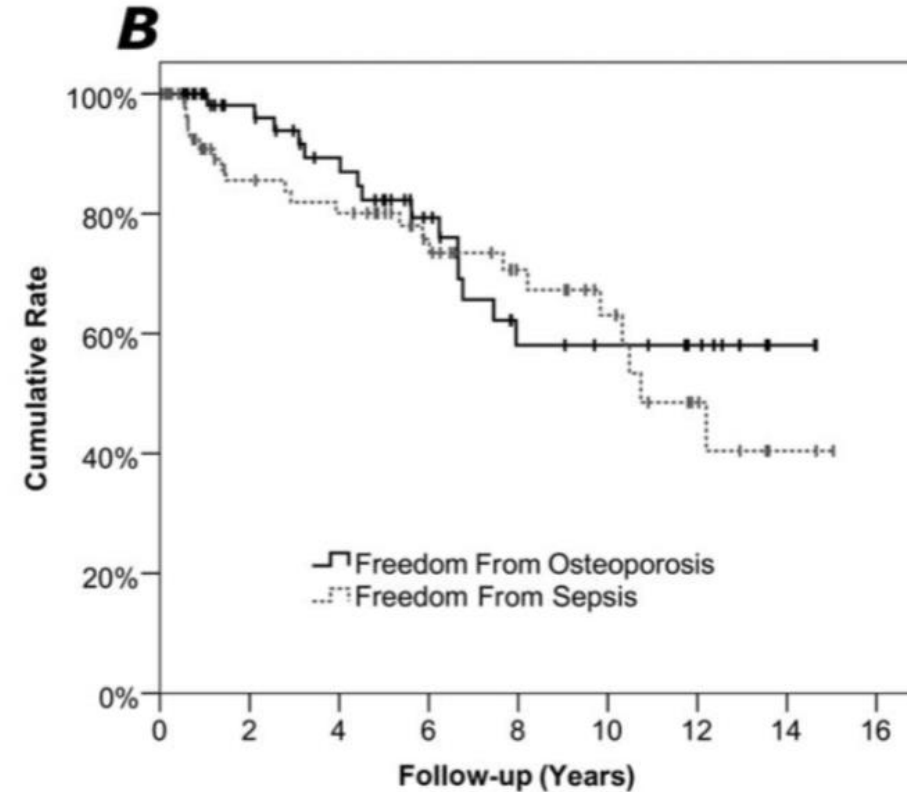
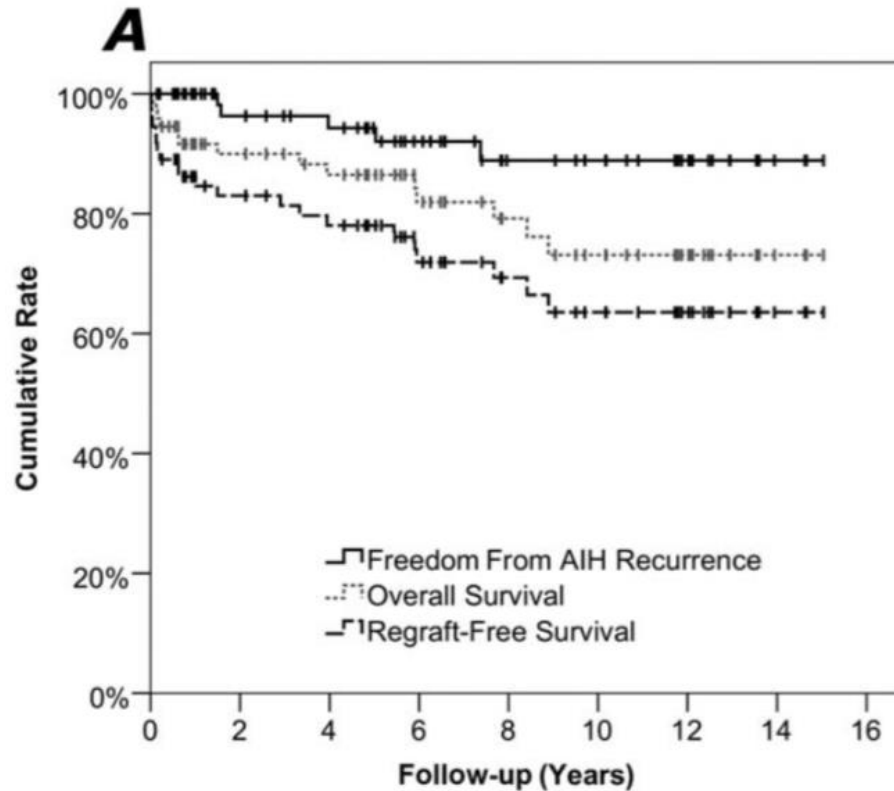
Evolución tras la recidiva

- Importancia del diagnóstico y tratamiento precoces
- Seguimiento adecuado IS?
- Adecuada respuesta a la reintroducción de esteroides
- Cambio de IS
 - MMF
 - M-TOR
- Ocasionalmente curso extremadamente agresivo con necesidad de retrasplante

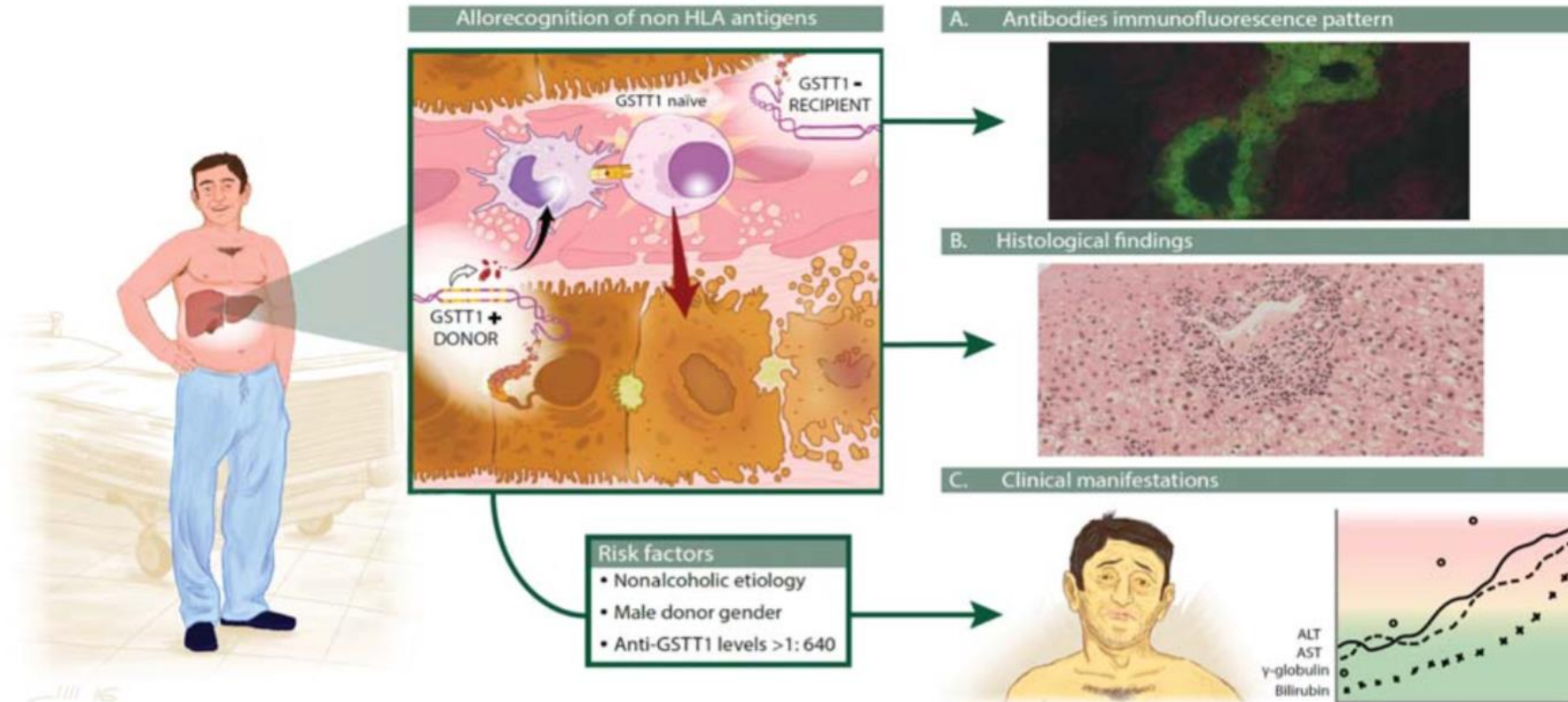


HR 4.1; 95% CI 1.3–12.6

Longterm Corticosteroid Use After Liver Transplantation for Autoimmune Hepatitis Is Safe and Associated With a Lower Incidence of Recurrent Disease



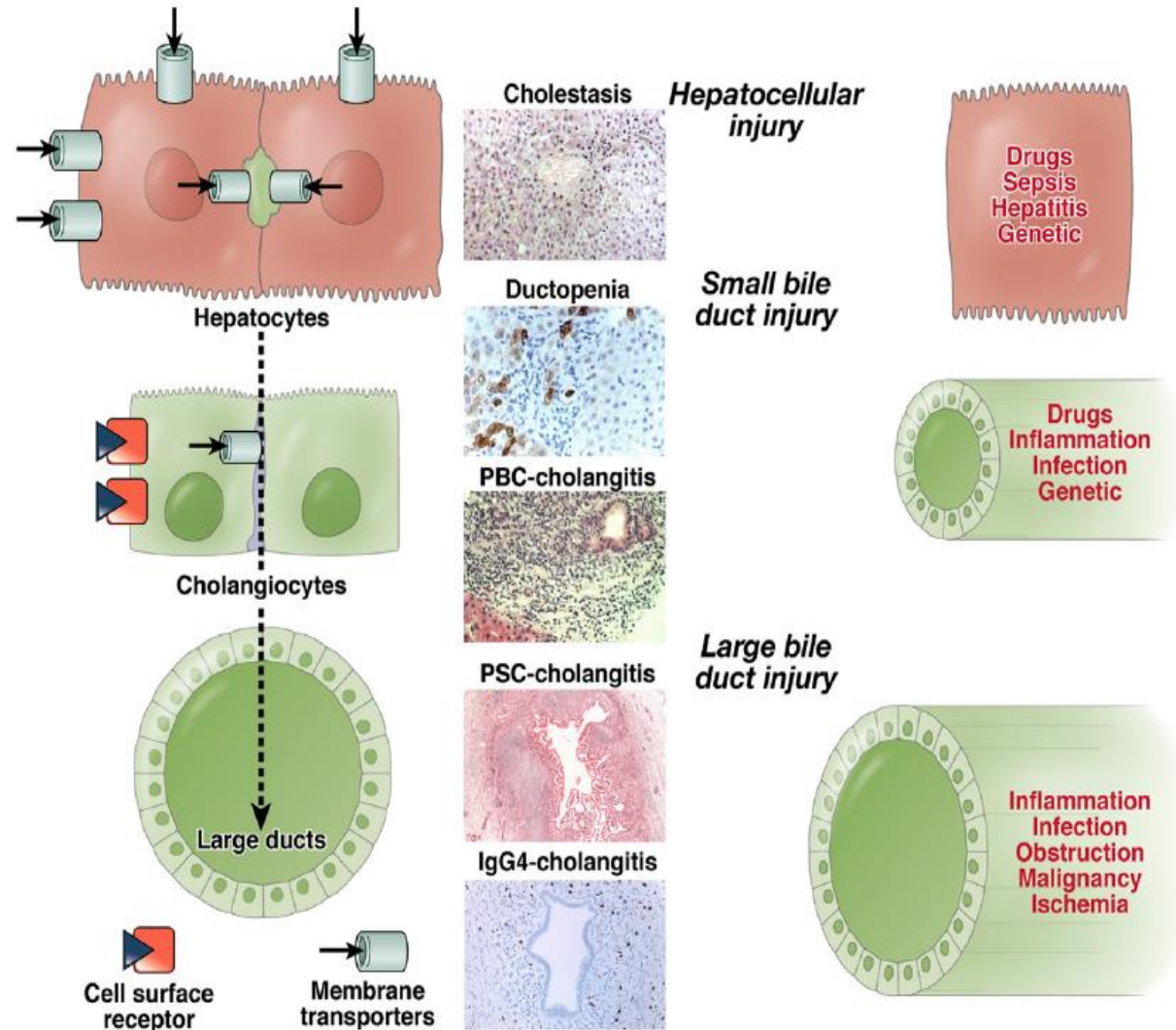
HAI "de novo" tras Tx. hepático



Mensajes prácticos HAI/trasplante

- La cirrosis descompensada por HAI es la indicación más frecuente en esta enfermedad, pero es posible la presencia de FHF, hepatocarcinoma y colangiocarcinoma
- El tratamiento adecuado e intensivo de la HAI debería limitar la indicación de trasplante
- Es posible la aparición de HAI de novo tras el trasplante hepático

Colangitis biliar primaria



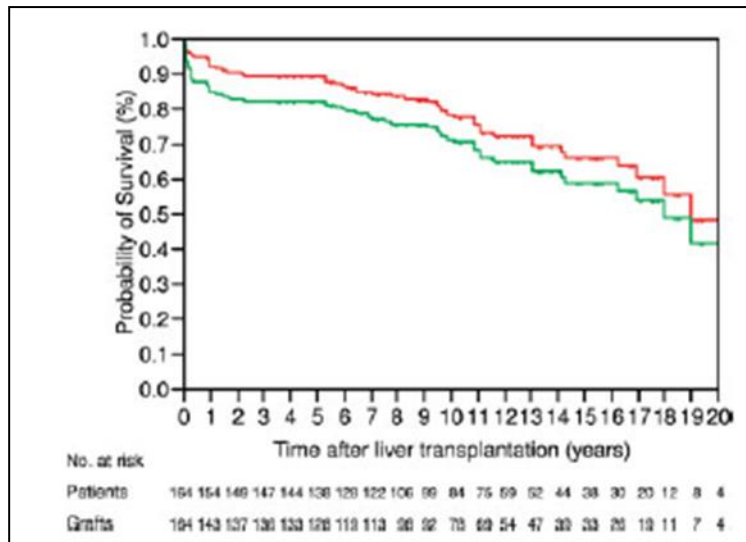
Colangitis biliar primaria

- Cambios en la historia natural de la enfermedad
 - UDCA
- Descenso en el número de indicaciones de trasplante en los últimos años
- Descenso global del número de indicaciones por colestasis crónica en US
 - 12.2 % en 1999 Vs 9.6 % en 2008

¿Cuándo indicar trasplante por CBP?

- Como en otras enfermedades hepáticas crónicas
- Posibilidad de excepciones MELD
 - Síndrome hepatopulmonar
 - HTPP
 - Hepatocarcinoma
- Atención a manifestaciones precoces de HT portal
 - Componente presinusoidal
- Mayo risk score >7.8

- Evolución excelente tras trasplante hepático
- Similar en LDLT o en donante cadavérico.



Recurrencia de CBP tras trasplante

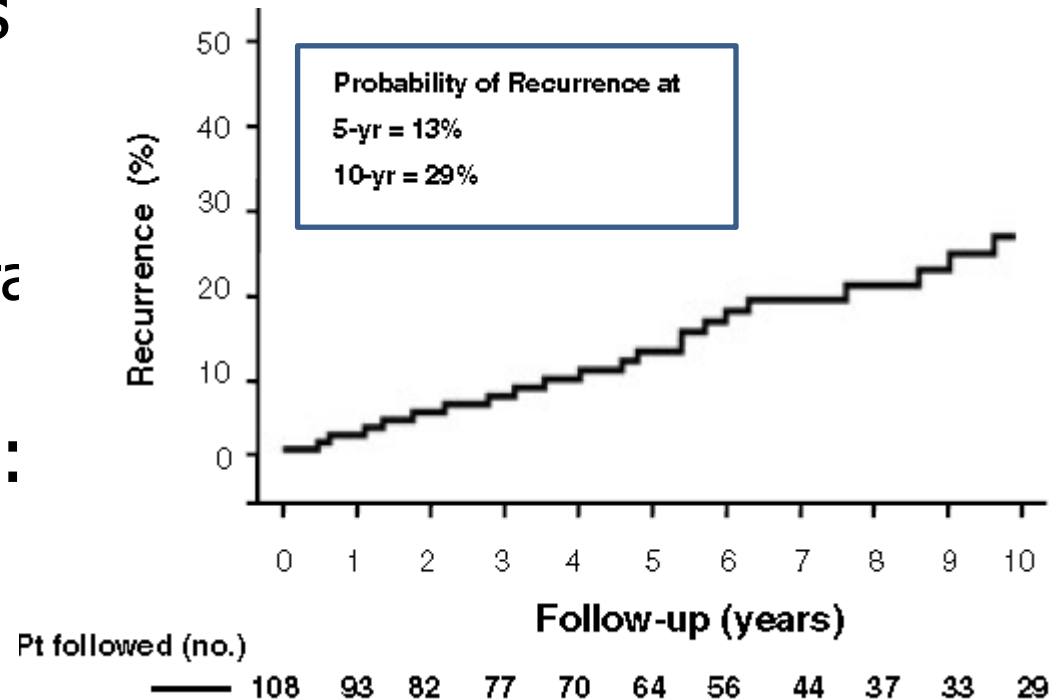
Criterios diagnósticos de recurrencia	Consideraciones de diagnóstico diferencial
Diagnóstico confirmado de CBP pretrasplante	Infección VHC con colangitis linfocítica Lesión por tóxicos Rechazo celular Rechazo ductopénico Obstrucción biliar GVHD
Persistencia de AMA +	
Histología compatible: <i>Inflamación portal</i> <i>Infiltrado linfocítico</i> <i>Colangitis linfocítica</i> <i>Granulomas</i>	
Exclusión de otras causas	

Interpretación:
2 de 4: probable
3 de 4: definitivo

ANA sp100 y gp210 en CBP AMA negativos

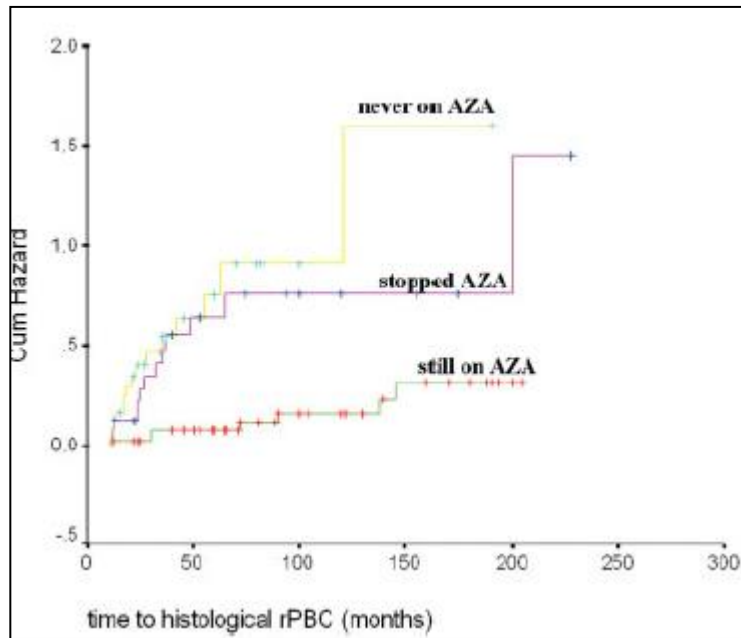
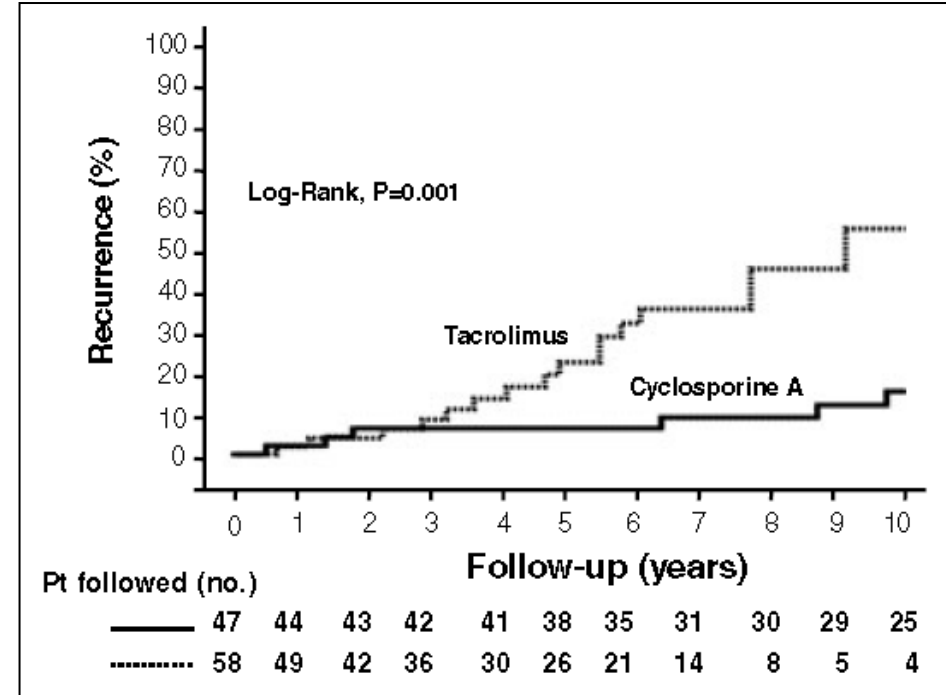
Recurrencia de CBP

- Varía según las series entre el 0 y el 35 %
 - Depende de los criterios utilizados para el Dx
- Mediana de aparición: 3-5.5 años



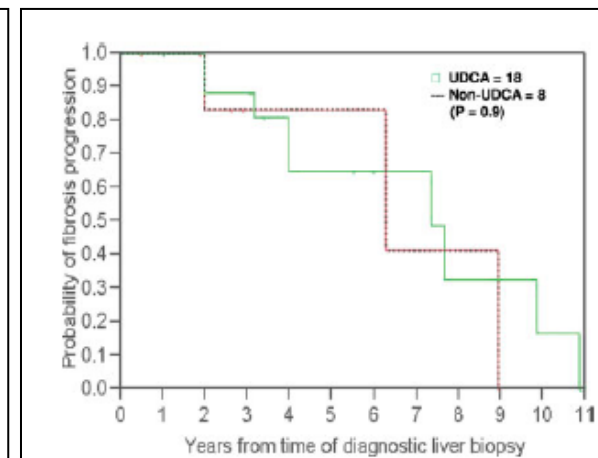
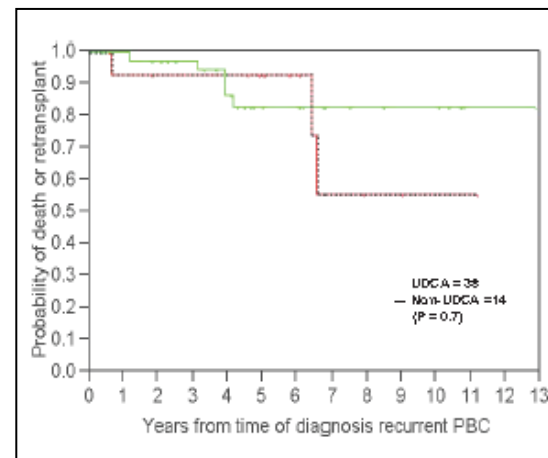
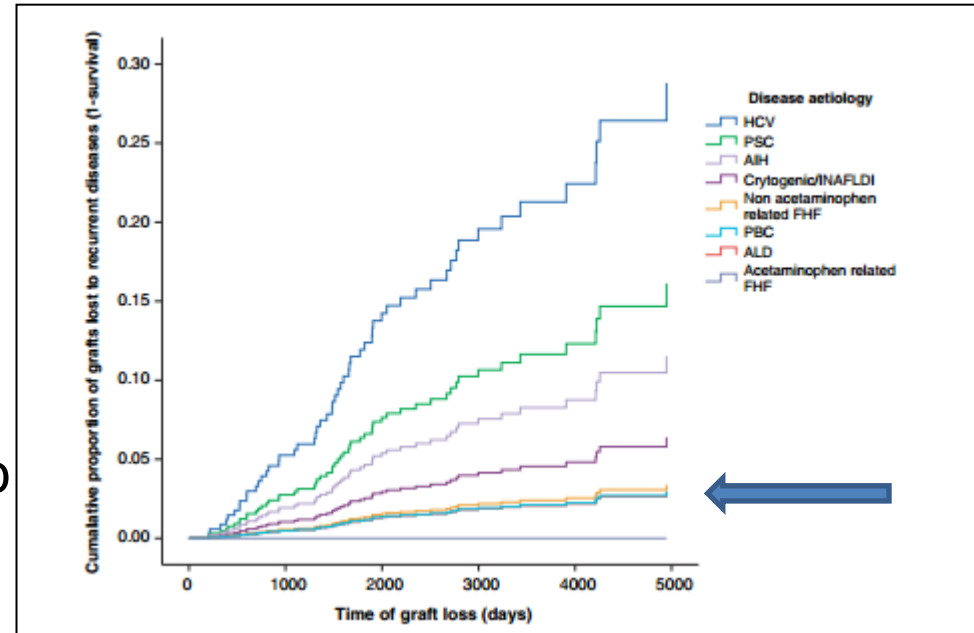
Factores asociados a la recurrencia

- IS con tacrolimus
- No utilización de azatioprina
- Mismatch HLA DR
- Fibrosis, esteatosis y edema hepatocitario en el donante



¿Es importante la recurrencia de la enfermedad?

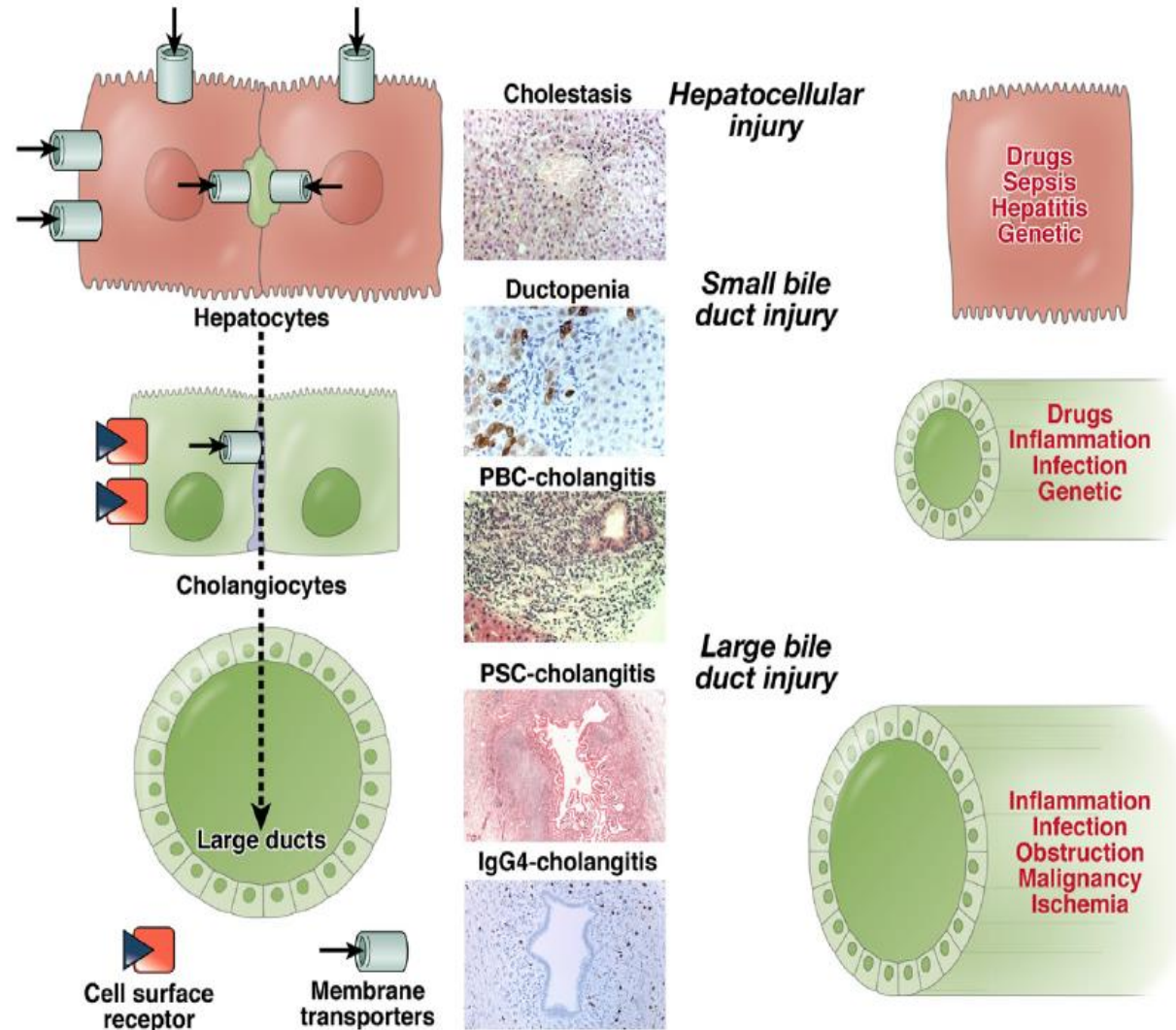
- No afecta al pronóstico tras el trasplante
- UDCA
 - Base racional para su uso: Inicio en fases precoces
 - No claro impacto en la supervivencia o en el desarrollo de fibrosis



Mensajes prácticos CBP/trasplante

- La indicación de trasplante por CBP ha descendido en los últimos años posiblemente por la utilización generalizada de UDCA
- La recurrencia de la CBP es frecuente pero afecta escasamente a la supervivencia del injerto y del paciente
- El tipo de IS puede afectar la recidiva de la CBP
 - Uso de tacrolimus
 - No uso de azatioprina

Colangitis Esclerosante Primaria



Colangitis esclerosante primaria y trasplante hepático

- Enfermedad progresiva fibroinflamatoria sin tratamiento efectivo
- No descenso en el número de indicaciones de trasplante en los últimos años
 - Más del 50 % de los pacientes necesitan trasplante tras 10-15 años de seguimiento
- Enfermedad de carácter pre maligno
 - Colangiocarcinoma
 - Carcinoma de vesícula
 - Cáncer colorrectal
 - Hepatocarcinoma

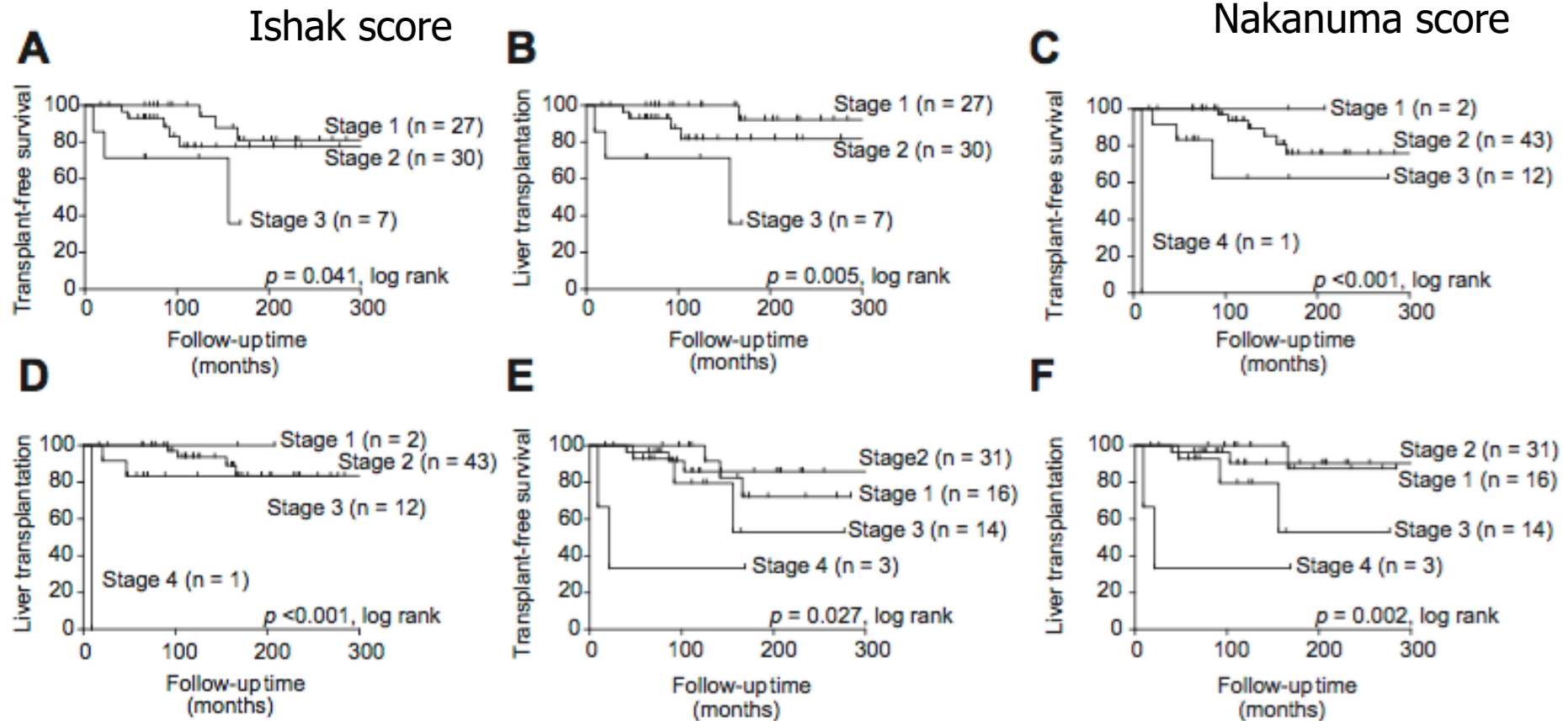
¿Cuándo indicar trasplante por CEP?

Modelos pronósticos en CEP

	Mayo 1989	Londres 1991	Multicéntrico 1992	New Mayo 1998
Bilirrubina alta	+		+	+
Fosfatasa A. alta		+		
Hemoglobina baja	+			
Albumina baja				+
ALT elevada				+
Edad avanzada	+	+	+	+
Hepatomegalia		+		
Esplenomegalia		+	+	
EIIC	+			
Hemorragia varices				+
Cirrosis	+	+	+	

Applicability and prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis

¿El retorno de la biopsia?



Ludwig score

De Vries et al. Journal of Hepatology, 2015

Papel pronóstico de la colangiografía en la CEP

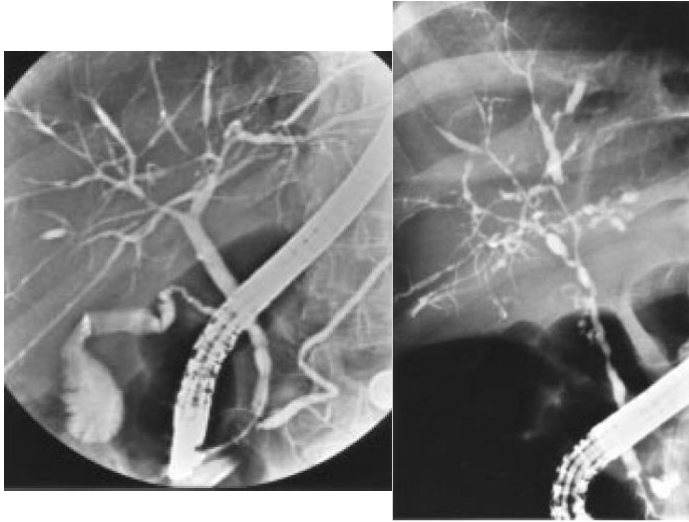
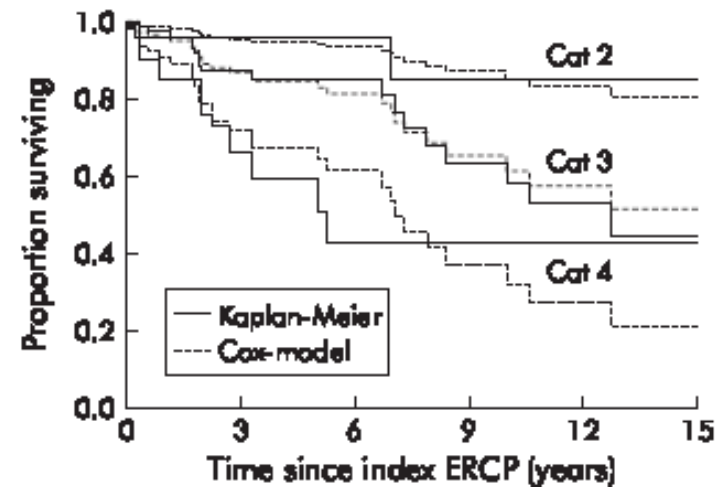


Table 1 Classification of cholangiographic findings in primary sclerosing cholangitis

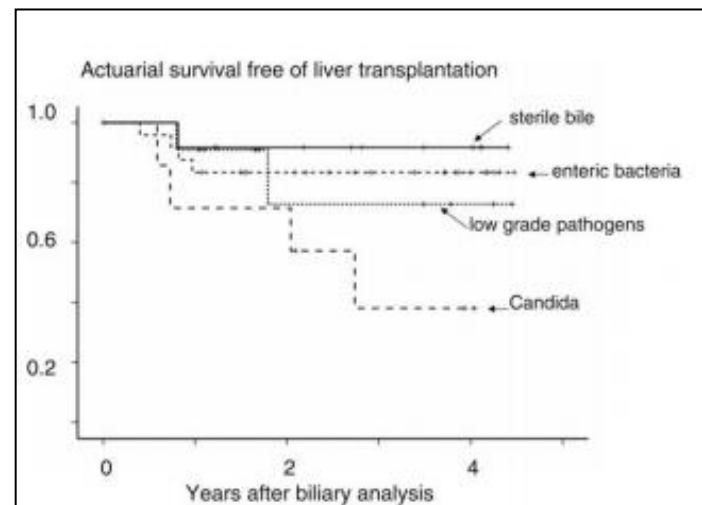
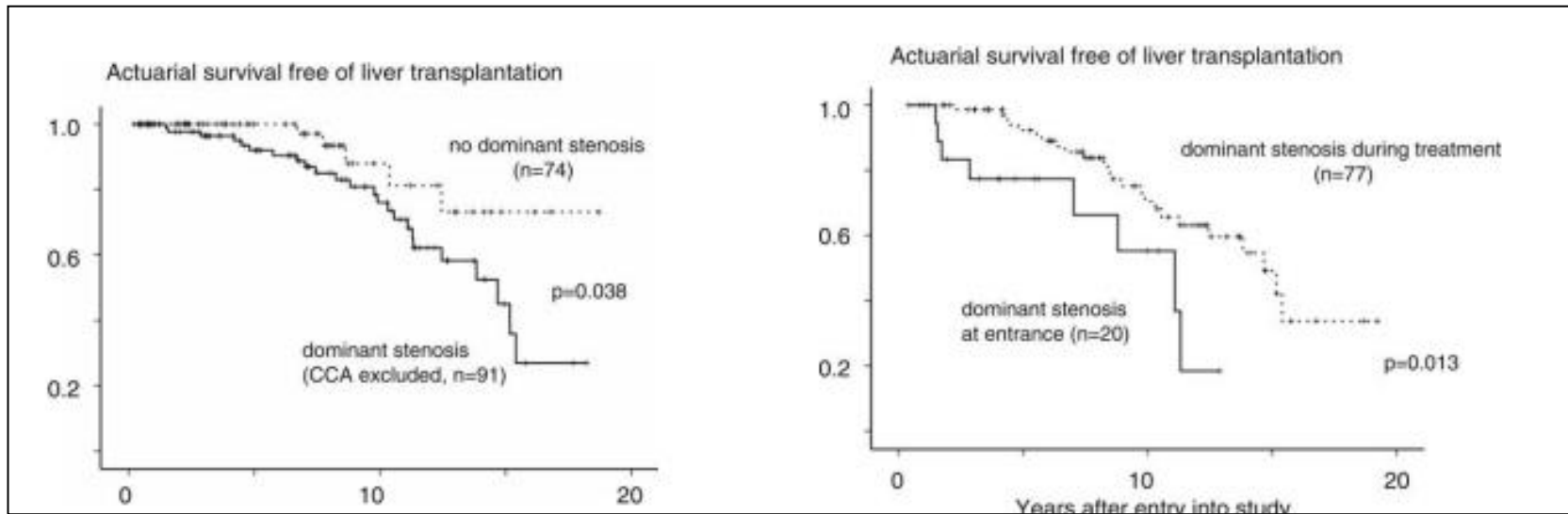
Type of duct involvement/ classification	Cholangiographic abnormalities
Intrahepatic (IHD)	
0	No visible abnormalities
I	Multiple strictures; normal calibre of bile ducts or minimal dilatation
II	Multiple strictures, saccular dilatations, decreased arborisation
III	Only central branches filled despite adequate filling pressure; severe pruning
Extrahepatic (EHD)	
0	No visible abnormalities
I	Slight irregularities of duct contour; no stricture
II	Segmental stricture
III	Stricture of almost entire length of duct
IV	Extremely irregular margin; diverticulum-like outpouchings

Reproduced after modification from Majoie and colleagues⁷ with permission.

	IHD			
	0	I	II	III
EHD				
0	—	2	3	3
I	1	2	3	3
II	2	3	3	4
III	3	3	4	5
IV	3	3	4	5

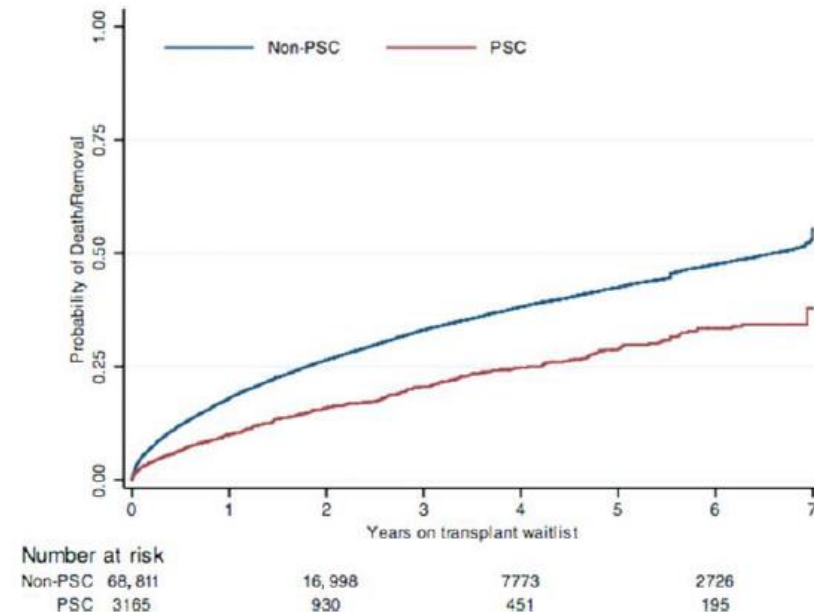


Valor pronóstico de las estenosis dominantes y de la presencia de colangitis en CEP

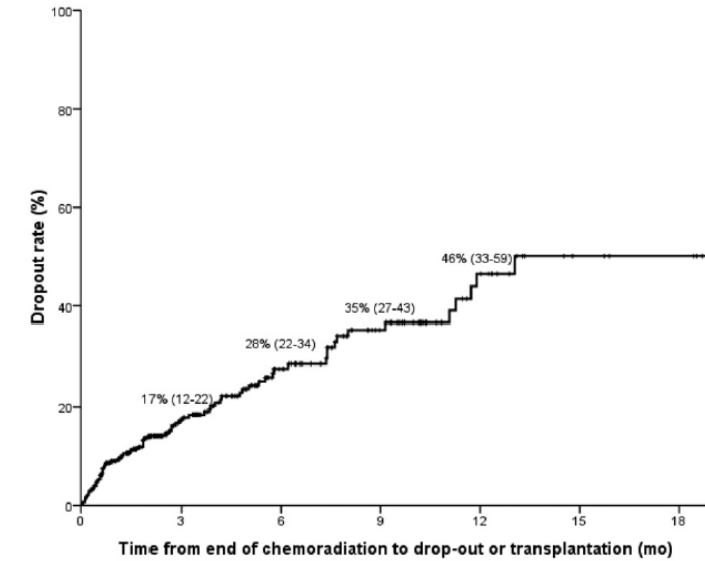
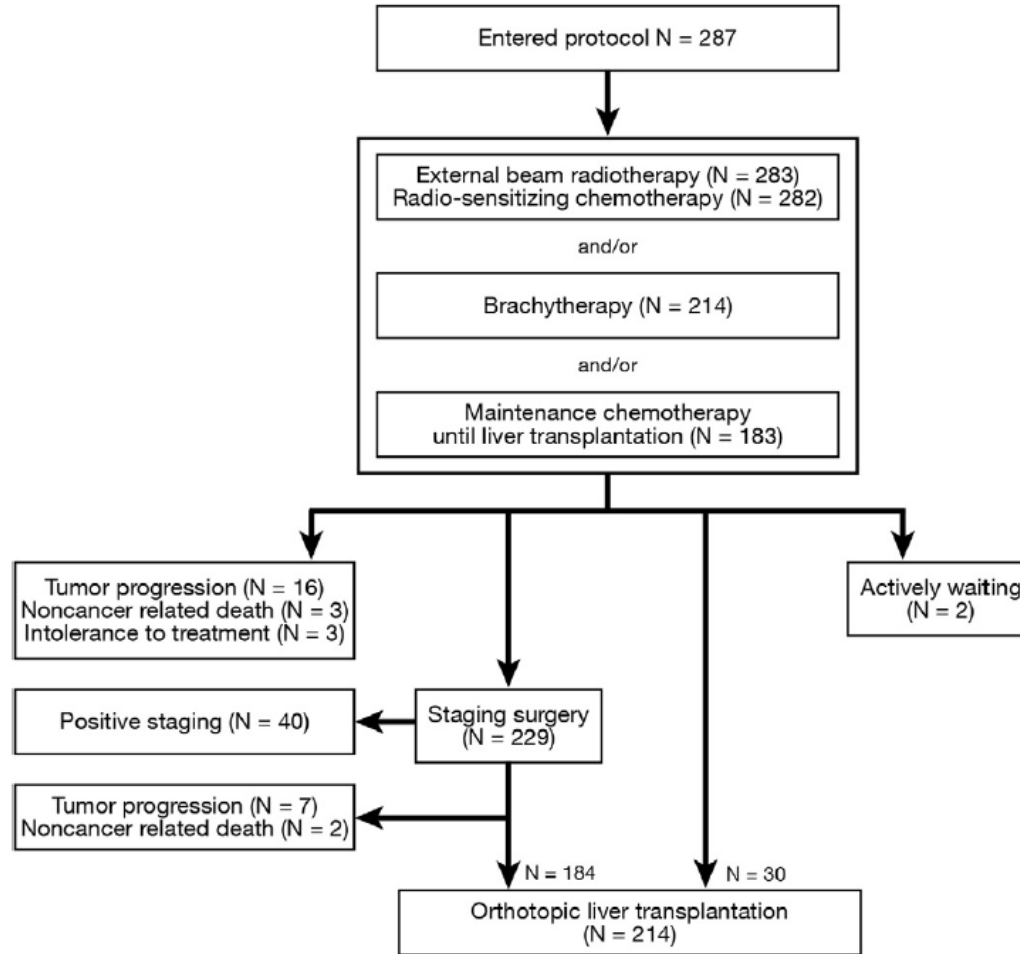


¿ Hay que dar puntuación adicional a los pacientes con CEP en lista?

- Menor riesgo de muerte o exclusión en lista que pacientes sin CEP
 - HR: 0.72 [95% CI: 0.66-0.79]
- Menor incidencia de complicaciones de HTP
 - HR: 0.84 [95% CI: 0.74-0.97]

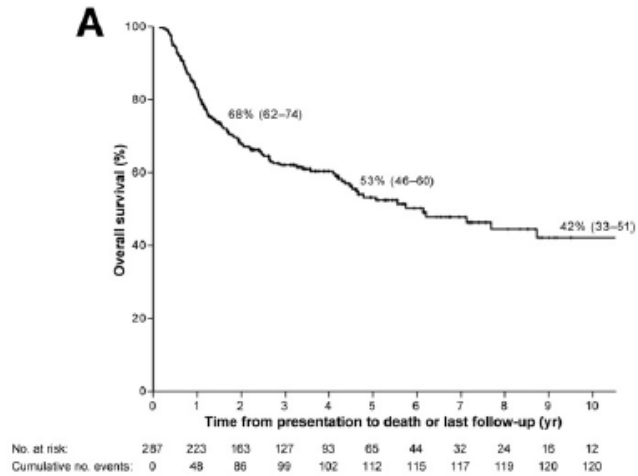


¿Y el colangiocarcinoma?

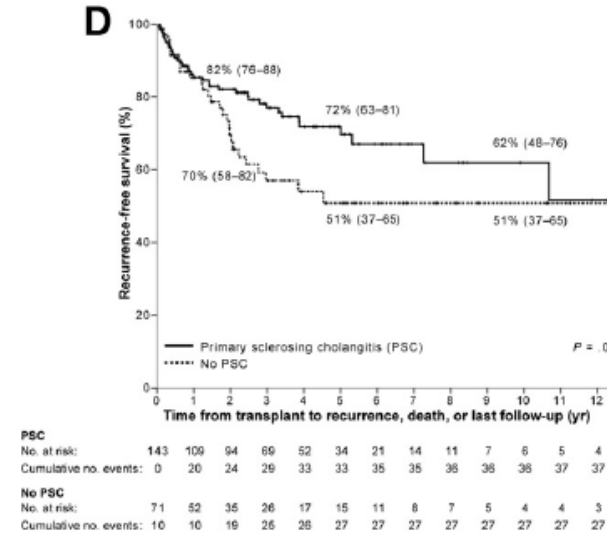


	0	3	6	9	12	15	18
No. at risk:	287	150	79	46	21	9	7
Cumulative no. events:	43	58	86	95	107	111	111

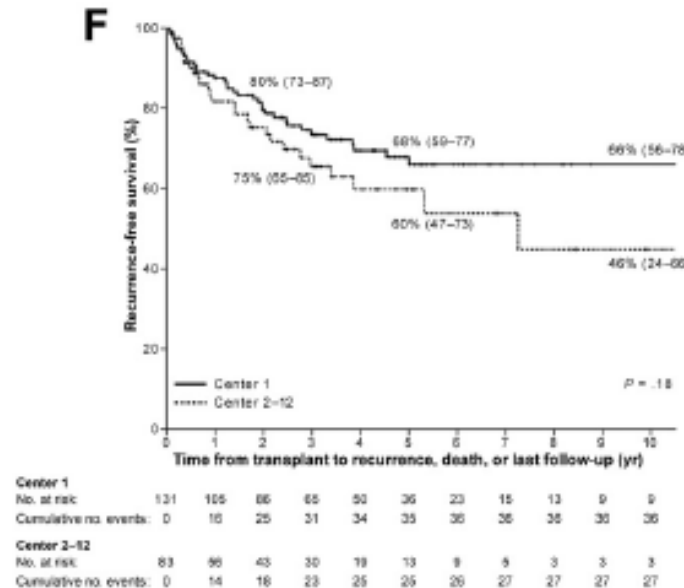
¿Y el colangiocarcinoma?



Supervivencia por intención de tratamiento

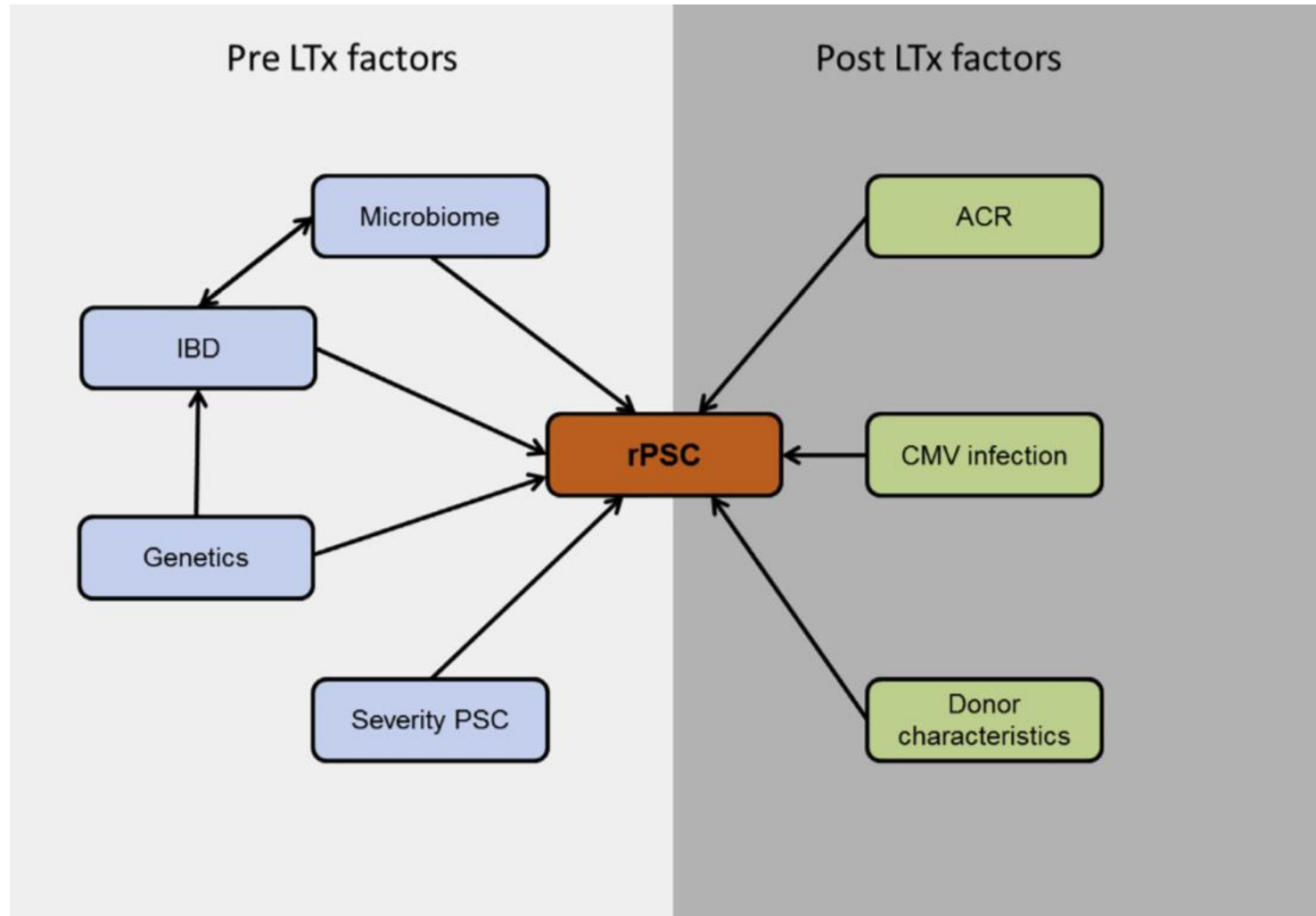


Supervivencia en función de la etiología CEP Vs No CEP

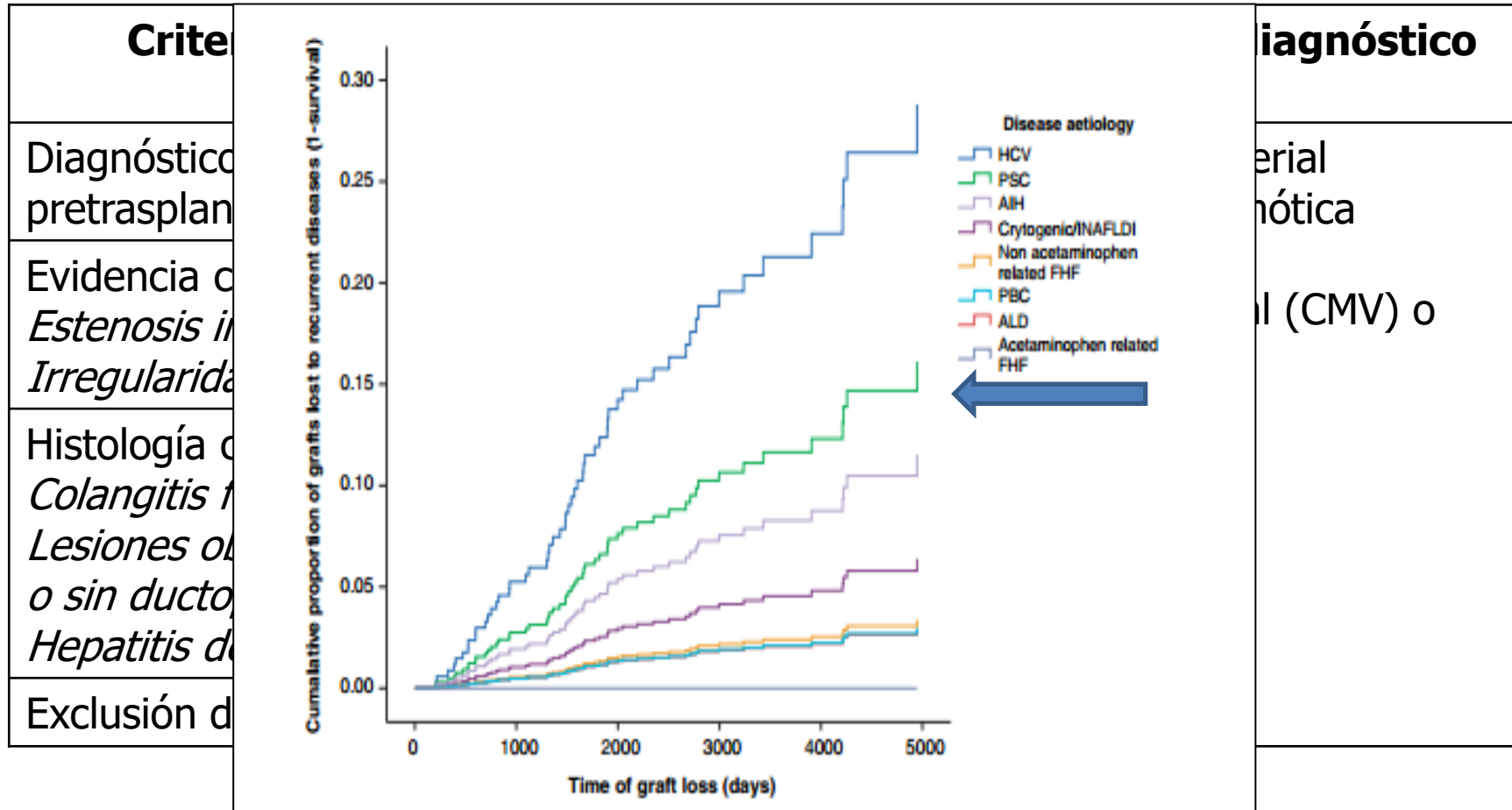


Efecto centro Mayo Vs no Mayo (trasplantados)

Recurrencia de CEP tras trasplante: Una compleja mezcla de factores



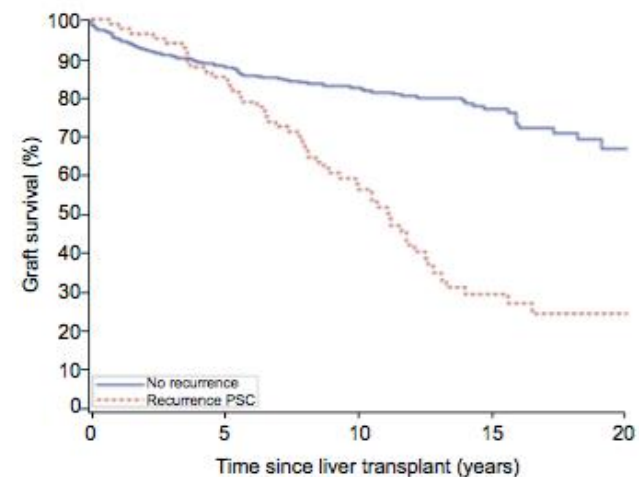
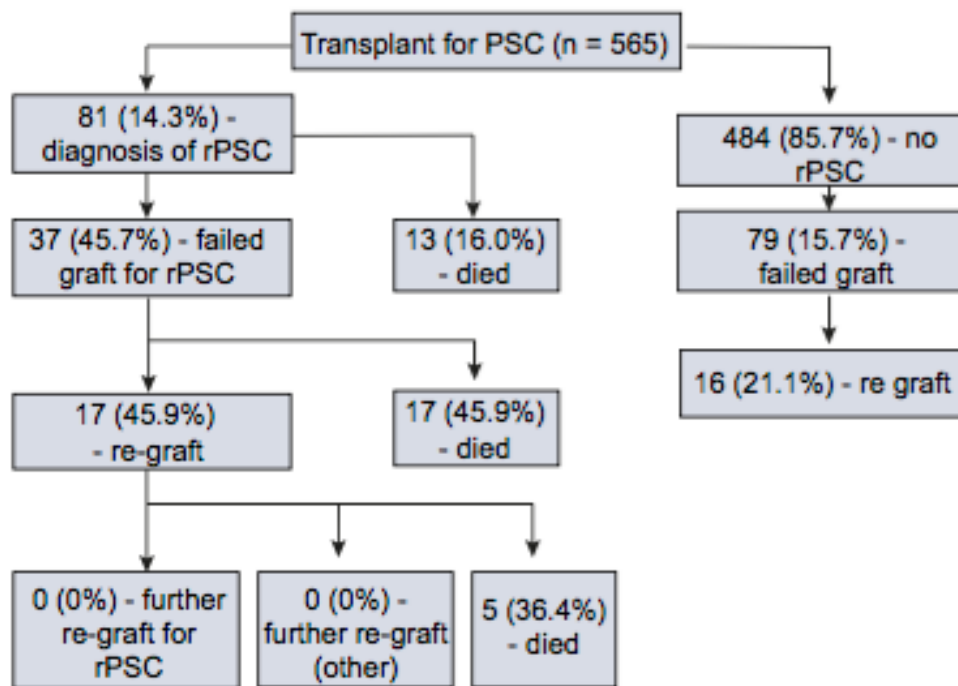
Recurrencia de CEP tras trasplante



La ausencia de inflamación intestinal representa un factor protector para el desarrollo de recurrencia

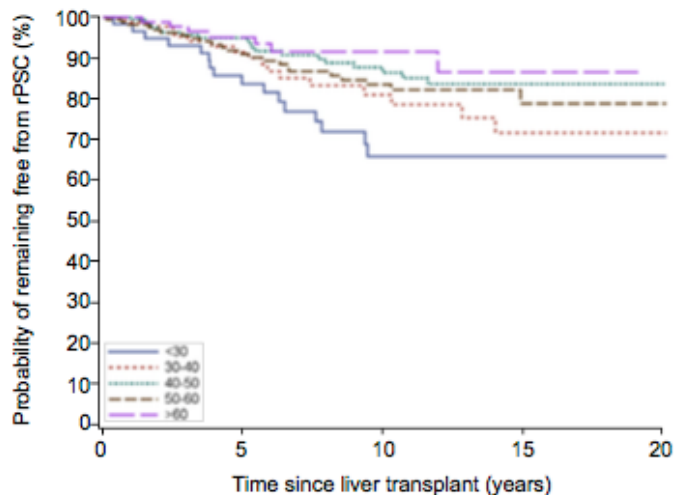
Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation

La recurrencia de la CEP se asocia claramente a pérdida del injerto



	1 year survival		5 year survival		10 year survival	
	In follow up	Survival (%)	In follow up	Survival (%)	In follow up	Survival (%)
rPSC (n = 81)	80	98%	67	84%	39	56%
No rPSC (n = 530)	493	95%	372	88%	208	82%

Factores asociados a recurrencia	HR
Presencia de CU activa pos-trasplante	2.54, 95% CI 1.32, 4.86
Edad del receptor (por cada 10 años de aumento)	0.77, 95% CI 0.61, 0.99
Uso de ciclosporina	2.07, 95% CI 0.97–4.44



¿Hay que hacer colectomía en los pacientes con CEP y trasplante?

Mensajes prácticos CEP/trasplante

- La indicación de trasplante por CEP no ha descendido en los últimos años posiblemente por la falta de tratamiento eficaz
- El colangiocarcinoma sigue siendo una indicación controvertida para TH
- La recidiva de la CEP influye en la probabilidad de pérdida del injerto

- Paciente de 28 años
 - Dx de CEP
 - Colangitis de repetición
 - CPRE con tratamiento endoscópico de estenosis dominante
 - Citologías múltiples
 - Negativas
 - Se decide trasplante hepático

- Tx hepático sin complicaciones
 - AP: Microcarcinoma del colédoco con infiltración perineural
- Recirugía: DPC (resección radical)
- Siembra tumoral masiva a los 4 meses
- Exitus



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá