

Hepatitis Autoinmune

**“Una enfermedad que requiere
imaginación y sentido común”**

Algunos de los errores que más preocupan de la práctica de la Hepatología en la comunidad

Hepatitis autoinmune

Síndromes de superposición (HAI/CBP)



Diagnóstico “superficial”

**Tratamiento inadecuado
(generalmente exagerado)**

**Notable incapacidad de individualizar y de
“violar” las guías (a favor del paciente)**

Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune

Solo 11 estudios controlados de 1950 a 2009
(total de 578 pacientes)

7 estudios de inducción (todos en los 70')
y 4 de mantenimiento



- Pruebas diagnósticas subóptimas para HAI
 - Formas clínicas severas
 - Diagnóstico tardío
 - No pruebas para HCV
- } Mayor muerte
Menor remisión

La Necesidad Imperiosa de Individualizar

**Paciente asintomática que consulta por
incremento leve de ALT**

**Paciente que consulta por ictericia y
síndrome de hepatitis aguda**

Paciente con cirrosis compensada

Paciente con cirrosis descompensada

***“Los 60 mg de meprednisona no pueden
salir con fritas, pero salen seguido”***

Los Extremos son Siempre Malos

**No diagnosticar ni tratar favorece la
progresión (fibrosis)**

**Tratar enérgicamente al que no lo necesita
se asocia a efectos adversos que pueden
ser serios y comprometer la vida**

**Considerar el tratamiento en todos los
pacientes con diagnóstico sólido de HAI
y hacerlo en forma individualizada**

Algunos Aspectos Diagnósticos

HAI: Una Enfermedad muy Heterogénea

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



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



Diagnóstico de Hepatitis Autoinmune

“El arte de diagnosticar”

Presencia de autoATC en títulos $\geq 1:80$

Pueden faltar hasta 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

- ① Hepatitis autoinmune
- ② AutoATC positivos en otras enfermedades hepáticas
- ③ Hepatopatía no autoinmune + colagenopatía

El Sentido Común

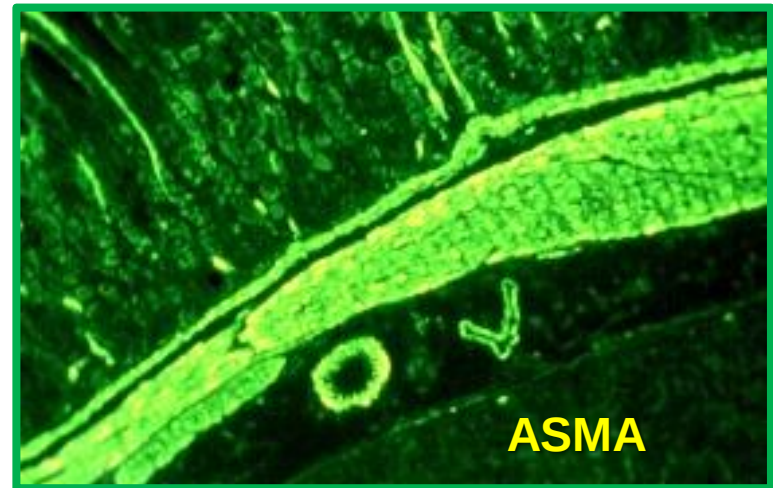
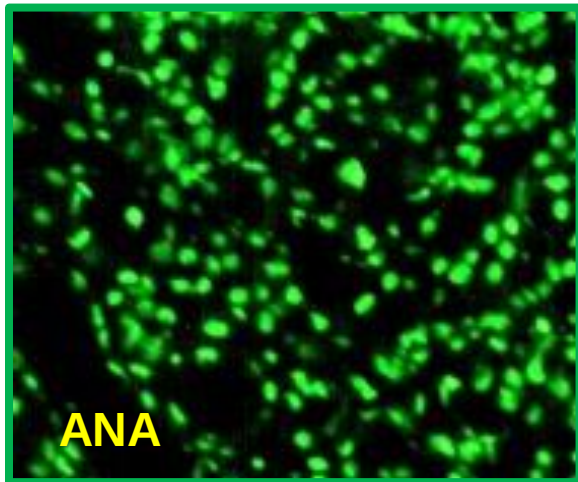
No dudamos en tratar a una paciente joven con autoanticuerpos negativos (con marcadores virales negativos e hipergamaglobulinemia)

**No le damos ni cinco de bola a un FAN 1:1240
en un cirrótico alcohólico
(como vemos bastante seguido)**

Los Sustratos Comerciales

Triple Tejido de Ratón (“el matambre”)

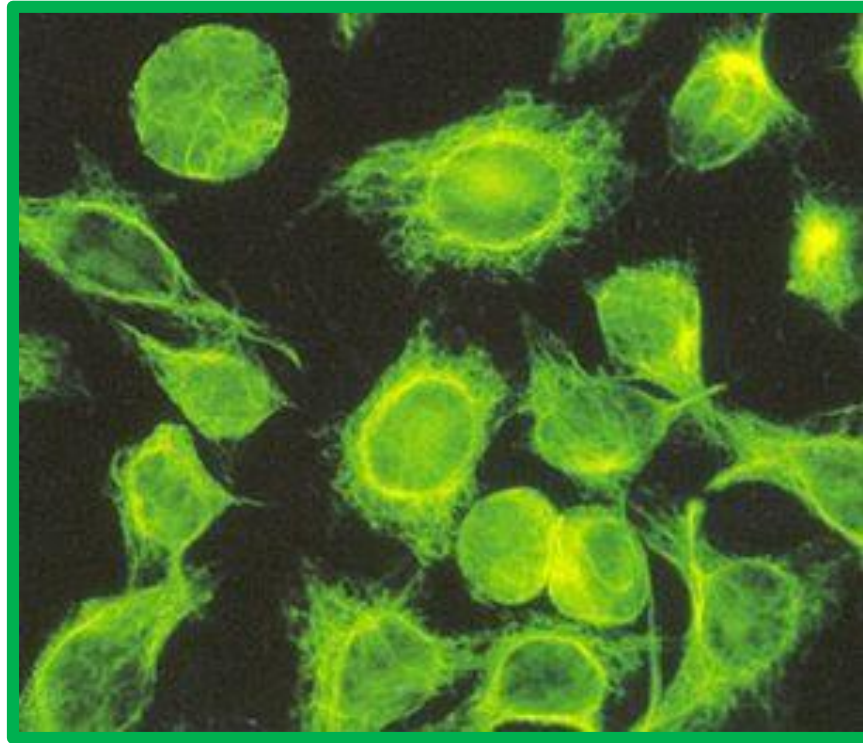
Detección simultánea de todos los autoanticuerpos
(ANA, ASMA, AMA, LKM-1)



Para la mayoría de los autores del área hepatológica
debe ser el método de screening para ANA
(para los reumatólogos es un método “prehistórico”)

Los Sustratos Comerciales

Células Hep2 (cáncer de laringe)



**Permiten establecer los patrones de ANA (n=28)
(anticuerpos contra múltiples antígenos nucleares)**

**Técnica muy sensible con un apreciable número de falsos positivos en personas normales: hasta 40%
con dilución 1:40 y hasta 13% con dilución 1:80**

Los Patrones del ANA

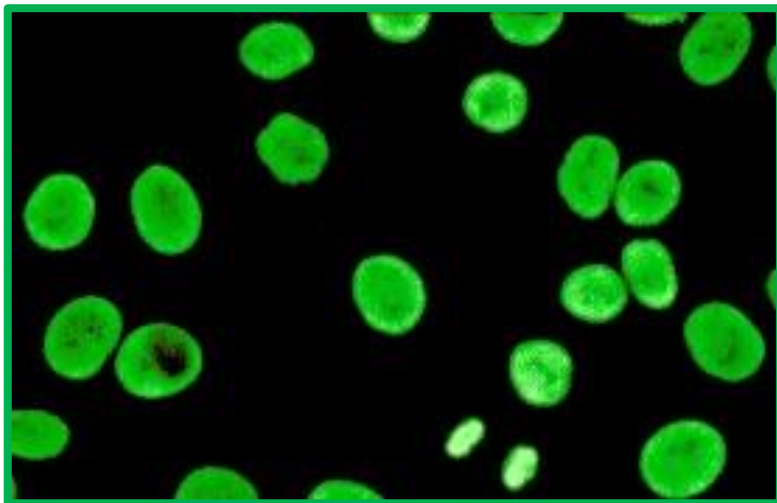
Utilidad controvertida

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

Sin embargo....

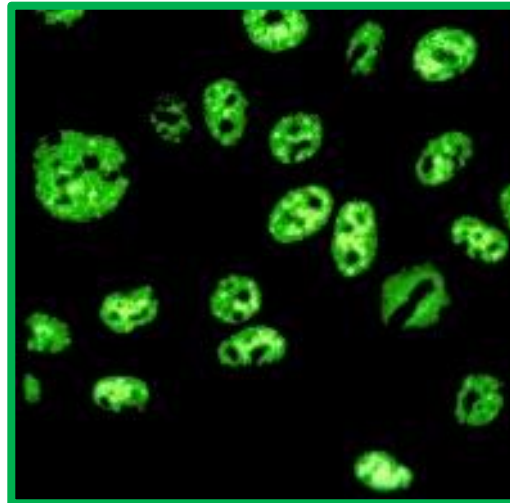
Algunos patrones son sugestivos de HAI y otros la hacen muy poco probable

Homogéneo



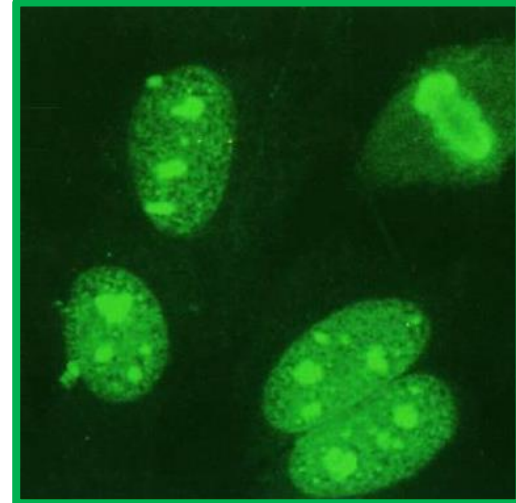
3/4 de los casos

Moteado



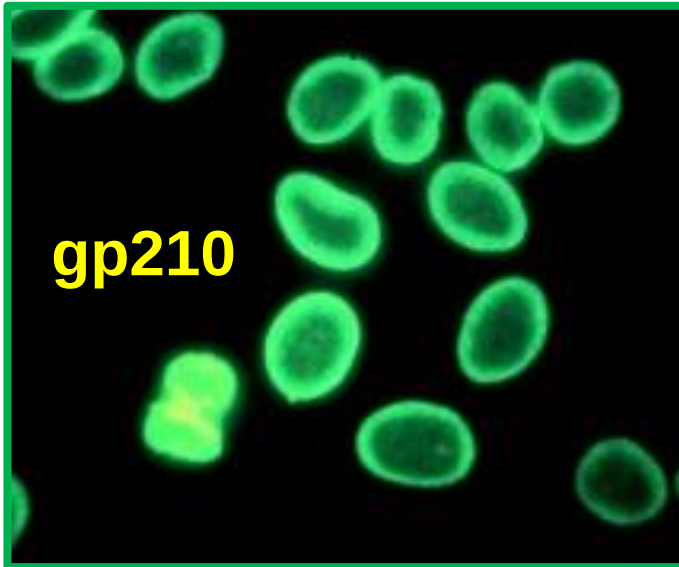
1/4 de los casos

Nucleolar



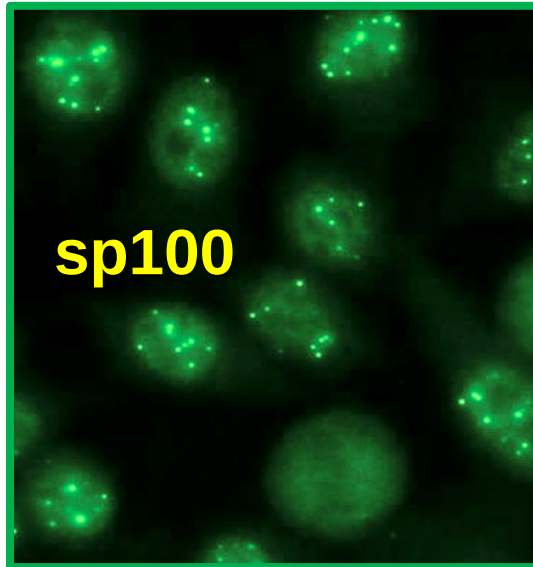
Los Patrones del ANA que Alejan el Diagnóstico de HAI

Anillo
periférico



CBP

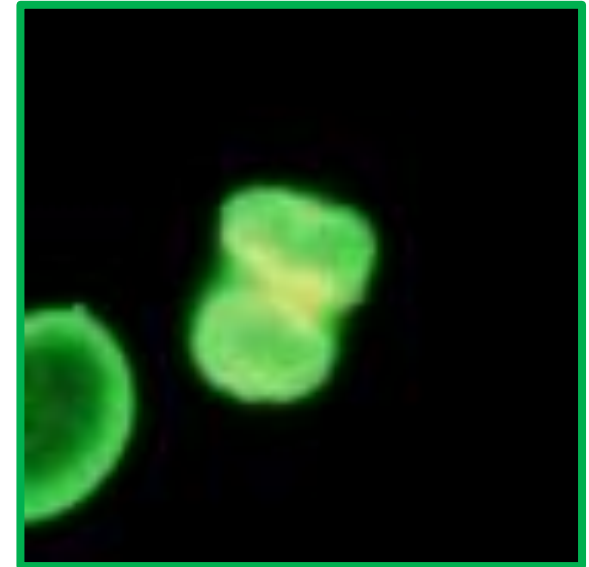
Nuclear
dot



CBP

**Diagnóstico de CBP
con AMA (-)**

Anti-
Centromero



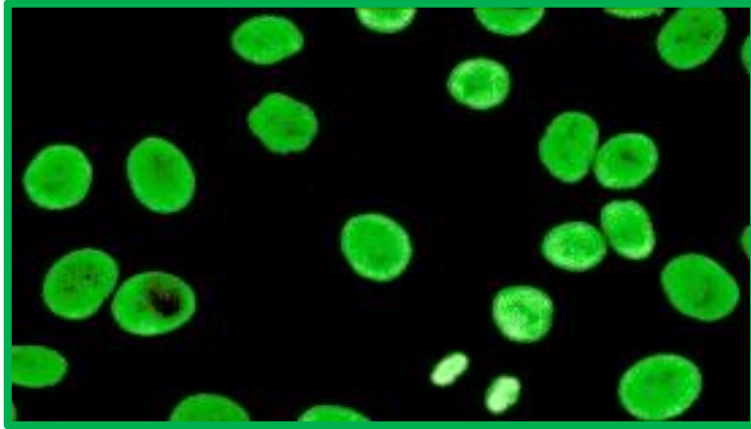
CREST



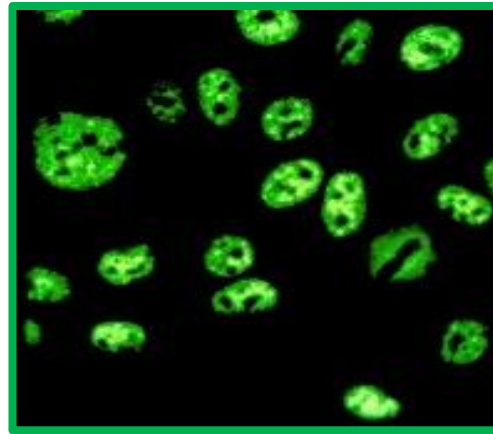
CBP

Ante un caso dudoso de HAI...

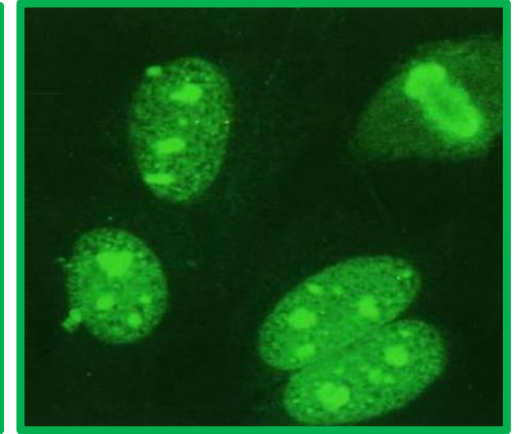
Homogéneo



Moteado

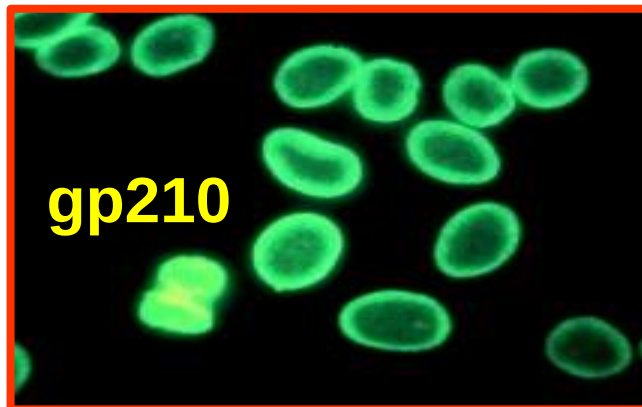


Nucleolar

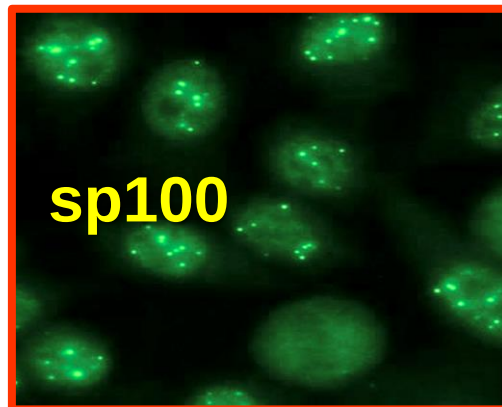


Refuerzan la hipótesis diagnóstica

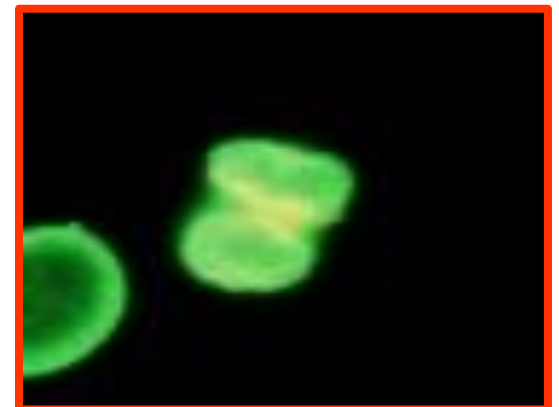
Anillo periférico



Nuclear dot



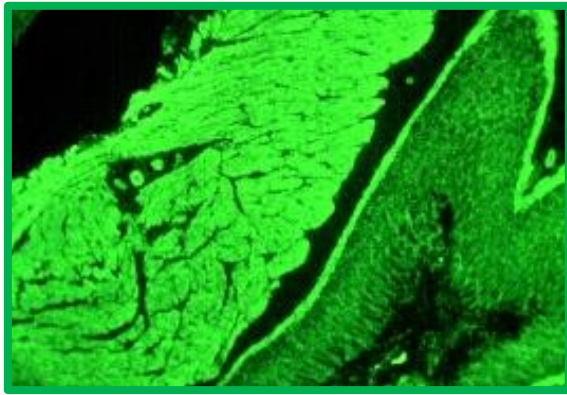
Centrómero



Alejan el diagnóstico

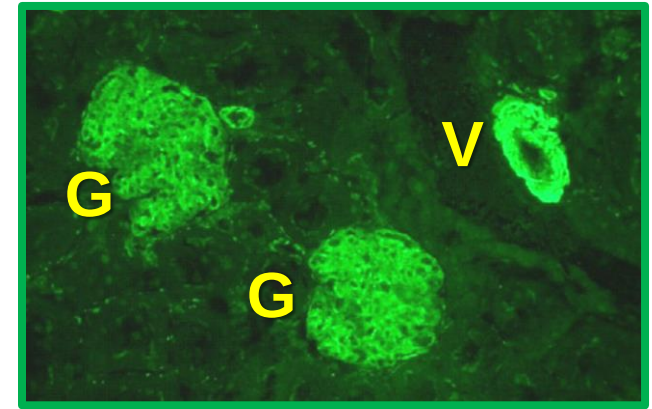
ATC Anti-Músculo Liso (ASMA)

No actina



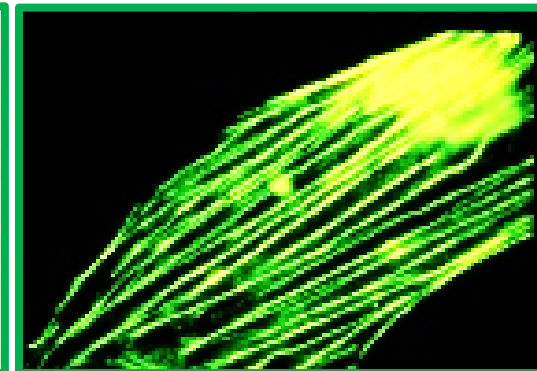
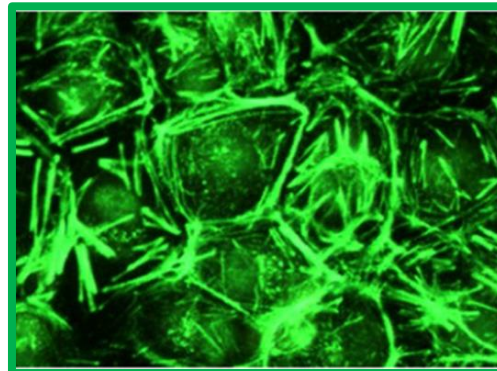
Estómago

Actina



Riñón

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



Microfilamentos de actina

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%

Algunos Aspectos Terapéuticos

¿A quién tratar?

La gran mayoría de los pacientes en los que se decide no indicar tratamiento lo requieren 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

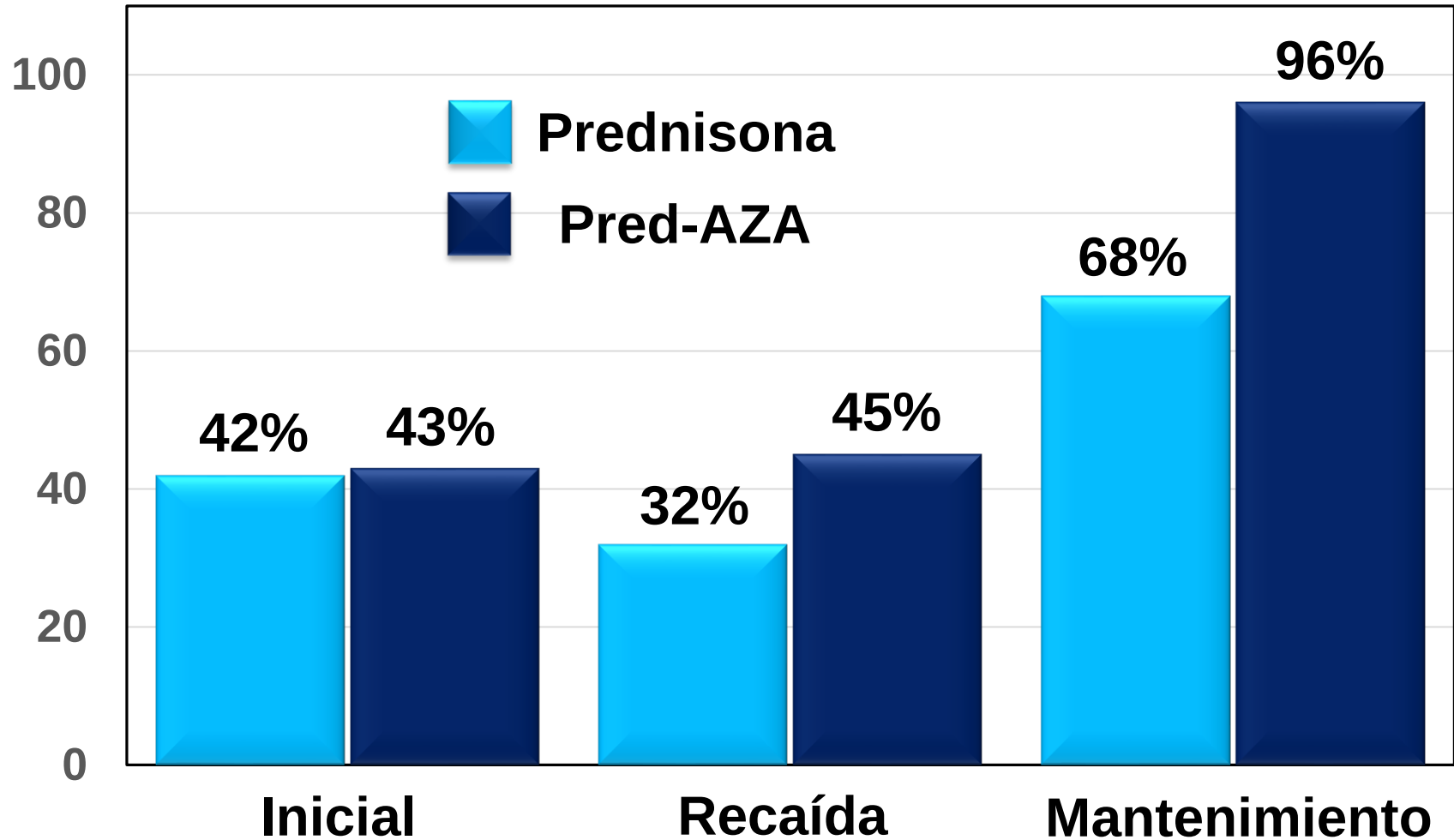
305 pacientes de 1994 a 2013 (Bologna)

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**

¿Con qué tratar?

Resultados de 11 estudios controlados (1950-2009)



El Concepto Moderno de Remisión

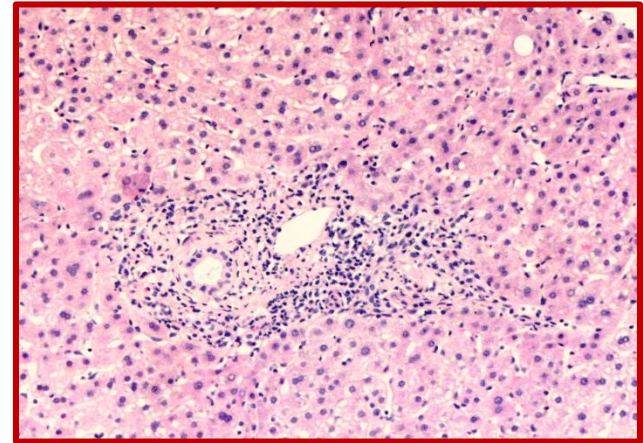
**ALT normal
 γ -globulina/IgG normal
No inflamación en PBH**



5 Años

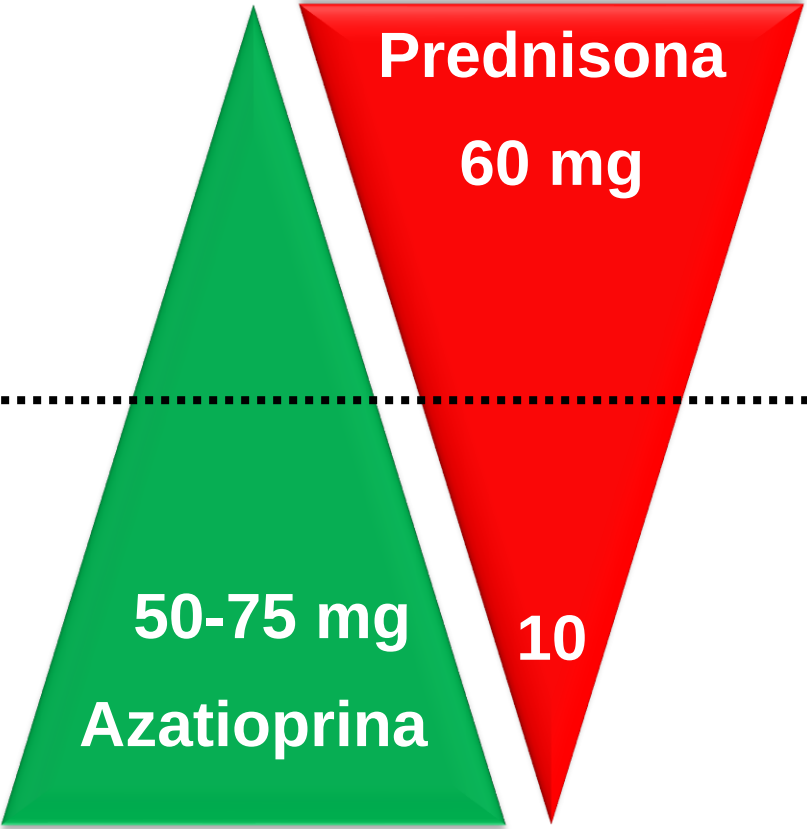
**Regresión de
la fibrosis**

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



**Progresión
(fibrosis)**

Tratamiento Individualizado



Prednisona

60 mg

Insuficiencia hepática

Necrosis confluyente

Marcada actividad

50-75 mg

Azatioprina

10

Post-menopausia

Osteoporosis

Diabetes, obesidad

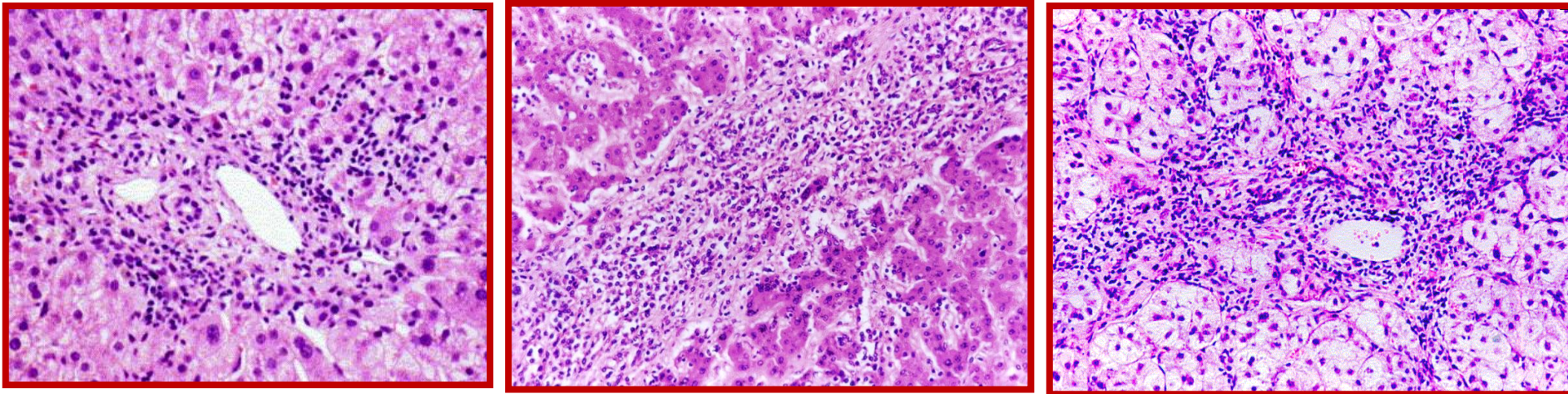
Cirrosis establecida

Tratamiento Individualizado

Severidad Clínica

Bilirrubina, ALT, protrombina

Severidad Histológica



- **Prednisona de 12 a 40 mg/día**
- **Azatioprina de entrada o al ↓ esteroides**

Patrones de Mala Respuesta al Tratamiento en la Hepatitis Autoinmune

Inicio del tratamiento inmunosupresor



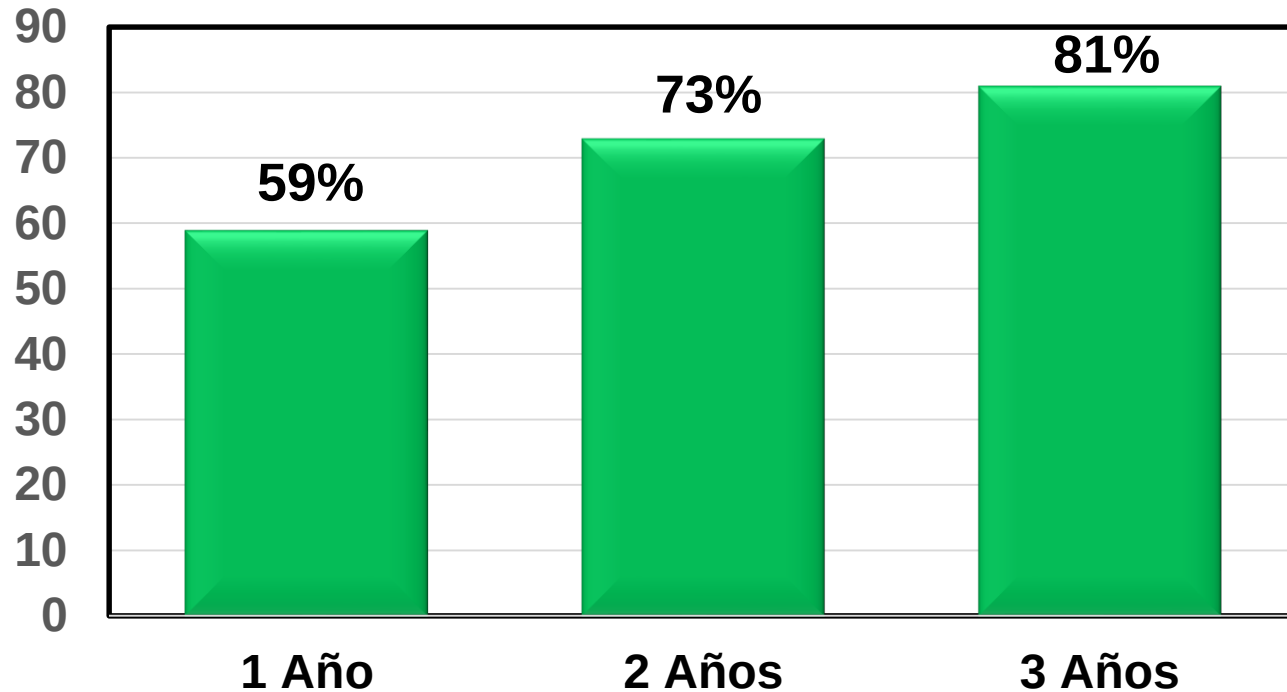
**Remisión
bioquímica**



Recaída
↑ ALT $\geq$ x3

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

Riesgo de recaída ($\text{ALT} \geq \text{x3}$) 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 ≥ 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)

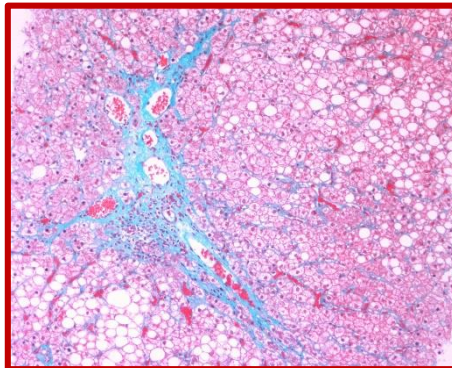
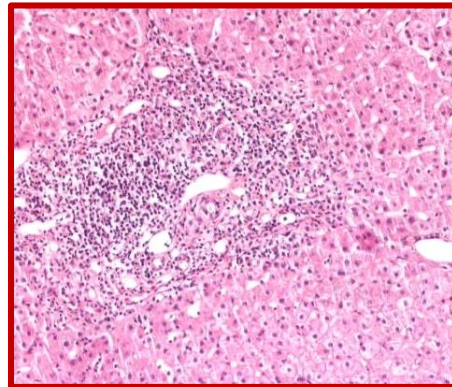
Tratamientos alternativos o de 2° línea

¿Por qué es importante identificar y tratar a los pacientes con HAI y respuesta subóptima a prednisona $\pm$ AZA?

Porqué tienen mayor riesgo de desarrollar cirrosis, requerir un trasplante o fallecer

El Concepto y la Importancia de una Enfermedad Subclínica

Hepatograma normal



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

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

Tratamiento de la Hepatitis Autoinmune

- Sin tratamiento la gran mayoría de los pacientes desarrollan fibrosis progresiva con un riesgo global de muerte del 50% a los 5 años → Considerar tratamiento en todos los casos
- Puede evolucionar a la cirrosis a pesar del tratamiento
- El tratamiento debe ser lo suficientemente largo como para obtener remisión
- La remisión bioquímica no es sinónimo de resolución histológica