

Curso Anual de Hepatología en Red

Manejo Práctico: Hepatitis Autoinmune

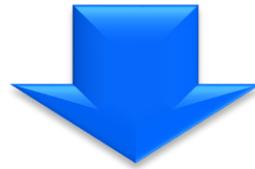
Federico G. Villamil

Florencio Varela, 6 de Agosto de 2019

Hepatitis Autoinmune

El diagnóstico y la indicación de tratamiento pueden ser difíciles

El margen de error es grande



Además de conocimientos se requiere:

- **Creatividad**
- **Sentido común**

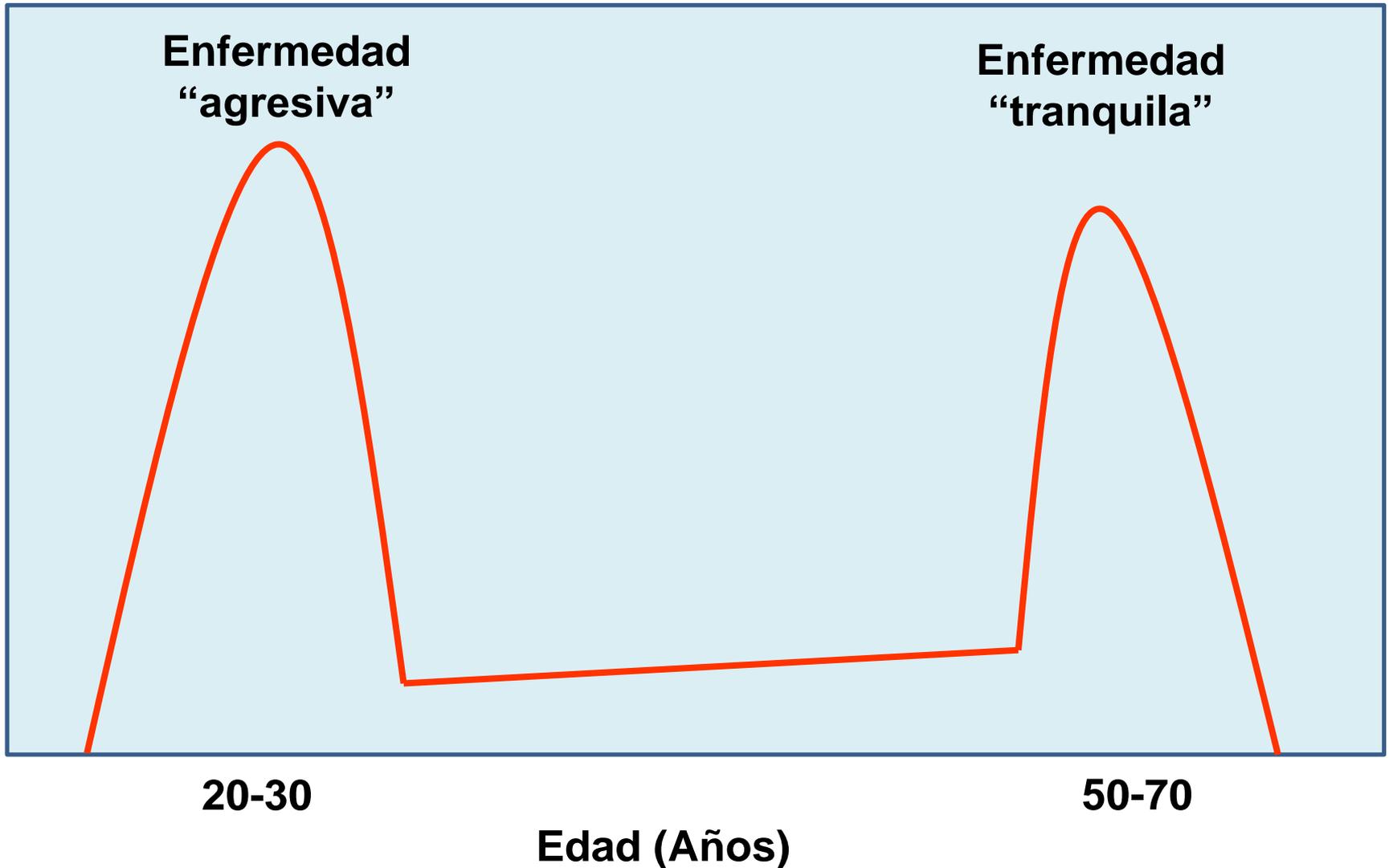
HAI: Una Enfermedad muy Heterogénea

- ↑↑ ALT
- ANA/ASMA (+)
- ↑↑ γ -glob/IgG



El Modelo Bimodal en Mujeres

Dos picos de Prevalencia



HAI: Una Enfermedad muy Heterogénea

- ↑↑ ALT
- ANA/ASMA (+)
- ↑↑ γ -glob/IgG

Cualquier edad
Ambos sexos



Considerar a la HAI en todo
paciente con hepatitis aguda o
crónica de etiología
indeterminada

Ventaja



Alto nivel de
sospecha



↑↑ tasa de
diagnóstico

Desventaja



Alto margen
de error



Tratamientos
innecesarios



Glucocorticoides: Eficacia con Alto Precio

**HAI
Juvenil**

Cara de luna llena

Eritema facial

Estrías rojas

Acné

Hirsutismo

Psicosis

Cicatrización

Úlcera péptica

Pancreatitis

Miopatía

Ateroesclerosis

*¿Dosis-
dependiente?*



Infecciones (serias)

**HAI Post-
Menopáusica**

Hipertensión

Hiperglucemia

Osteoporosis

Cataratas

Glaucoma

Diagnóstico de Hepatitis Autoinmune

A diferencia de otras hepatopatías, en la hepatitis autoinmune no hay un solo test diagnóstico

Diagnóstico de Hepatitis Autoinmune

“El arte de diagnosticar”

Presencia de autoATC en títulos \geq 1:80

Pueden faltar en un 30% de los casos

Elevación de γ -globulina/IgG

Valores normales en el 30% de los casos

Biopsia hepática con elementos sugestivos de hepatitis autoinmune (hepatitis de interfase)

Características histológicas atípicas

Respuesta al tratamiento

Remisión y recaída

La Importancia de los Autoanticuerpos

En los scores de la IAIHSG (1999 y 2008) no hay diagnóstico definitivo de HAI en ausencia de autoATC

Sin embargo....

Un bajo título (o la ausencia) no descarta HAI

Un alto título no establece *per se* el diagnóstico

Hepatopatía

+

ANA/ASMA positivo

- Hepatitis autoinmune
- AutoATC positivos en otras enfermedades hepáticas
- Hepatopatía no autoinmune + colagenopatía

Los Problemas con los Autoanticuerpos

- **No son específicos de órgano**
- **Pueden aparecer tarde en el curso clínico**
→ repetir la determinación antes de rotular a una HAI como seronegativa
- **Pueden desaparecer y reaparecer durante la evolución y durante el tratamiento**
- **Extrema variabilidad entre laboratorios, especialmente para el ANA:**
 - **Sustratos comerciales (IF)**
 - **Experiencia profesional**

Los Patrones del ANA

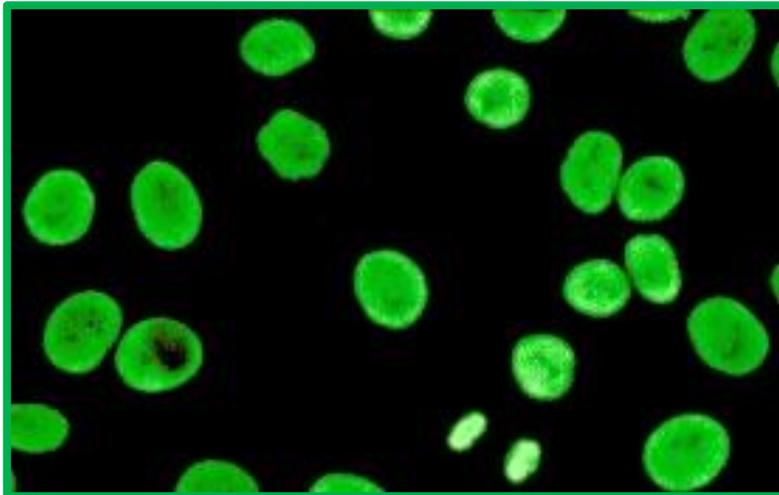
Utilidad controvertida

Los scores del IHAISG no consideran los patrones de ANA y dan puntos a patrones de CBP y aún en presencia de enfermedad reumática

Sin embargo....

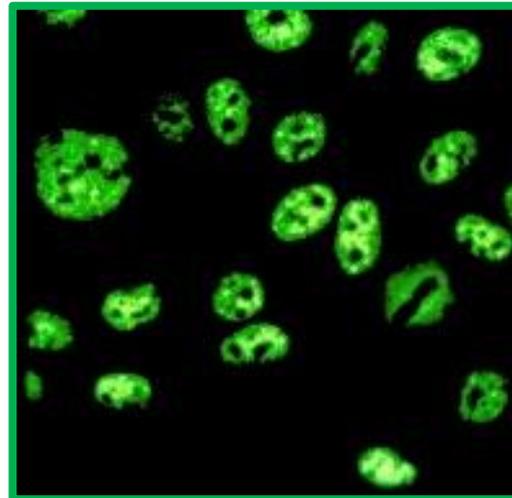
Algunos patrones son sugestivos de HAI y otros la hacen muy poco probable

Homogéneo



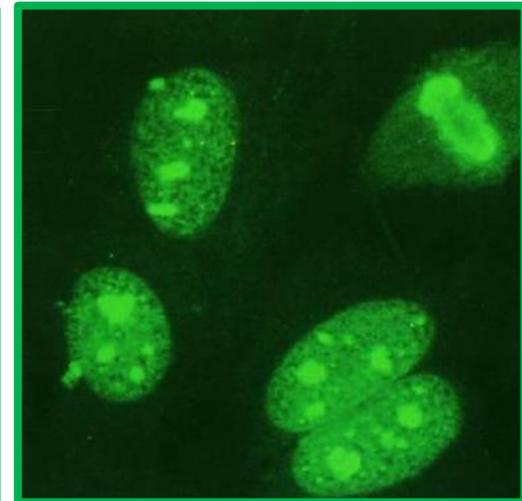
3/4 de los casos

Moteado



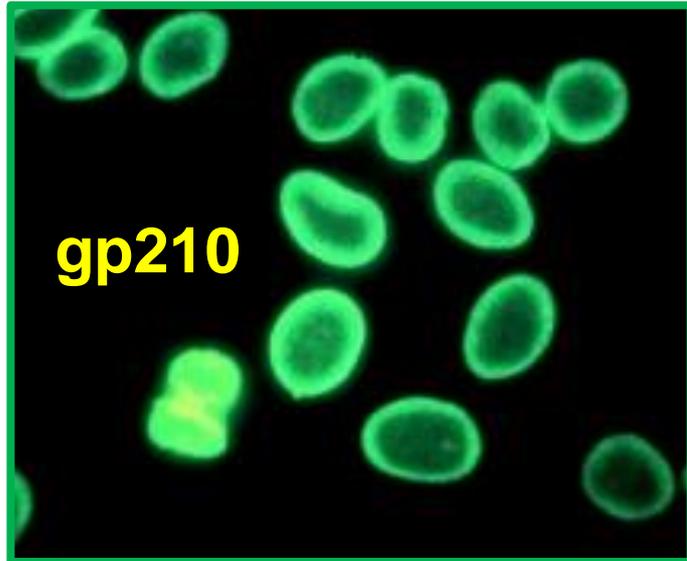
1/4 de los casos

Nucleolar



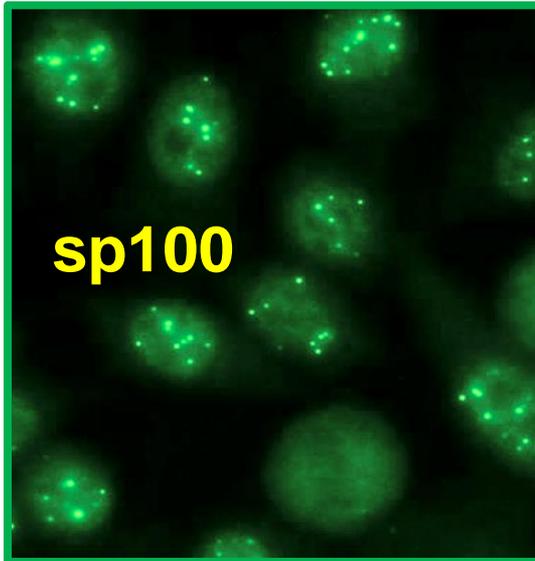
Los Patrones del ANA que Alejan el Diagnóstico de HAI

Anillo
periférico



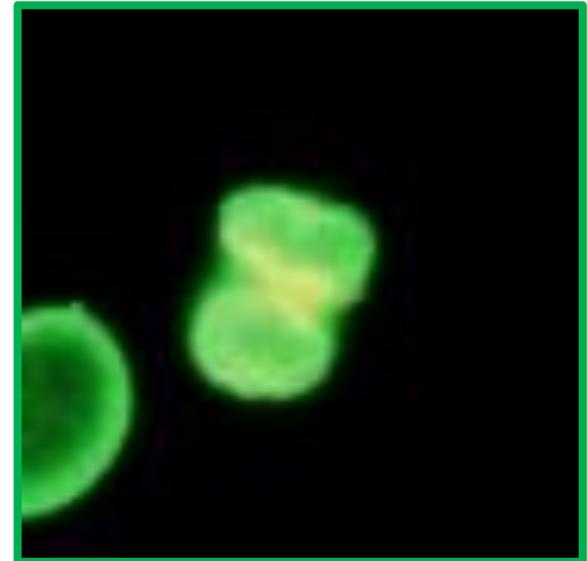
CBP

Nuclear
dot



CBP

Anti-
Centromero



CREST



CBP

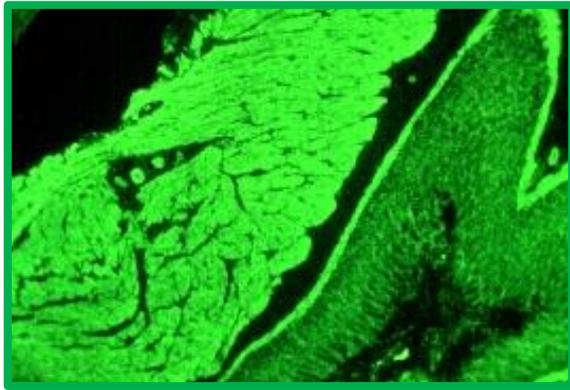
Diagnóstico de CBP
con AMA (-)

El ANA es Poco Específico

- Normales
- Diagnóstico pre-clínico
- Enfermedades hepáticas:
 - ⊙ ETOH
 - ⊙ NASH
 - ⊙ Viral (HCV)
 - ⊙ DILI
 - ⊙ IHA
 - ⊙ HCC
- Enfermedades infecciosas
 - ⊙ Endocarditis
 - ⊙ TBC
 - ⊙ Parasitosis

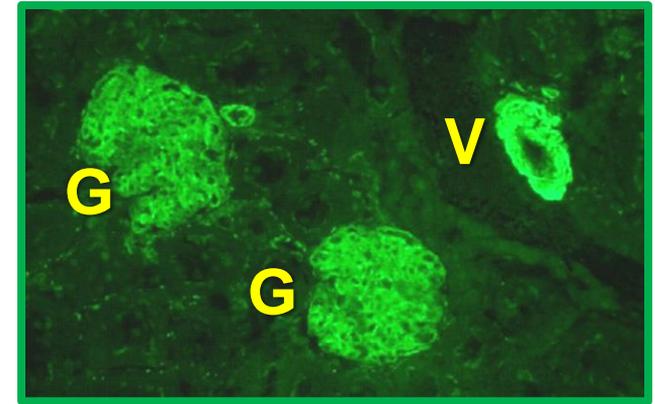
ATC Anti-Músculo Liso (ASMA)

No actina



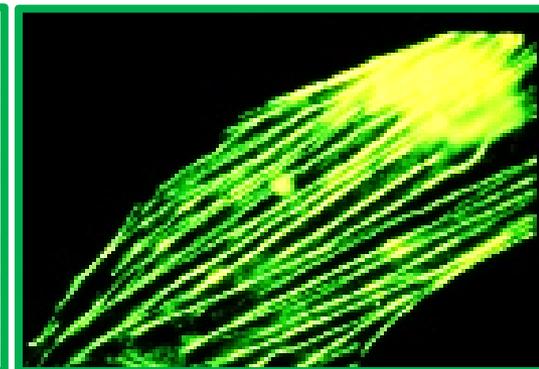
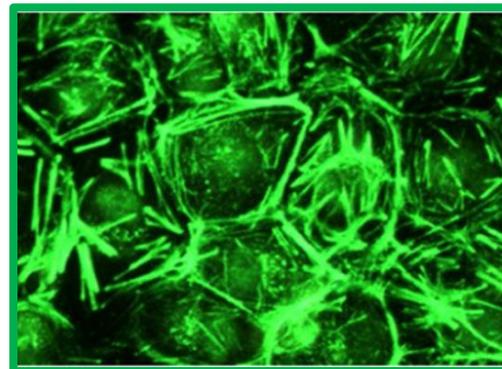
Estómago

Actina



Riñón

El patrón ASMA-G tiene mayor especificidad y correlaciona con los microfilamentos de actina (cultivos celulares)



Microfilamentos de actina

El ASMA Tampoco es Específico

- **Hepatitis viral (HCV)**
- **Colagenopatías**
- **Hepatopatía alcohólica**
- **NASH**
- **DILI**
- **Cáncer**

La Combinación de ANA y ASMA Aumenta la Eficacia Diagnóstica para la HAI

	Sensibilidad	Especificidad	Eficacia Diagnóstica
ANA	32%	76%	56%
ASMA	16%	96%	61%
ANA y ASMA	43%	99%	74%

Autoanticuerpos para el Diagnóstico de Hepatitis Autoinmune

Un ANA o ASMA de alto título en un paciente con cirrosis alcohólica no cambia nada

Un ANA o ASMA de bajo título es muy jerarquizable en una mujer con marcadores virales negativos y \uparrow de γ -globulina/IgG

Score Abreviado del IAIHG

Parámetro	Puntaje
ANA o ASMA \geq 1:40	1
ANA o ASMA \geq 1:80 o LKM-1 \geq 1:40 o SLA	2
IgG > VN	1
IgG > 1.1 VN	2
Histología típica	2
Histología compatible	1
No hepatitis virales	2

Probable: \geq 6; definitivo: \geq 7

Scores del IAIHG para la HAI

Son un recurso adicional que puede fortalecer el diagnóstico en casos dudosos

No son útiles para el diagnóstico diferencial de los síndromes de superposición

Otorgan puntos sin especificar los patrones de ANA, aún en presencia de enfermedades reumáticas

La versión de 1999 tiene mayor sensibilidad y la del 2008 mayor especificidad

Las Famosas Superposiciones

No son entidades independientes

HAI + elementos clásicos de CBP o CEP

El diagnóstico requiere buen juicio clínico y biopsia hepática (predictor independiente)

Los scores del IAIHSG no son de utilidad

HAI	CBP	AMA (+)	Biopsia
		AMA (-)	Biopsia
	CEP	Grandes conductos	Colangiografía
		Pequeños conductos	Biopsia

Construyendo el diagnóstico de HAI...

Edad y sexo



Enfermedades autoinmunes extrahepáticas



Laboratorio de rutina



Autoanticuerpos



Biopsia hepática



Respuesta al tratamiento

¿A quién tratar?

La gran mayoría de los pacientes no tratados inicialmente requieren tratamiento durante el seguimiento

Todos los pacientes con diagnóstico (o sospecha fuerte) de hepatitis autoinmune deben ser considerados como candidatos a tratamiento

Evolución de la Hepatitis Autoinmune sin Tratamiento luego del Diagnóstico

259 pacientes (Hannover) con información completa sobre tratamiento

43 (17%) no fueron tratados inicialmente



39/43 (91%) requirieron tratamiento durante el seguimiento por no presentar remisión o por recaída luego de la remisión espontánea

Solo 4/259 (1.5%) no fueron tratados

¿A quién tratar?

La gran mayoría de los pacientes no tratados inicialmente requieren tratamiento durante el seguimiento

Las formas “leves” de HAI (asintomáticas, bilirrubina normal) tienen una evolución similar a las sintomáticas

Todos los pacientes con diagnóstico (o sospecha fuerte) de hepatitis autoinmune deben ser considerados como candidatos a tratamiento

Evolución de las Hepatitis Autoinmunes Sintomáticas y Asintomáticas

305 pacientes de 1994 a 2013 (Bologna)

Variable	Sintomáticas (n=215)	Asintomáticas (n=90)	Valor de p
Estadio	2.2 ± 1.2	2.3 ± 1.1	NS
Cirrosis	15.5%	10%	NS
Respuesta completa**	56.5%	60%	NS
Recaída	81%	80%	NS
Progresión	22.2%	23.6%	NS

** Normalización de ALT e IgG

Fases del Tratamiento Inmunosupresor

Inducir remisión

El Concepto Moderno de Remisión

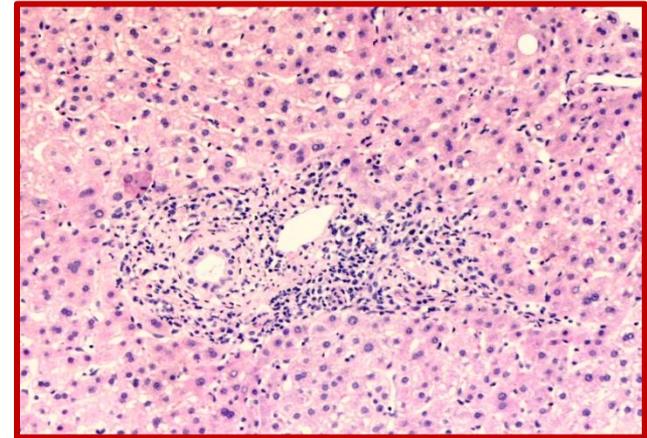
**ALT normal
 γ -globulina/IgG normal
No inflamación en PBH**



5 Años

**Regresión de
la fibrosis**

**ALT normal
 γ -globulina/IgG normal**



**Progresión
(fibrosis)**

Rebiopsiar antes de suspender

La Discordancia entre Remisión Clínica y Remisión Histológica

132 pacientes con HAI en remisión con tratamiento (ALT y γ -globulina normales)

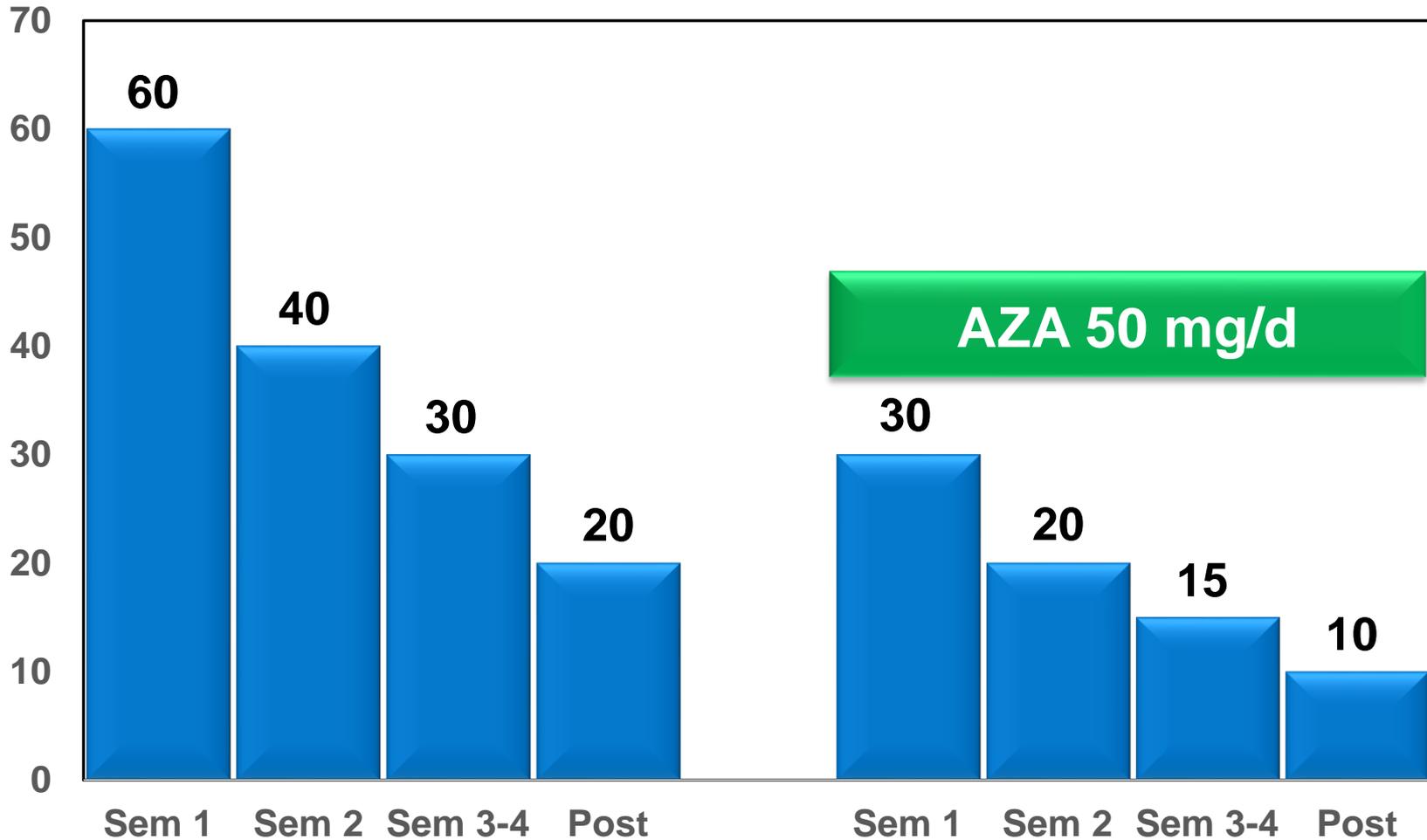
Biopsia hepática a un mínimo de 6 meses de obtenida la remisión

Actividad histológica en el 46%

Es muy recomendable realizar una biopsia hepática antes de suspender el tratamiento

Esquemas Tradicionales de Tratamiento

Dosis Diaria (mg) de Meprednisona (Primer mes)



Fenotipos Clínicos de la Hepatitis Autoinmune

Asintomática

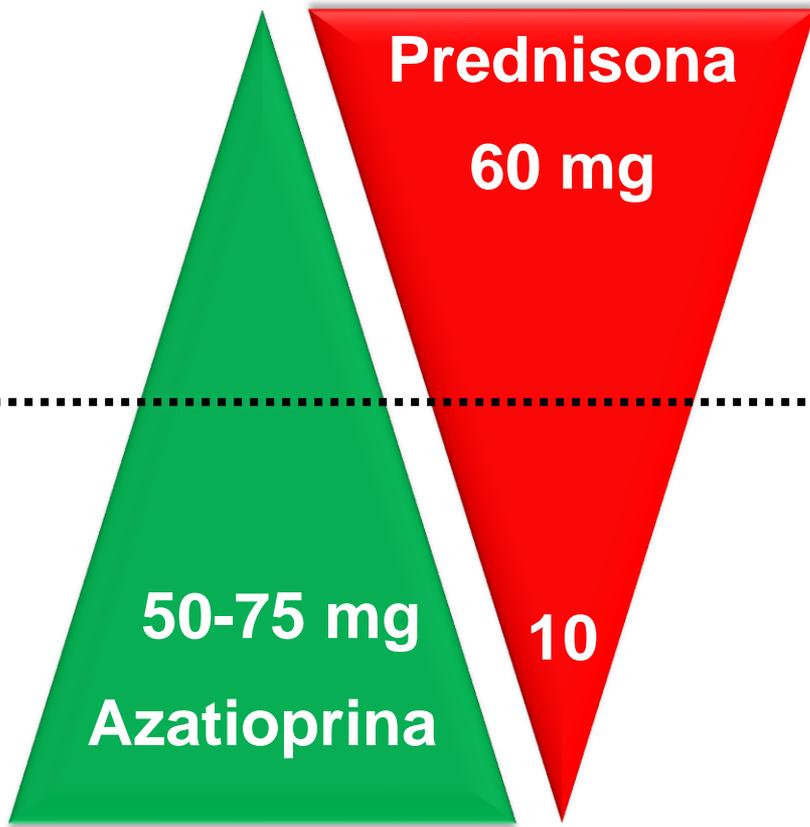
Seronegativa

Aguda

Fulminante

Superposiciones

Tratamiento Individualizado



Insuficiencia hepática
Necrosis confluyente
Marcada actividad

Post-menopausia
Osteoporosis
Diabetes, obesidad
Cirrosis establecida

Tratamiento Individualizado

Los algoritmos y recomendaciones de las sociedades o expertos son útiles pero no son una ley inviolable

La HAI es una enfermedad muy heterogénea

Los glucocorticoides son un arma efectiva pero peligrosa y muy especialmente en los pacientes con enfermedad avanzada (cirrosis descompensada, hepatitis fulminante)

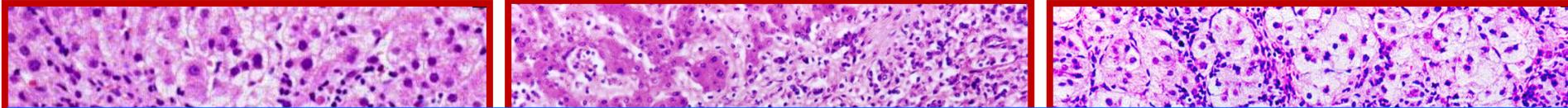
El error más frecuente es bajar demasiado rápido la dosis inicial de esteroides

Tratamiento Individualizado

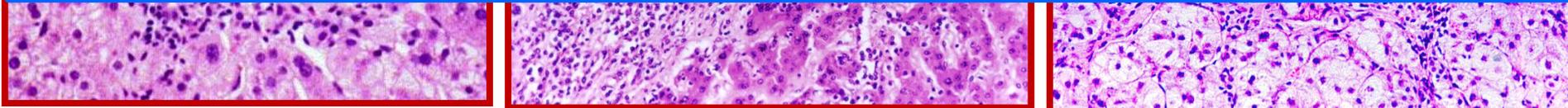
Severidad Clínica

Bilirrubina, ALT, protrombina

Severidad Histológica



Antes de darle 60 mg a todo el mundo ...piensen!!



- ★ **Prednisona de 12 a 40 mg/día (60?)**
- ★ **Azatioprina de entrada o al ↓ esteroides**

Fases del Tratamiento Inmunosupresor

Inducir remisión

Mantener la remisión

**Buscar la mínima dosis con la que se pueda
mantener la remisión bioquímica
(↓ lenta y progresiva)**

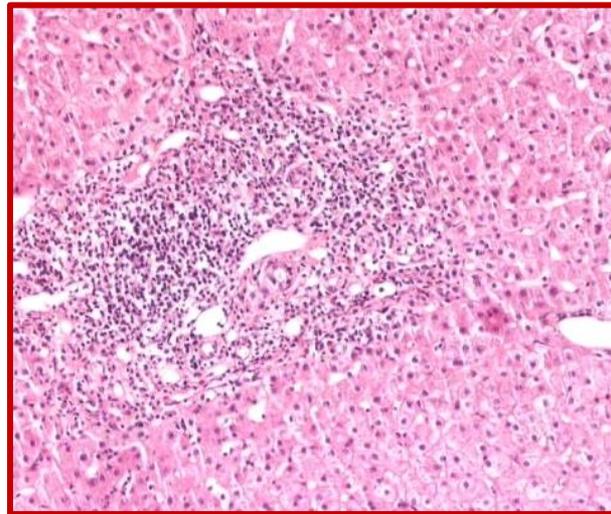
¿Por cuánto tiempo tratar?



Por el tiempo suficiente como para lograr remisión histológica

El Concepto y la Importancia de una Enfermedad Subclínica como la HAI

Hepatograma normal



Recaída universal luego de suspender el tratamiento

Patrones de Mala Respuesta al Tratamiento en la Hepatitis Autoinmune

Inicio del tratamiento inmunosupresor



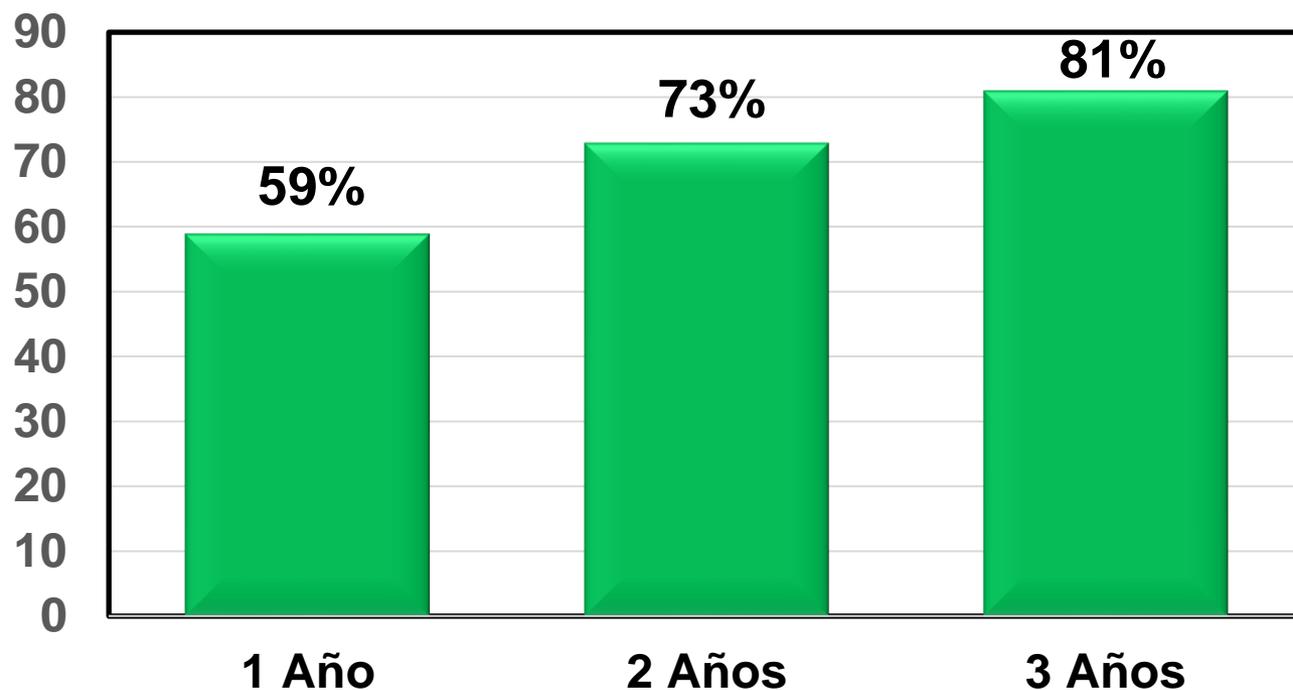
**Remisión
bioquímica**



Recaída
↑ ALT \geq x3

Recaída luego de Obtener la Remisión de la Hepatitis Autoinmune con Tratamiento

Riesgo de recaída (ALT \geq x3) en 131 pacientes que suspendieron el tratamiento luego de un mínimo de 2 años



La recaída fue del 100% en 32 pacientes en los que se suspendió el tratamiento por segunda vez

Patrones de Mala Respuesta al Tratamiento en la Hepatitis Autoinmune

Inicio del tratamiento inmunosupresor



**Remisión
bioquímica**



Recaída
↑ ALT \geq x3



**No mejoría
en 6 meses**



**No
respondedor**



**Deterioro con
tratamiento**

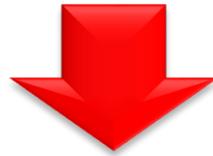


**Fracaso del
tratamiento**

¿Qué hacer cuando un paciente con hepatitis autoinmune no responde al tratamiento con prednisona ± AZA?

¿Toma los remedios?

¿El diagnóstico es el correcto?



HAI refractaria al tratamiento con esteroides (no respondedor o respondedor parcial)

Tratamientos alternativos o de 2° línea

Budesonida en la Hepatitis Autoinmune

Alternativa de primera línea

- **Pacientes con enfermedad leve (en base a actividad y estadio)**
- **Pacientes de alto riesgo para la administración de prednisona (obesidad, hipertensión, osteopenia, síndrome metabólico)**

Alternativa de segunda línea

- **Cirróticos: efectos adversos, brotes actividad, trombosis portal, artralgias**
- **Formas juveniles: parece ser menos efectiva que el tratamiento tradicional**

Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune con Drogas de Segunda Elección

Objetivo Principal

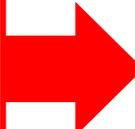
Salvataje de las HAI refractarias a esteroides

Objetivo Secundario

Reemplazar a los corticoides para evitar sus efectos adversos

Drogas de Segunda Línea para el Tratamiento de las Hepatitis Autoinmunes

- **Micofenolatos**
- **Inhibidores calcineurina:**
 - ✱ **CsA**
 - ✱ **Tac**
- **Inhibidores mTOR**



Bloquean pasos específicos de la respuesta inmune para prevenir el rechazo

La HAI es un proceso inmunológico complejo que combina fenómenos autoreactivos con una marcada respuesta inflamatoria

La mayoría de los tratamientos alternativos requieren el uso conjunto de esteroides

¿Cuándo consultar a un hepatólogo con experiencia por una HAI?

Quando creen estar frente a un síndrome de superposición (como mínimo deben mandar la biopsia en consulta)

Quando no hay respuesta al tratamiento con meprednisona + AZA y se plantea usar un fármaco de segunda línea



En la era de las comunicaciones no consultar un caso difícil es un error

fgvillamil@hotmail.com