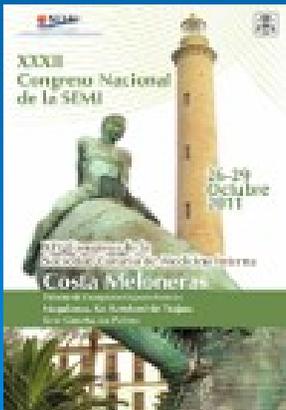
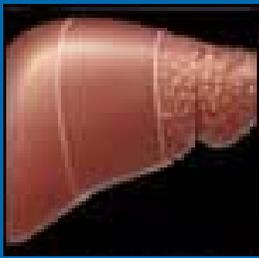


Hepatitis Autoinmune

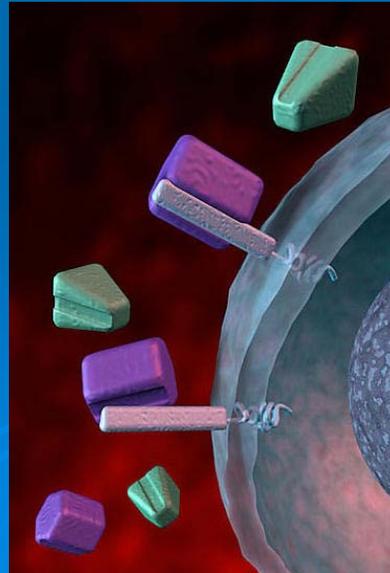
Roberto Pérez-Álvarez
Medicina Interna-CHUVI
Vigo

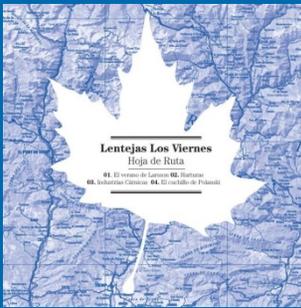




Hepatitis Autoinmune

- Enfermedad hepática necro-inflamatoria.
- Etiología desconocida
- Afecta: todas las edades y a ambos sexos
- Evolución: crónica y progresiva





Hoja de ruta

- Etiología
- Patogenia
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Diagnóstico diferencial
- Tratamiento
- Evolución

Datos de laboratorio
Autoanticuerpos
Histología

Etiología

Susceptibilidad
genética
y regulación
respuesta
inmunitaria

Desencadenantes

Pérdida de
la autotolerancia

Hepatitis
autoinmune

Determinantes
Genéticos

Inductores
Ambientales

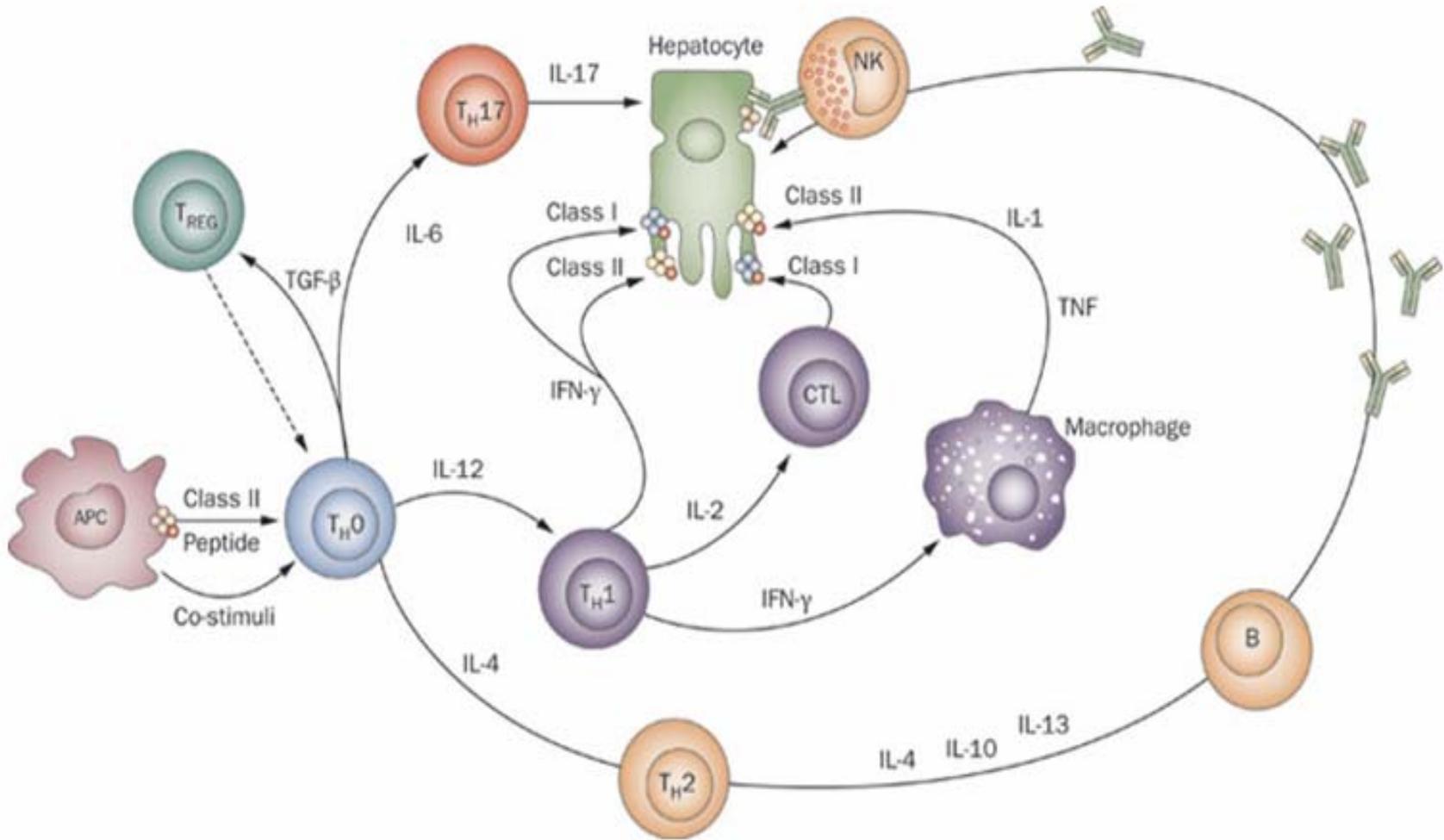
Mecanismos de generación
de linfocitos autorreactivos

Moléculas HLA
Genotipo CTLA-4
Polimorfismos TNF
Citocinas
Genotipo C4 nulo

Virus
Fármacos

Mimetismo molecular
Neo-epítomos
Antígenos secuestrados
Superantígenos
Efecto adyuvante

Patogenia



Frecuente asociación con otras enfermedades autoinmunes

1. Tiroiditis de Hashimoto
2. Tirototoxicosis
3. Hipertiroidismo
4. Hipotiroidismo
5. Anemia hemolítica autoinmune
6. Poliartritis
7. Síndrome de Sjögren
8. Glomerulonefritis
9. Vitíligo
10. Diabetes mellitus
11. Hipertensión pulmonar primaria
12. Colitis ulcerosa
13. Gammapatía monoclonal
14. Liquen plano
15. Polimiositis
16. Uveítis

Manifestaciones clínicas



- Asintomáticos (45%)
- Malestar general, astenia y anorexia, ictericia progresiva (30%)
- 25% Hepatitis aguda (<5%: fallo hepático fulminante)

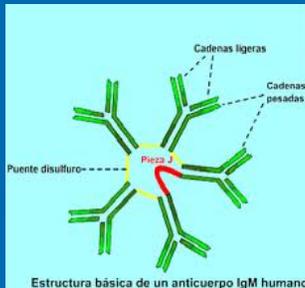


- Normal
- Hepatomegalia, esplenomegalia, estigmas de hepatopatía crónica y/o ictericia.

Pruebas complementarias



- **Transaminasas elevadas.**
- Colestasis con elevación de la bilirrubina conjugada y de la fosfatasa alcalina
- **Hipergammaglobulinemia policlonal**



- **Títulos altos de autoanticuerpos (>1/40)**
ANA : 70%
ASMA: 80-90%
LKM-1: 5-10%

- **Ac. anti-actina**
- **Ac. anti-receptor de la asialoglucoproteína (anti-ASGPR)**
- **Ac. anti-antígenos solubles hepático y hepático-pancreático (anti-SLA/LA)**
- **Ac. anti-antígeno del citosol hepático tipo 1 (anti-LC1)**

Anticuerpos anti-actina

Baja sensibilidad

Menor edad

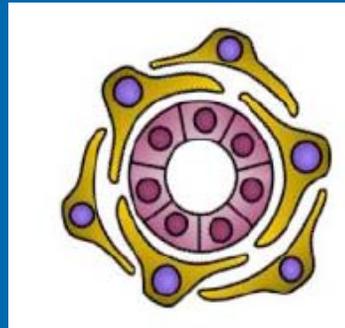
Peor respuesta.

Utilidad pronóstica

Anti-ASGPR

actividad histológica

respuesta al tratamiento



Anti-SLA

Alta especificidad (99%)

Formas graves

Alta posibilidad de recidiva

Presente en el 10-30%

Anti-LC1

<20 años

Se asocia a anti-LKM1

Rápida progresión a cirrosis.

Clasificación

HAI tipo 1

HAI tipo 2

Autoanticuerpos	ANA, SMA, Antiactina, Anti-SLA/LP, pANCA	Anti-LKM 1 Anti-LC 1
Distribución geográfica	Mundial	Mundial (-U.S.A.)
Edad de presentación	Cualquier edad	Infancia y adultos jóvenes
Sexo	Mujeres (75%)	Mujeres (95%)
Otros trastornos autoinmunes	Frecuentes	Frecuentes
Gravedad	Variable	Generalmente grave
Histología	Variable	Enfermedad avanzada
Fracaso del tratamiento	Raro	Frecuente
Recidiva	Variable	Frecuente

Liver Disease of Unknown Cause

ANA, SMA, LKM-1, AMA

ANA+

SMA+

LKM-1+

AMA+

AIH

PBC

Conventional tests negative

F-actin, SLA/LP, LC1, LKM3
PDH-E2, pANCA

Atypical
pANCA+

F-actin+

SLA/LP+

LC1+
LKM3+

PDH-E2+

NEG

AIH

PSC

AIH

PBC

Cryptogenic
chronic hepatitis

An Med Interna. 2000 Jul;17(7):343-6.

[Usefulness of autoantibodies in the study of autoimmune liver diseases and prevalence of autoimmune extrahepatic manifestations].

[\[Article in Spanish\]](#)

Montes Santiago J, Gambón Deza F, García García MJ, González Vázquez L, Hermo Brión JA, Pérez Alvarez R.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Meixoeiro, Vigo, Pontevedra. jmontes@unimeixo.cesga.es

Abstract

BACKGROUND: Autoantibodies are prominent findings in the diagnosis of autoimmune liver diseases. However, their usefulness is limited due to the high reported prevalence in others nonautoimmune disorders. The purpose of this report was to assess the significance of these markers in patients with autoimmune liver diseases and to determine the prevalence of extrahepatic autoimmune phenomena.

METHODS: We evaluated the samples from all the patients with altered biochemical liver parameters (ALT, AST, alkaline phosphatase or bilirubin) and a complete profile of autoimmunity [Anti-nuclear (ANA), anti-mitochondrial (AMA), anti-smooth muscle (SMA) and anti-liver/kidney microsomes (LKM1) antibodies] received in the Immunology Laboratory from 1993 to 1996. The records of the patients with at least one positive serologic marker were retrospectively reviewed. Autoimmune liver diseases (Autoimmune hepatitis

Related citations

A comparison of the prevalence of autoantibodies in individuals with chronic [Hepatogastroenterology. 1997]

Review [Autoimmune hepatitis and overlap syndrome: diagnosis]. [Praxis (Bern 1994). 2002]

Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepat [Hepatology. 1997]

Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjögren's syndrome? [Scand J Immunol. 2002]

Review [Autoimmune liver diseases and their overlap syndromes]. [Praxis (Bern 1994). 2006]

[See reviews...](#)

[See all...](#)

Recent activity

[Turn Off](#) [Clear](#)

 "An Med Interna"[Title Abbreviation] (1)

Criterios diagnósticos

Categoría	Factor	Puntuación
Sexo	Femenino	+2
Relación FA/GOT o GPT	> 3	-2
Niveles de gammaglobulina o IgG superiores a los normales	> 2	+3
	1,5-2	+2
	1-1,5	+1
	< 1	0
Títulos de ANA, ASMA o anti-LKM1	> 1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	< 1:40	0
AMA	Positivo	-4
Marcadores virales	Positivo	-3
	Negativo	+3
	Sí	-4
Fármacos	No	+1
Alcohol	< 25 g/día	+2
	> 60 g/día	-2

Manns, Hepatology. 2010 Jun;51(6):2193-213

HLA	DR3 o DR4	+1
Enfermedad immune	Tiroiditis, colitis, sinovitis, otras	+2
Otros autoanticuerpos hepáticos bien definidos	Anti-SLA/LP, antiactina, anti-LC1, pANCA	+2
Características histológicas	Hepatitis de la interfase	+3
	Plasmocitosis	+1
	Rosetas	+1
	Ninguna de las mencionadas antes	-5
	Alteraciones biliares	-3
	Otras manifestaciones	-3
Respuesta al tratamiento	Completa	+2
	Recidiva	+3
Puntuación de pretratamiento		
Diagnóstico definitivo		> 15
Diagnóstico probable		10-15
Puntuación de postratamiento		
Diagnóstico definitivo		> 17
Diagnóstico probable		12-17

Manns, Hepatology. 2010 Jun;51(6):2193-213

Diagnóstico diferencial

1. Hepatopatías no autoinmunes

2. Hepatopatías autoinmunes preferentemente colestásicas

3. Síndromes de solapamiento (CBP, VHC, colangitis...)

Víricas

Tóxica

Alcohólica

Enf. Wilson,

Déficit de alfa-1 antitripsina

Cirrosis biliar primaria

Colangitis esclerosante primaria,

Colangitis autoinmune



Tratamiento

Objetivo : modificar el curso natural de la enfermedad

Mejorar la sintomatología

Inducir la remisión

Mantenimiento

Disminuir el componente inflamatorio y la fibrosis

Disminuir la mortalidad.

Tratamiento

HAI no grave

- Hepatitis de la interfase y/o Transaminasas superiores a 2 veces el valor normal
- Síntomas

Tratamiento

HAI no grave

- Hepatitis de la interfase y/o Transaminasas superiores a 2 veces el valor normal
- Síntomas

HAI grave

- Valores de AST > 10 veces su valor normal.
- Valores de AST > 5 veces y gammaglobulinas > 2 veces su valor normal.
- Presencia de necrosis en puentes o multilobulillar.
- Síntomas incapacitantes

Tratamiento

Inducción y Mantenimiento de la remisión

1. Monoterapia:

- **Prednisona:** 40-60 mg/día y reducción en 6 semanas hasta mantenimiento (15 mg/día)

- Citopenia severa
- Ciclos cortos (< 6 meses) de tratamiento,
- Mujeres embarazadas
- Pacientes con tumores
- Deficiencia de TPMT

(IA)

Tratamiento

Inducción y Mantenimiento de la remisión

2. Tratamiento combinado:

- **Azatioprina:** 50 mg/día (USA) ,
1-2mg/kg/día (UE)

- **Prednisona:** 30 mg/día y disminuir hasta 10 mg/día en 4 semanas (dosis mínima de mantenimiento de 10 a 2,5 mg/día)

(IA)

3. Medidas complementarias:

Ejercicio, Ca, Vit D, vacunas

(IIaC)

Tratamiento

Remisión completa:

- Ausencia de síntomas
- Normalidad bioquímica con gammaglobulina normal
- Mejoría histológica: normalización, hepatitis portal o cirrosis sin actividad; **pero siempre sin hepatitis de la interfase.**



- Retirada gradual de la prednisona en 6 semanas
- Supresión de la azatioprina
- Seguimiento de la recidiva

Tratamiento

Fracaso terapéutico:

- Deterioro clínico, bioquímico e histológico a pesar del tratamiento
- Aumento de las transaminasas
- Desarrollo de ascitis, ictericia o encefalopatía hepática



- Prednisona 60 mg/día ó 30 mg/día con azatioprina 150 mg/día hasta la remisión bioquímica y al menos 1 mes
- Reducción de la medicación cada mes de mejoría hasta la dosis de mantenimiento

Tratamiento

Respuesta incompleta:

- Ausencia de mejoría o
- Mejoría parcial (clínica, bioquímica, histológica) sin alcanzar la remisión después de 3 años de tratamiento



• Tratar como fracaso terapéutico

Otros tratamientos

Ácido ursodeoxicólico
Ciclosporina
Metotrexato
Ciclofosfamida
Micofenolato
Tacrolimus
Budesonida



Trasplante Hepático

- 10% de los pacientes
- Supone el 2,6 % de los trasplantes hepáticos en Europa y el 5,9% en Estados Unidos.
- cirrosis e insuficiencia hepática avanzada,
- complicaciones de la hipertensión portal
- si la HAI se presenta como una hepatitis fulminante.
- Supervivencia a los 5 años: 90%
- Supervivencia a los 10 años: 75%.

Evolución

Sin tratamiento: **Mortalidad del 40%** a los 6 meses

Remisión: 90% de los pacientes tratados

Recidiva: 40-80% de los tratados

Duración del tratamiento: 2 años

Análisis cada 3 semanas durante la retirada del tratamiento, se repiten a los 3, 6, 12 meses y anualmente

Biopsia recomendada

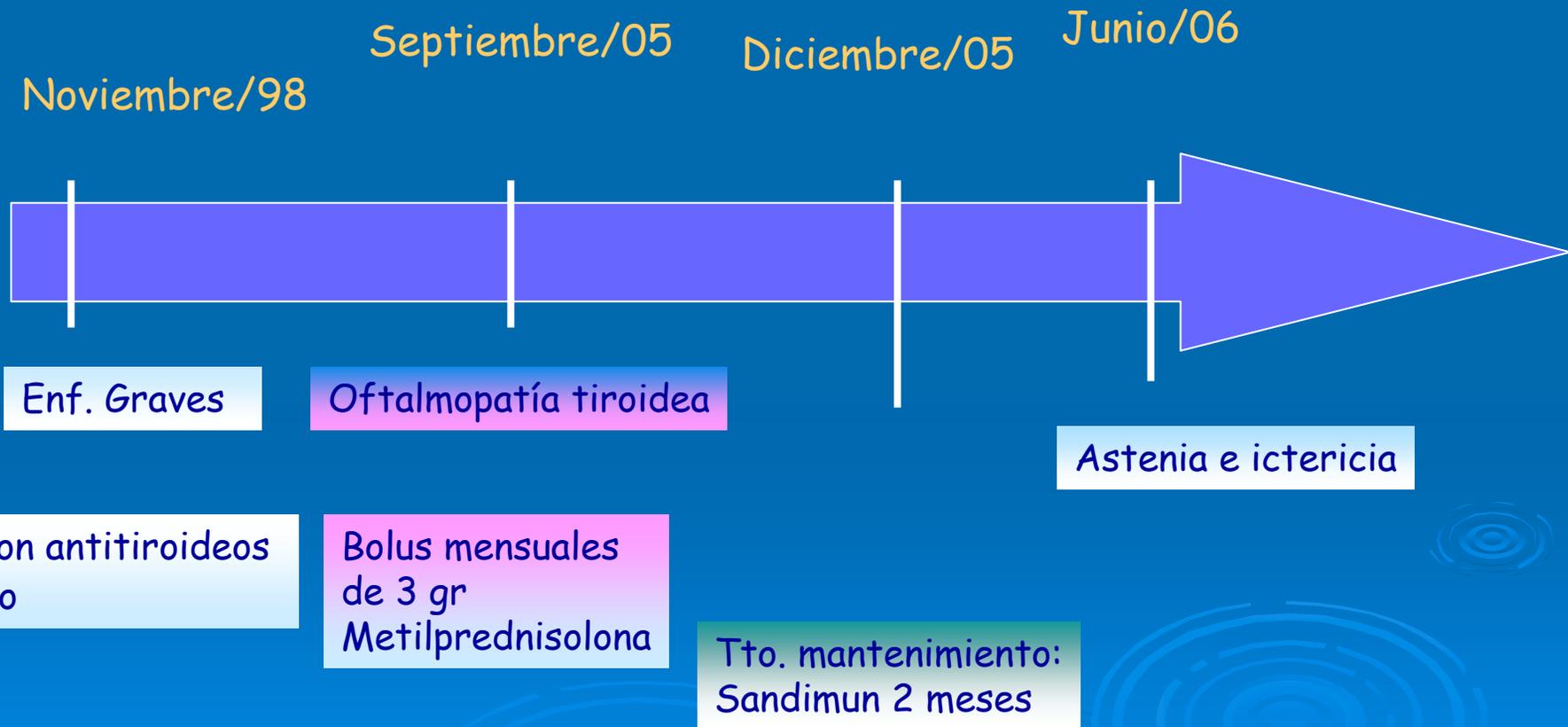
De la teoría a la práctica



2 casos clínicos breves

Caso clínico-I

•Mujer de 41 años:



Una tía-abuela falleció a los 40-50 años por enfermedad hepática



Caso clínico-I

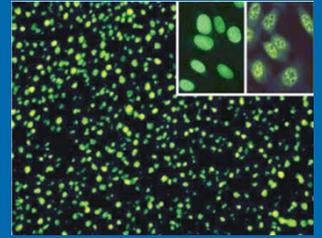
• Segunda quincena de junio/06:

-Astenia intensa, coloración amarillenta de escleras y piel

EF:

- Ictericia de piel y escleras,
- Escasas **arañas y telangiectasias** distribuidos por toda la superficie corporal, fundamentalmente en facies y región tóraca anterior.
- No hipertrofia parotidea.
- No hepatomegalia ni esplenomegalia.
- Edemas en **MMII**

Caso clínico-I



PC:

-6.300 leucos, Hb 12,3, plaquetas 108.000,
protrombina 54%, cefalina 40 segundos (control 32), fibrinógeno 201mg/dl.

-AST 414 U/l, ALT 587 U/l, GGT202, bilirrubina total 5,4 Bil direc 4,5

-Ferritina 1.115 ng/ml,
-Alfa-1-antitripsina 157 mg/dl,

-Ceruloplasmina 8mg/dl, Cu 50 mcg/dl.

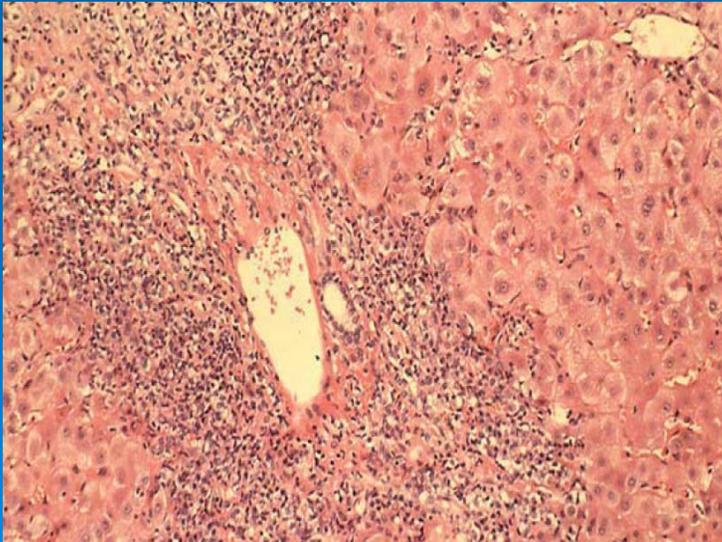
Cu en orina de 24 horas: 777 mcg/24 horas

ANA, AMA, ASMA y LKM: negativos

Caso clínico-I

• Biopsia hepática percutánea:

- "Parénquima hepático con lesiones consistentes con **cirrosis levemente evolucionada**, con intensa actividad de probable **causa autoinmune**".



Cobre en tejido seco hepático: Normal

Caso clínico-II

• Varón de 69 años:

-Dx de hepatitis autoinmune grave →

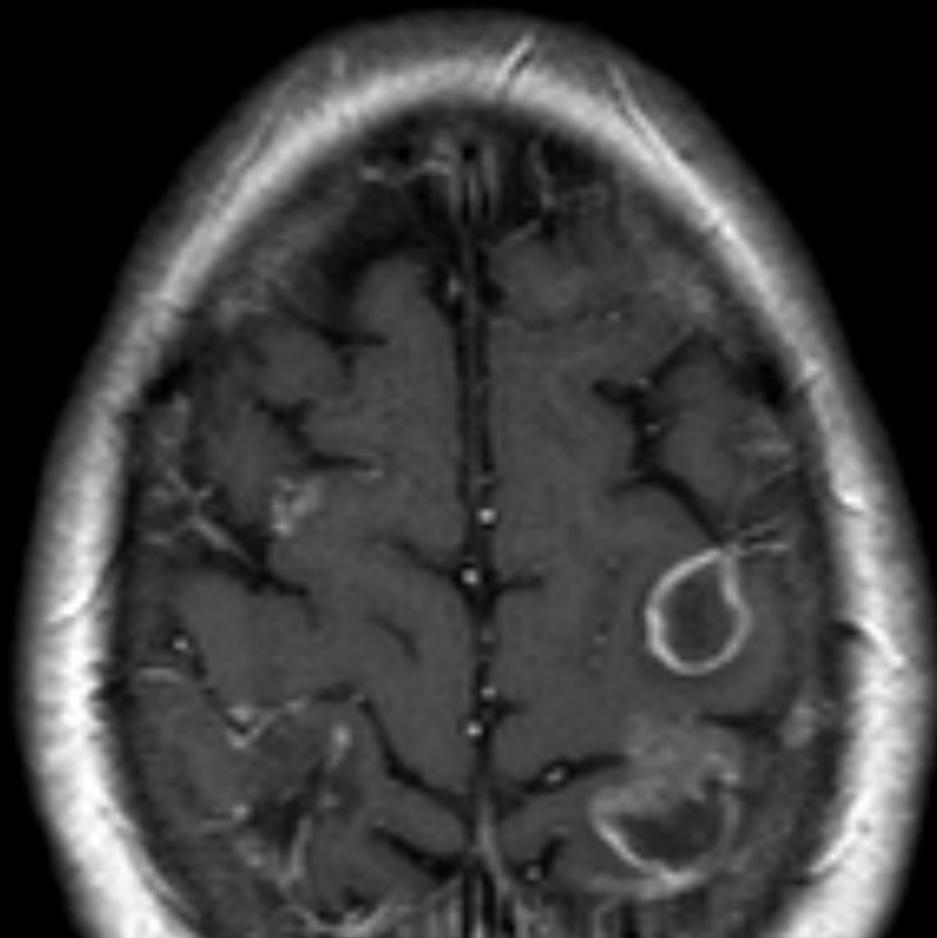
Historia clínica,
Análisis
Biopsia hepática

Tto: prednisona en dosis de mantenimiento y 100 mgrs de Imurel

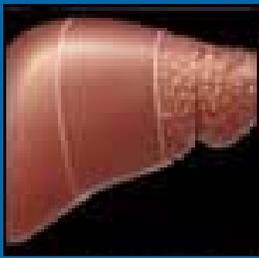
-Presenta cuadro de **alteraciones visuales**, primero en ojo derecho y posteriormente en ojo izdo.
Además lesión cutánea en región lumbar no dolorosa

S. de Oftalmología: Panuveitis bilateral

Dist: 6 mm
TR: 569
TE: 15
CA: 1



- **NÓDULO SUBCUTANEO (2.12.10):** inflamación granulomatosa necrotizante en relación con infección fúngica, compatible morfológicamente con **aspergillus**.
- **CULTIVOS de BIOPSIA DEL 1.12.10:** crece **Aspergillus Fumigatus**.



Hepatitis Autoimmune: resumen

Enfer
Etiolo
Afect
Evolu
Excel
(tipo

