

# MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

**UAM**  
Universidad Autónoma  
de Madrid

 Universidad  
de Alcalá

Asignatura: Enfermedad Hepática Autoinmune

“Hepatitis autoinmune. Concepto, etiopatogenia, clínicas y tratamiento”

Álvaro Díaz-González

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL)

# Hepatitis Autoinmune

## Definición

Enfermedad inflamatoria inmunomediada del hígado de etiología incierta que puede afectar a hombres y mujeres de cualquier edad

## Epidemiología

**Incidencia** variable en función de áreas geográficas

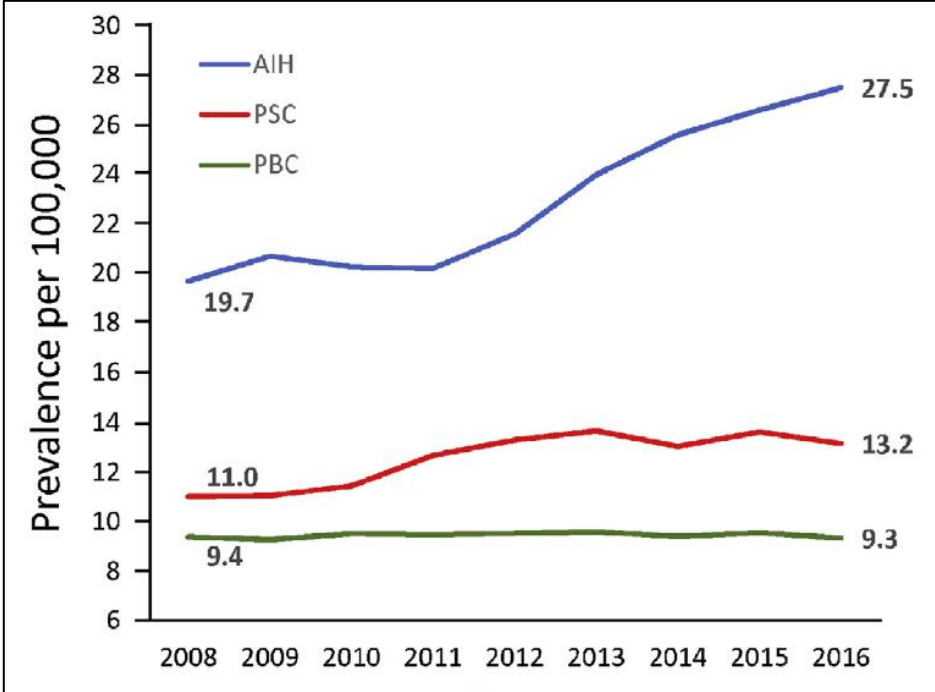
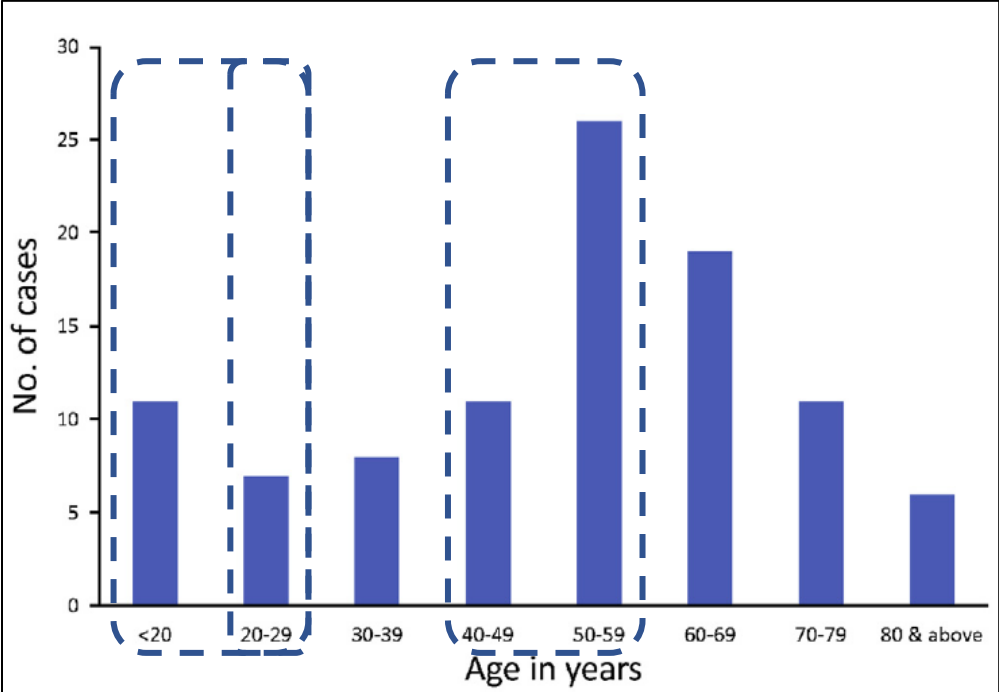
Dos picos: 10-30 años y 40-60 años

**Prevalencia** ♀ 4:1 ♂

USA: 3 casos por cada 100 mil habitantes



# Hepatitis Autoimmune. Evolución epidemiológica



## Hepatitis Autoinmune. Impacto del género



**Más frecuente** en mujeres

Se diagnostica en **edades más tardías** que en hombres

50% presentan HLA-DRB1\*04

**30-45%** enfermedad autoinmune **extrahepática**

**50-60%** presentan *relapse* si se suspende tratamiento



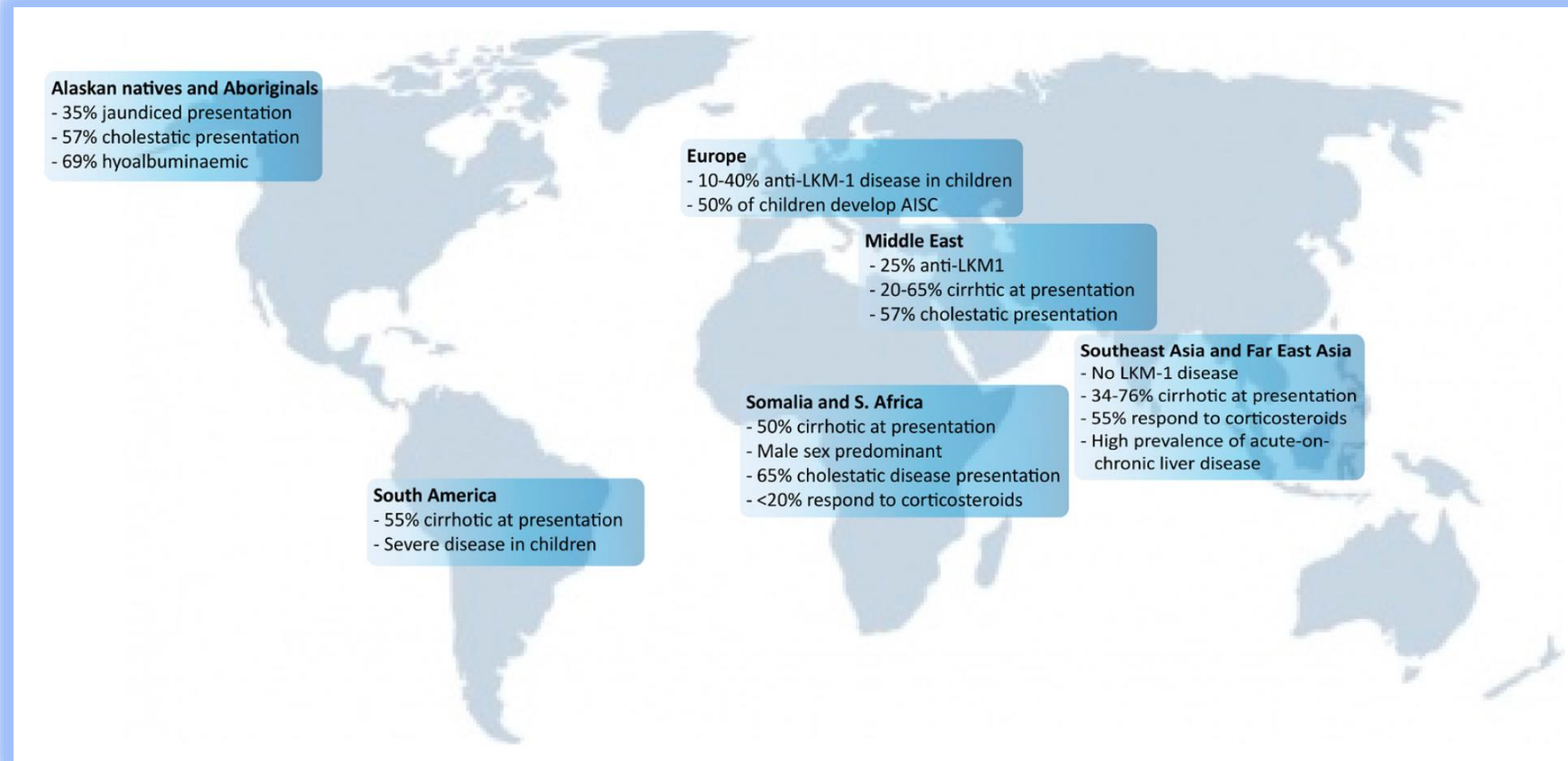
Diagnóstico en **edades más tempranas**

Más del 50% de los niños con HAI desarrollan CEP

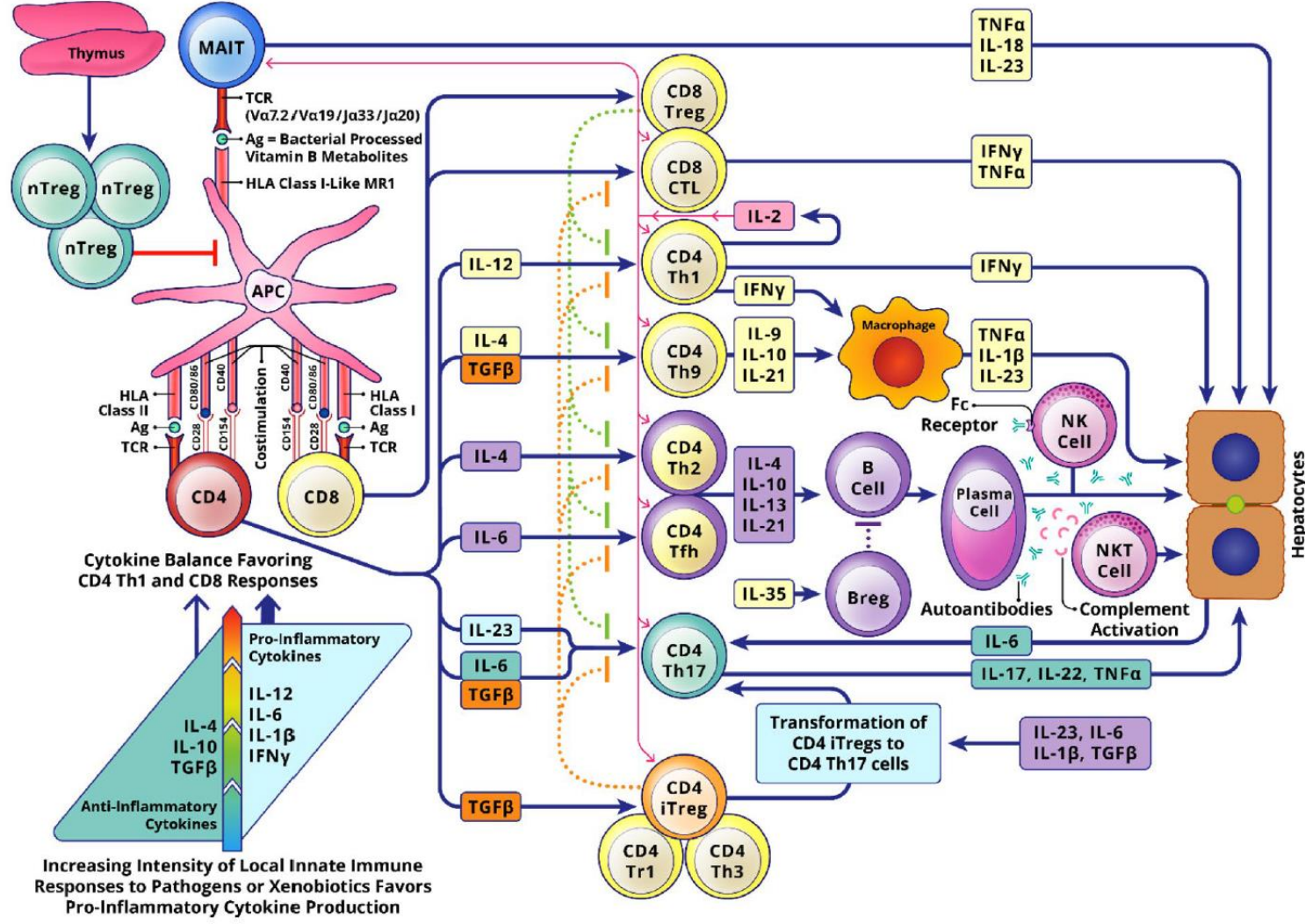
Mayor prevalencia de HLA a1-B8-DR3

Menor mortalidad que las mujeres con HAI

## Hepatitis Autoimmune. Impacto de la distribución geográfica

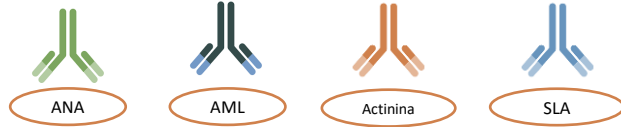


# Hepatitis Autoimmune. Patogenia



# Hepatitis Autoinmune. *Subclasificación* de HAI

## Hepatitis Autoinmune tipo 1



### La más frecuente

#### Edad de presentación

- Pubertad y edad adulta

#### Forma de presentación

- Aguda 25-75%
- Aguda grave 2-6%

#### Cirrosis al diagnóstico

- 33% en adultos

#### Asociación con otras enf. Autoinmunes

- Tiroiditis autoinmune
- Enf. Reumatológicas
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Retirada de inmunosupresión posible

## Hepatitis Autoinmune tipo 2



### Poco frecuente

#### Edad de presentación

- Edad infantil, habitualmente antes de los 14 años

#### Forma de presentación

- Aguda
- Insuf. Hepática aguda grave muy infrecuente

#### Cirrosis al diagnóstico

- Muy poco frecuente

#### Asociación con otras enf. Autoinmunes

- Tiroiditis autoinmune
- Vitíligo
- Diabetes Mellitus

Retirada de inmunosupresión muy improbable

# Hepatitis Autoimmune. Anticuerpos



**ANA positivo NO implica el diagnóstico de Hepatitis Autoimmune**

Colangitis Esclerosante Primaria

29% de pacientes adultos

Virus hepatitis B y C

32 y 29% de pacientes adultos

NAFLD

34% de pacientes adultos

Enf. Hepática por alcohol

21% de pacientes adultos

## Prevalencia HAI

- 3 de cada 100 mil habitantes (0,003%)

## Prevalencia NAFLD

- 17-46% de población adulta

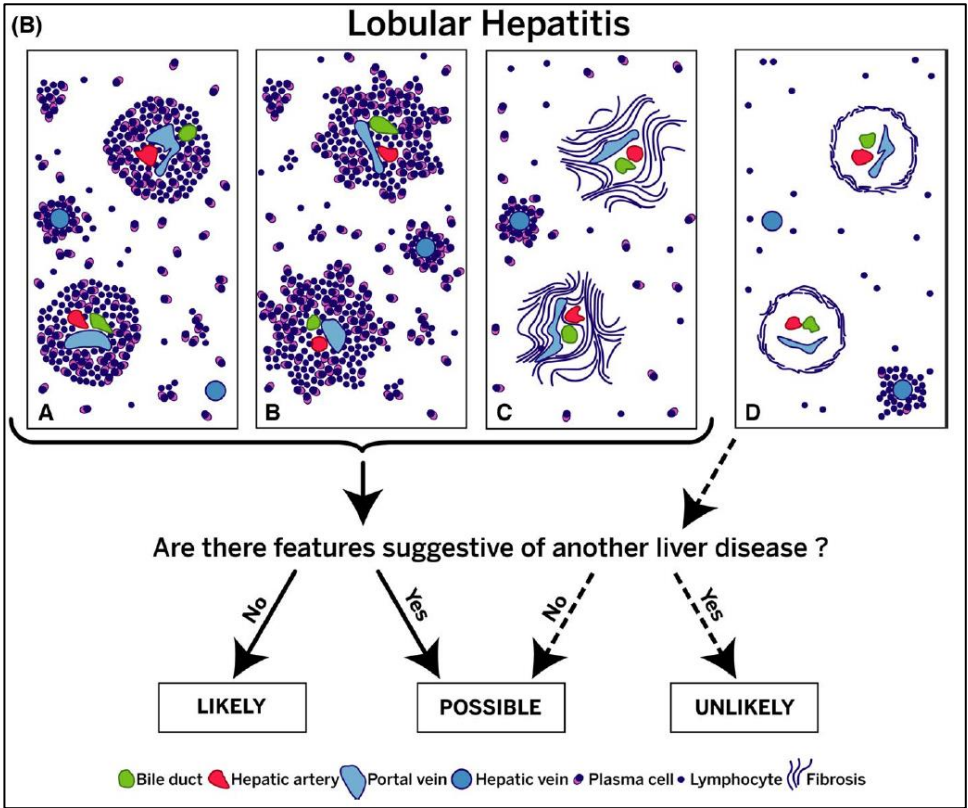
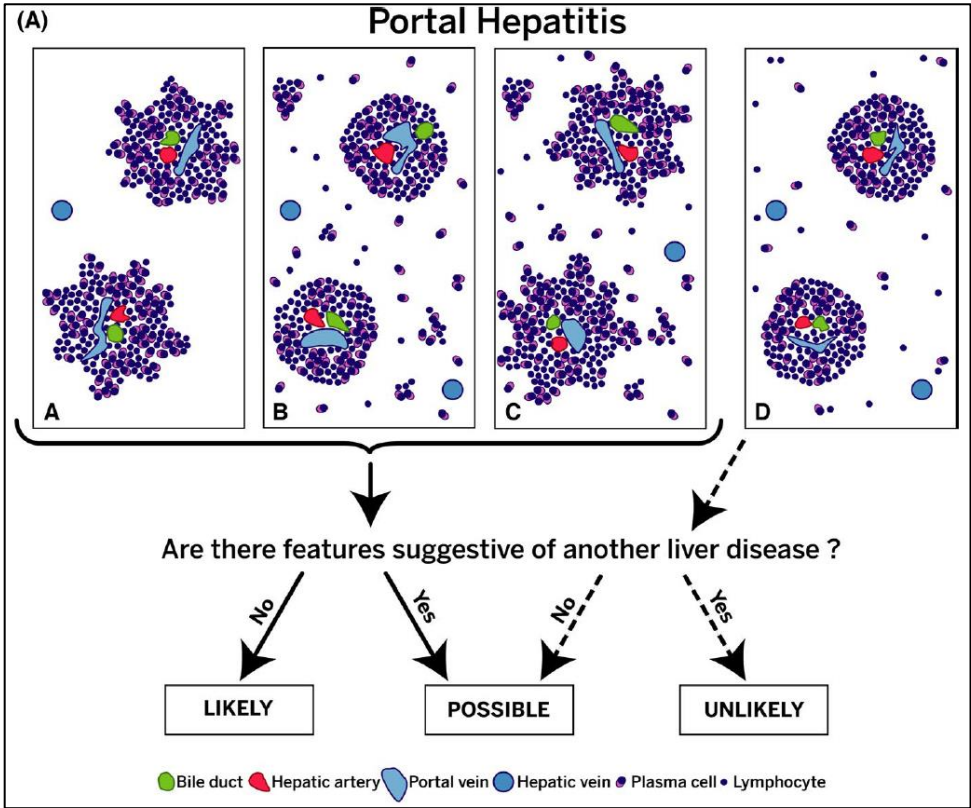
## Prevalencia NASH

- 1,5 – 6,5% de población adulta (USA)

Paciente con hipertransaminasemia, ANA + y síndrome metabólico



# Hepatitis Autoimmune. Diagnóstico: Histología



**Se excluyen** por su inespecificidad

- Emperipolesis
- Rosetas

# Hepatitis Autoinmune. Formas de presentación

## Asintomática / crónica

Hasta 34% de los casos

Habitualmente acaban presentando síntomas

- Mediana 32 meses

Deben tratarse aunque no tengan síntomas

## Aguda

Ictericia **SIN** coagulopatía **NI** encefalopatía

## Aguda grave

Ictericia **CON** coagulopatía **SIN** encefalopatía

### Ictericia

- Definición poco precisa
- > 12 mg/dL

### Coagulopatía

- INR > 1,5

## Fallo hepático agudo

Ictericia **CON** coagulopatía **CON** encefalopatía

### Encefalopatía

- Independientemente del grado

# Hepatitis Autoinmune. Diagnóstico presentación aguda

## Signos y síntomas

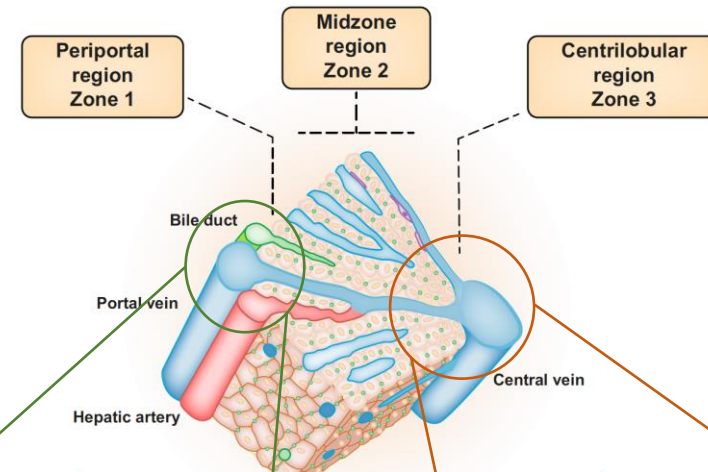
- Fatiga (hasta 85% de los pacientes)
- Malestar general
- Molestias abdominales inespecíficas



## Laboratorio

- 10-40% pacientes seronegativos en las fases iniciales
- En formas graves AS-AIH y/o ALF
  - 60-70% de pacientes seronegativos
- IgG no alterada hasta 47% de casos

## Histología



### Hallazgos clásicos HAI

Hepatitis interfase  
Infiltrado linfoplasmocitario portal

### Hallazgos formas agudas

Infiltrado células plasmáticas (77%)  
Agregados linfoides portales (72%)  
Perivenulitis central (68%)  
Necrosis hemorrágica centrolobulillar  
Necrosis masiva/submasiva

# Hepatitis Autoinmune. Diagnóstico. Score simplificado



Liver histology  
If histology is normal, AIH is not the diagnosis

<a href="#">ANA</a> or <a href="#">SMA</a>	<1:40	≥1:40	≥1:80
<a href="#">LKM1</a> antibody	<1:40	≥1:40	
<a href="#">SLA</a>	Negative	Positive	
<a href="#">IgG</a>	Normal	>Upper limit of normal	>1.1× upper limit of normal
	0	+1	+2
Liver histology If histology is normal, AIH is not the diagnosis	Compatible with AIH	Typical of AIH	
	+1	+2	
Viral hepatitis	Present	Absent	
	0	+2	

≤5 Posible HAI. Evaluar alternativas

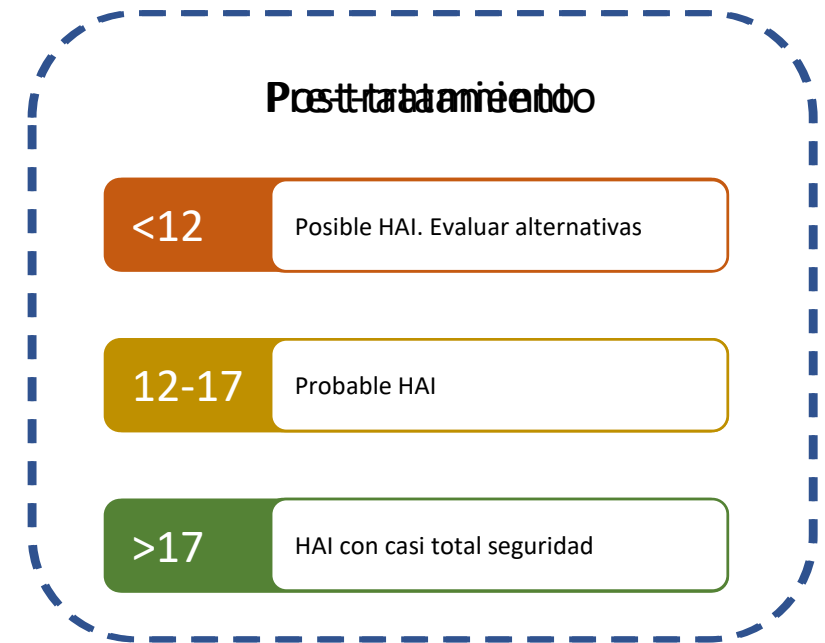
6 Probable HAI

≥7 HAI con casi total seguridad

# Hepatitis Autoinmune. Diagnóstico. Score original revisado



Female sex	+2	AMA+	-4		
	+2	Hepatitis viral markers		Liver histology	
ALP:AST (or ALT)	+2	Positive	-3	Interface hepatitis	+3
<1.5	0	Negative	+3	Lymphoplasmacytic infiltrate	+1
1.5-3.0	-2	Drug history		Rosetting of hepatocytes	+1
>3.0		Positive	-4	None of above	-5
Serum globulins or IgG >ULN		Negative	+1	Biliary changes	-3
>2.0	+3	Average alcohol intake		Other changes	-3
1.5-2.0	+2	<25 g/day	+2	Response to therapy	
1.0-1.5	+1	>60 g/day	-2	Complete	+2
<1.0	0	Concurrent autoimmune diseases	+2	Relapse	+3
ANA, SMA or LKM-1 (titers)		Additional findings			
>1:80	+3	Other defined autoantibodies	+2		
1:80	+2	HLA DRB1*03 or DRB1*04	+1		
1:40	+1				
<1:40	0				



# Hepatitis Autoinmune. ¿Criterios simplificados o revisados en la presentación aguda?

Estudio retrospectivo de 55 pacientes con hepatitis aguda

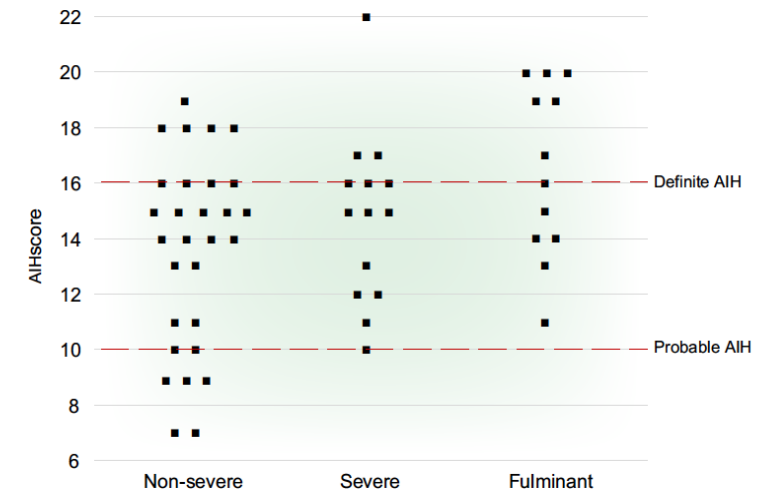
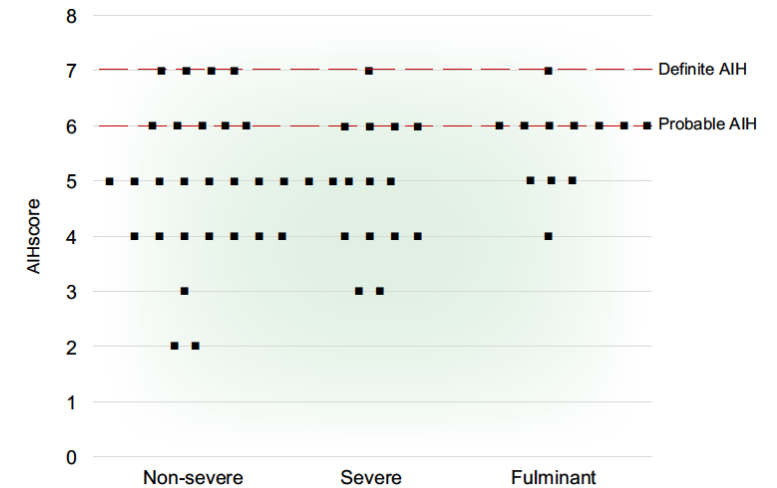
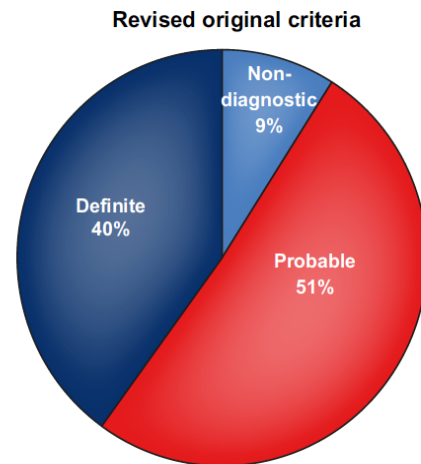
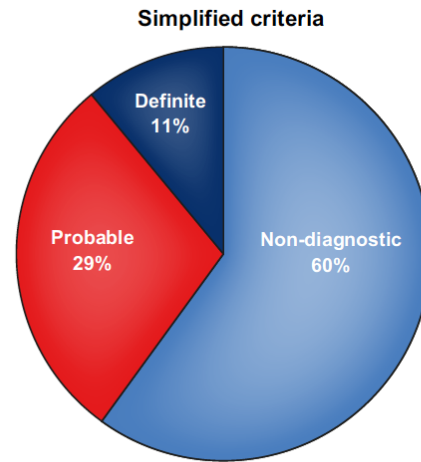
- 29 no grave
- 14 aguda grave
- 12 insuficiencia hepática aguda grave

Utilizando el **score simplificado**

- El 60% era “no diagnóstica” (<5)
- Sólo el 11% era “definitivo”

Utilizando el **score original revisado**

- El 91% fue “definitiva” o “probable”



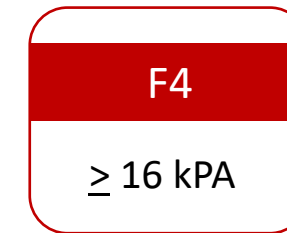
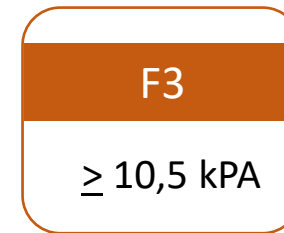
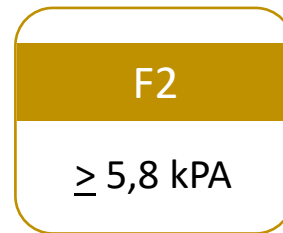
## Hepatitis Autoinmune. Seguimiento: Evaluación de fibrosis

Evitar elastografía en los 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento



Realizar preferiblemente a partir del 6º mes de tratamiento eficaz

### Puntos de corte elastografía en hepatitis autoinmune



A pesar de ser “específicos” de la hepatitis autoinmune, los cut-off tienen baja capacidad discriminativa de cirrosis

Estudio retrospectivo de **132 pacientes con cirrosis** (histología) secundaria a hepatitis autoinmune

- Valor **mediana** de elastografía: **12,6 kPA** (IQR 8,5 – 20,5)
- **67%** de los pacientes fibrosan **<16 kPA**
- Sólo 23 pacientes con HTP clínicamente significativa elastografía >20 kPA

# Hepatitis Autoinmune. Tratamiento

¿A quién parece que no debemos tratar?



Sin actividad clínica



Sin actividad bioquímica

Sin actividad histológica



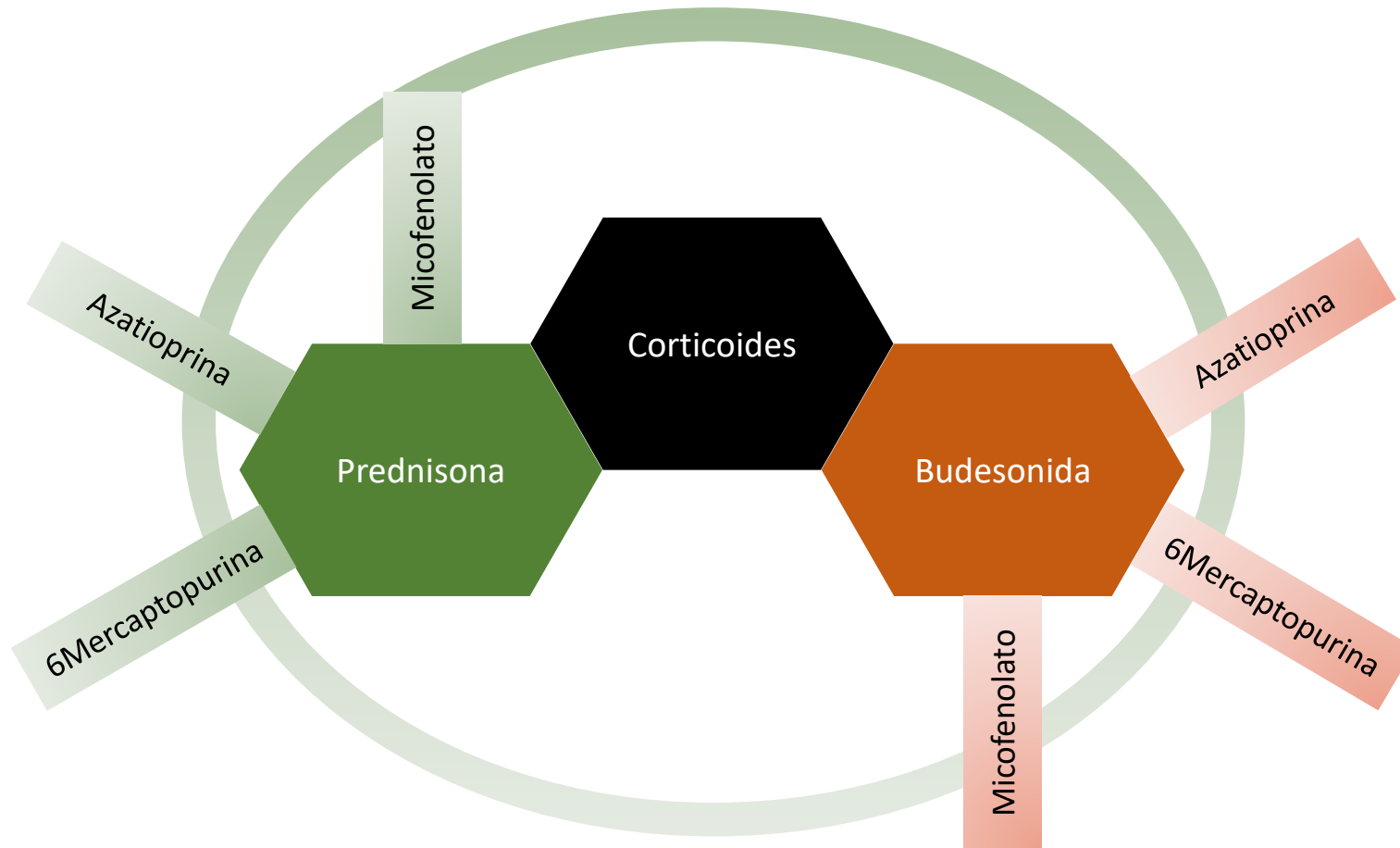
GPT <3xULN

HAI score <4/18

Sin fibrosis avanzada



# Hepatitis Autoimmune. Tratamiento



# Hepatitis Autoinmune no grave. Corticoterapia

Corticoides

Prednisona



**Dosis inicial**

20 – 40 mg c/24h

**Tapering**

Reducción progresiva hasta 5-10 mg a los 6 meses desde el inicio



**Dosis inicial**

0,5-1 mg/kg/día

Proponen inicio en 60 mg y descenso progresivo

**Tapering**

Reducción progresiva hasta 10 mg a los 3 meses desde el inicio

Corticoides

Budesonida



**Dosis inicial**

9 mg c/24h (**IMPORTANTE:** 3 mg c/8h)

**Tapering**

Reducción progresiva hasta los 3 mg a los 6 meses desde el inicio



**Dosis inicial**

9 mg c/24h (**IMPORTANTE:** 3 mg c/8h)

**Tapering**

No claro. ¿Reducción a 1 mg c/8h?

## Hepatitis Autoimmune no grave. ¿Dosis altas de prednisona?

Estudio retrospectivo que evaluó dosis “altas” vs “bajas” de prednisona

451 pacientes con HAI en 5 países europeos

- 86 pacientes con cirrosis
- 47 pacientes con AS-AIH

### Tratamiento

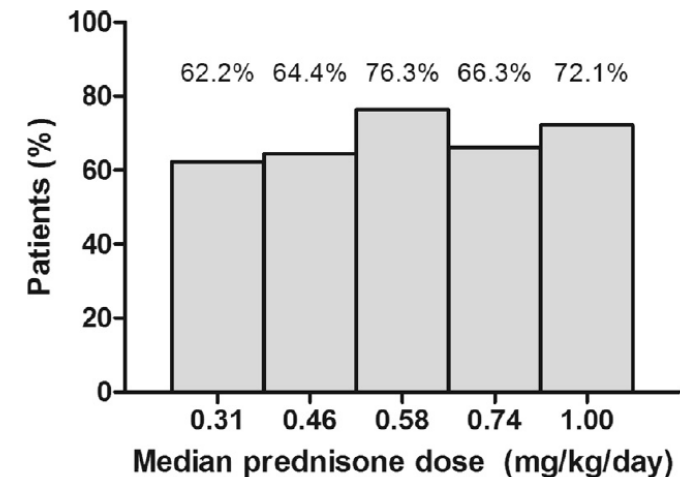
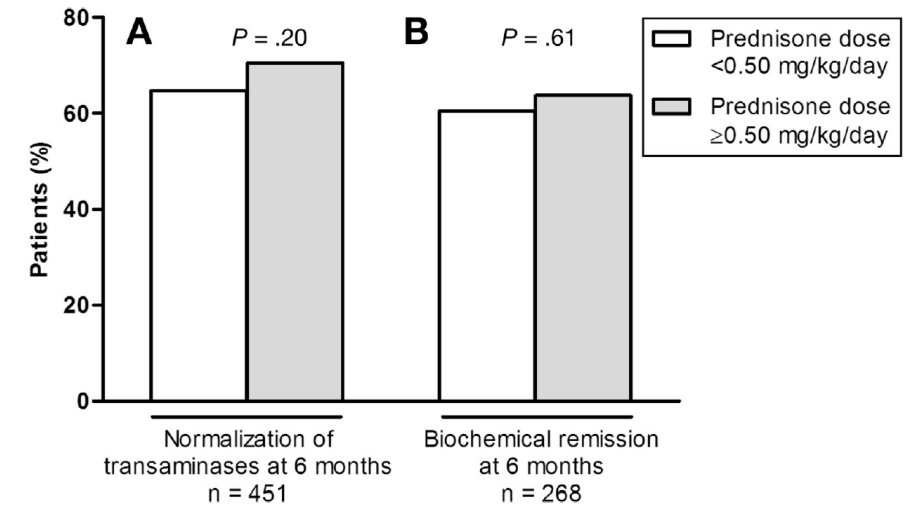
- 281 pacientes dosis  $\geq 0,5$  mg/kg/día
- 170 pacientes dosis  $< 0,5$  mg/kg/día

### Resultados

- No diferencias en normalización de transaminasas

### Efectos adversos

- No diferencias entre ambos grupos



# Hepatitis Autoinmune no grave. Budesonida vs Prednisona

Estudio retrospectivo que comparó la budesonida frente a la prednisona

381 pacientes *naïve* en 21 centros españoles

- Se excluyeron cirróticos, AS-AIH y pacientes no tratados con AZA
- Se realizó análisis mediante *IPTW – Propensity Score*

## Tratamiento

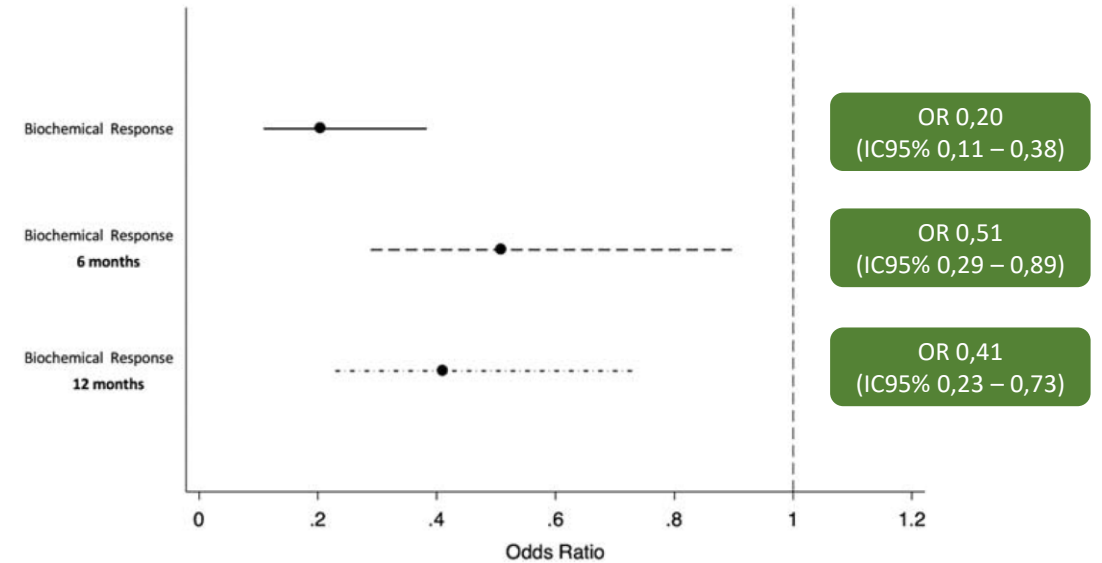
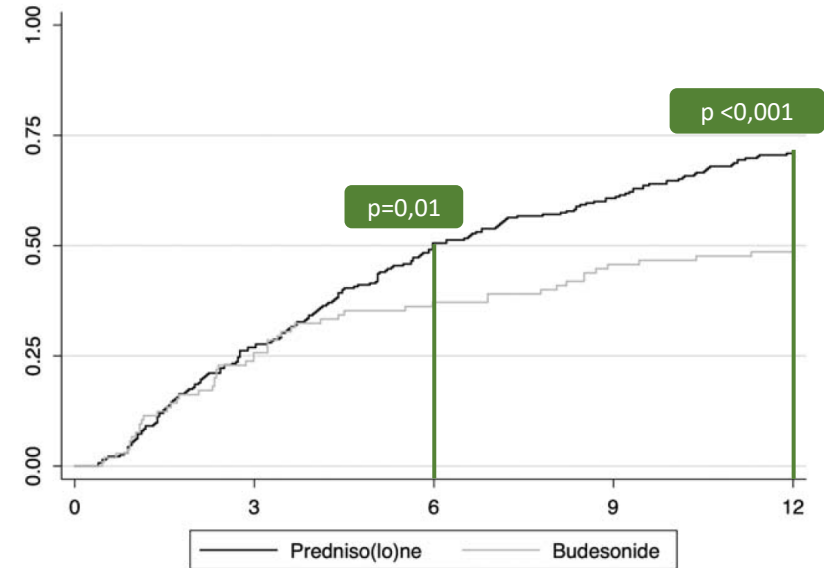
- 105 pacientes tratados con budesonida
- 276 pacientes tratados con prednisona

## Resultados

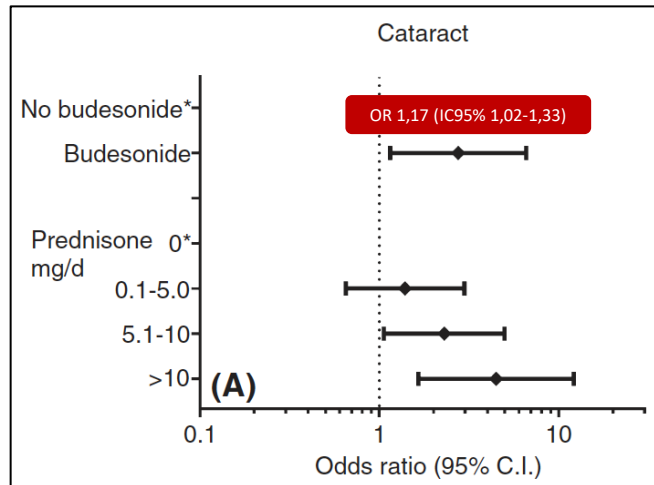
- La budesonida es significativamente inferior a la prednisona
- En pacientes con transaminasas <2xLSN parecen similares

## Efectos adversos

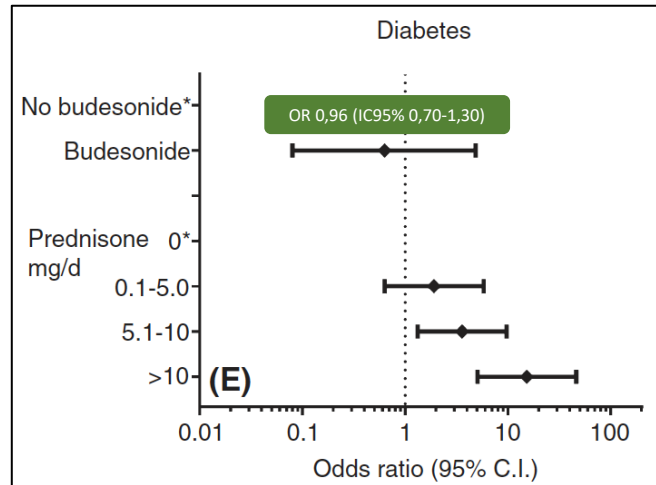
- Prednisona asociada con mayor riesgo de efectos adversos
  - Mayor incidencia de osteoporosis



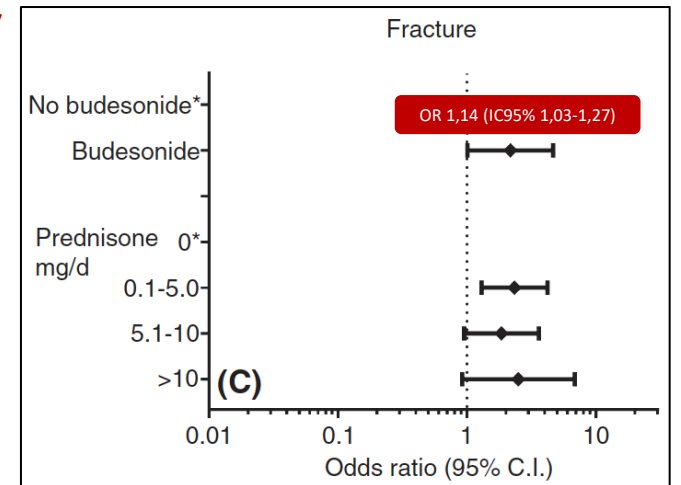
# Hepatitis Autoimmune no grave. ¿La budesonida apenas tiene efectos secundarios?



Incrementa riesgo de cataratas



No incrementa riesgo de diabetes



Incrementa riesgo de cataratas

# Hepatitis Autoimmune no grave. Tiopurinas



## Evaluación previa

Estudio variantes TPMT

## Dosis inicial

50 - 100 mg c/24h (2 semanas tras inicio corticoides)

## Ajuste dosis

No hay recomendaciones



## Evaluación previa

En función de disponibilidad. No imprescindible

## Dosis inicial

50 mg c/24h

## Ajuste de dosis

Subir progresivamente hasta 1-2 mg/kg/día



Posible alternativa a AZA

**Sin recomendaciones**



**Sin recomendaciones**

## Hepatitis Autoinmune no grave. 6-mercaptopurina

Estudio retrospectivo que evaluó la efectividad de 6-mercaptopurina

**22 pacientes** tratados previamente con prednisona + azatioprina

- 20 intolerantes a azatioprina
- 2 con respuesta insuficiente a AZA

### Tratamiento

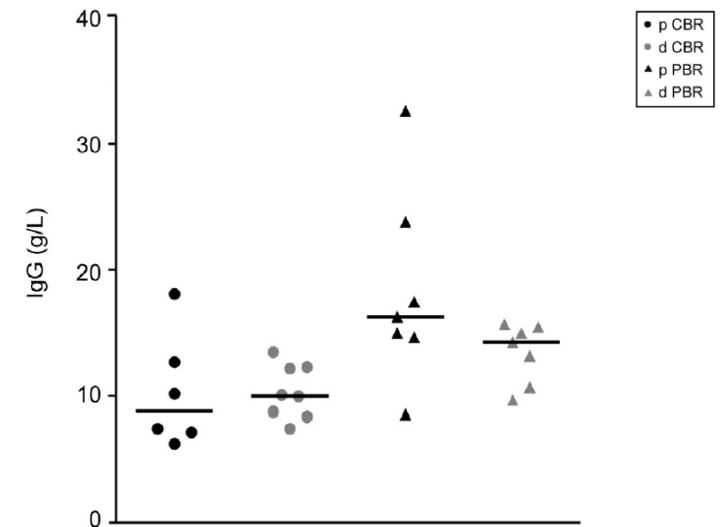
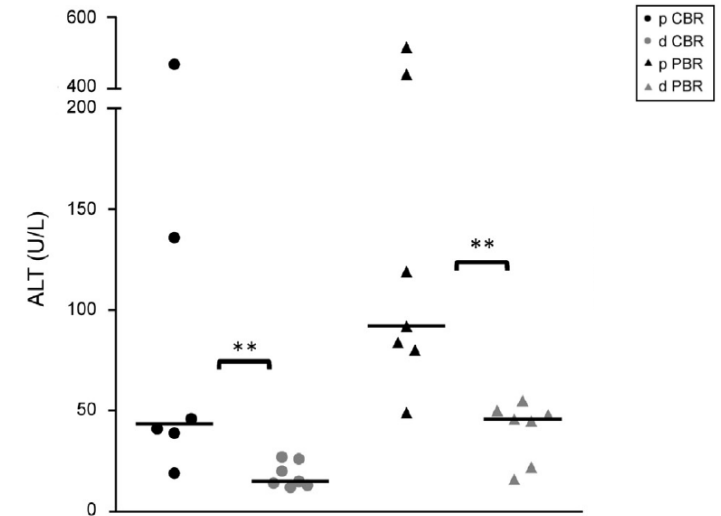
- Dosis inicial 25 mg. Se optimizó a 50 mg si buena tolerancia

### Resultados

- Los pacientes con respuesta insuficiente a AZA no respondieron a 6-MP
- El 75% de los intolerantes a AZA presentaron remisión bioquímica

### Efectos adversos

- Buena tolerancia al fármaco
  - Náuseas y vómitos los síntomas más frecuentes
  - Alopecia



## Hepatitis Autoinmune no grave. Micofenolato de Mofetilo



Alternativa a AZA en intolerantes

**Dosis inicial**

No descrita

**Precaución**

Evitar en mujeres embarazadas o con deseo de embarazo



Alternativa a AZA en intolerantes

**Dosis inicial**

No descrita. Dosis objetivo 1 g c/12h

**Precaución**

Evitar en mujeres embarazadas o con deseo de embarazo

*"Consenso" general*

**Dosis inicial**

500 mg c/12h

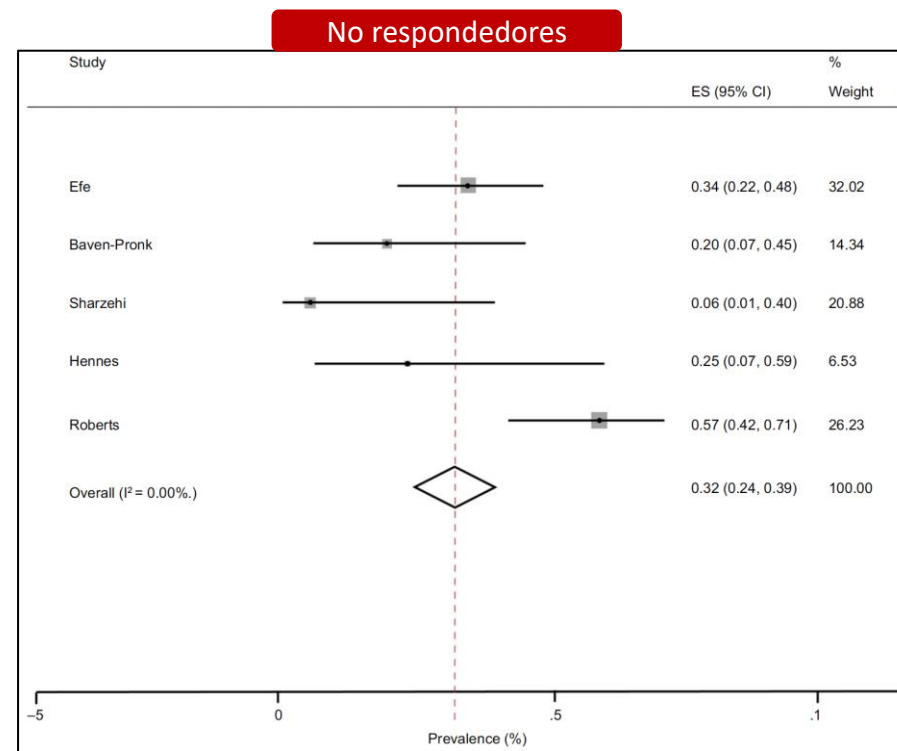
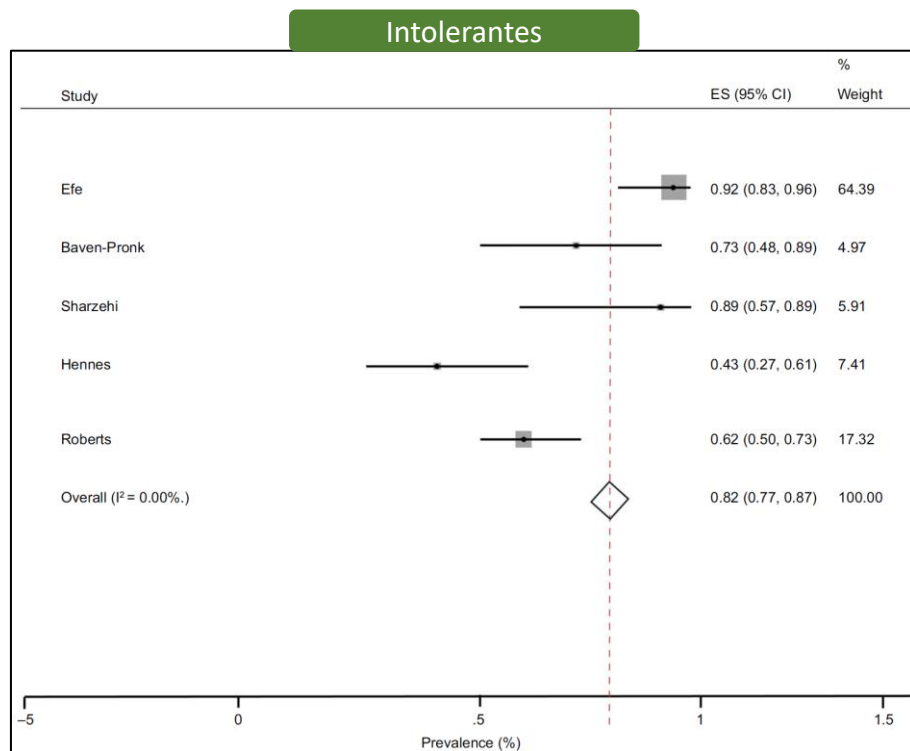
**Ajuste de dosis**

Si buena tolerancia, optimizar a 1 g c/12h



# Hepatitis Autoimmune no grave. Micofenolato de Mofetilo

¿Por qué en **intolerantes sí** y en **no respondedores no**?



La respuesta en no respondedores a AZA/6MP es muy baja

## Hepatitis Autoinmune. Definiciones

<b>Respuesta bioquímica completa</b>	<b>Normalización de transaminasas y de IgG</b>
<b>Respuesta insuficiente</b>	<b>Ausencia de normalización de transaminasas y/o IgG - ¿Cuándo?</b>
<b>No respuesta</b>	<b>Descenso &lt;50% de transaminasas - ¿Cuándo?</b>
<b>Remisión</b>	<b>Sin actividad histológica (Índice HAI actividad &lt;4/18)</b>
<b>Intolerancia al tratamiento</b>	<b>Cualquier efecto adverso que motive la suspensión del tratamiento</b>

## Conclusiones

- a) La hepatitis autoinmune es una enfermedad rara, pero la incidencia está en ascenso
- b) La biopsia es imprescindible para el diagnóstico
  - La hepatitis de interfase ( $\geq$ moderada) es un hallazgo frecuente y característico de HAI, pero no es patognomónico
  - La emperipolesis y la formación de rosetas no se consideran hallmark de la enfermedad
- c) La presencia de ANA y/o AML es **inespecífica** y **no implica el diagnóstico de HAI**
- d) El eje del tratamiento son los corticoides, pero se debe asociar con otros fármacos para minimizar sus dosis a largo plazo
- e) La 6-Mercaptopurina es un fármaco eficaz y bien tolerado en pacientes intolerantes a azatioprina
- f) El Micofenolato de Mofetilo es una alternativa a las tiopurinas, pero se debe limitar a pacientes intolerantes a estos fármacos



# MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Universidad Autónoma  
de Madrid



Universidad  
de Alcalá