

Hepatitis Autoinmune

Congreso Nacional de Medicina Interna
Valencia 2009

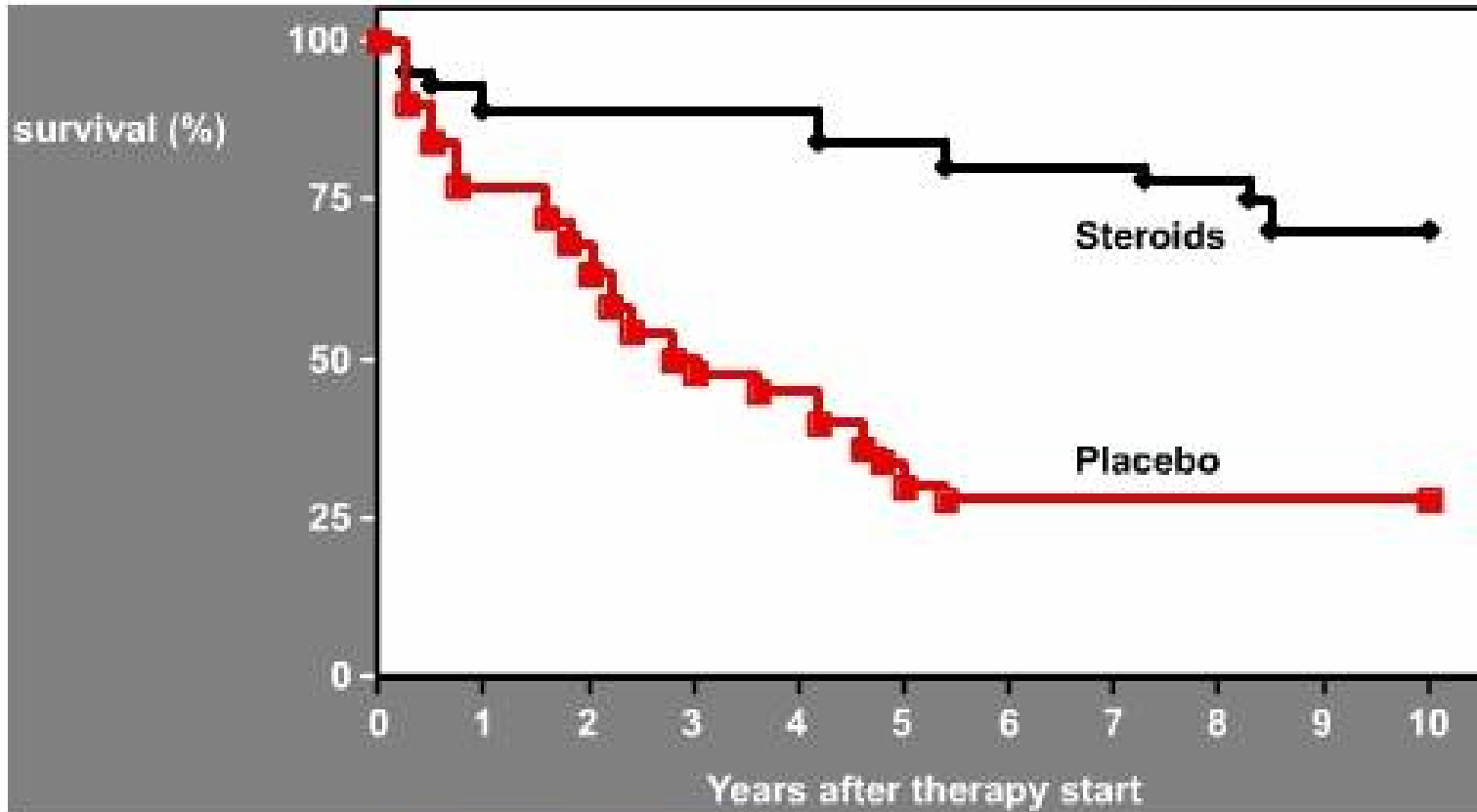


Dra. Remedios Giner Durán
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Arnau de Vilanova

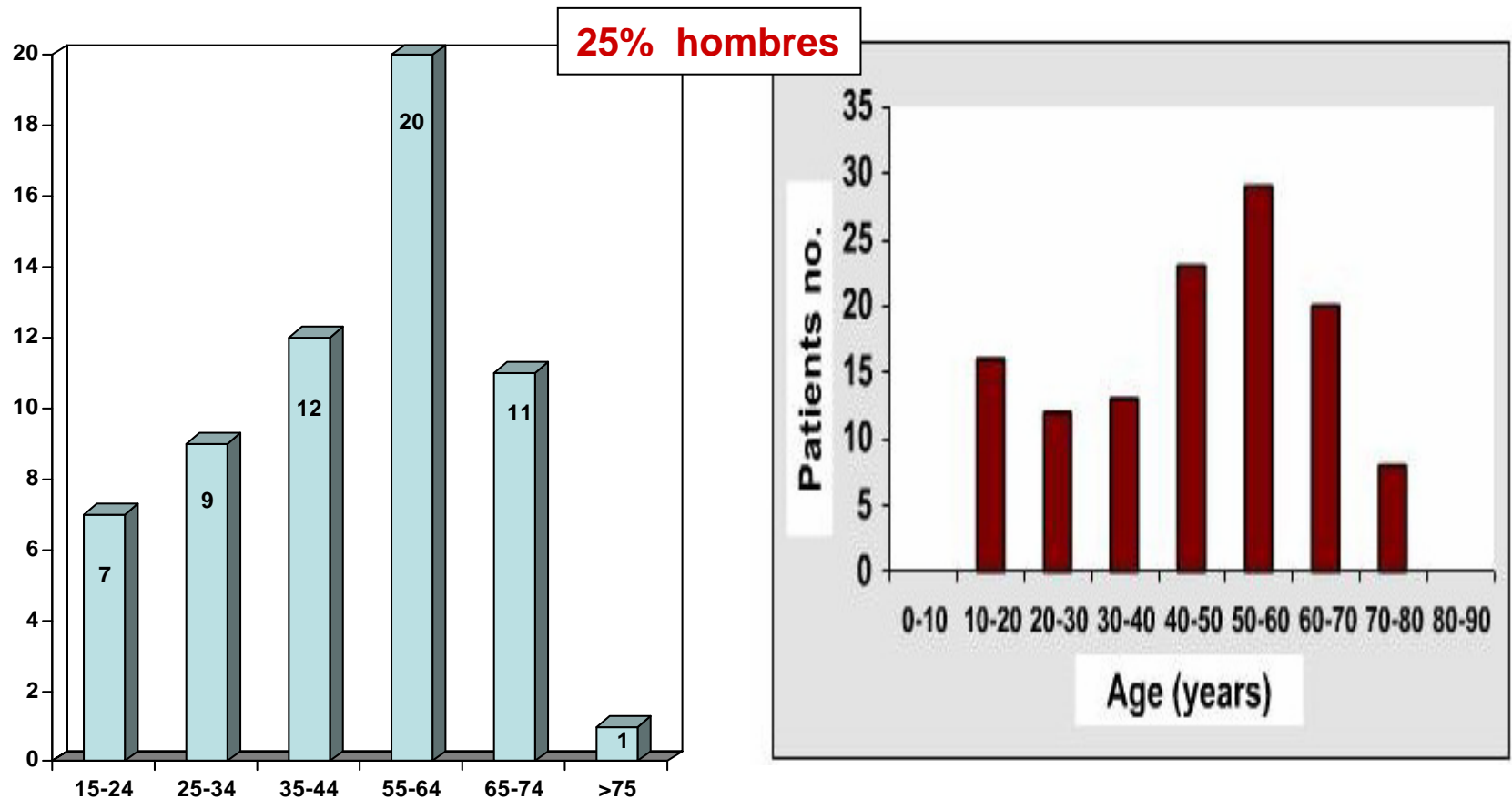
Hepatitis Autoimmune

Tratamiento altamente eficaz



Royal Free Hospital Trial:
AP Kirk, S Jain, S Pocock, HC Thomas, and S Sherlock: Gut 1980; 21: 78-83

Hepatitis autoinmune: distribución por edades



Valencia

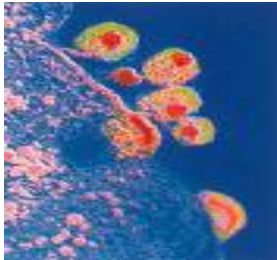
Rev Esp Enferm Dig Vol 100, nº 7. Pp 400-404 (2008)

Incidencia 1,9/ 100.000Hab

Prevalencia.16.9/100.000 Hab

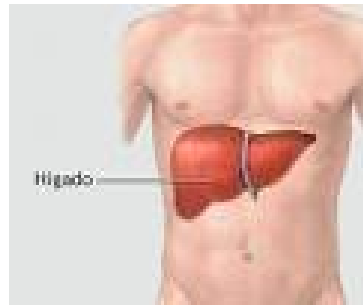
Lohse.A.Hamburgo.2008

HEPATITIS AUTOINMUNE PATOGENIA



Celulas T reguladoras CD4+,CD25+ estan reducidas en nº y función

Enfermedad
inflamatoria
crónica y
progresiva



Huésped
genéticamente
predispuesto

Hepatitis autoinmune clínica

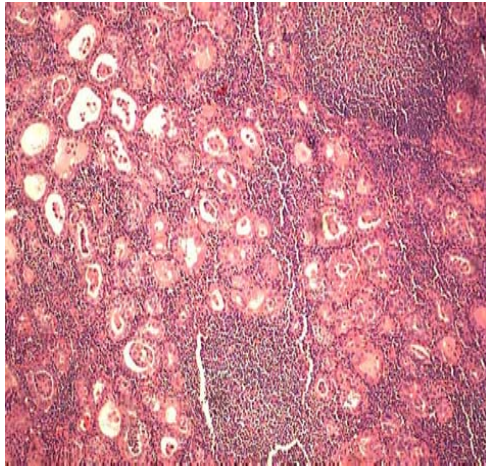
- Asintomática (cirrosis criogenética)
- 25% Hepatitis aguda (a veces fulminante)
- Curso fluctuante
- Astenia
- Artralgias

Hepatitis autoinmune

Manifestaciones extrahepáticas



Liquen plano



iridocyclitis

Enfermedad tiroidea
autoinmune

TROMBOPENIA
DIABETES
ENFERMEDAD CELIACA
COLITIS ULCEROSA

Anticuerpos en Hepatitis Autoinmune

- **ANA:** Anticuerpos antinucleares (50-60%)
- **SMA:** Anticuerpos Antimúsculo liso (50-60%)
- **LKM:** Anticuerpos Antimicrosomiales Hígado Riñón (<5%)
- **SLA/LP:** Antígeno hepático soluble / Hígado Páncreas (20-30%)
- **Otros (ANCA, LC1, SS-A,...)**

TIPO 1

TIPO 2

TIPO3

HISTOLOGÍA

Hepatitis de la interfase

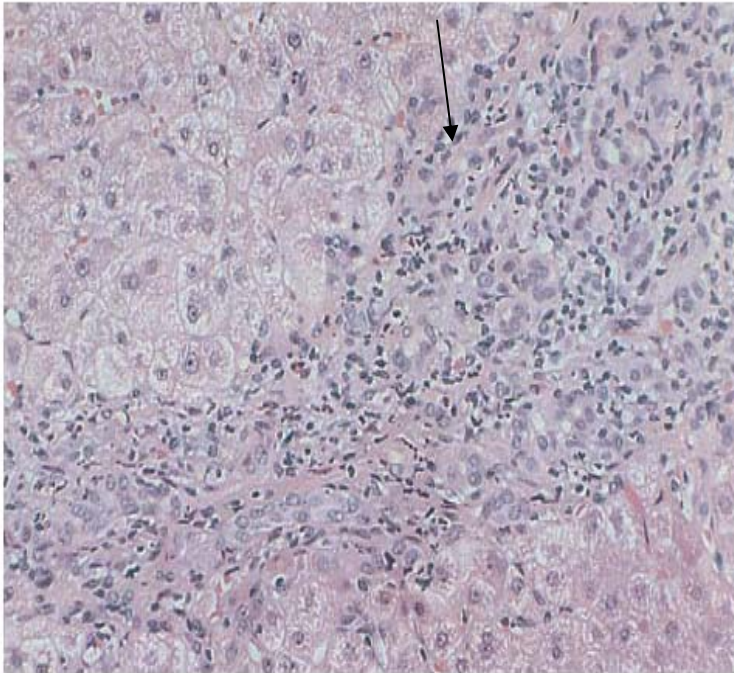


Fig. 1. Interface hepatitis. The portal tract is expanded by a mononuclear infiltrate; the limiting plate is disrupted; and the inflammatory process extends into the acinus. Staining by hematoxylin-eosin; original magnification $\times 200$.

Infiltrado de células plasmáticas

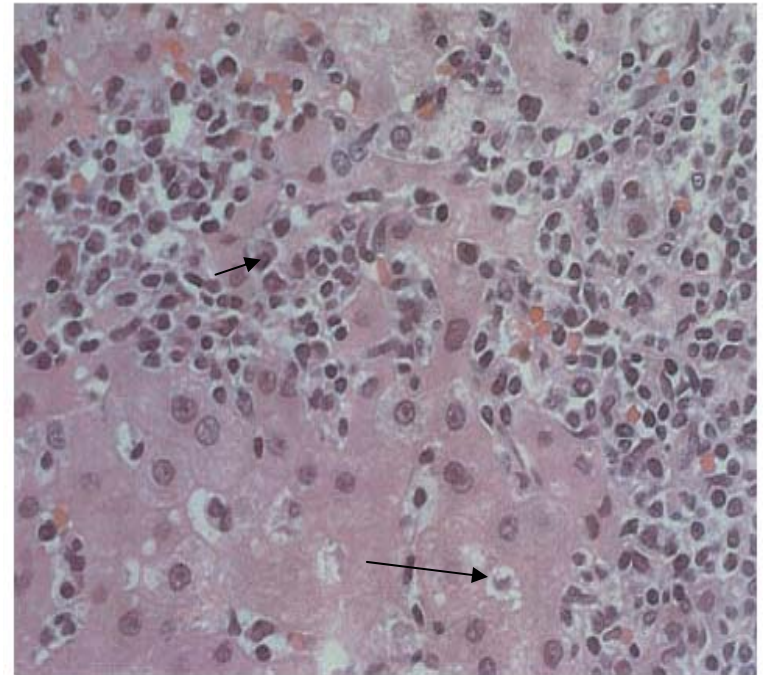
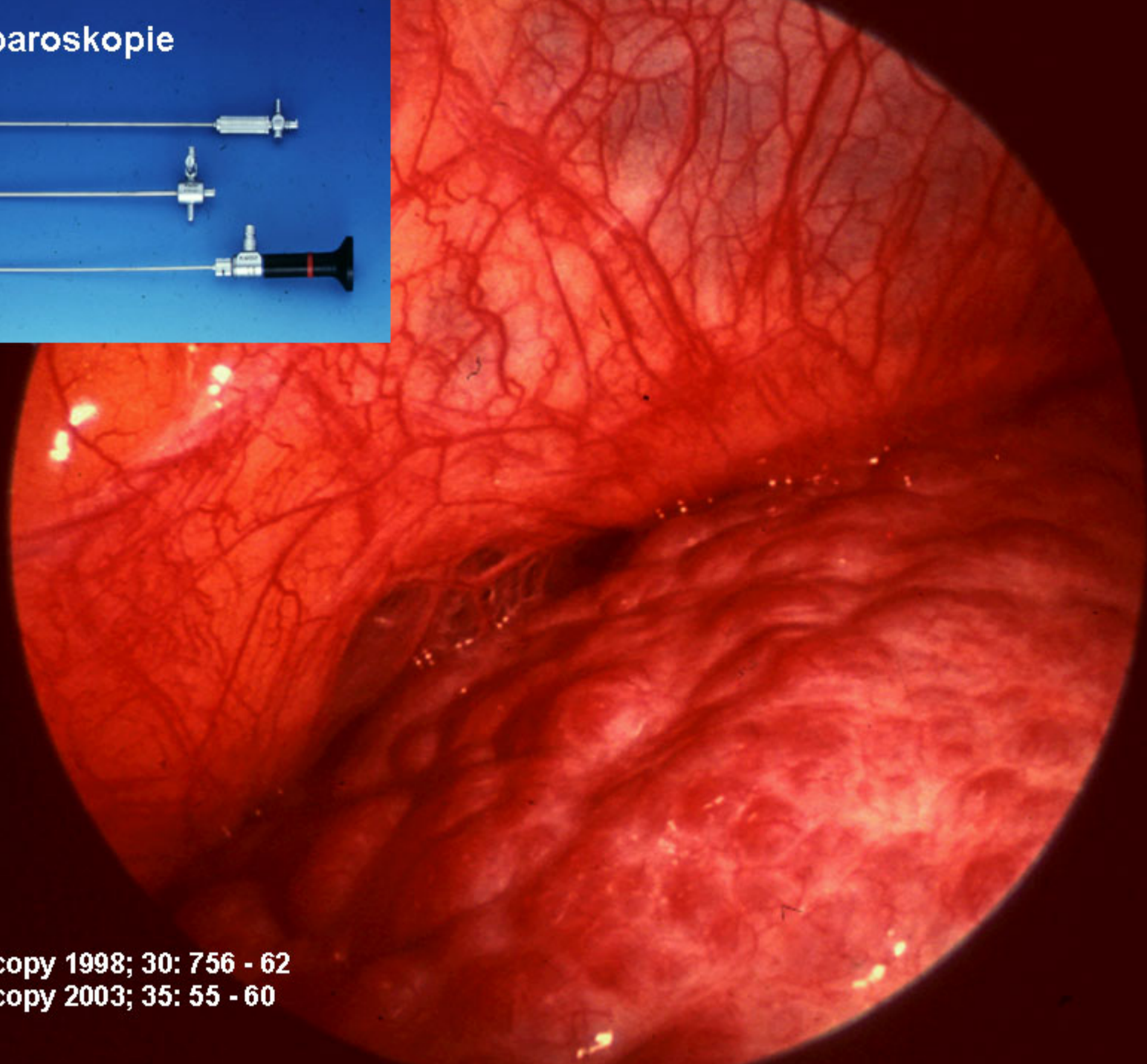
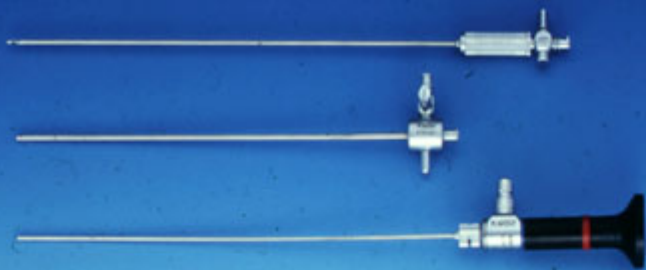


Fig. 2. Plasma cell infiltrate. Plasma cells are identified by their eccentric, clock-face nucleus and pale perinuclear cytoplasmic crescent. They are characteristic of autoimmune hepatitis, but neither pathognomonic of the disease or required for its diagnosis. Staining by hematoxylin-eosin; original magnification $\times 400$.

Minilaparoskopie



Endoscopy 1998; 30: 756 - 62
Endoscopy 2003; 35: 55 - 60

Sexo femenino	+ 2
Ratio F.A/AST- ALT < 1.5 1.5 - 3.0 > 3.0	+ 2 0 - 2
Globulinas séricas o IgG por encima de valores normales > 2 1.5 – 2 1 – 1.5 < 1	+ 3 + 2 + 1 0
ANA, SMA o LKM-1 > 1/80 1/80 1/40 < 1/40	+ 3 + 2 + 1 0
AMA +	- 4
Virus hepatotropos Positivos Negativos	- 3 + 1
Antecedentes de ingesta de tóxicos Positiva Negativa	- 4 + 1

Antecedentes de consumo de alcohol	
< 25 g/día	+ 2
> 60 g/día	- 2
Histología hepática	
Hepatitis en interfase	+ 3
Infiltrado linfoplasmocitario predominante	+ 1
Hepatocitos “en rosetas”	+ 1
Ninguno de los anteriores	- 5
Cambios conductos biliares	- 3
Otros cambios	- 3
Otras enfermedades autoinmunes	
+ 2	
Parámetros adicionales opcionales	
Seropositividad para otros autoanticuerpos	+ 2
HLA DR3 o DR4	+ 1
Respuesta al tratamiento	
Completa	+ 2
Recidiva	+ 3

SIN TRATAMIENTO	CON TRATAMIENTO
Dx. definitivo: > 15 puntos	Dx. definitivo: > 17 puntos
Dx. probable: 10-15 puntos	Dx. probable: 10-17 puntos

Hepatitis autoinmune

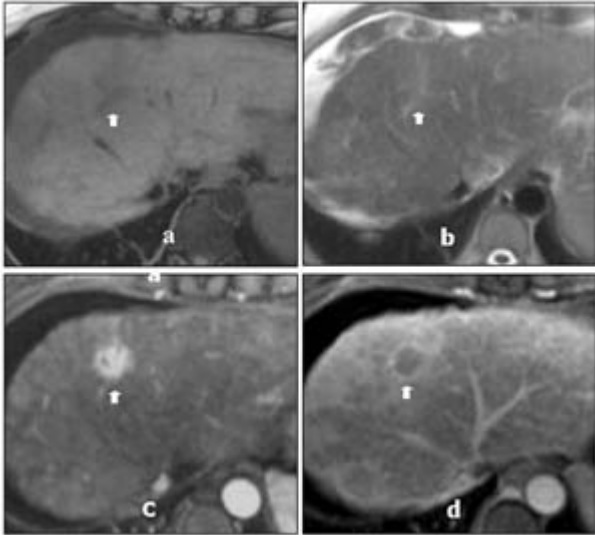
Criterios diagn3sticos simplificados

Variable	Punto de corte	Puntuaci3n
ANA o AAM	>1/40 >1/80	1
ANA o LKM o SLA	+	2
IgG	➤ Limite V N ➤ 1,10 V N	1 2
Histologia	Compatible T3pica	1 2
Ausencia de hepatitis virica	Si	2

➤ 6 probable

➤ 7 definitivo

Complicaciones a largo plazo



- 1 /194 pacientes /año tumores extrahepáticos
- Tumor hepatobiliar 3% después de 10 años

Riesgo de enfermedad maligna es 1,4 veces superior que la población normal de
Las mismas características (rango 0.6-2.9) y no predomina un tipo celular

Hepatitis Autoinmune

¿Quién requiere tratamiento?

Absolutas

AST > 10 veces el valor normal

AST > 5 veces el valor normal y
γ-globulina > 2 veces el valor
normal

Necrosis en puentes o necrosis
Multiacinar.

Relativas

Síntomas (cansancio, artralgias,
ictericia)

AST o γ-globulina por debajo de
los criterios absolutos

Hepatitis de interfase, sin puentes
o necrosis multiacinar

Nivel de evidencia 1

Czaja. Hepatology, Vol 36. N° 2. 2002

Tratamiento

1. La decisión de tratamiento se debe de **individualizar** si no reúnen los criterios anteriores
2. No se debe de indicar en pacientes con cirrosis inactiva, comorbilidad o intolerancia a las drogas, pacientes en lista de espera trasplante **(N 3)**
3. El tratamiento esta **justificado en los niños** en el momento del diagnóstico. **(N 2)**

Tratamiento

Prednisona solo (mg/d)		Combinación	
		Prednisona(mg/d)	Azathioprina (mg/d)
Semana 1	60	30	50
Semana 2	40	20	50
Semana 3	30	15	50
Semana 4	30	15	50
Mantenimiento	20	10	50

- Deficit de thiopurina methyltransferasa
- Citopenia
- Riesgo de embarazo

- Postmenopausica
- Osteoporosis
- Diabetes
- Obesidad,hipertensión

Tratamiento

Objetivos Remisión

1. Desaparición de los síntomas
2. Normalización de Brb y yglobulina
3. AST normal < 2 veces el valor normal
4. Biopsia hepática normal o hepatitis de interfase

- PROCEDIMIENTO

1. Reducción gradual de prednisona en 6 semana
2. Suspende Azatioprina
3. MONITORIZACION DE LA RECAIDA

Duración entre 18 meses y 3 años

Biopsia hepática. Post tratamiento Indicación???



1. Es recomendable al finalizar el tratamiento, pero no imprescindible
2. 55% de pacientes con normal AST pueden tener **hepatitis de interfase**, en estos casos la posibilidad de recaída es alta, y la biopsia hepática puede ser útil, para decidir si procede retirar el tto
3. Hepatitis portal 50% de recaída a los 6 meses.

Fallo en el tratamiento

- Empeoramiento clínico, laboratorio, histológico a pesar de cumplir el tratamiento
- Aumento de transaminasas 67%
- Ictericia encefalopatía hepática

1. Mantener Prednisona 60 mg / día + Azathioprina 150 mg / día 1 mes más
2. Si hay mejoría reducir las dosis cada mes hasta mantenimiento
3. Excluir otras causas de Hepatitis.

EL 90 % DE LOS PACIENTES ENTRA EN REMISIÓN EN 3 AÑOS

“Autoimmune hepatitis type 1: Safety and efficacy of prolonged medical therapy”

- Pacientes 42.
- Recaídas al suspender el tto: media 3
- Recaída con tratamiento mantenimiento: 6
- Seguimiento 16 años
- **Tratamiento:**
 - Prednisona monoterapia
 - Azatioprina monoterapia
 - Prednisona+Azatioprina

Hepatitis Autoinmune Embarazadas

Anti-SLA, Ro/SSA



- Amenorrea
- Embarazo: Parto prematuro. Parto antes de la semana 20.
- Mortalidad fetal < 19%
- Complicaciones maternas 9%
- Azatioprina, metabolitos atraviesan la placenta
- Enfermedad hepática mejora con altas dosis de estrógenos pero hay recaída después del parto. 12-86%
- Evitar lactancia

1. Consejo prenatal
2. Retirar AZATIOPRINA??
3. Dosis de mantenimiento de prednisona
4. Restituir la terapia convencional inmediatamente después del parto

Hepatitis autoinmune en Ancianos

- Mayor frecuencia de cirrosis, ascitis en el momento del diagnóstico. (33% v s 10%)
- Presentación aguda en 47-71%, puede hacernos pensar en Hepatitis medicamentosa
- Menor índice de fallo hepático
- Más frecuente HLA-DR4
- Asociado artritis reumatoide, enfermedad tiroidea, celiaca...
- BUENA RESPUESTA AL TTO.

Mantenimiento :Azatioprina 2 mg /kg / dia

Vacunas...gripe etc..

Czaja. Seminars in Liver disease/vol29.2009



>60 años?
20%

MANEJO

- Prednisona + Azatioprina
- Remisión 61%
- Fallo del tto 5% VS 24%
- Recaída 76%
- TTo de mantenimiento 34%
- Calcio 1-1,5 gr /día + vitamina D3 400 ui/día. Alendronato 70 mg / semana

Hepatitis autoinmune

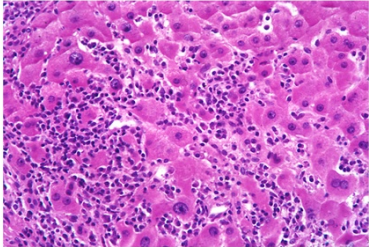
Moderada

- 25-85%
- Criterios de exclusión
- 80% supervivencia 10 años
- Progresión posible si no se trata
- Mejoría rápida con tto.
- No hay factores predictivos de evolución favorable

Hepatitis moderada

Razones para tratar

Autoimmune Hepatitis



La respuesta al tratamiento es rápida porque la inflamación es moderada

Duración corta del tratamiento es bien tolerada.

CORTICOIDES PAUTA STANDAR

Existe una subpoblación de pacientes con Hepatitis en la que el tratamiento no es necesario pero está “ oculta”

Fallo en tratamiento

Mantenimiento de remisión

- **Budesonida**. Esteroide sintético que se caracteriza por tener un primer paso de su metabolismo en el hígado, reduce los efectos sistémicos.
- Estudio 1. Dosis. 6-9 mg /dia → reducción 2-6 mg /dia después de 6-10 semanas. Durante 9 meses de tratamiento
- Estudio 2. Pacientes esteroide dependientes 9 mg /dia para prevenir recaídas

Pauta: Inducción: 3x3 mg/día.

Mantenimiento 3-6 mg/día,

Estudio Europeo en pacientes “naive” con enfermedad leve.

No es eficaz en pacientes refractarios a corticoides

Danielsson A. Aliment Pharmacol Ther 1994;8:585-590

Czaja Gastroenterology 2000;119:1312-1316

Fallo en tratamiento Mycofenolato Mofetil

- Pacientes 7
- Hepatitis autoinmune Tipo 1
- Refractarios a tratamiento estandar.
- Micofenolato 2 g /dia+Prednisona. 46 meses

1. 5 pacientes: AST normal a los 3 meses
2. **Prednisona** se pudo reducir despues de 9 meses
3. 6 pacientes se pudo retirar la prednisona a los 16 meses

Alternativa en inducir la remisión en Pacientes con intolerancia a la Azatioprina, mercaptopurina

Ciclosporina

- Inhibidor calcineurínico que inhibe la proliferación de linfocitos T alterando la transcripción de IL-2
- Terapia de primera línea y de **rescate**.
- Inducción: 2-3 mg /kg/día inducción hasta la remisión

- Efectos secundarios. Insuficiencia renal, hipertensión, cefalea , parestesias, gingivitis, hipertricosis.
- Una vez obtenida la remisión en niños la terapia de mantenimiento no esta establecida

Mensaje

- Pensar en Hepatitis autoinmune ante cualquier paciente que se nos presente con hipertransaminasemia, hepatitis aguda...
- La decisión y duración del tratamiento se debe de individualizar
- Internistas/Gastroenterólogos/Hepatólogos

Bibliografia Recomendada

- Autoimmune Hepatitis .E. Krawit.N.Engl J. Med 2006:354:54-66
- Autoimmune hepatitis. Seminars in liver disease.31/08/2009
- Diagnosis and treatment of autoimmune Hepatitis. A Czaja.Hepatology 2002

Ciclosporina

- Inhibidor calcineurínico que inhibe la proliferación de linfocitos T alterando la transcripción de IL-2
- Terapia de primera línea y de **rescate**.
- Inducción: 2-3 mg /kg/día inducción hasta la remisión

- Efectos secundarios. Insuficiencia renal, hipertensión, cefalea , parestesias, gingivitis, hipertrichosis.
- Una vez obtenida la remisión en niños la terapia de mantenimiento no esta establecida

Relapsing course of a 62 year old male patient with (undiagnosed) AIH

