

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Asignatura: Enfermedad Hepática Autoinmune

Hepatitis Autoinmune. Formas Clínicas Especiales y Refractarias al Tratamiento

Maria Carlota Londoño, MD, PhD

Servicio de Hepatología, Hospital Clinic Barcelona, Universidad de Barcelona

Agenda

- Hepatitis autoinmune con respuesta insuficiente
- Variantes de la hepatitis autoinmune
- Hepatitis aguda grave
- Cirrosis descompensada

Caso Clínico

- Paciente de 18 años derivado a la consulta por HAI diagnosticada en otro centro que persiste con transaminasas elevadas a pesar de tratamiento con AZA y prednisona (20 mg día).
- HAI diagnosticada en Agosto de 2021 a raíz de estudio por malestar general, fiebre, y diarrea (2-3 deposiciones al día con moco sin sangre) de 3 meses de evolución.
- Analítica al momento de diagnóstico →AST 120, ALT 230, ALP 800, GGT 520, Bilirrubina 1,2 mg/dL, PCR 26 mg/L, ANA negativos.
- Biopsia: 11 espacios porta, la mayoría expandidos por un infiltrado mixto de predominio linfocitario pero alguna plasmática, y erosión de la membrana limitante focal. En el lobulillo hay un proceso hepatítico difuso con focos necroinflamatorios dispersos y con infiltrado de las mismas características que infiltrado portal. Se identifica una imagen de colangitis linfocítica.

mHAI: Grado 6/18, Estadio 0/6.

Caso Clínico

Analítica	23/3/22
AST (U/L)	165
ALT (U/L)	192
GGT (U/L)	450
FA (U/L)	366
Bilirrubina total (mg/dL)	0,9
Proteínas totales (g/L)	81
Albúmina (g/L)	47
IgG (g/L)	12

Límite superior de la normalidad en nuestro centro:
AST 40 U/L, ALT 40 U/L, GGT 40 U/L, FA 116 U/L, IgG 15,3 g/L

¿Cómo se evalúa la respuesta al tratamiento en la HAI?

- Respuesta bioquímica completa : Normalización transaminasas e IgG
- Remisión: mHAI < 4/18 en la biopsia
- Respuesta insuficiente: NO normalización de transaminasas e IgG a los 6 meses de tratamiento
- No respuesta: Disminución menor del 50% en las transaminasas a las 4 semanas del inicio del tratamiento.

Todos los pacientes responden a la misma velocidad?

- Cohorte en Hannover de 109 pacientes
- Retrospectivo
- Comparan pacientes con respuesta a los 6 meses vs. posterior

	CBR@M6	CBR>M6	p-value
n	39	39	
female sex	27 (69.2)	25 (64.1)	0.81
age [months]	47 (17 - 83)	60 (20 - 72)	0.109
ferritin [xULN]	2.6 (0.1 - 41.9)	3.0 (0.1 - 16.1)	0.761
iron [xULN]	1.1 (0.2 - 3.7) (n=33)	1.3 (0.1 - 2.3) (n=30)	0.63
transferrinsaturation [%]	47 (16 - 100) (n=30)	51.5 (9 - 98) (n=26)	0.805
CRP [mg/l]	8.5 (1 - 38) (n=38)	8 (1 - 245) (n=37)	0.556
Hb [g/dl]	14 (11.4 - 16.5)	13.5 (11.8 - 16.3)	0.519
IgG [xULN]	1.2 (0.5 - 3.6)	1.5 (0.6 - 4.6)	0.101
ANA	33 (84.6)	34 (87.2)	1
anti-SMA	33 (84.6)	24 (63.2) (n=38)	0.04
anti-LKM	0 (0)	0 (0)	n/a
anti-SLA	3 (7.7)	2 (5.4) (n=37)	1
mHAI	9 (5 - 14) (n=33)	9 (4 - 16) (n=23)	0.105
mHAI - A	3 (0 - 4) (n=33)	4 (2 - 4) (n=23)	0.018
mHAI - B	0 (0 - 4) (n=33)	0 (0 - 5) (n=23)	0.284
mHAI - C	2 (1 - 4) (n=33)	2 (0 - 4) (n=23)	0.851
mHAI - D	3 (2 - 4) (n=33)	3 (1 - 4) (n=23)	0.083
Ishak F	2 (0 - 6) (n=33)	4 (0 - 6) (n=28)	0.006
AST [xULN]	20.6 (1.2 - 113.2)	20.7 (1.7 - 103.6)	0.445
ALT [xULN]	21.3 (0.6 - 124.9)	22.7 (1.9 - 90.6)	0.708
gGT [xULN]	3.4 (1.0 - 34.1)	5.4 (0.5 - 19.4)	0.549
ALP [xULN]	1.4 (0.5 - 5.1)	1.3 (0.3 - 5.5) (n=38)	0.787
bilirubin [xULN]	3.6 (0.3 - 45.2) (n=37)	5.3 (0.3 - 33.7) (n=38)	0.992
PT ratio [%]	78 (38 - 104)	67 (27 - 100) (n=38)	0.427

¿Qué hacemos si el paciente no responde?

Respuesta Insuficiente

Confirmar diagnóstico

¿Qué hacemos si el paciente no responde?

Respuesta Insuficiente

Confirmar diagnóstico

Adherencia

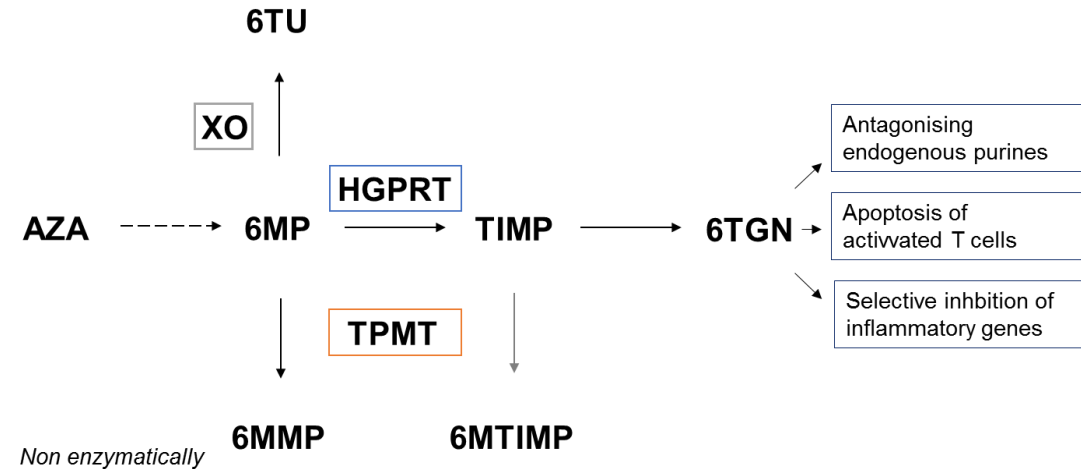
¿Qué hacemos si el paciente no responde?

Respuesta Insuficiente

Confirmar diagnóstico

Adherencia

Metabolitos de AZA
(6-TGN y 6-MMP)



6-TGN	6-MMP	Interpretación	Recomendación
Muy bajo (<50)	Muy bajo (<50)	No adherencia	Educación
Bajo (<220)	Bajo (<220)	Dosis baja	Aumentar dosis
Bajo (<220)	Alto (>5700)	Hipermetilador	Alopurinol
OK (220-450)	Alto o bajo	No respondedor	Tratamiento de 3ra línea

¿Qué hacemos si el paciente no responde?



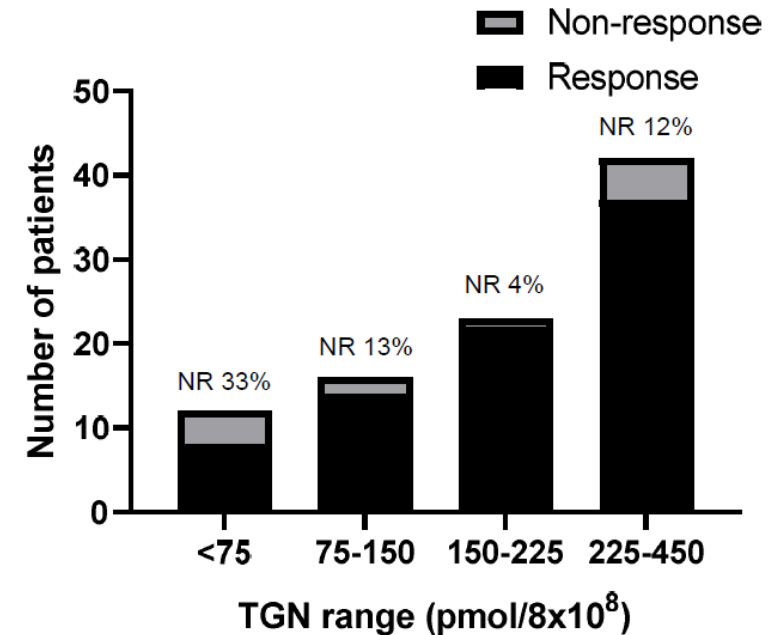
Journal of Hepatology
Available online 16 April 2021
In Press, Journal Pre-proof



Towards personalised medicine in autoimmune hepatitis: Measurement of thiopurine metabolites results in higher biochemical response rates compared to standard weight-based dosing of thiopurine therapy

Lena S. Candels^{1,2,3,4}, Mussarat N. Rahim^{1,3}, Sital Shah¹, Michael A. Heneghan^{1,3}

Biochemical response (6 months)
77% vs. 60% p=0.008



Dhaliwal et al. Hepatology 2012
EASL Guidelines. J Hepatol 2015
Deswal et al. J Clin Exp Hepatol 2017
Candels et al. J Hepatol 2021

¿Qué hacemos si el paciente no responde?

Respuesta Insuficiente

Confirmar diagnóstico

Adherencia

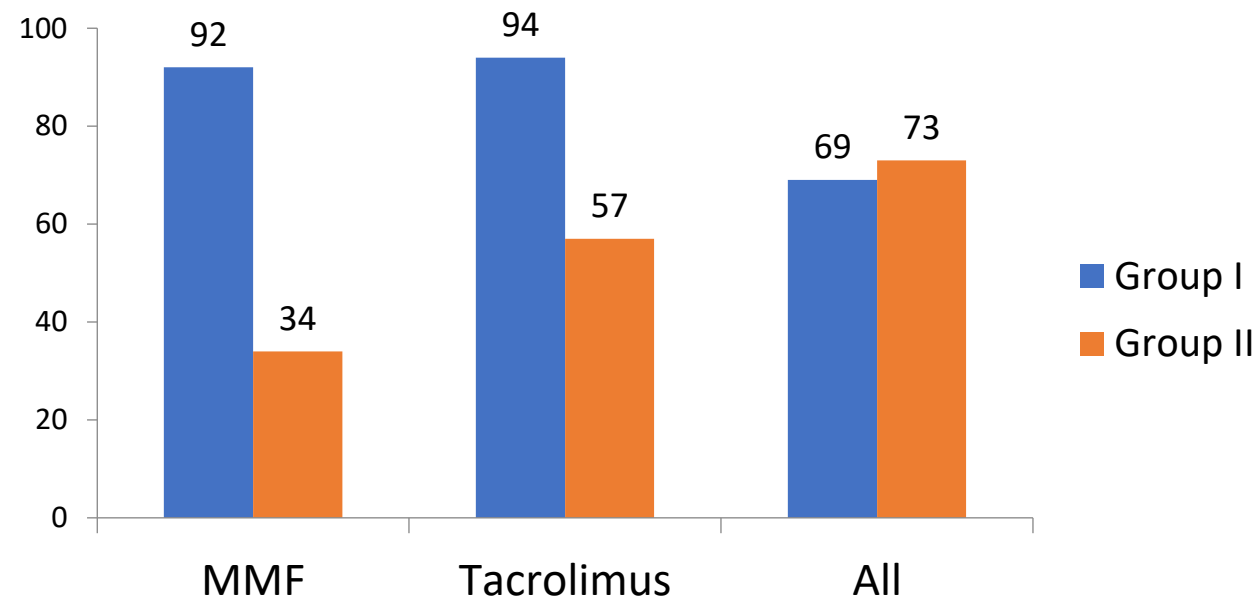
Metabolitos de AZA
(6-TGN y 6-MMP)

Tratamiento de tercera
línea

MMF vs. Tacrolimus

Group I: cambio por EAS

Group II: respuesta insuficiente



¿Qué hacemos si el paciente no responde?

Respuesta Insuficiente

Confirmar diagnóstico

Adherencia

Metabolitos de AZA
(6-TGN y 6-MMP)

Tratamiento de tercera
línea

Tacrolimus

Concomitant treatments given with tacrolimus

Thiopurines	6 (26%)
Mofetil mycophenolate	6 (26%)
Steroids (including budesonide)	16 (70%)
No co-treatment	2 (9%)

Analytical and elastographic variables during treatment

	Beginning treatment	Last follow-up	<i>p</i> value
AST (IU/L)	81 [175]	43 [29]	0.0002
ALT (IU/L)	139 [152]	47 [73]	0.003
GGT (IU/L)	120 [276]	60 [70]	0.006
AP (IU/L)	113 [139]	92 [87]	0.002
Bilirubin (mg/dL)	1 [2.47]	0.72 [0.6]	0.08
Platelets (/mm ³)	208,913 (95,399)	202,478 (95,613)	0.2
INR	1.05 [0.2]	1.02 [0.16]	0.4
IgG (mg/dL)	1906 (1242)	1501 (1124)	0.02
Creatinine (mg/dL)	0.73 (0.16)	0.79 (0.18)	0.9
Liver stiffness (kPa)	17.8 [16.5]	8.1 [3.7]	0.1

¿Qué hacemos si el paciente no responde?

Respuesta Insuficiente

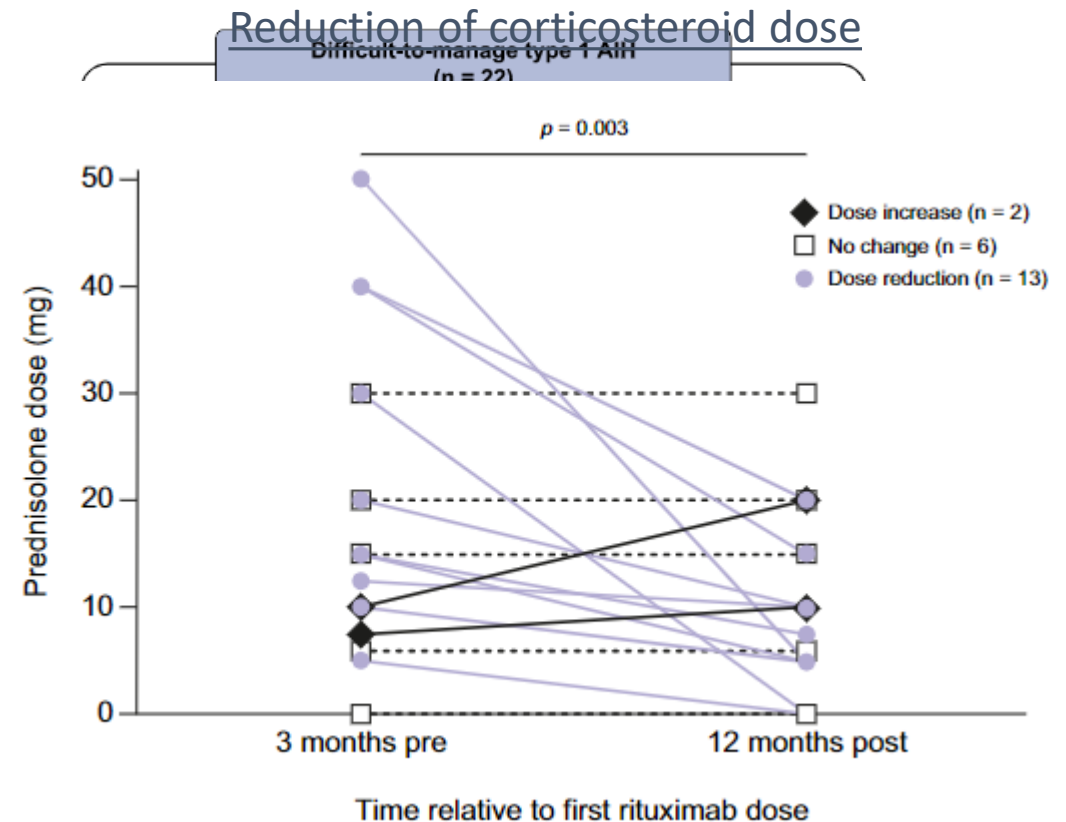
Confirmar diagnóstico

Adherencia

Metabolitos de AZA
(6-TGN y 6-MMP)

Tratamiento de tercera
línea

Rituximab



Caso Clínico

- Paciente de 18 años derivado a la consulta por HAI diagnosticada en otro centro que persiste con transaminasas elevadas a pesar de tratamiento con AZA y prednisona (10 mg día).
- HAI diagnosticada en Agosto de 2021 a raíz de estudio por malestar general, fiebre, y diarrea (2-3 deposiciones al día con moco sin sangre) de 3 meses de evolución.
- Analítica al momento de diagnóstico → AST 120, ALT 230, ALP 800, GGT 520, Bilirrubina 1,2 mg/dL, PCR 26 mg/L, ANA negativos.
- Biopsia: 11 espacios porta, la mayoría expandidos por un infiltrado mixto de predominio linfocitario pero alguna plasmática, y erosión de la membrana limitante focal. En el lobulillo hay un proceso hepático difuso con focos necroinflamatorios dispersos y con infiltrado de las mismas características que infiltrado portal. Se identifica una imagen de colangitis linfocítica.

mHAI: Grado 6/18, Estadio 0/6.

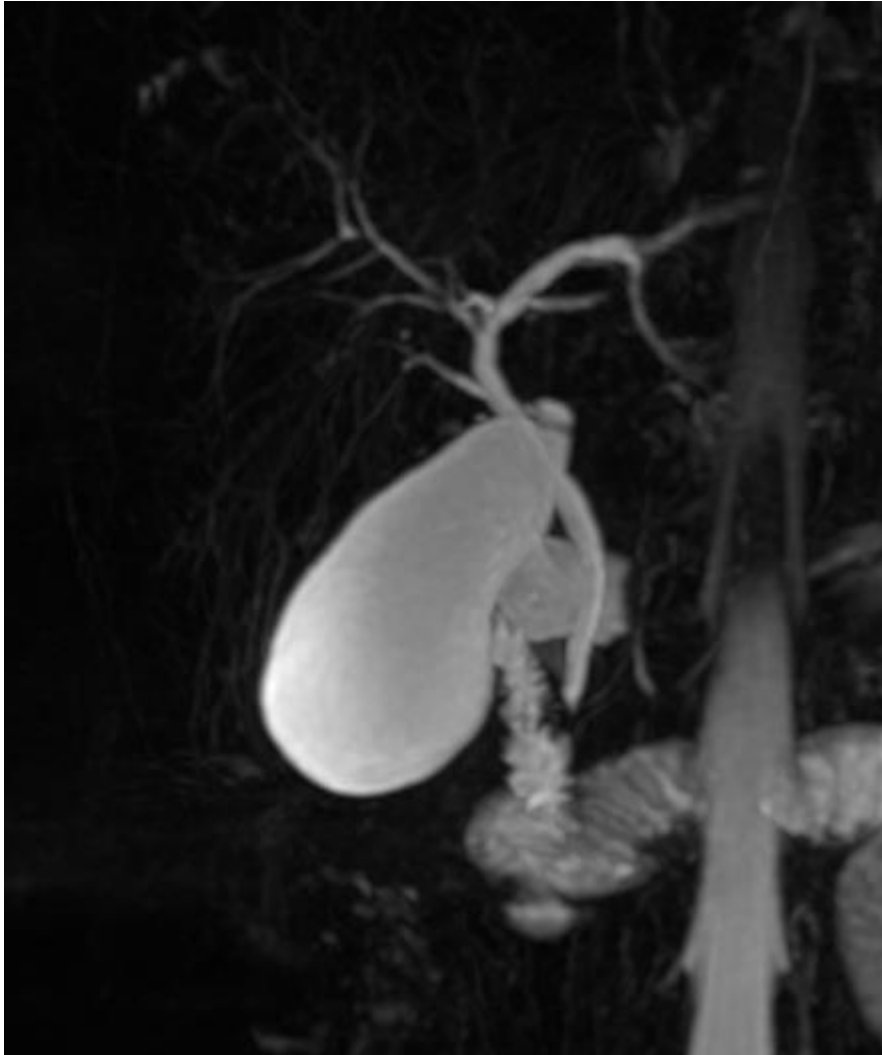
Caso Clínico

Analítica	23/3/22
AST (U/L)	165
ALT (U/L)	192
GGT (U/L)	450
FA (U/L)	366
Bilirrubina total (mg/dL)	0,9
Proteínas totales (g/L)	81
Albúmina (g/L)	47
IgG (g/L)	12

Límite superior de la normalidad en nuestro centro:
AST 40 U/L, ALT 40 U/L, GGT 40 U/L, FA 116 U/L, IgG 15,3 g/L

6-TGN: 296, 6-MMP: 1925
ANA 1/160, AML 1/80, ANCA +

Caso Clínico



DIAGNÓSTICO

CIEGO, COLON ASCENDENTE Y RECTO (BIOPSIAS, TUBOS 1 Y 2):

- COLITIS AGUDA CON ACTIVIDAD LEVE EN FORMA DE CRIPTITIS AGUDA Y MICROABSCESOS CRÍPTICOS.

NOTAS

El aspecto histológico es compatible con una enfermedad inflamatoria intestinal aunque no puede descartarse categóricamente una etiología infecciosa o inflamatoria. Es imprescindible la correlación de los datos histológicos con el contexto clínico y evolutivo del paciente



Caso Clínico

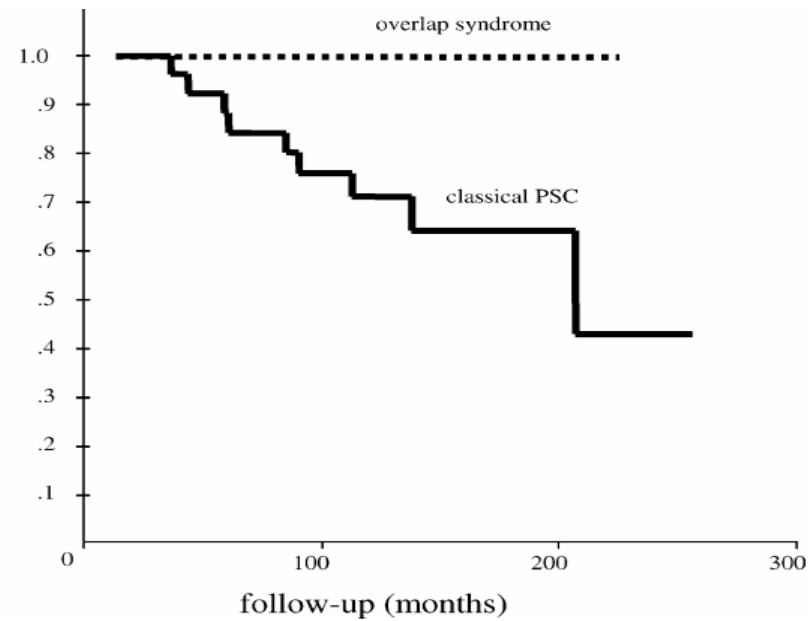
Analítica	23/3/22
AST (U/L)	165
ALT (U/L)	192
GGT (U/L)	450
FA (U/L)	366
Bilirrubina total (mg/dL)	0,9
Proteínas totales (g/L)	81
Albúmina (g/L)	47
IgG (g/L)	12

Límite superior de la normalidad en nuestro centro:
AST 40 U/L, ALT 40 U/L, GGT 40 U/L, FA 116 U/L, IgG 15,3 g/L

6-TGN: 296, 6-MMP: 1925
ANA 1/160, AML 1/80, ANCA +

Variante HAI/CEP

- No criterios diagnósticos
- Niños o adultos jóvenes
- Lesiones colangiográficas y/
 - 1) C
 - 2) A
 - 3) L
 - 4) F
- Tratamiento: AUCD + Cortico



gicos de HAI

Floreani et al. Am J Gastroenterol 2005

Colangitis Esclerosante Autoinmune

- CEP con fuertes características de HAI en niños
- 2/3 p-ANCAs
- 50% niñas
- 40% tienen EII (indeterminada o colitis ulcerosa)
- Generalmente, FA y GGT normal (se debe buscar)
- Buena respuesta al tratamiento con corticoids y AZA

Variante HAI/CBP

- 2-20% de los pacientes con CBP
- 7-10% de los pacientes con HAI

- Presentación simultánea vs. secuencial
 - La presentación simultánea es el escenario más frecuente, siendo la CBP el fenotipo dominante.
 - Menos comunmente la presentación es disociada. En este caso la HAI puede aparecer entre 6 meses y 13 años después del diagnóstico de la CBP.
 - No hay factores predictivos.

Variante HAI/CBP

Criterios de Paris

Al menos 2 de 3 criterios de CNP

- FA \geq 2 LSN or γ GT \geq 5LSN
- AMA positivo
- Biopsia con cholangitis destructiva

Al menos 2 de 3 criterios de HAI

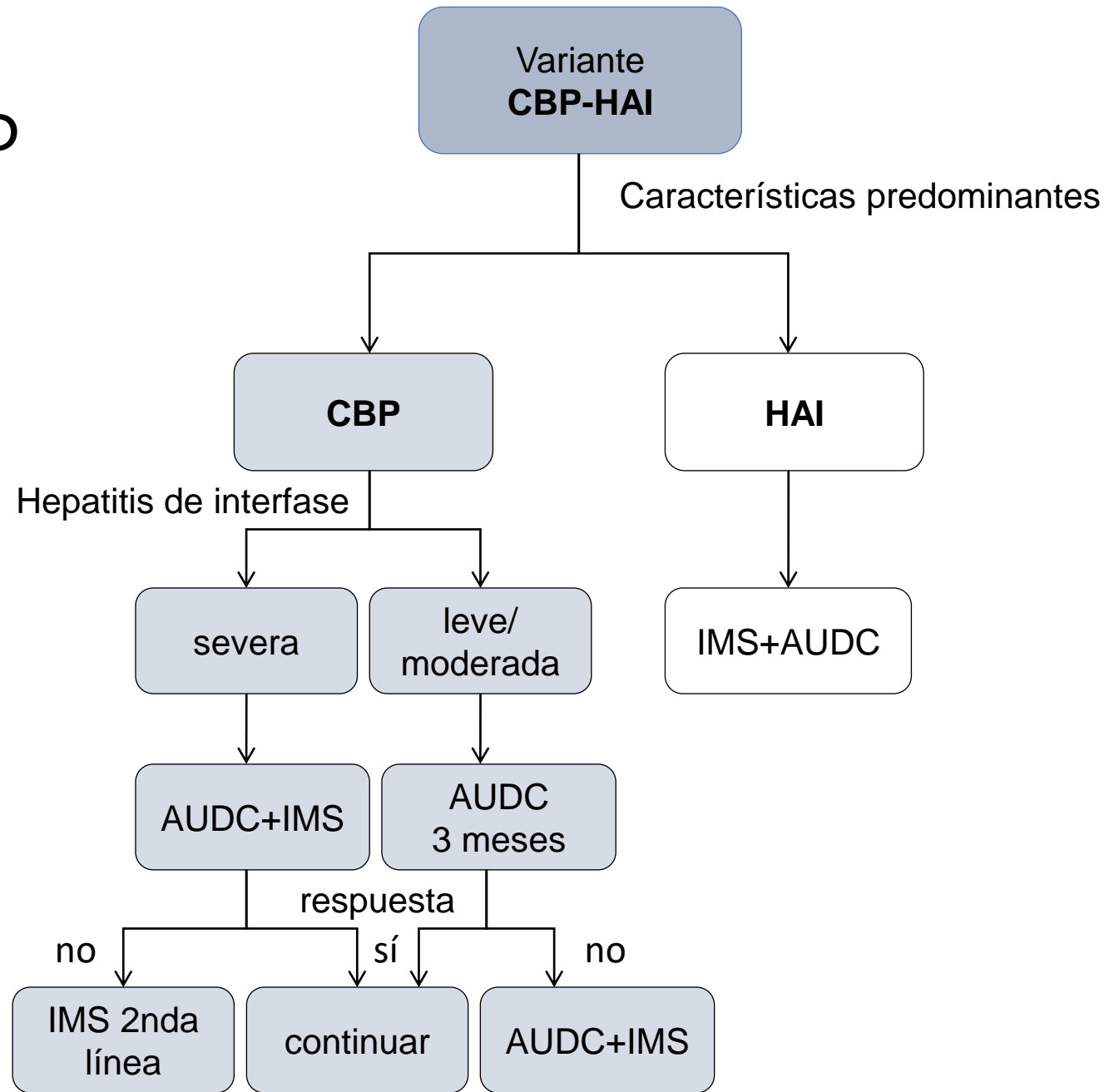
- ALT \geq LSN
- IgG elevada \geq 2LSN o AML
- Biopsia con hepatitis de interfase

Criterios Revisados o Simplificados de HAI

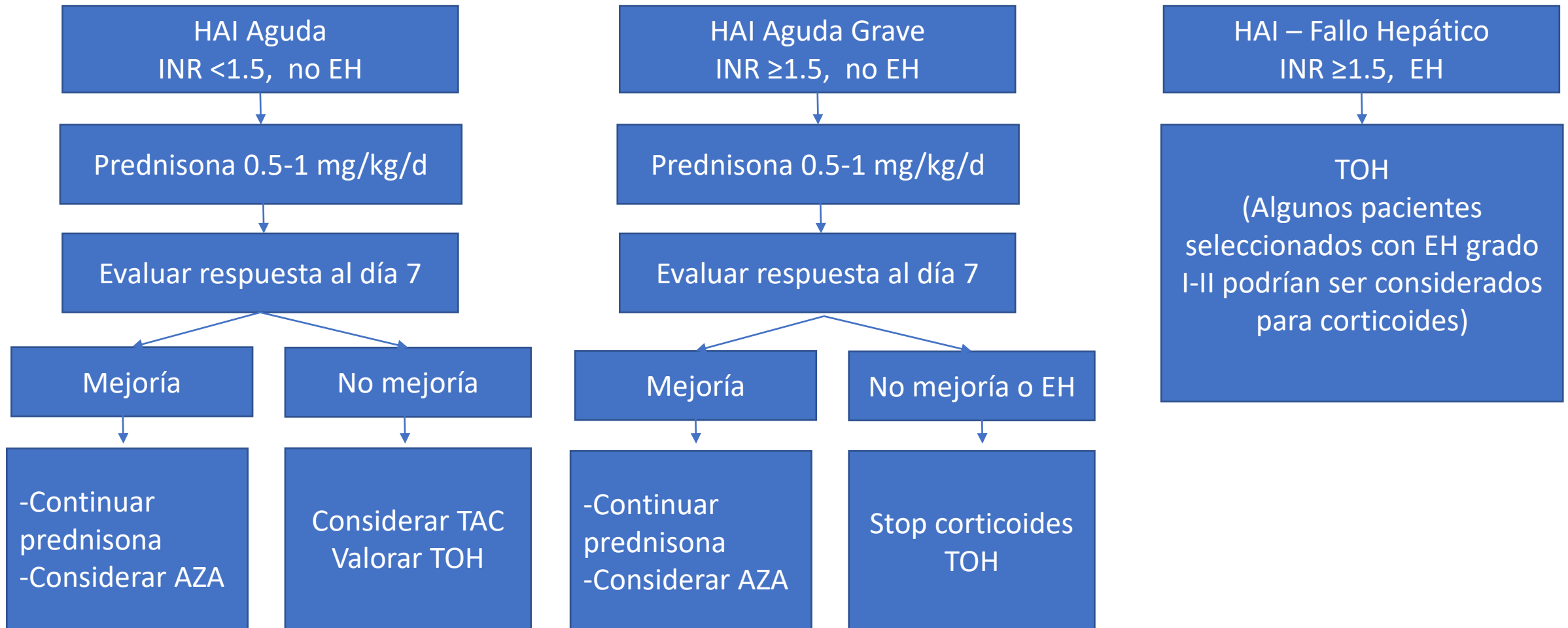
Definite AIH	Probable AIH
Normal α -1AT phenotype	Partial α -1AT deficiency
Normal ceruloplasmin level	Non-diagnostic ceruloplasmin/copper levels
Normal iron and ferritin levels	Non-diagnostic iron and/or ferritin changes
No active hepatitis A,B,C infection	No active hepatitis A,B,C infection
Daily alcohol <25 g/day	Daily alcohol <50 g/day
No recent hepatotoxic drugs	No recent hepatotoxic drugs
Predominant AST/ALT abnormality	Predominant AST/ALT abnormality
γ -globulins or IgG level >1.5 times the upper normal limit	Hypergammaglobulinemia of any degree
ANA, SMA anti-LKM1 >1:80, in adults and >1:20 in children	ANA, SMA, anti-LKM1 >1:40 in adults
AMA negative	Other autoantibodies
Liver histology	Liver histology
Interface hepatitis moderate to severe	Interface hepatitis moderate to severe
No biliary lesions, granulomas or prominent changes suggestive of another disease	No biliary lesions, granulomas or prominent changes suggestive of another disease

Feature/parameter	Discriminator	Score
ANA or SMA+	\geq 1:40	+1*
ANA or SMA+	\geq 1:80	+2*
or LKM+	\geq 1:40	+2*
or SLA/LP+	Any titer	+2*
IgG or γ -globulins level	>upper limit of normal	+1
	>1.1x upper limit	+2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH	+1
	Typical of AIH	+2
	Atypical	0
Absence of viral hepatitis	No	0
	Yes	+2

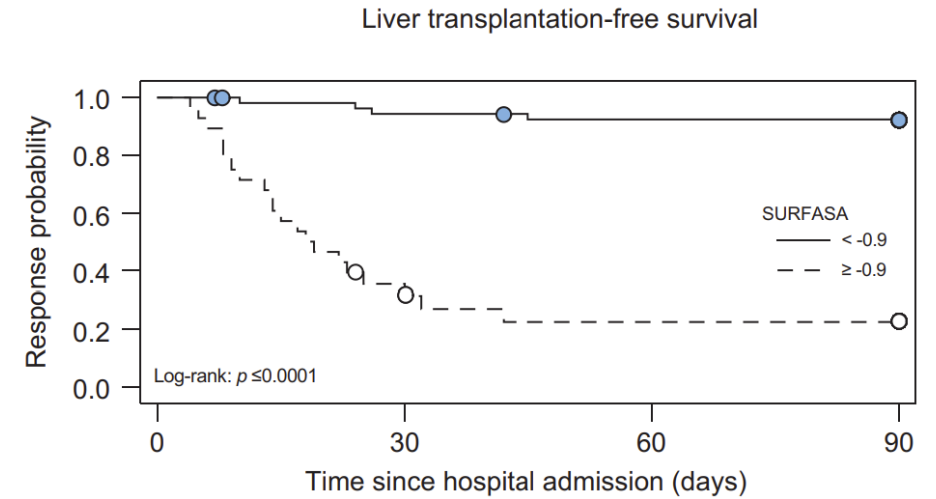
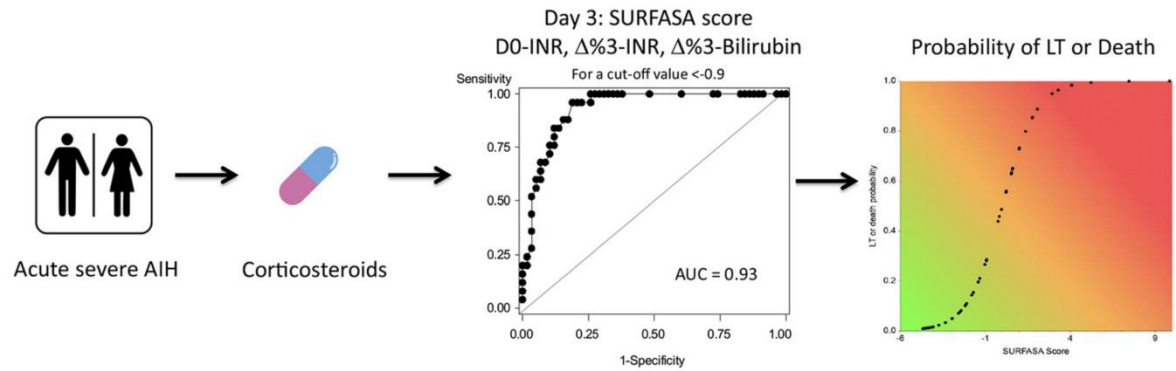
Variante HAI/CBP



Hepatitis Aguda



Hepatitis Aguda



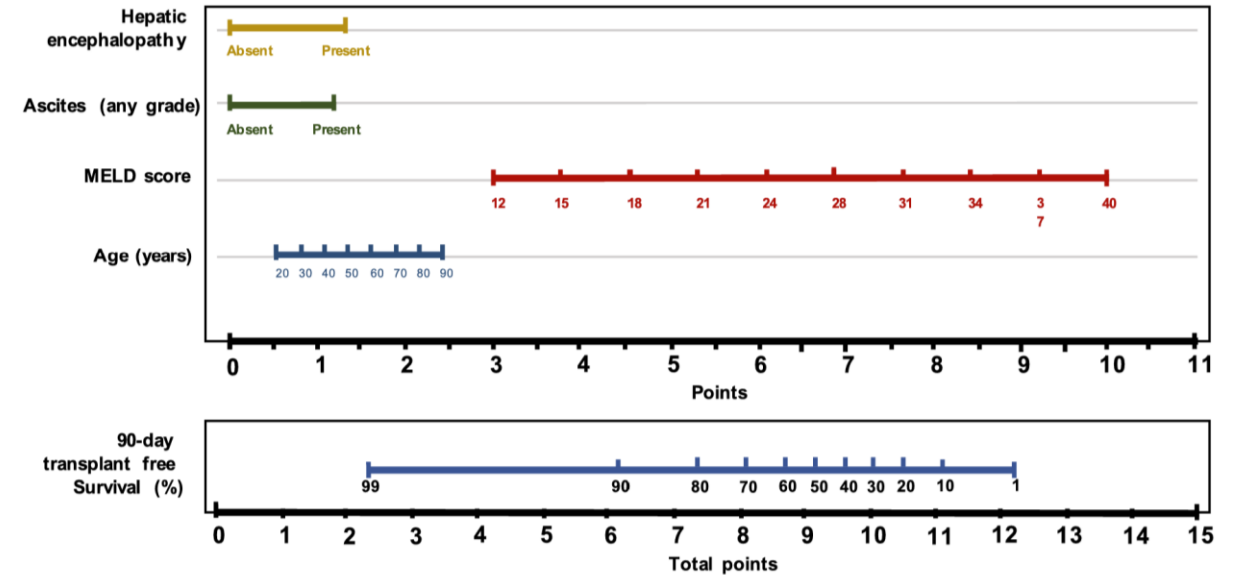
Patients at risk				
<math>< -0.9</math>	55	50	48	47
≥ -0.9	28	8	5	4

Hepatitis Aguda

Variable	Responders	Non-responders	Univariate p -values	Cox's multivariate regression model Hazard ratio (95% CI); p value
At initiation of corticosteroids	$N = 141$	$N = 62$		
Age, years	48.0 (16.4)	55.9 (17.0)	<0.01	1.02 (1.0-1.1); <0.01
Female sex	111 (78.7%)	36 (58.1%)	<0.01	
Diabetes Mellitus	8 (5.7%)	4 (6.5%)	0.76	
Alcohol consumption (>20-30g/day)	6 (4.3%)	5 (8.1%)	0.32	
AST	1401 (751)	1309 (1087)	0.55	
ALT	1366 (913)	1150 (953)	0.14	
Total bilirubin (mg/dl)	14.8 (8.4)	18.7 (8.6)	<0.01	
Creatinine (mg/dl)	0.76 (0.33)	1.02 (0.63)	<0.01	
INR	1.8 (0.5)	2.4 (0.9)	<0.01	
MELD score	22 (4)	27 (5)	<0.01	1.17 (1.1-1.3); <0.01
Ascites (any grade)	13 (9.2%)	27 (43.3%)	<0.01	2.08 (1.2-3.8); <0.01
Hepatic encephalopathy (any grade)	7 (5.0%)	16 (25.8%)	<0.01	2.29 (1.3-4.2); <0.01
Early corticosteroids (<3 days)	60 (42.6%)	30 (48.4%)	0.45	
Dose of corticosteroids, mg per day	57 (13)	60 (11)	0.24	
Route of corticosteroids (intravenous)	76 (53.9%)	45 (75.0%)	0.14	
At day 7 of corticosteroids	$N = 125$	$N = 42$		
Age, years	47.4 (11.7)	58.5 (9.4)	<0.01	
Female sex	101 (80.8%)	18 (42.9%)	<0.01	
Diabetes Mellitus	7 (5.6%)	3 (7.1%)	0.76	
Alcohol consumption (>20-30g/day)	6 (4.8%)	5 (11.9%)	0.32	
Total bilirubin (mg/dl)	8.8 (6.8)	18.6 (9.6)	<0.01	
Creatinine (mg/dl)	0.79 (0.77)	1.13 (1.11)	0.04	
INR	1.4 (0.3)	2.4 (1.2)	<0.01	
MELD score	17 (4)	26 (6)	<0.01	1.16 (1.1-1.2); <0.01
% ^Δ MELD	-22 (13)	1.6 (16)	<0.01	
Ascites (any grade)	8 (6.4%)	27 (63.3%)	<0.01	3.26 (1.4-7.6); <0.01
Hepatic encephalopathy (any grade)	4 (3.2%)	27 (63.4%)	<0.01	3.63 (1.7-7.8); 0.01
Early corticosteroids (<3 days)	58 (46.4%)	20 (47.6%)	0.45	
Dose of corticosteroids, mg per day	57 (13)	60 (11)	0.24	
Route of corticosteroids (intravenous)	73 (58.4%)	29 (42)	0.14	

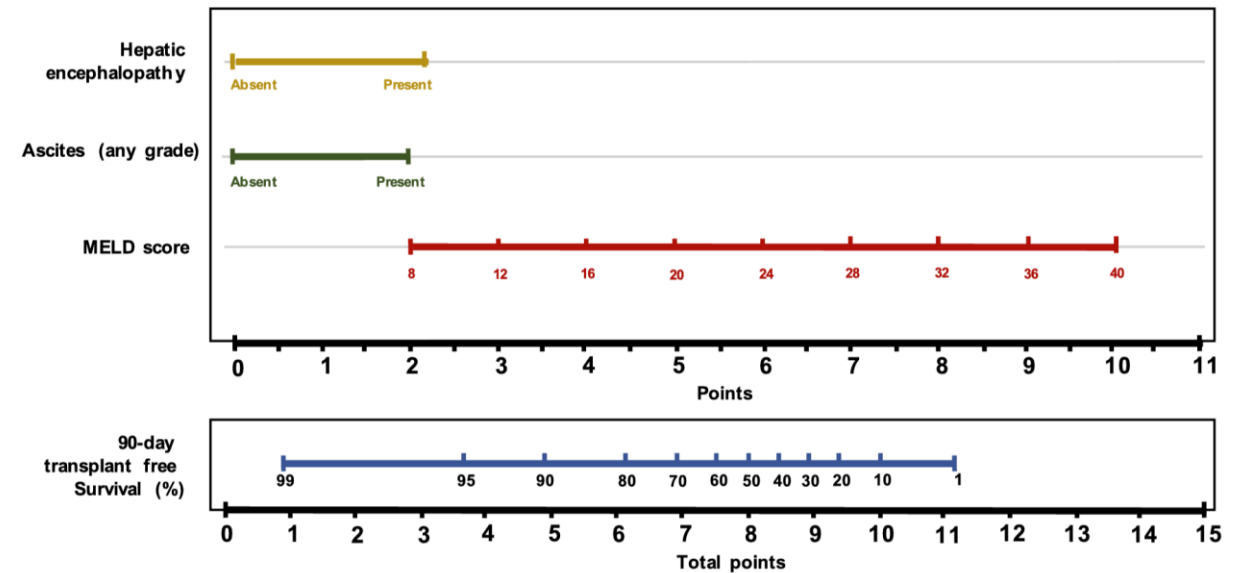
A)

Nomogram (Initiation of corticosteroids)



B)

Nomogram (day 7 of corticosteroids)



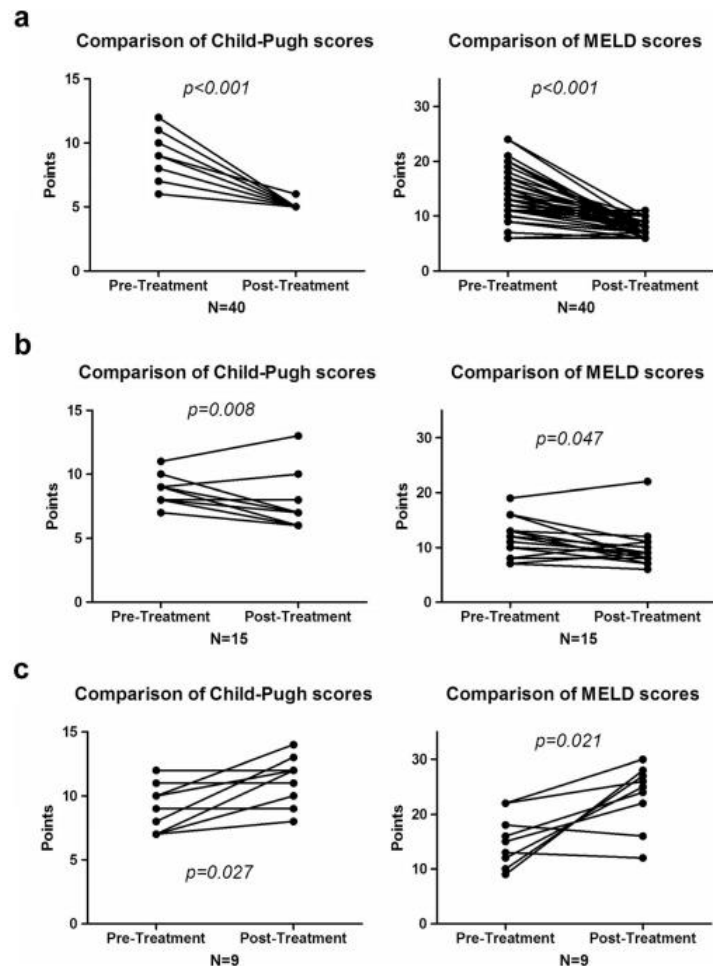
Cirrosis Descompensada

Tratamiento

Variable	Total (n=82)	Tratados (n=64)	No tratados (n=18)	p
82 pacientes con cirrosis descompensada seguidos en un solo centro	82 (20-41)	31 (20-42)	26 (20-36)	0,001
Albumina	2,44 (0,35-25,7)	2,44 (0,58-25,74)	2,35 (0,35-13,6)	0,460
Bilirrubina	1,26 (0,85-1,9)	1,26 (0,85-1,9)	1,26 (0,89-1,65)	0,788
Tratamiento según el médico				
INR				
Plaquetas	78 (4-410)	79 (14-410)	68 (4-144)	0,287
Ascitis				
50 mg	5			
40 mg	3			
30 mg	16	2/26/23/13	1/8/3/6	0,919
20 mg	25			
15 mg	12			
10 mg	3	7 (11%)	5 (28%)	0,124
EH	3 (4%)	2 (3%)	1 (6%)	0,530
UDCA, n (%)	57 (69,5%)			
PPI, n (%)	64 (100%)			
Vit D and calcium, n (%)	64 (100%)			
Diuretic, n (%)	40 (62,5%)			
Paracentesis, n (%)	8 (12,5%)			
Albumin, n (%)	31 (38,4%)	9 (6-12)	9 (6-11)	0,224
Antibiotic, n (%)	30 (46,9%)	3/41/20	1/9/8	0,367
Compound amino acid, n (%)	25 (39,1%)			
Beta-blocker, n (%)	11 (17,2%)			
Splenectomy, n (%)	3 (4,7%)	13 (6-24)	13 (8-22)	0,698
Endoscopic variceal ligation, n (%)	3 (4,7%)			
MELD score	13 (6-24)			

Cirrosis Descompensada

Tratamiento



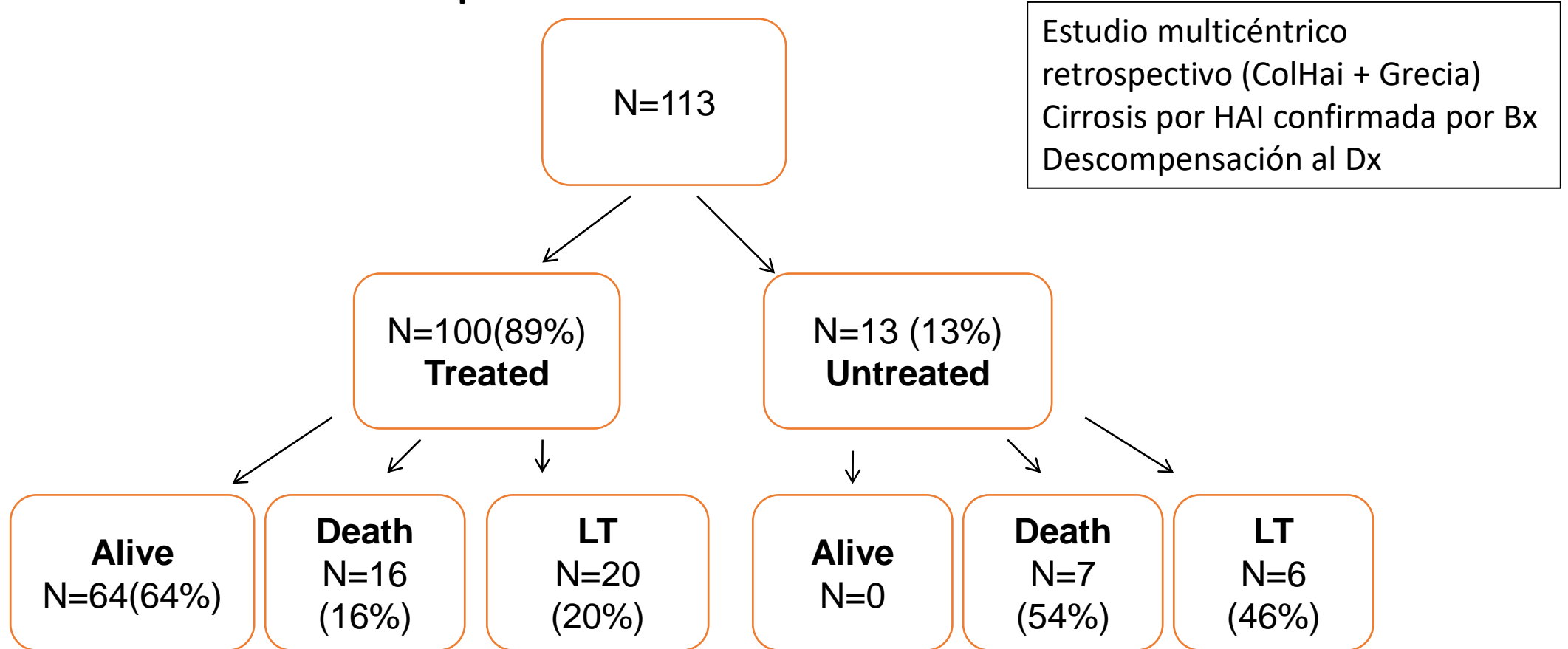
Mejoría (n=40)

Estabilidad (n=15)

Deterioro (n=9)

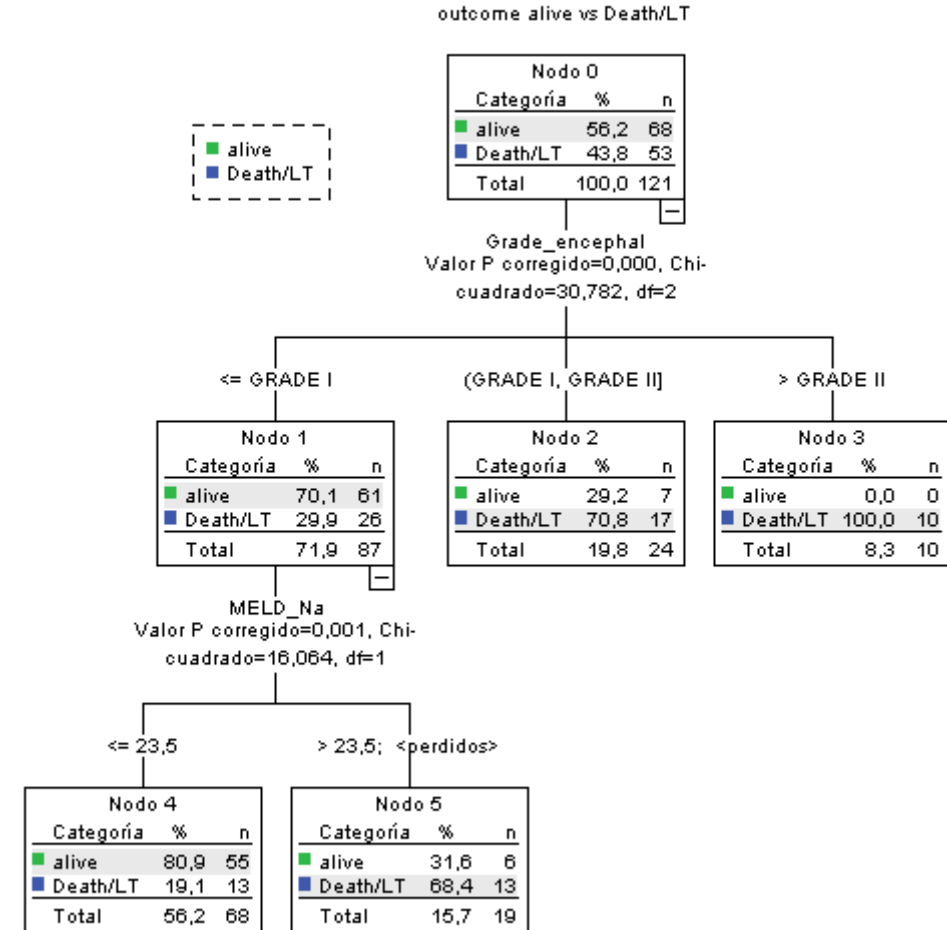
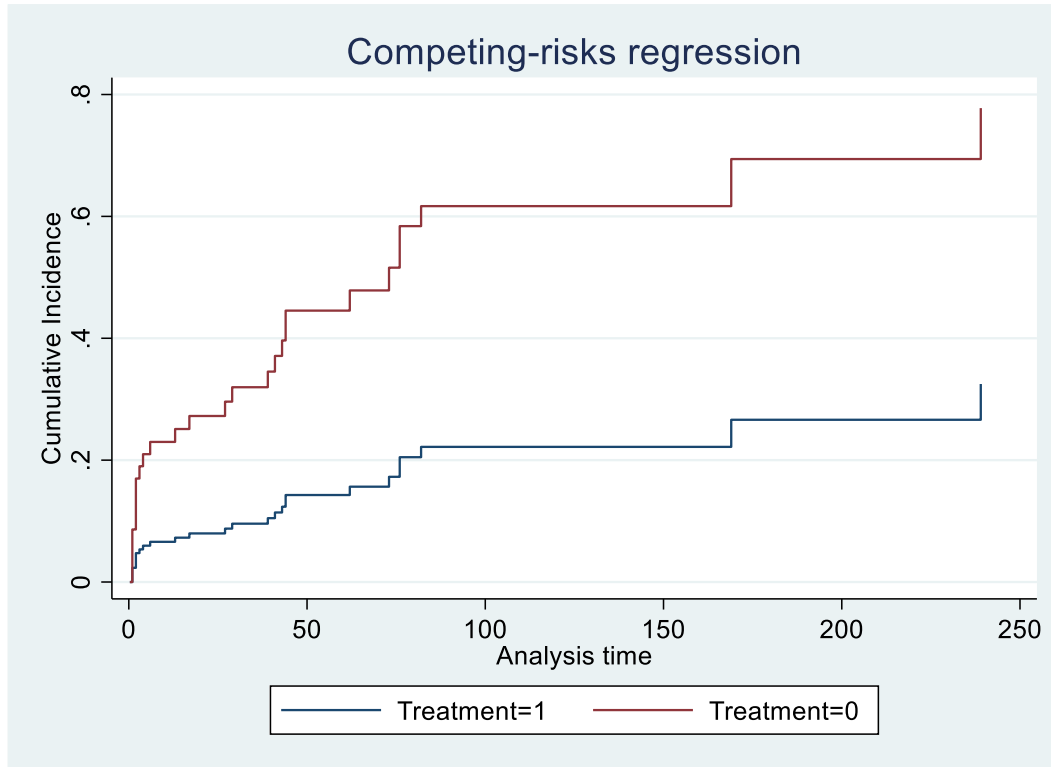
7 pacientes fallecieron y 2 necesitaron trasplante hepático (TH)
Causa de muerte o TH → infecciones (n=7)
EH (n=5)
ascitis refractaria (n=4)
SHR (n=1)

Cirrosis Descompensada



Infection: 6
End stage liver disease: 8
HCC: 2

Cirrosis Descompensada



Mensajes para llevar a casa

- En caso de respuesta insuficiente al tratamiento, revalorar diagnóstico y confirmar adherencia.
- Existe poca evidencia para el tratamiento de segunda línea pero puede rescatar algunos pacientes con respuesta insuficiente.
- Pensar en una variante de la HAI en caso de colestasis o respuesta insuficiente al tratamiento.
- El tratamiento de los pacientes con hepatitis aguda grave es factible pero se debe realizar en centros con posibilidad de trasplante hepático, individualizar según riesgo-beneficio, valorar la respuesta de forma precoz y retirar el tratamiento en caso de no respuesta.



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá