

Caso Lobos XV

Dr. Rodrigo A. Belloni

CASO CLINICO.

- M de C: Paciente de 64 años que consulta por ictericia y astenia a su médico clínico de cabecera.
- Enfermedad Actual: refiere comienzo de astenia 15 días previos a la consulta a lo que en las últimas 48 hs se agrega ictericia. Sin equivalentes febriles. Ni prurito. Ni dolor abdominal.
- Ant de enfermedad Actual: no refiere.
- Ant personales: enfermedad celíaca diagnosticada hace 15 años.
- Ex Fx: ictericia cutaneomucosa. Resto normal.

- Resumen semiológico?
- Exámenes complementarios?

Laboratorio

Hto	38%
Blancos	9500mm/3
Plaquetas	145000 mm/3
Glucemia	1,01 g/l
Urea	0,34 g/l
Creatinina	0,98 mg/dl
TGP	2320 UI/l
TGO	1890 UI/l
FAL	586 UI/l

Bilirrubina total	8,2 mg%
Proteínas totales	82 g/l
Albumina	36 g/l
Protrombina	58%

Ecografía abdominal (GUARDIA).

- Hígado de tamaño y forma habitual, ecorespuesta finamente heterogénea a correlacionar con antecedentes.
- Vesícula biliar sin litiasis en su interior
- Vía biliar intra y extrahepática normal
- Riñones forma y tamaño habitual
- Sin liquido libre en cavidad abdominal.

- 
- Como seguimos?

Que Debemos Tener en Cuenta Ante el Incremento de las Transaminasas

Es la semiología del hepatograma ...

- ① Valor absoluto de las transaminasas
 - ② Relación entre ambas (cociente AST/ALT)
 - ③ Comportamiento en el tiempo (cinética)
 - ④ Relación con el resto de las determinaciones del hepatograma
- "Clave para la orientación diagnóstica"

La Importancia del Valor Absoluto

ALT >15 veces el VN

**“Injuria hepática
aguda”**

Ictericia

Síntomas inespecíficos:
astenia, artromialgias,
hiporexia y náuseas

Hepatitis aguda A-E

Hepatotoxicidad

Otros virus (CMV-EBV)

ALT <5 veces el VN

**“Injuria hepática
crónica”**

No hay ictericia

Ausencia de síntomas
Estigmas de enfermedad
crónica

Hepatitis crónica B-C

Hemocromatosis

Enfermedad por alcohol

Hepatitis autoinmune
Hepatitis crónica B
Enfermedad de Wilson

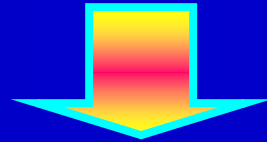
“Las cifras de ALT o AST no indican la severidad de la lesión hepática aguda y no tienen un valor pronóstico”

Marcadores de Severidad

- ① Alteración de **pruebas de coagulación**
 - ✦ Tiempo de protrombina:
Segundos > 3, tasa < 50% o INR > 1.7
 - ✦ Actividad del Factor V: < 50%
- ② Aumento de **bilirrubina total** >15 mg/dL
- ③ El desarrollo de **encefalopatía hepática**

Por lo tanto ...

Todo paciente con alteración del hepatograma (aunque predominen las transaminasas) debe realizarse una ***ecografía abdominal (doppler).***



La **ecografía** en hepatología forma parte de la exploración inicial junto:

- ★ **Clínica**
- ★ **Laboratorio de rutina**

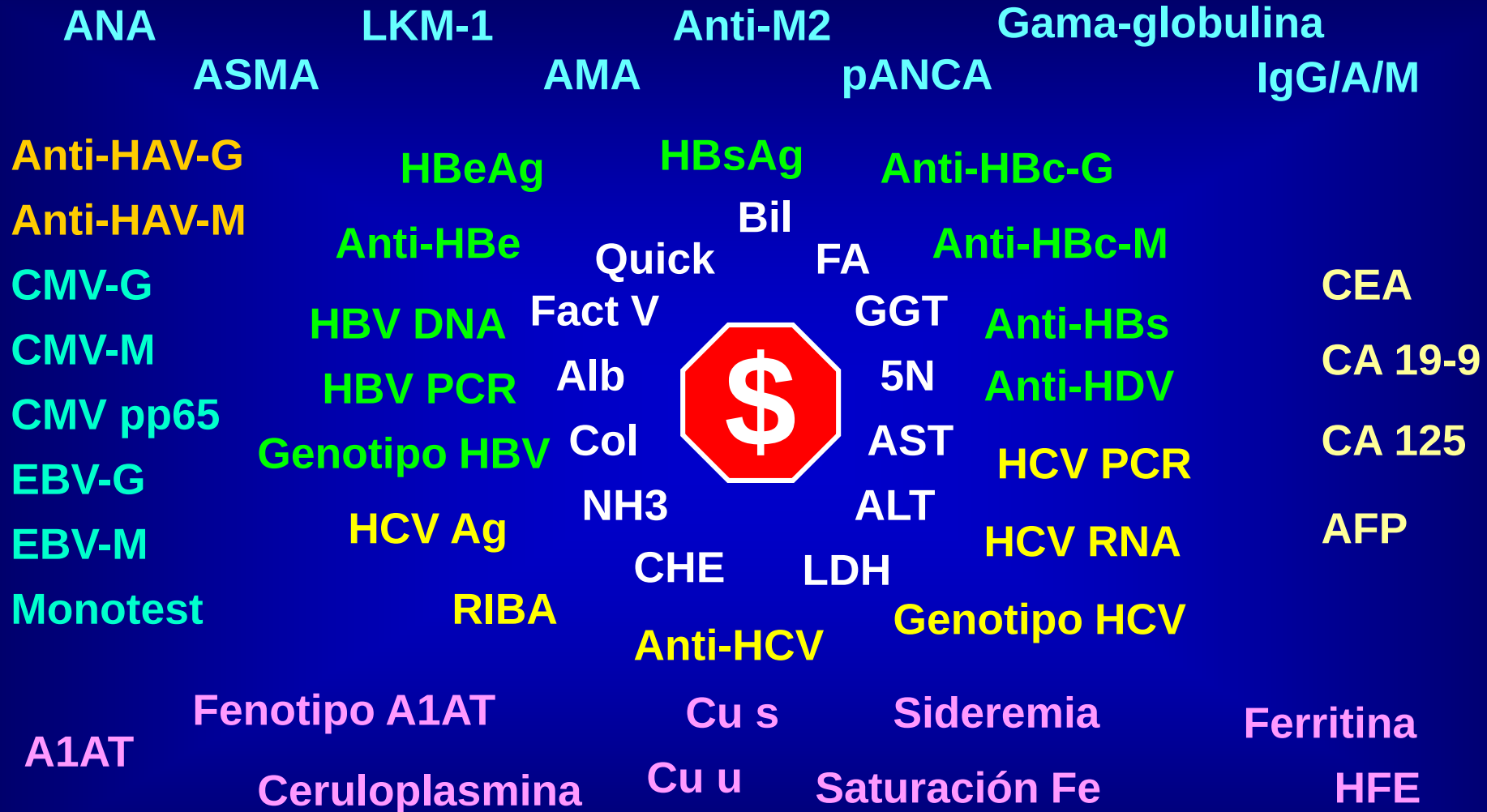
LA BUENA PRACTICA MEDICA NOS OBLIGA...

Establecer un buen diagnóstico

Instrumentar el mejor tratamiento

Ser costo/efectivo

La Complejidad del Laboratorio



No podemos pedir todo a todos!

Volvemos al
caso

- Como seguimos entonces?

Pienso en HAI...?
Sabemos que
puede presentarse
clínicamente de
cualquier forma

- AGUDA:
 - Similar a otros casos de HA
 - Los valores de IgG pueden ser normales.
 - Los anticuerpos pueden ser negativos.
 - El curso es variable, puede evolucionar a FHF.
- CRONICA RE AGUDIZADA:
 - Síntomas y enfermedades asociadas.
 - 1/3 presentan cirrosis al momento del diagnostico.

Table 3. Differential diagnosis of autoimmune hepatitis.

Other autoimmune liver diseases
- Primary biliary cirrhosis
- Primary sclerosing cholangitis (including small duct primary sclerosing cholangitis)
- IgG4-associated cholangitis
Chronic viral hepatitis
- Chronic hepatitis B with or without hepatitis delta
- Chronic hepatitis C
Cholangiopathy due to human immunodeficiency virus infection
Alcoholic liver disease
Drug-induced liver injury
Granulomatous hepatitis
Hemochromatosis
Non-alcoholic steatohepatitis
α 1-antitrypsin deficiency
Wilson's disease
Systemic lupus erythematosus
Celiac disease

Characteristic	
Clinical features in special conditions	- Some patients within AIH spectrum have characteristics of either PBC or PSC (overlap or variant forms); though these conditions really do exist, diagnosis is usually difficult and problematic as internationally agreed criteria are lacking; concurrent cholestatic findings require investigation for AMA and cholangiography (particularly in children - <i>autoimmune sclerosing cholangitis</i>) - Presentation of AIH in pregnant women or more frequently after delivery can occur; the disease usually subsides during pregnancy but post-partum exacerbations are common; maternal and fetal complications are similar to general population - AIH-like disease can arise after liver transplantation for other liver diseases (<i>de novo</i> AIH)
Specific characteristics	- Onset of disease after viral infections (e.g. hepatitis A, Epstein-Barr, human herpes 6, measles) has been described; AIH should be considered as an alternate “emerging” diagnosis in cases with previous viral infections followed by unexplained and prolonged hepatitis - Development after administration of drugs, supplements or herbals (drug-induced AIH — difficult to differentiate from DILI); nitrofurantoin and minocycline implicated in most cases; treatment with biological agents has been implicated (TNF-α blockade) as well as after interferon-α for HCV - Concurrent autoimmune or immune-mediated diseases in the patient or first-degree relatives are common (Hashimoto thyroiditis - the strongest association, Grave’s disease, vitiligo, alopecia, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus type-1, inflammatory bowel disease, psoriasis, systemic lupus erythematosus, Sjögren’s syndrome, celiac disease, panniculitis, mononeuritis, urticaria pigmentosa, Sweet’s syndrome, idiopathic thrombocytopenic purpura, polymyositis, hemolytic anemia, uveitis) - An unusual form of AIH occurs in 10-18% of patients with APECED - also known as APS-1

AIH, autoimmune hepatitis; PBC, primary biliary cirrhosis; PSC, primary sclerosing cholangitis; AMA, antimitochondrial antibodies; IAIHG, International AIH Group; DILI, drug-induced liver injury; TNF, tumour necrosis factor; HCV, hepatitis C virus; APECED, autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy; APS-1, autoimmune polyglandular syndrome type 1.

Ex Fx (7 días después de la primera consulta)

- Continua con ictericia cuatenomucosa
- Edema en miembros inferiores
- Ascitis moderada.

- Y ahora?
- Solo pasaron 7 días...
- Sugerencias?

¿Qué significa la aparición de ascitis?



Enfermedad avanzada

Cirrosis

↓ de la expectativa de vida

Cáncer

Enfermedad terminal

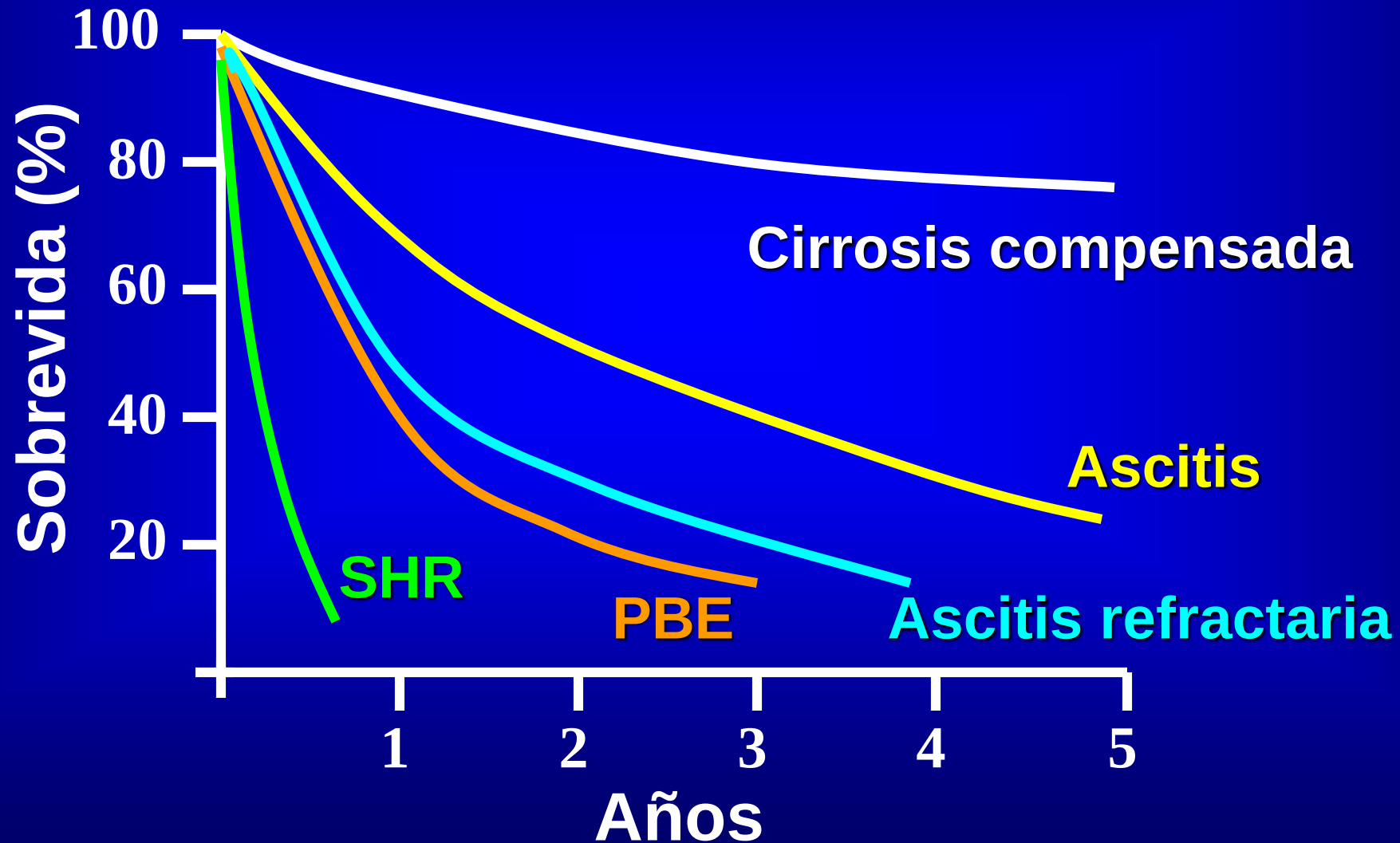
Cardíaca

Insuficiencia congestiva severa

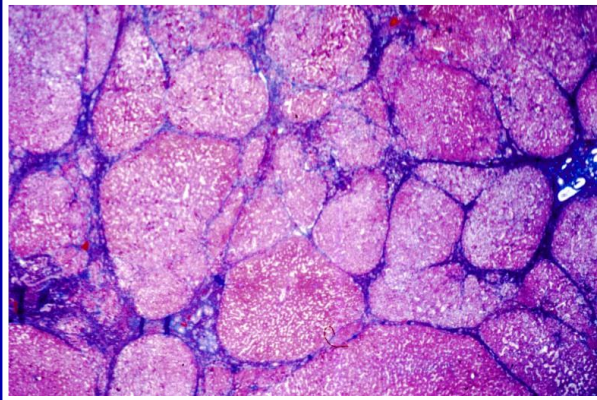
TBC

Infección sistémica y avanzada

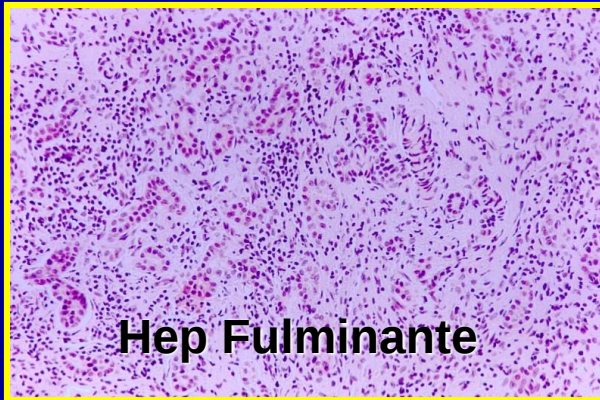
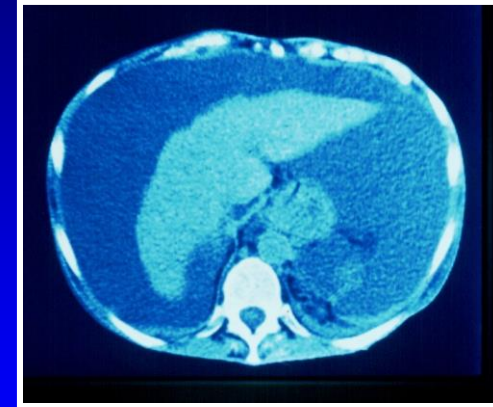
Impacto de la Ascitis en la Sobrevida de los Pacientes con Cirrosis Hepática



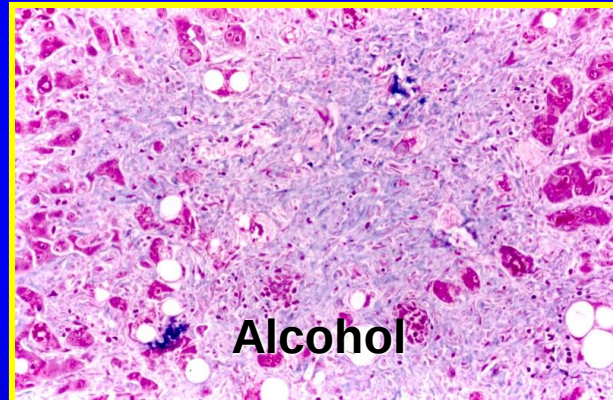
Ascitis por Hipertensión Portal



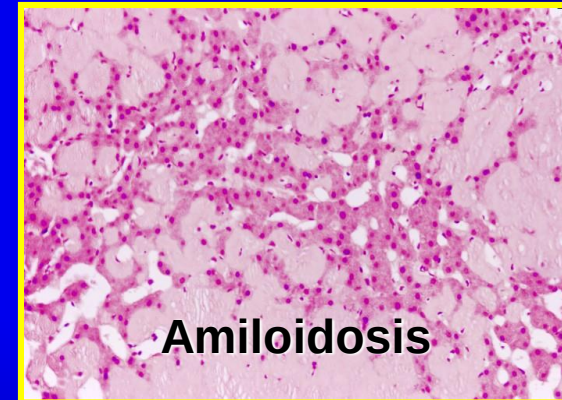
**Cirrosis
Hepática**



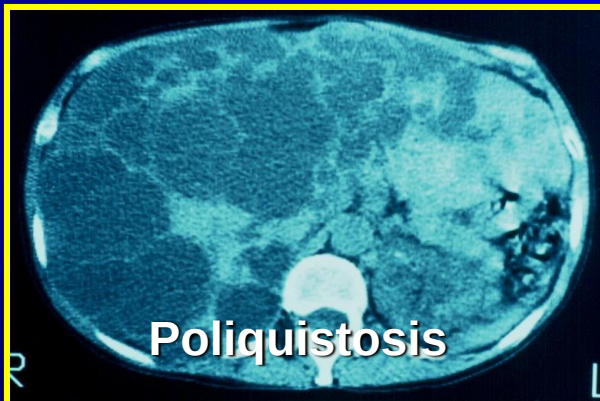
Hep Fulminante



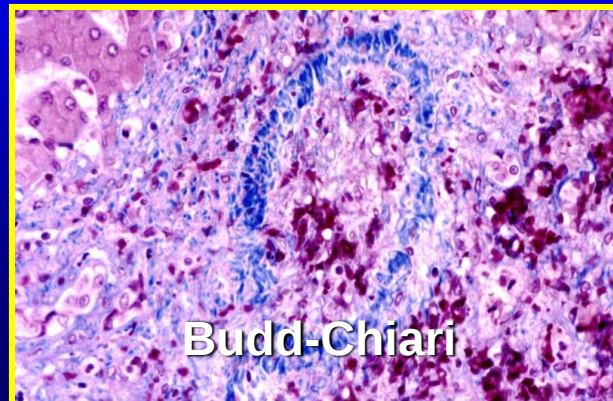
Alcohol



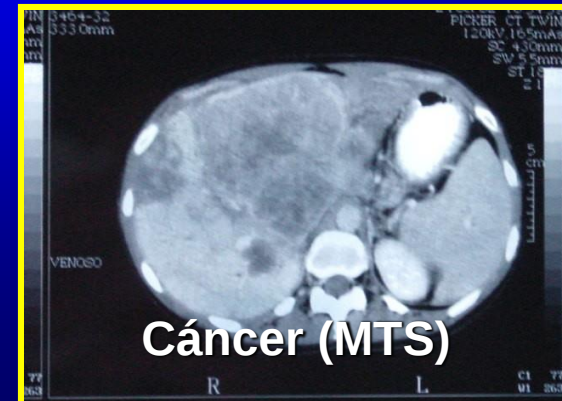
Amiloidosis



Poliquistosis



Budd-Chiari



Cáncer (MTS)

- Y ahora?
- Solo pasaron 7 días...
- Sugerencias?

- La paciente resuelve querer realizar una interconsulta con un centro de trasplante hepático.
- Regresa a los 21 días en tratamiento con espironolactona 200mg, furosemida 40 mg, Deltisona 40mg y azatioprina 50 mg.
- Preguntas...
- No, no le realizaron PBH...

En resumen

- Paciente de 64 años que presenta un diagnostico de hepatitis autoinmune en estadio cirrótico con actividad inflamatoria por laboratorio pero sin biopsia...
- En lista de espera para trasplante.
- En tratamiento inmunosupresor.

Table 5. Summary of the criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis, on which the 1999 International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) diagnostic score was based [27].

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

Criterios diagnósticos simplificados (2008)

Característica/ Parámetro	Factor	Puntuación
ANA o ASMA +	$\geq 1: 40$	+ 1 *
ANA o ASMA +	$\geq 1: 80$	+ 2 *
ó LKM +	$\geq 1: 40$	+ 2 *
Ó SLA/LP +	$\geq 1: 80$	+ 2 *
Niveles de IgG o γ -globulinas	> Límite superior del normal	1
	> 1,1 x del límite superior	2
Histología del hígado (la evidencia de la hepatitis es una condición necesaria)	Compatible con AIH	1
	Altamente sugestivo de AIH	2
	Atípico	0
Ausencia de hepatitis viral	No	0
	Si	2

- **HAI definida** $\rightarrow$ **puntaje ≥ 7**
 - **Hepatitis autoinmune Probable** $\rightarrow$ **puntaje de 6**
- *Adición de puntos alcanzado para todos los autoanticuerpos (máximo, dos puntos)*

Sensibilidad 90 %
Especificidad 95%

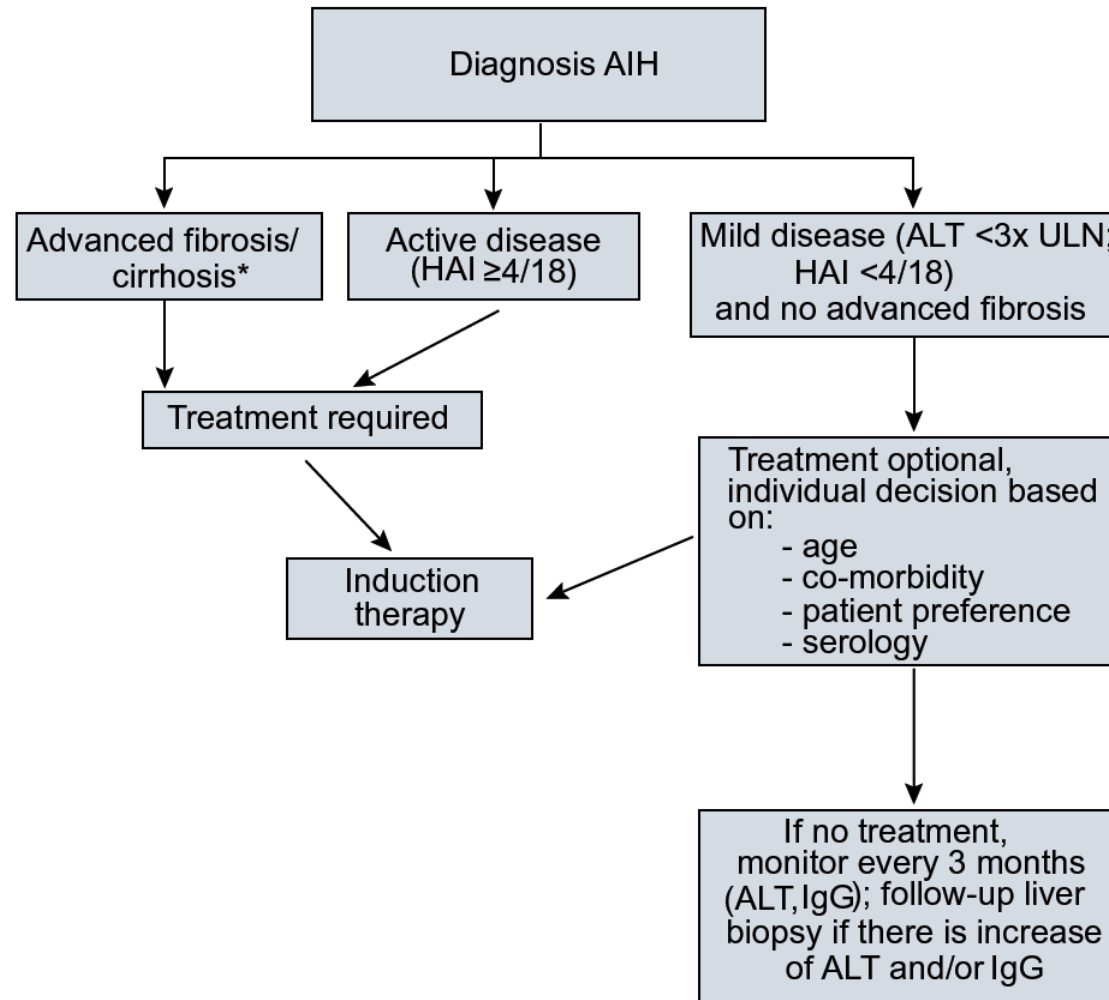
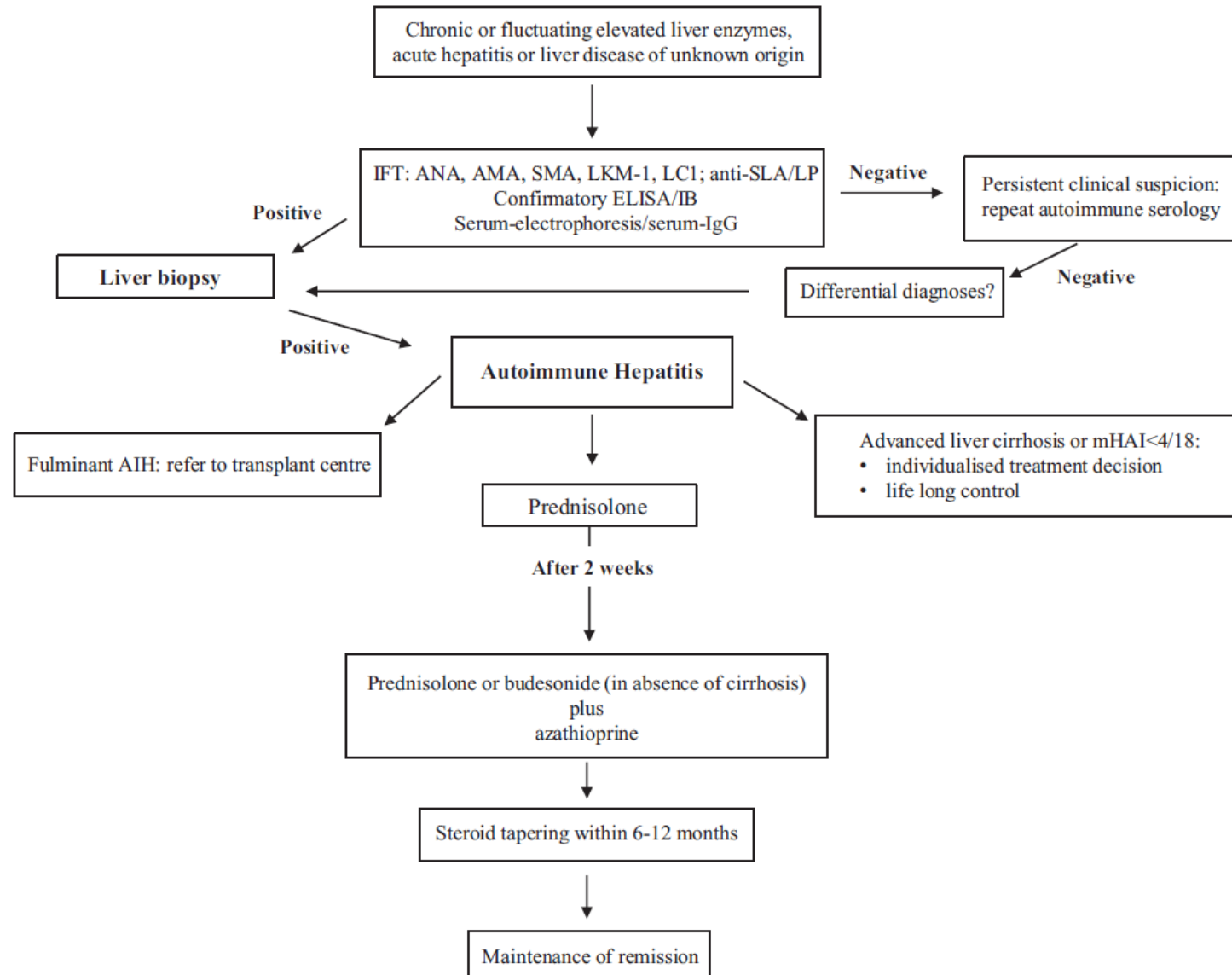


Fig. 3. Therapeutic algorithm with case-by-case decisions about commencing steroid therapy, informed by baseline assessments. For example, a patient with active disease (elevated transaminases >3 normal values and hepatitis activity index (HAI) >4/18) requires treatment. *Treatment probably no longer indicated in decompensated, burn-out cirrhosis, unless high inflammatory score on liver biopsy.



Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly

J. Chen*, G. D. Eslick[†] & M. Weltman*

Results

A total of 1063 patients were identified with AIH in 10 retrospective studies. The definition of 'elderly' ranged from 60 to 65 years; 264 elderly and 592 younger patients were included for analysis. Elderly, 24.8%, were more likely to present asymptotically, cirrhotic at presentation and HLA-DR4-positive. They are less likely to be HLA-DR3-positive and to relapse after treatment withdrawal after complete remission.

Conclusions

AIH is an important differential in elderly patients with cirrhosis or abnormal LFTs. Elderly are more likely to be cirrhotic and asymptomatic at presentation. Glucocorticoids use should be readily considered in the elderly patients as the current evidence suggests that they respond well to the therapy, with less relapse after treatment withdrawal.

Table 2 | Biochemical parameters in elderly and young groups with AIH

	Average		P value
	Elderly	Younger	
ALT	386 U/L	328 U/L	0.06
AST	442 U/L	425 U/L	0.53
Bilirubin	54 µmol/L	47 µmol/L	0.30
Gamma-globulin	30 g/L	27 g/L	0.39
Albumin	33 g/L	38 g/L	0.39
Female	208*	428*	
Male	208*	112*	

* Number not included from Floreani *et al.* as the study did not provide detailed numbers of elderly and younger patients.

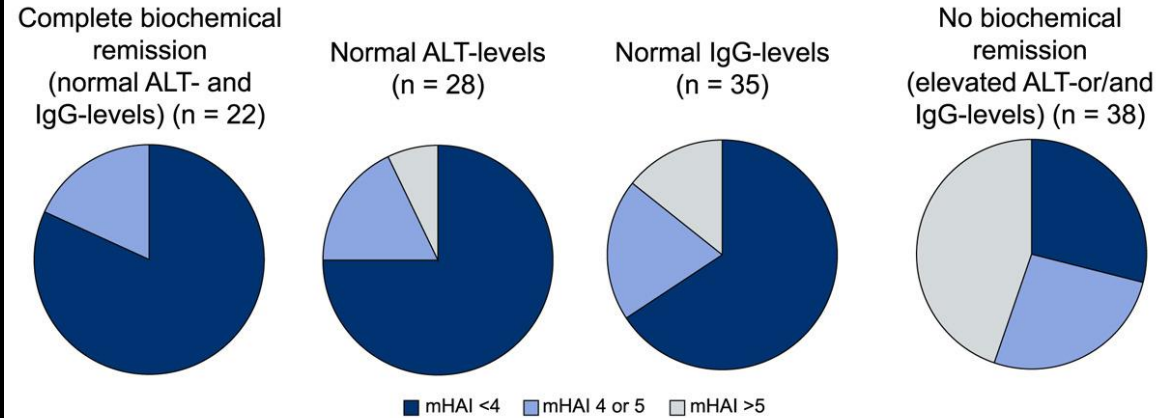
Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis

Johannes Hartl, Hanno Ehlken, Marcial Sebode, Moritz Peiseler, Till Krech, Roman Zenouzi, Johann von Felden, Christina Weiler-Normann, Christoph Schramm, Ansgar W. Lohse

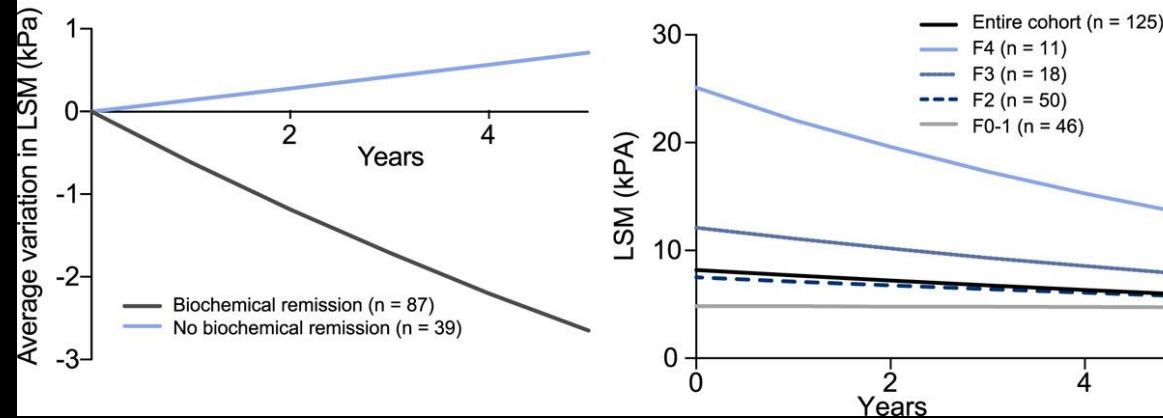
Journal of Hepatology
Volume 68, Issue 4, Pages 754-763 (April 2018)
DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.020



Histological disease activity in dependence of biochemical remission in autoimmune hepatitis



Changes of liver stiffness measurement (LSM) in dependence of complete biochemical remission and fibrosis stage





HEPATOPATIAS AUTOINMUNES EN ARGENTINA ¿NO ES HORA DE SENTARNOS A HACER NÚMEROS?

Martínez Emiliana Rocío

Servicio de Gastroenterología – H.I.G.A. Gral. San Martín – La Plata – Argentina

INTRODUCCIÓN

Las **hepatopatías autoinmunes** comprenden un grupo de enfermedades hepáticas caracterizadas por un proceso inflamatorio crónico, de etiología desconocida, multifactoriales originadas por la interacción de factores ambientales y causales en individuos con predisposición genética a desarrollar enfermedades autoinmunes, que libradas a su evolución natural pueden progresar a la **cirrosis** en muchos casos.

El cuadro clínico de comienzo es variable, conformando todo el espectro de las manifestaciones clínicas de las enfermedades hepáticas, desde **formas asintomáticas** hasta cuadros severos con **insuficiencia hepática aguda** que pueden requerir un trasplante de emergencia.

Hallazgos bioquímicos y serológicos sugieren la sospecha diagnóstica. En algunos casos es necesaria la **biopsia hepática** para documentar los cambios histológicos.

PREVALENCIA EN NUESTRO PAÍS

No existen estudios de prevalencia publicados en nuestro país

Nuestra experiencia → total de pacientes atendidos en consultorio: 13286 pacientes
→ diagnóstico confirmado de HAI: 182 pacientes
→ diagnóstico confirmado de CBP: 148 pacientes
→ diagnóstico confirmado de CEP: 9 pacientes



DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS

Manifestaciones clínicas

astenia – dolor abdominal
ictericia – prurito –
manifestaciones extrahepáticas

Baja sospecha diagnóstica

Bioquímica

hipertransaminasemia – colestasis
hipergammaglobulinemia

Perfil inmunológico

ANA – ASMA – LKM1 – AMA
anti-sp100 – anti-gp210

Disponibilidad limitada – Alto costo

Histología

daño parenquimatoso
ductopenia

Falta de entrenamiento

TRATAMIENTOS ACTUALES

Objetivos del tratamiento

- Manejo de los síntomas
- Prevenir complicaciones de estadios finales de enfermedad hepática

- **Corticoides** → Bajo costo - efectos adversos frecuentes
- **Inmunosupresores** → Alto costo - efectos adversos - falla de respuesta
- **UDCA** → Alto costo - mejora bioquímica - prolonga sobrevida libre de trasplante
- **Fibratos** → Costo intermedio - mejora perfil bioquímico
- **Trasplante hepático** → Indicaciones precisas - escasa disponibilidad de órganos

CONCLUSIONES

Como gastroenterólogos debemos conocer la prevalencia de las hepatopatías autoinmunes en nuestro país. La falta de estadísticas hace difícil plantear políticas de salud que brinden formación para la detección precoz de la enfermedad, acceso a métodos diagnósticos y al tratamiento oportuno para toda la población.

Datos de la Unidad de Hepatología Servicio de Gastroenterología HIGA San Martín de La Plata

Prevalencia en nuestro país

- HAI → 182 pacientes
- CBP → 148 pacientes
- CEP → 9 pacientes

20 % de 13286
pacientes
atendidos en
nuestros
consultorios

Dificultades diagnósticas

- Baja sospecha diagnóstica (clínica y bioquímica)
- Disponibilidad limitada y alto costo de las serologías
- Falta de entrenamiento en PBH