XXXV
Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
IV Congreso Ibérico de Medicina Interna
II Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de la Región de Murcia

19-21 Noviembre 2014
Auditorio y Centro de Congresos Víctor Villegas
Murcia

Mesa redonda: ¿Qué hay de nuevo en hepatología?

HEPATITIS AUTOINMUNE

Dr. Víctor Vargas
Jefe Sección Medicina Interna – Hepatología. Hospital Vall d'Hebron
Profesor Titular Medicina. Universidad Autónoma
Barcelona

Vall d'Hebron Hospital

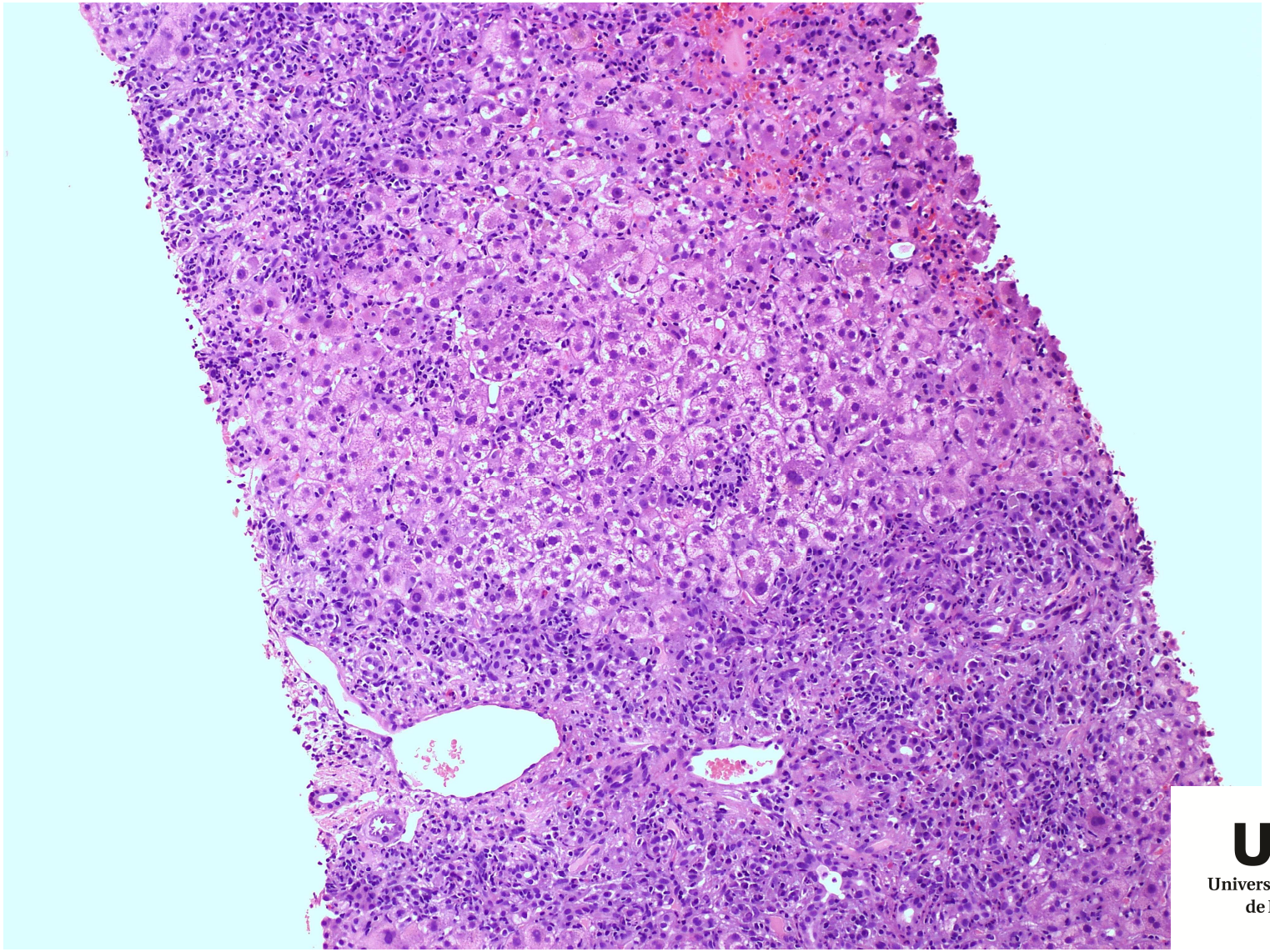
UAB Universitat Autònoma de Barcelona

Hepatitis autoinmune

- Enf. crónica hepática de etiología incierta
- Infiltrado linfocítico o linfoplasmocítico con hepatitis en interfase
- Necrosis panacinar o panlobulillar
- Elevación predominante transaminasas
- Con autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia
- Exclusión de otras enfermedades crónicas.

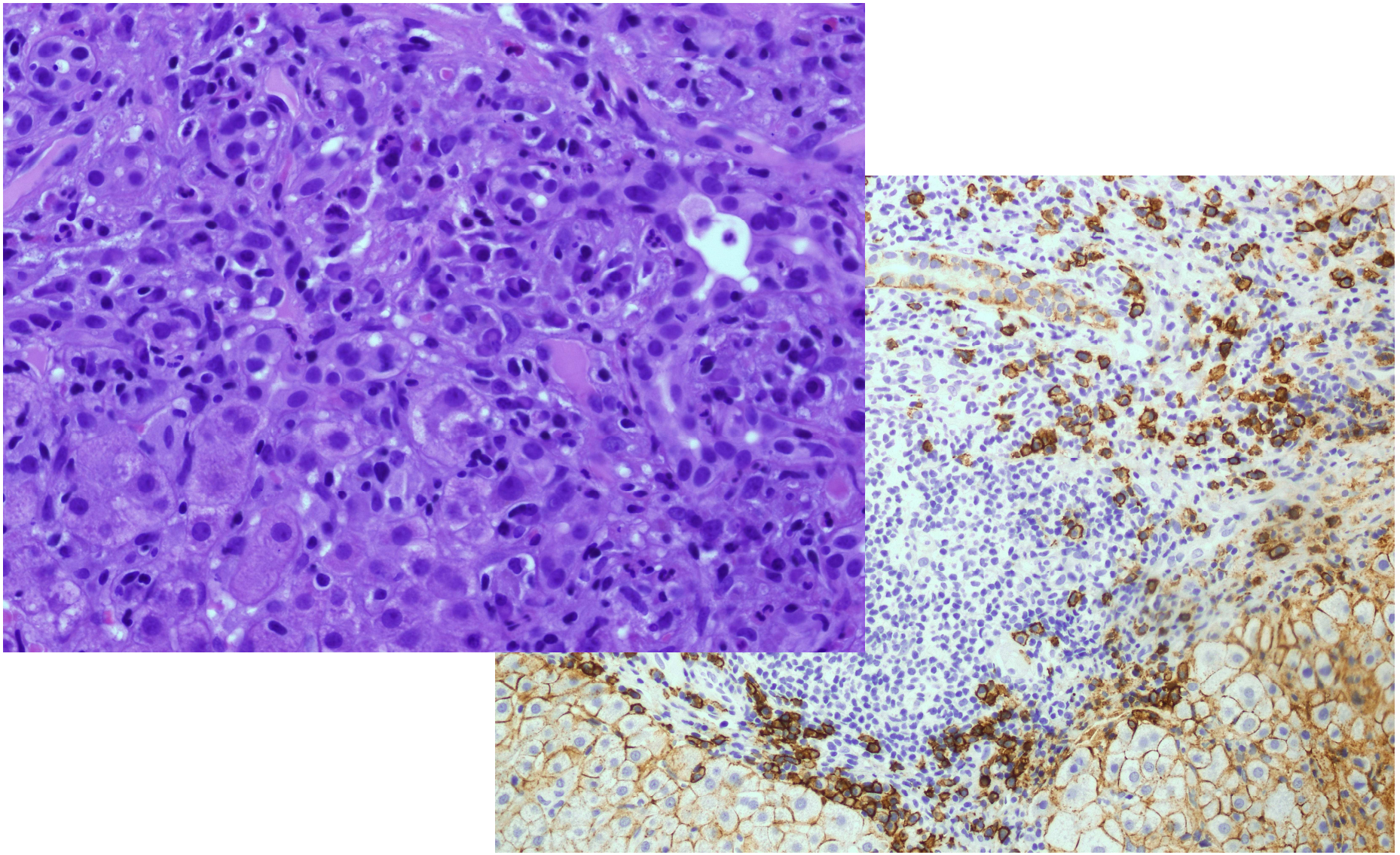
Czaja et al. Hepatology 2002;36:479

Hepatitis autoinmune. histología



UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona

Hepatitis autoinmune. histología



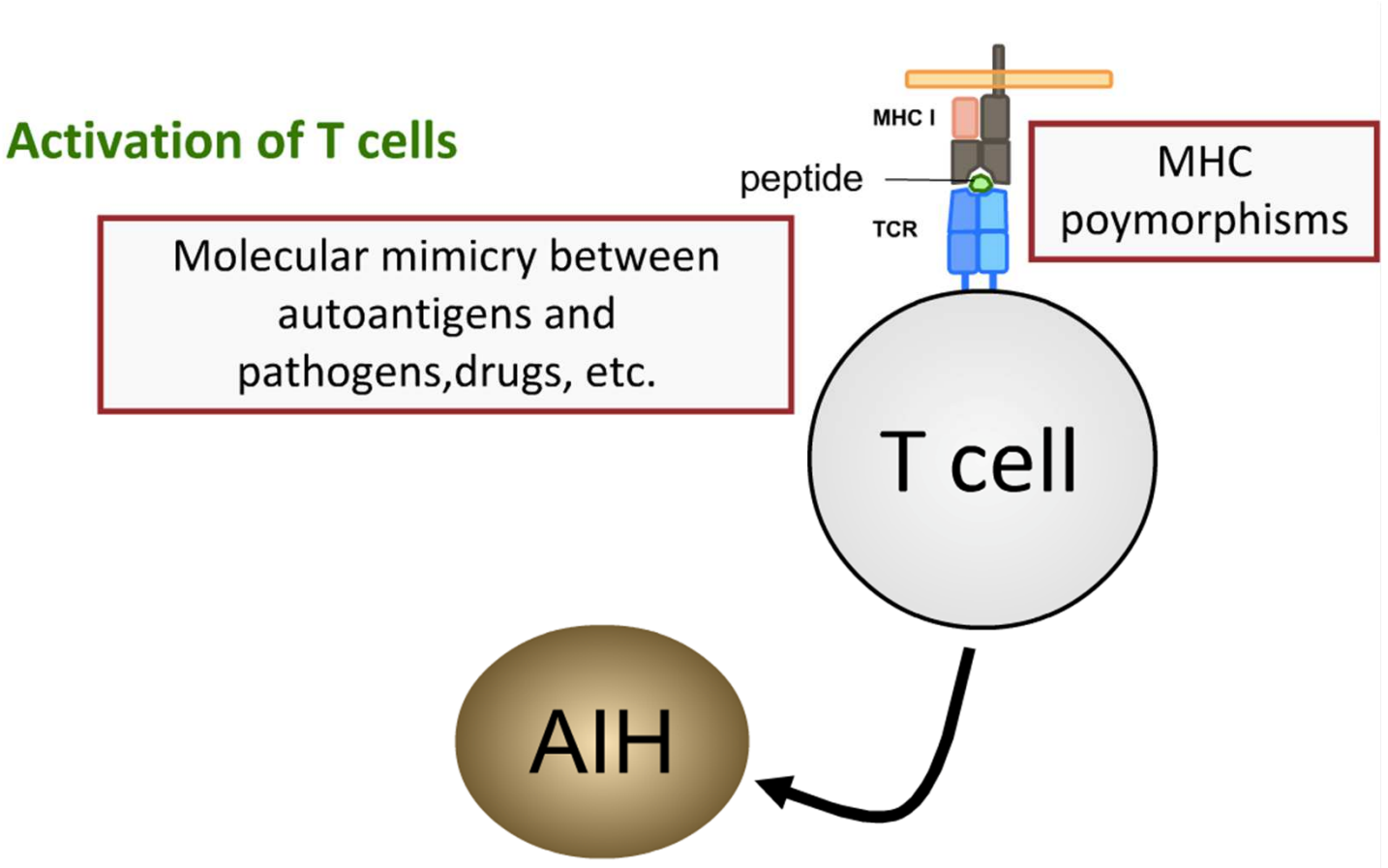
Hepatitis autoinmune ¿qué hay de nuevo?

- Patogenia
- Clasificación por Autoac
- Diagnóstico
- Nuevas formas clínicas:
  - Aguda
  - Inducidas
  - Formas “overlap”
- Tratamientos: nueva pautas, trasplante
- Formas post trasplante

Hepatitis autoinmune ¿qué hay de nuevo?

- Patogenia
- Clasificación por Autoac
- Diagnóstico
- Nuevas formas clínicas:
  - Aguda
  - Inducidas
  - Formas “overlap”
- Tratamientos: nueva pautas, trasplante
- Formas post trasplante

Patogénesis de la hepatitis autoinmune



GWAS (genome-wide association study) en 641 hepatitis autoinmune

Gen	OR (95% IC)	Función
HLA-DRB1*0301	2,9 (2,6-3,4)	Presentacion antígeno
HLA-DRB1*0401	2,3	Presentación antígeno
SH283	1,4 (1,2-1,6)	Inhibe activación célula T Hematopoyesis, citoquina
CARD10	1,7 (1,4-2,1)	Proinflamatoria en hígado
Otros SNP		Asociados con enfermedades inmunes.

De Boer, Gastroenterology 2014

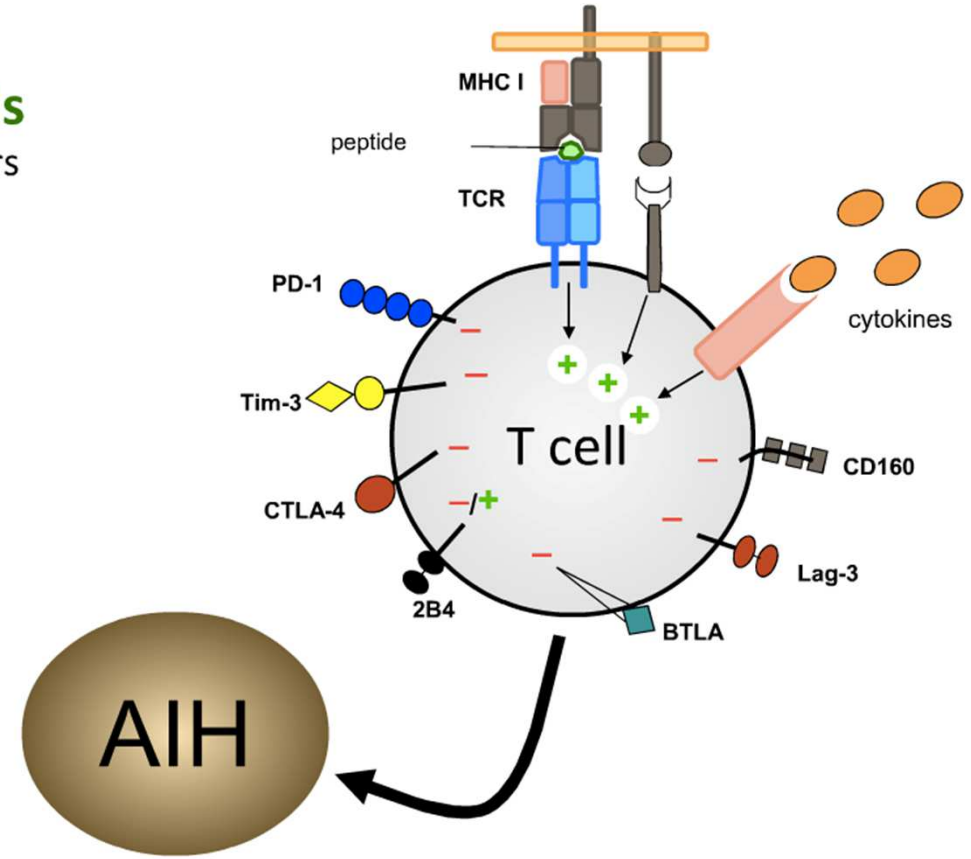
Patogénesis de la hepatitis autoinmune

Activation of T cells

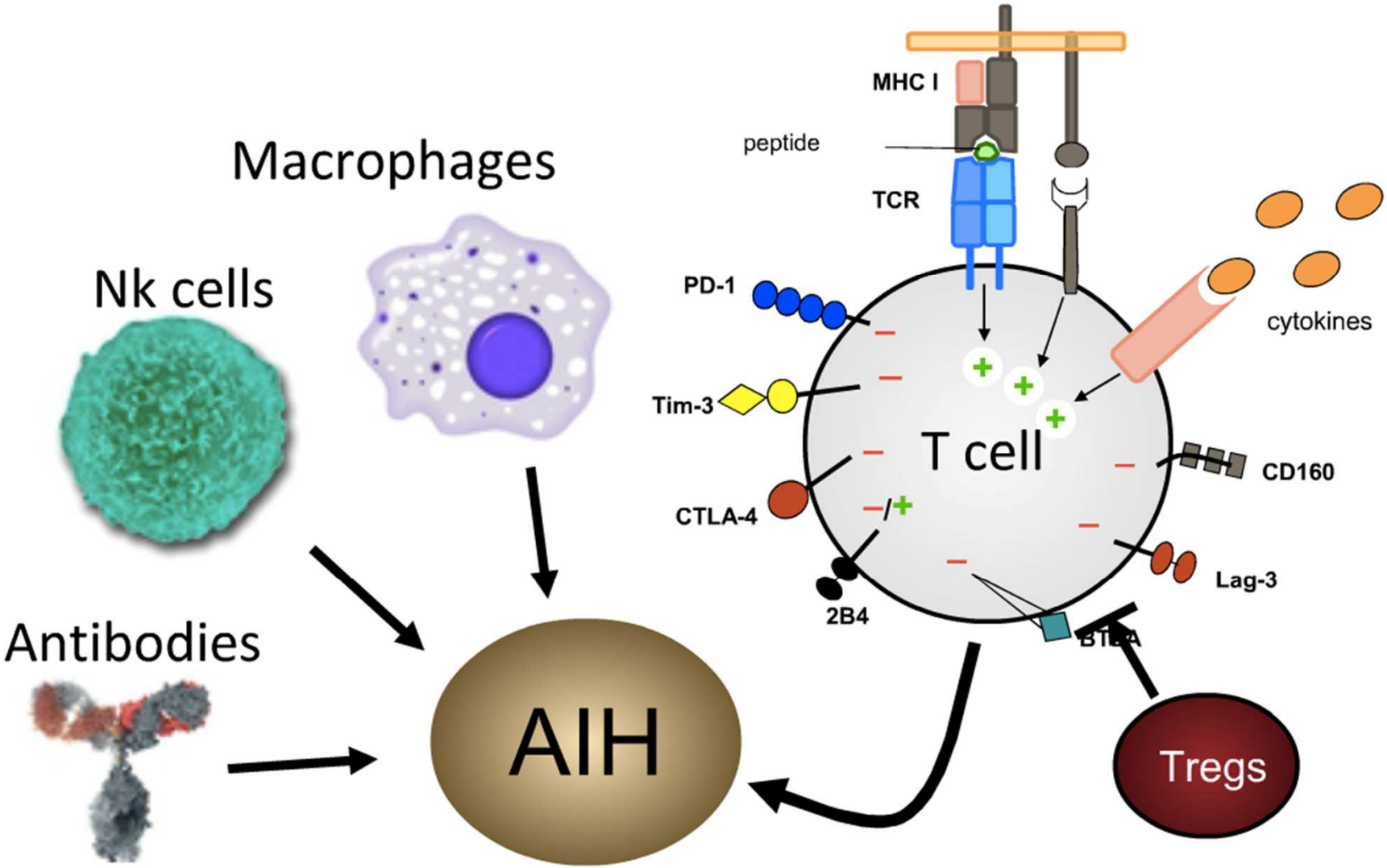
- costimulatory receptors
- Cytokines

Regulatory mechanisms

Inhibitory recpetors



Patogénesis de la hepatitis autoinmune



Hepatitis autoinmune ¿qué hay de nuevo?

- Patogenia
- Clasificación por Autoac
- Diagnóstico
- Nuevas formas clínicas:
  - Aguda
  - Inducidas
  - Formas “overlap”
- Tratamientos: nueva pautas, trasplante
- Formas post trasplante

Clasificación de la hepatitis autoinmune basada en anticuerpos

Tipo	Anticuerpos	Clínica
Hepatitis autoinmune tipo 1	**ANA, SMA**	80% casos Edad: 16-30 años Inicio lento
Hepatitis autoinmune tipo 2	**LKM**	20% casos Niños También casos fulminantes
Hepatitis autoinmune tipo 3 (?)	**SLA/LP**	Similar al tipo 1

Autoanticuerpos en el diagnóstico de la hepatitis autoinmune

Antibodiy	Target Antigen(s)	Liver Disease	Value in AIH
ANA*	**Multiple Targets including: •Chromatin, •Ribonucleoprotein •Ribonucleoprotein complexes**	**AIH PBC PSC Drug-induced Chronic Hepatitis C Chronic Hepatitis B NASH**	**Diagnosis of type 1 AIH**
SMA*	**Microfilamentes Intermediate filaments (vimentin, desmin)**	**Same as ANA**	**Diagnosis of type 1 AIH**
LKM-1*	**Cytochrom P450 2D6 (CYP2D6)**	**Type 2 AIH Chronic Hepatitis C**	**Diagnosis of type 2 AIH**
LC-1*	**Formiminotransferase cyclo-deaminase (FTCD)**	**Type 2 AIH Chronic Hepatitis C**	**Diagnosis of type 2 AIH Prognostic implications Severe disease**
pANCA (atypical)	Nuclear Lamina proteins	AIH PSC	Diagnosis of type 1 AIH Re-classification of cryptogenic chronic hepatitis
SLA	$tRNP^{SER}Sec$	AIH Chronic hepatitis C	Diagnosis of AIH Prognostic implications Severe Disease Relapse Treatment dependence
LKM3	UDP-Glucuronosyl-transferases Typ 1	Chronic Hepatitis D Type 2 AIH	Diagnosis of type 2 AIH

AASLD Practice Guidelines, Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis, Hepatology, 2010

Hepatitis autoinmune ¿qué hay de nuevo?

- Patogenia
- Clasificación por Autoac
- Diagnóstico
- Nuevas formas clínicas:
  - Aguda
  - Inducidas
  - Formas “overlap”
- Tratamientos: nueva pautas, trasplante
- Formas post trasplante

Criterios diagnósticos HAI (International AH Group, J Hepatol 1999)
sin trat: >15 definitivo; 10-15 probable
sn trat: >17 definitivo; 12-17 probable

Variable	Puntos a favor	Puntos en contra
Sexo	Mujer (+2)	
Alcohol	<25 g (+2)	>60 g (-2)
Farmacos hepatotox.	No (+1)	Presente (-2)
Otra enf. autoi.	Presente (+2)	
El. F.alc / el. ALT	<1,5 (+2)	>3 (-2)
Globulina, gamma, IgG	>x2 vn (+3); 1,5-2 (+2); 1-1,5 (+1)	
ANA o SMA ó LKM	≥ 1:80 (+3); 1:80 (+2); 1:40 (+1)	
AMA	Negativo (+3)	Positivo (-3)
Marcadores hepatitis	Negativo (+3)	Positivo (-3)
Otros autoanticuerpos	Presentes (+2)	
HLA-DR3 ó HLA-DR4	Presente (+1)	
Histología	Hepatitis interfase (+3) Inf. Linfoplasmocitico (+1) Rosetas (+1)	Ninguno (-5) Cambios biliares (-3) Otros (-3)
Respuesta terapia	Remisión completa (+2) Remisión con recaida (+3)	

Criterios diagnósticos simplificados HAI

Variable	Cutoff	Puntos
ANA o SMA	≥ 1:40	1
ANA o SMA ó LKM ó SLA	≥ 1:80 ≥ 1:40 positivo	2
IgG	Anormal >1,1 vn	1 2
Histología hepática	Compatible Típica	1 2
Ausencia hepatitis viral	Si	2
	≥ 6 probable ≥ 7 definitiva	

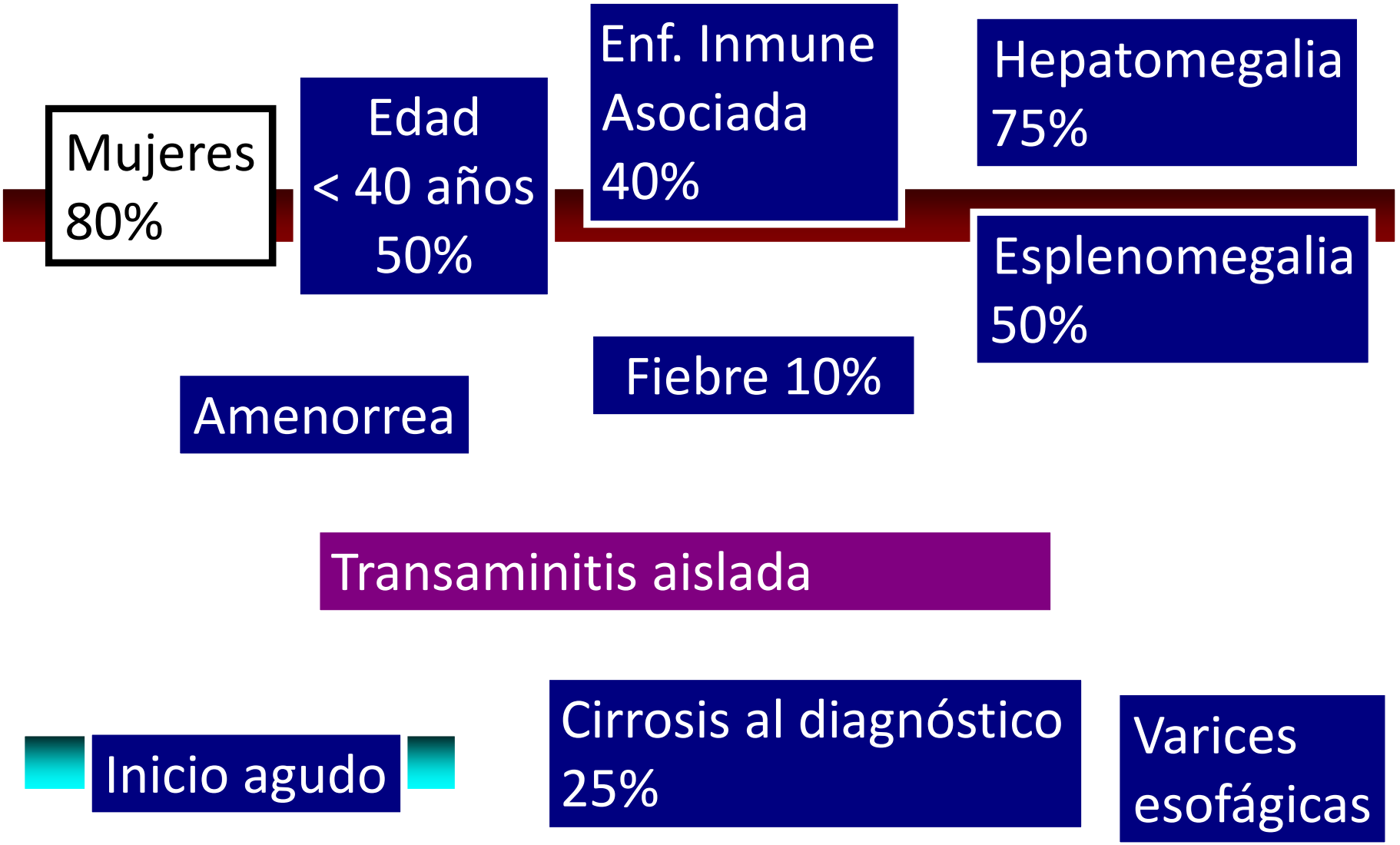
Los criterios simplificados tiene alta especificidad , pero son algo menos sensibles

Hennes et al, Hepatology 2008

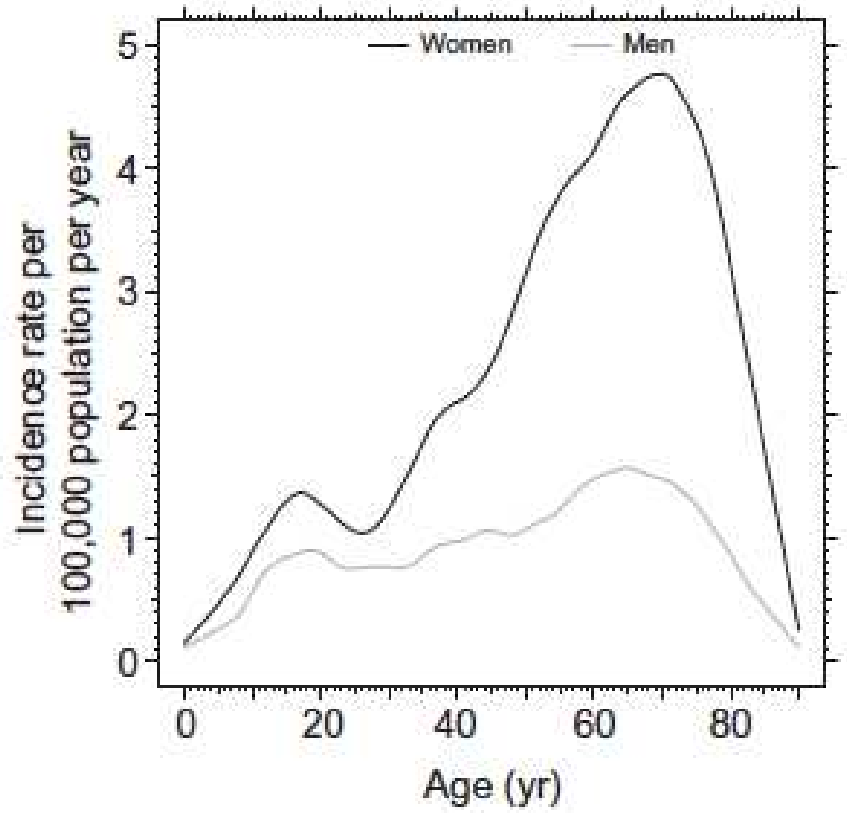
Hepatitis autoinmune
¿qué hay de nuevo?

- Patogenia
- Clasificación por Autoac
- Diagnóstico
- Nuevas formas clínicas:
  - Aguda
  - Inducidas
  - Formas “overlap”
- Tratamientos: nueva pautas, trasplante
- Formas post trasplante

Hepatitis autoinmune tipo 1
Hallazgos clínicos “clásicos”

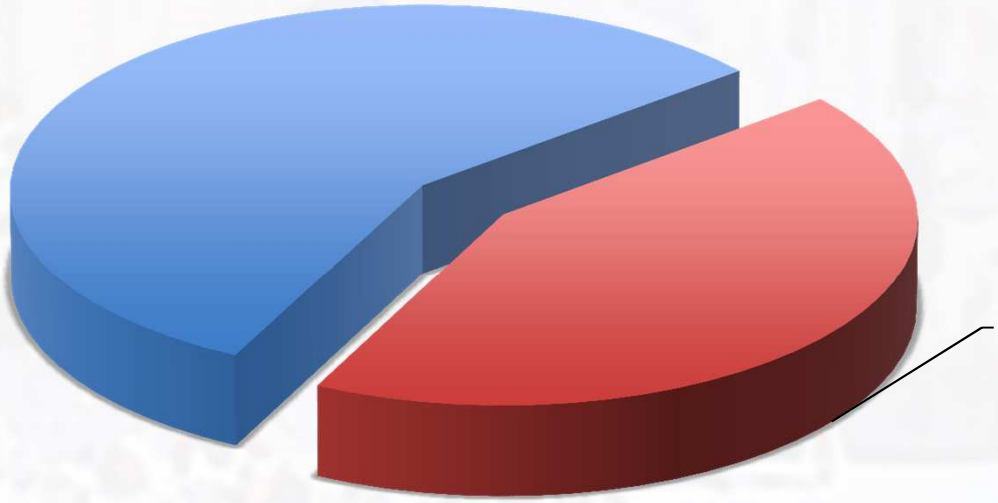


Hepatitis autoinmune
Predominio mujeres, NO JÓVENES



Gronbaek, J Hepatol 2014

Hepatitis autoinmune.
Estudio retrospectivo HVH (1980-2007). n=69



Presentación
aguda
34
(3 fulminantes)
49%

García Martínez R et al. AEEH, 2008

Hepatitis autoinmune.
Presentación aguda – aguda grave

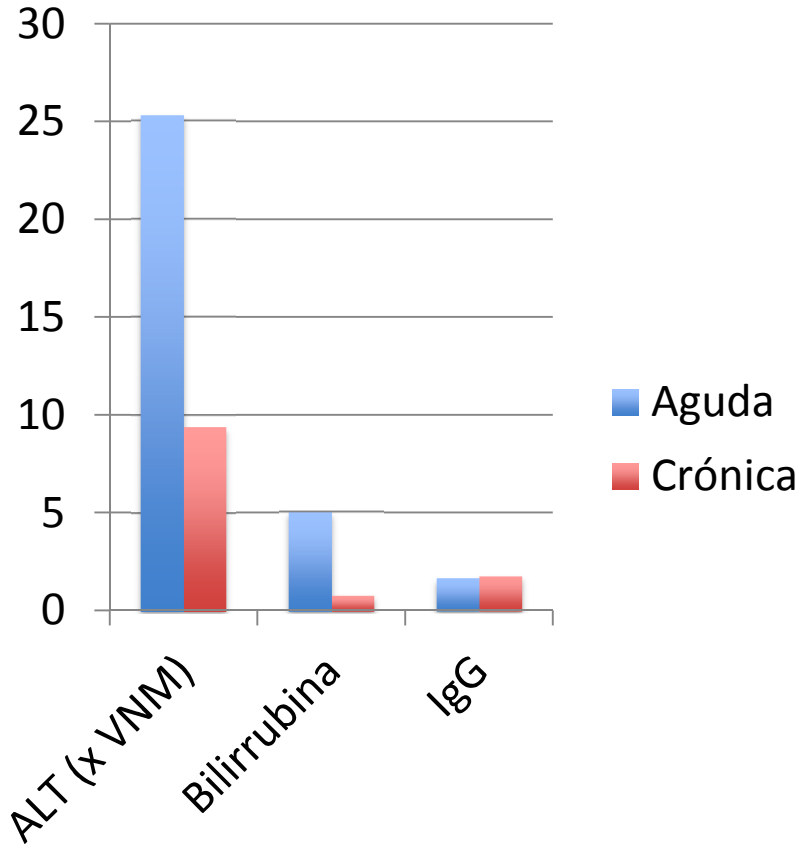
Clinica como hepatitis aguda:

- Enfermedad nueva
- Enfermedad crónica con exacerbación
- HAI con lesión + otra etiología sobreañadida

Hepatitis aguda grave: con encefalopatía.

Hepatitis autoinmune.

Datos laboratorio (xVNM): aguda vs crónica

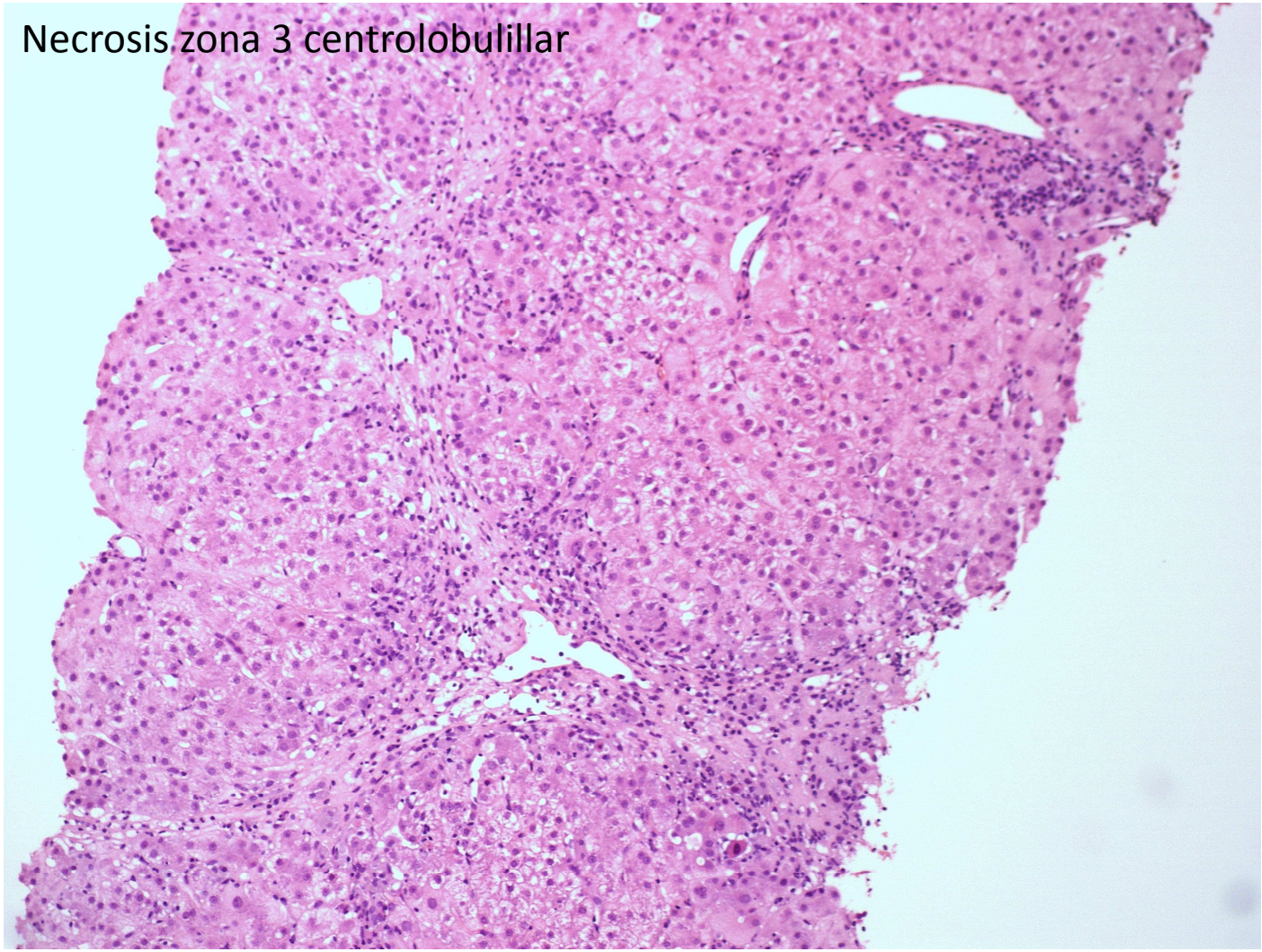


	IgG normal	ANA<1/80
Aguda	25-39%	29-39%
Crónica	20%	20%

Takahashi H, Hepatol res 2011
Yasui S, J Gastroenterol 2011
Fujiwara, J Gastroenterol 2008

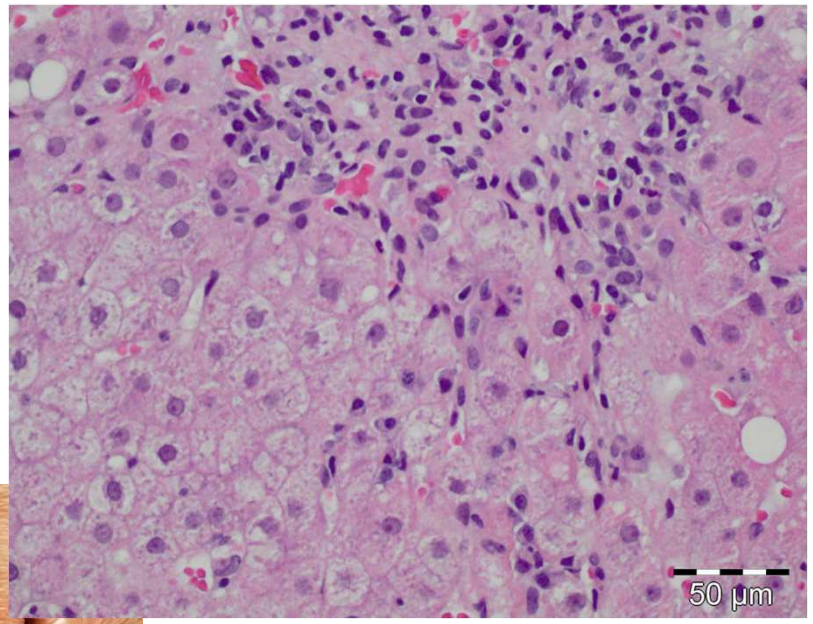
Diagnóstico diferencial: Hepatitis aguda.

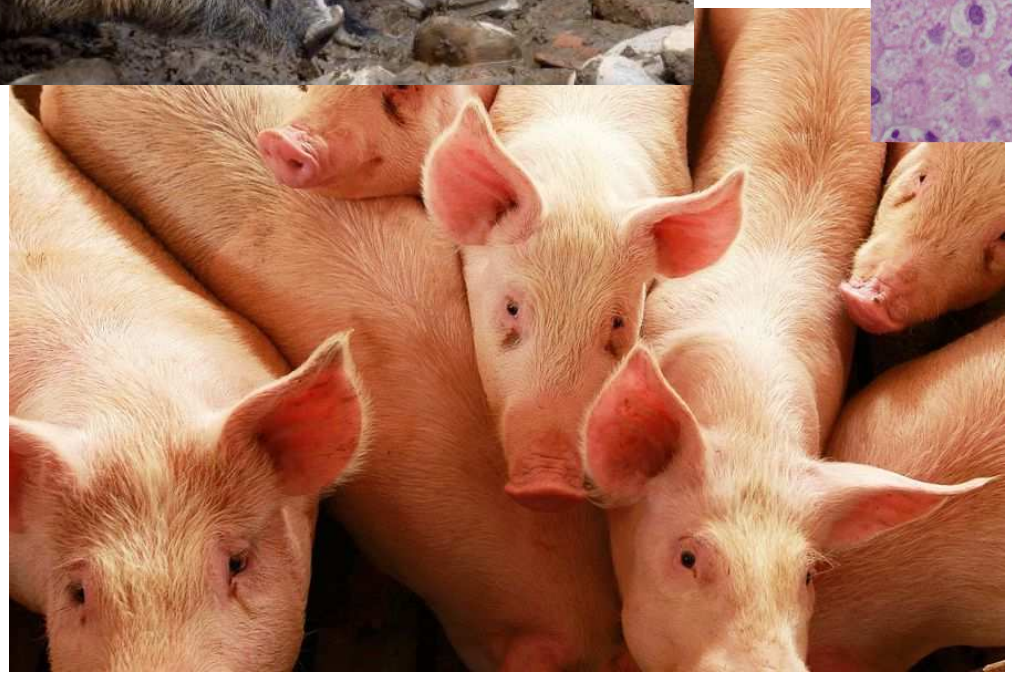
Hepatitis autoinmune aguda.
¿Datos histológicos característicos?



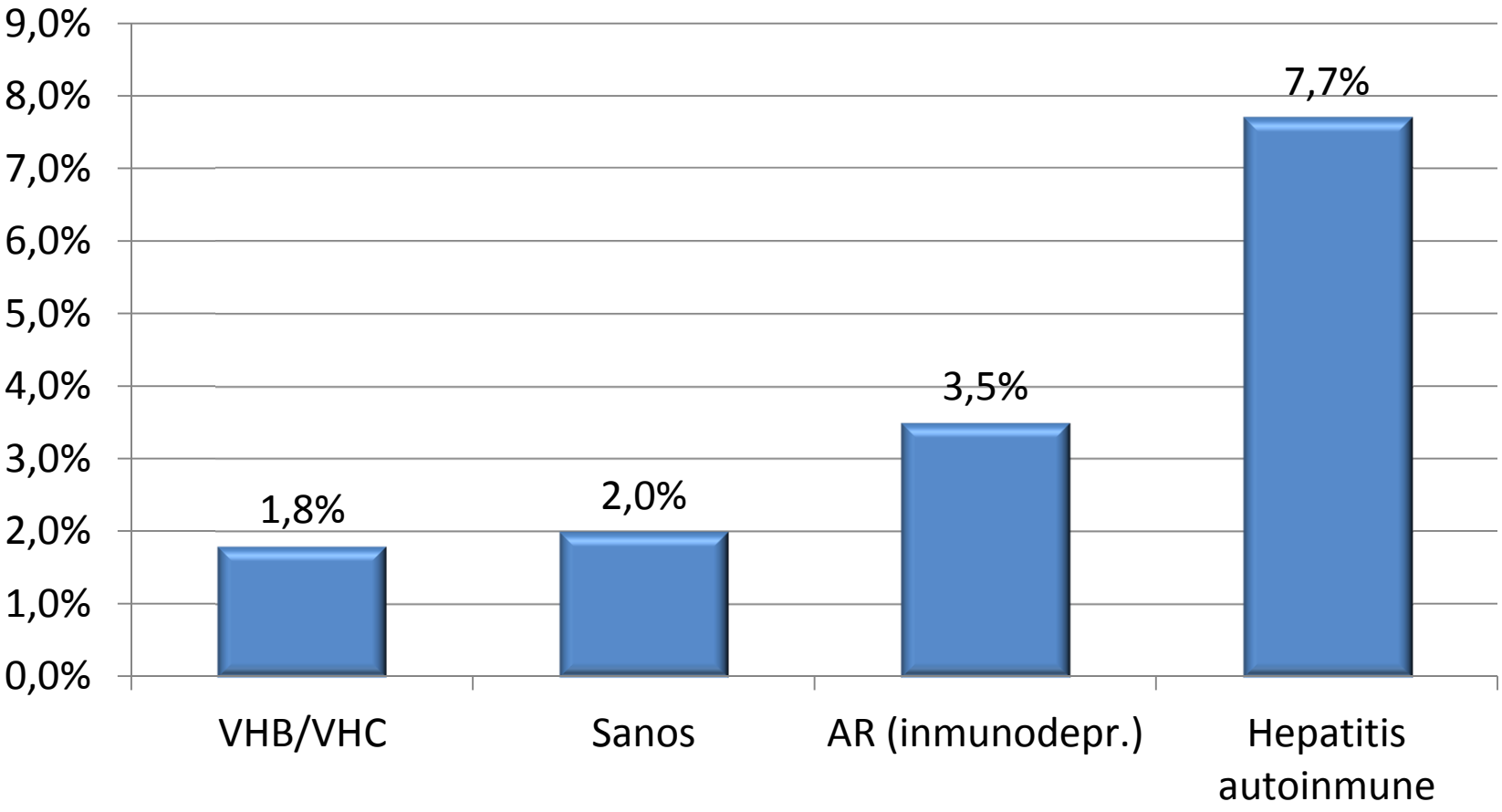
Hepatitis E

Histología puede ser similar a HAI





Hepatitis autoinmune
Alta prevalencia de anti-VHE



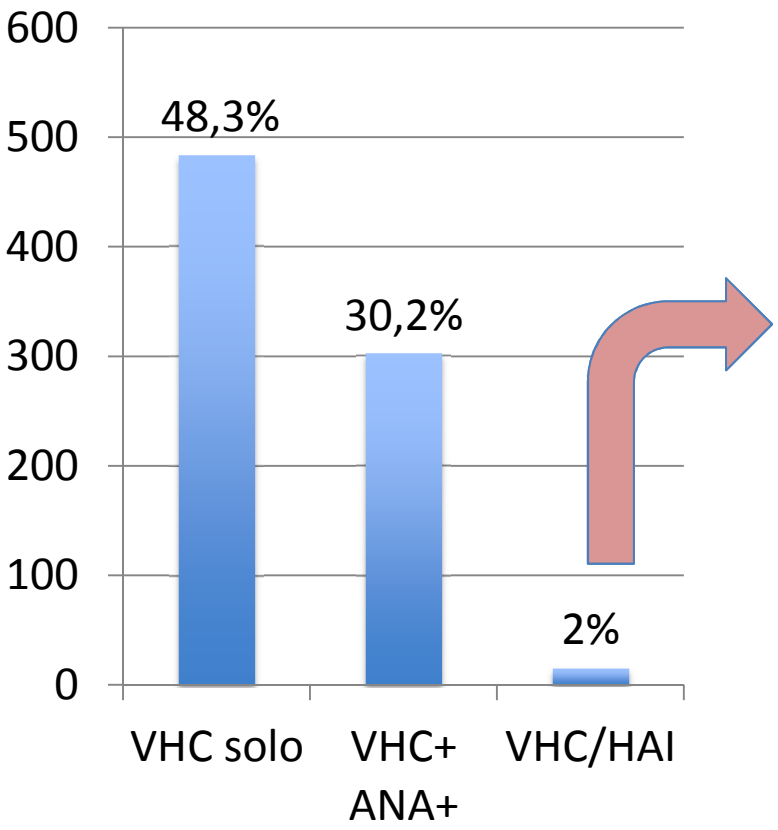
Pischke S et al. PlosOne 2014

Hepatitis autoinmune.
“Aftermath” ó secuela de una exposición

Infección Viral:

- Hepatitis E, hepatitis C
- Exposición a fármacos e inmunomoduladores
- Trasplante hepático.

Hepatitis autoinmune en hepatitis crónica C.



HEPATITIS CRÓNICA VHC (N=787)
VHC/HAI = 15 (2%) /2IFN.

VHC/HAI: histología por patólogo experto.

Predictores independientes VHC/HAI:

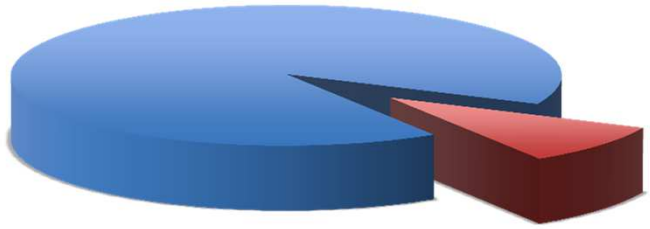
- ANA, mujer,
- Niveles elevados RNA-VHC, ALT y gammaglobulina
- Gran inflamación periportal

Kim, AASLD meeting, Noviembre 2014

Hepatitis autoinmune inducida por fármacos

"Drug Induced Liver Injury –DILI- with Autoimmune features"

Hepatitis autoinmune (N=261)



DILI/HAI
24
9%

Bjornsson et al, Hepatology 2010

Características:

-> 3 meses post exposición

-Formas crónicas más fr.

-Clínica, bioquimica y serología igual HAI

-Histología similar:

- Más neutrófilos portales
- Más colostasis intracelular

-Buena respuesta cortis

-*No recidivas*.

deLemos et al, Semin Liv Dis 2014

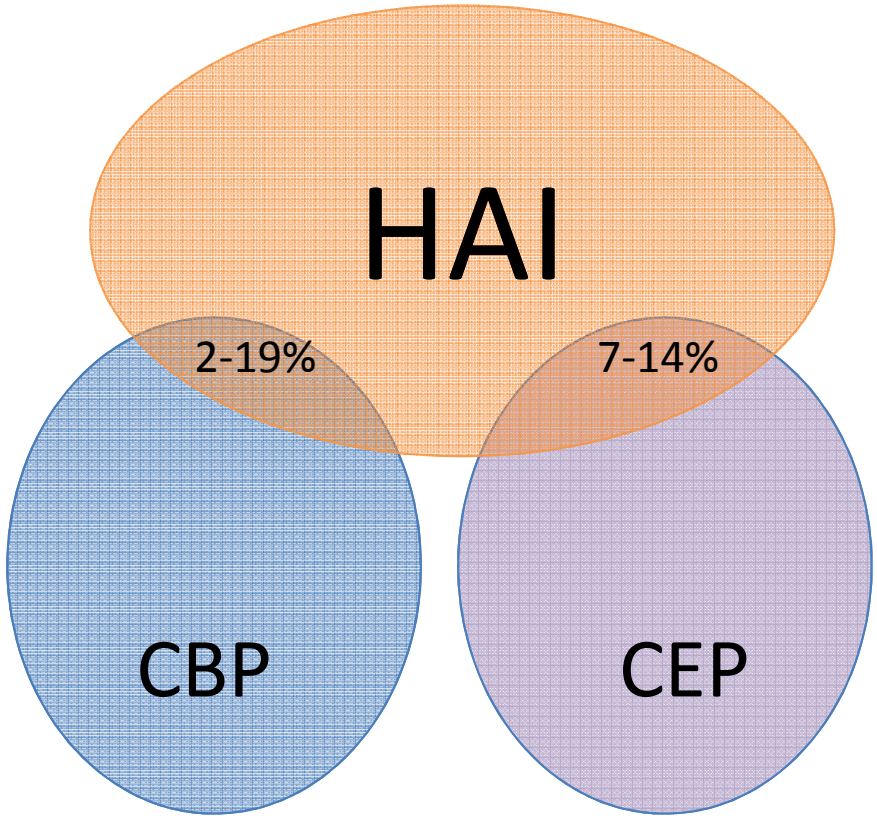
Hepatitis autoinmune inducida por fármacos

"Drug Induced Liver Injury –DILI- with Autoimmune features"

Fármacos más implicados:

- Hidralacina, metil dopa, minociclina, nitrofurantoina, procainamida
- Diclofenaco
- Estatinas:
  - DILIN: 22 casos DILI por estatina: 6 (27%) Autoinmune
- Interferón
- Anti-TNF

Síndromes “overlap”



Overlap CBP-HAI

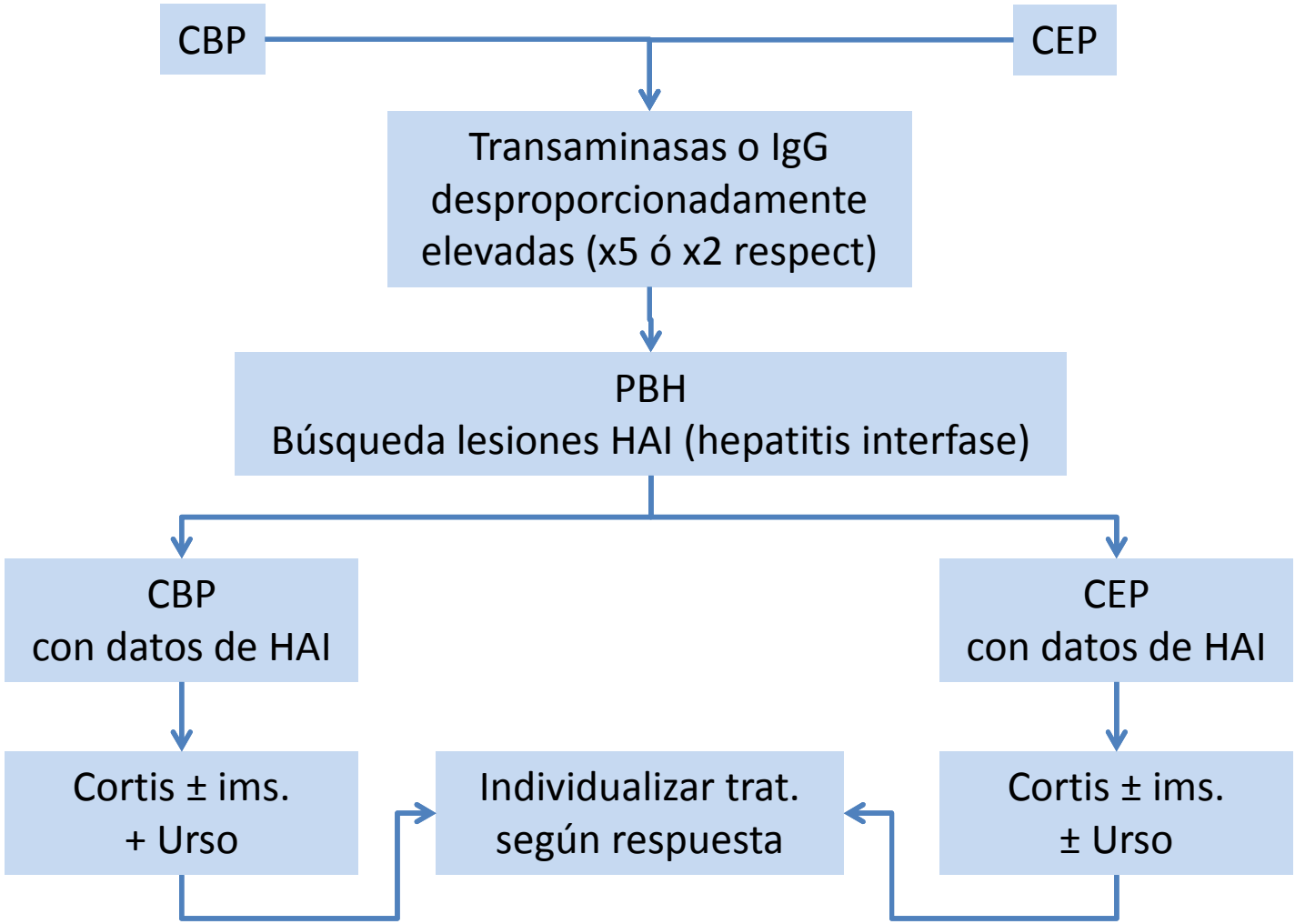
- Histología HAI con AMA
- Histología CBP, AMA (-):
  - Colangiopatía autoinmune?
  - CBP AMA negativo
- Histologia CBP, AMA+, inflamacion lobul. ALT y IgG

Overlap CEP-HAI

- Clinica, serologia HAI + alteraciones biliares

Boberg and IAIHG, J Hepatol 2011

Actitud ante pacientes con CBP y CEP con datos de HAI

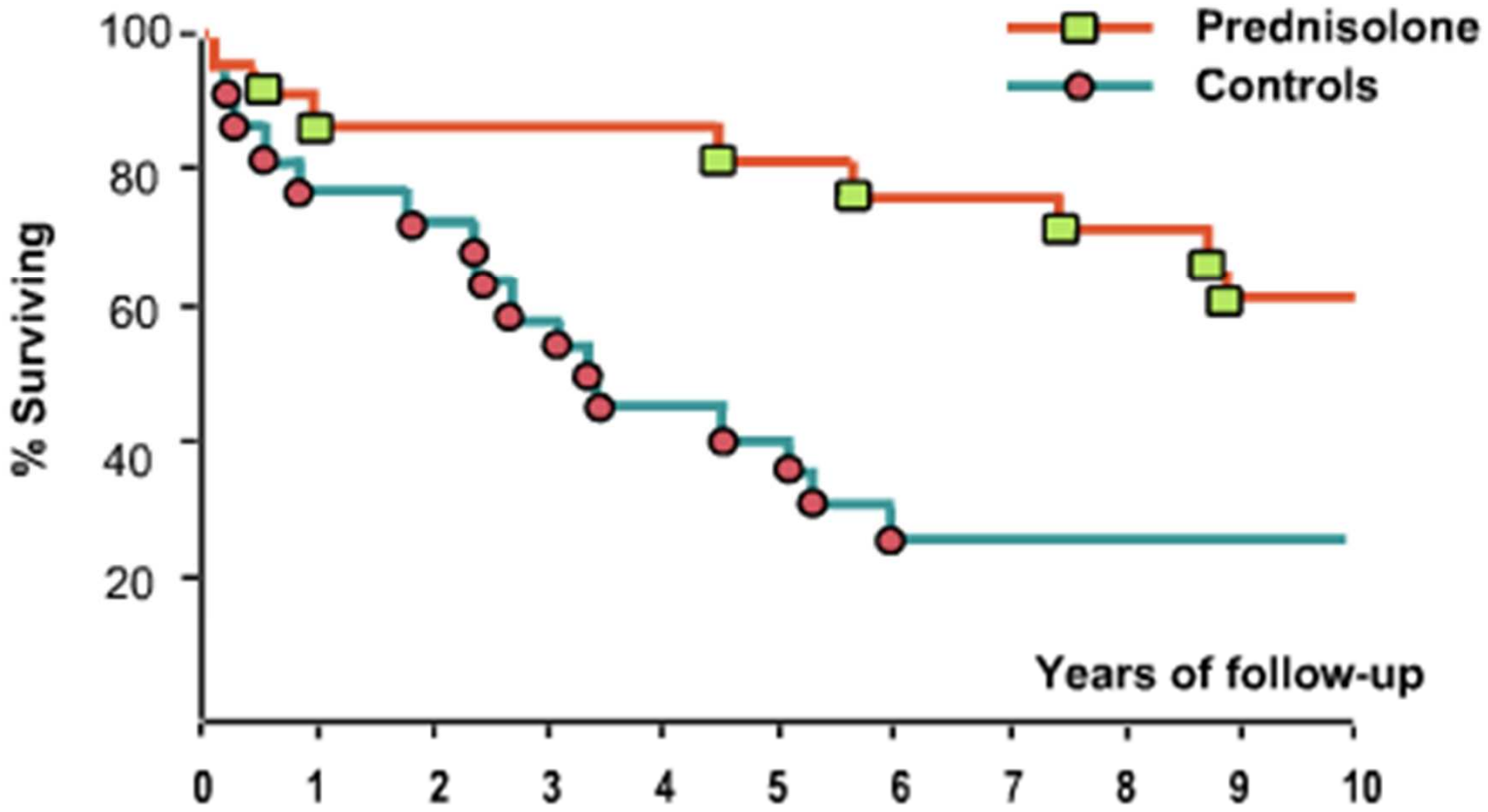


Boberg KM. Overlap syndromes (IAIHG). J Hepatol 2011

Hepatitis autoinmune ¿qué hay de nuevo?

- Patogenia
- Clasificación por Autoac
- Diagnóstico
- Nuevas formas clínicas:
  - Aguda
  - Inducidas
  - Formas “overlap”
- Tratamientos: nueva pautas, trasplante
- Formas post trasplante

La terapia con corticoides mejora la supervivencia en la hepatitis autoinmune



Tratamiento de la hepatitis autoinmune

Manns, Guías clínicas AASLD, Hepatology 2010

	Monoterapia	Terapia combinación		
	Prednisona (mg)	**Prednisona** (mg)	**Azatioprina**	
			USA (mg/d)	Europa (mg/kg/día)
Semana 1	60	30	50	1-2
Semana 2	40	20	50	1-2
Semana 3	30	15	50	1-2
Semana 4	30	15	50	1-2
Mantenimiento	20 ó menos	10	50	1-2
Razones elección terapia	Citopenia Def. Tiopurinmt Embarazo Tumores Terapia < 6m	Postmenopausica Osteoporosis Diabetes, hipertensión no controlada Obesidad Acné Labilidad emocional Menos efectos adversos		

La budenosida es más eficaz que prednisona en la inducción de la remisión en la hepatitis autoinmune

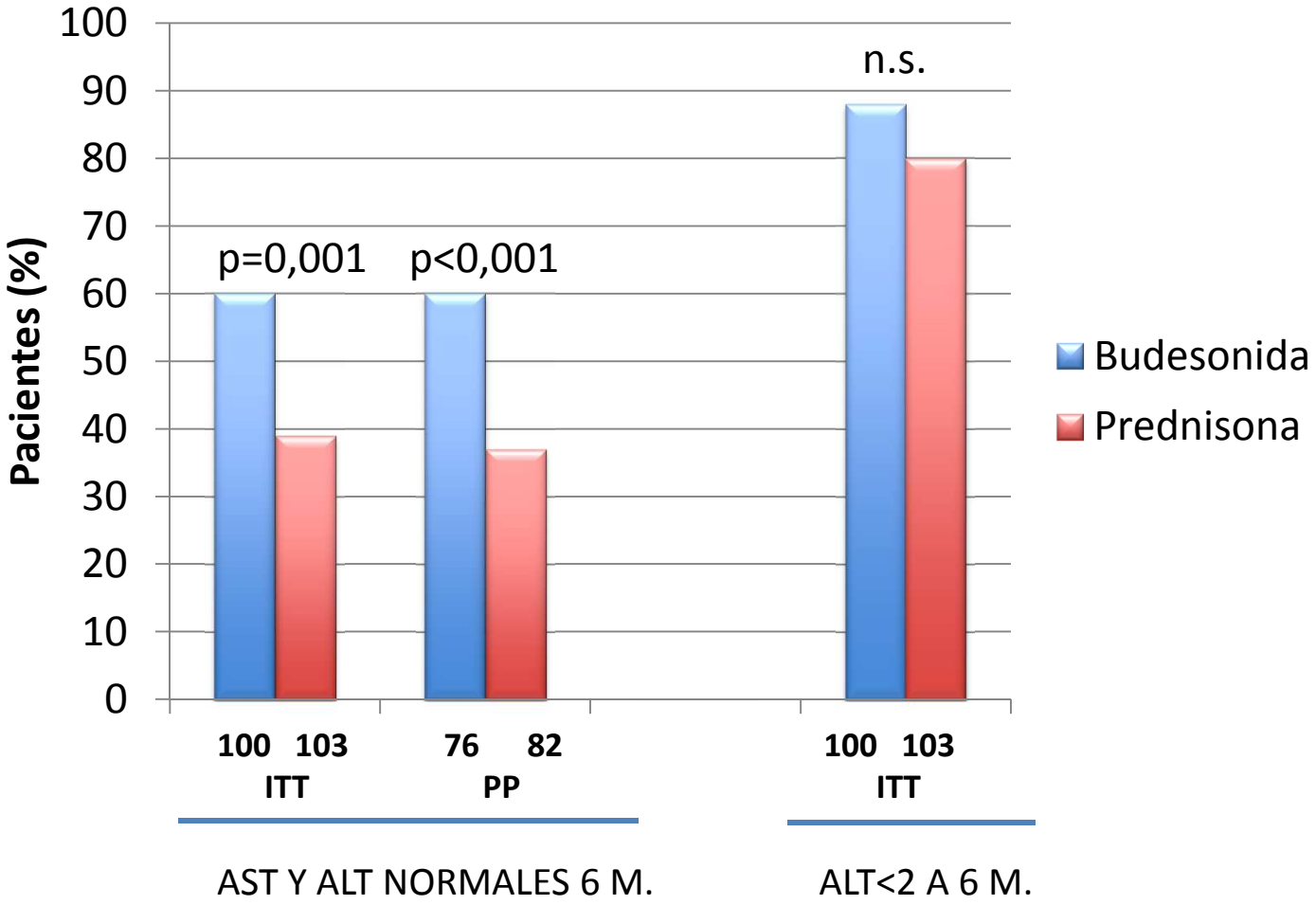
	Segmento A								Segmento B
	Mes 1				Mes 2				Meses 3-6	Meses 7-12
	S.1	s.2	s.3	s.4	s.5	s.6	s.7	s.8		
	Grupo budesonida									
Budesonida	3mg TID ←				3mgTID, tras remisión bioquimica: 3 mg BID →					
Azatioprina	← 1-2 mg Kg día →									
	Grupo prednisona									
		Dosis alta prednisona								Budesonida 3 mg TID, tras remisión bioquímica: 3 mg BID
Prednisona	40mg/ día	40mg/ día	40 mg/ día	30mg/ día	25mg/ día	20mg/ día	15mg/ día	10mg/ día		
		Dosis baja prednison								
		30mg/ día	25 mg/ día	20mg/ día	15mg/ día	10mg/ día	10mg/ día	10mg/ día		
Azatioprina	← 1-2 mg Kg día →									

Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado y multicéntrico

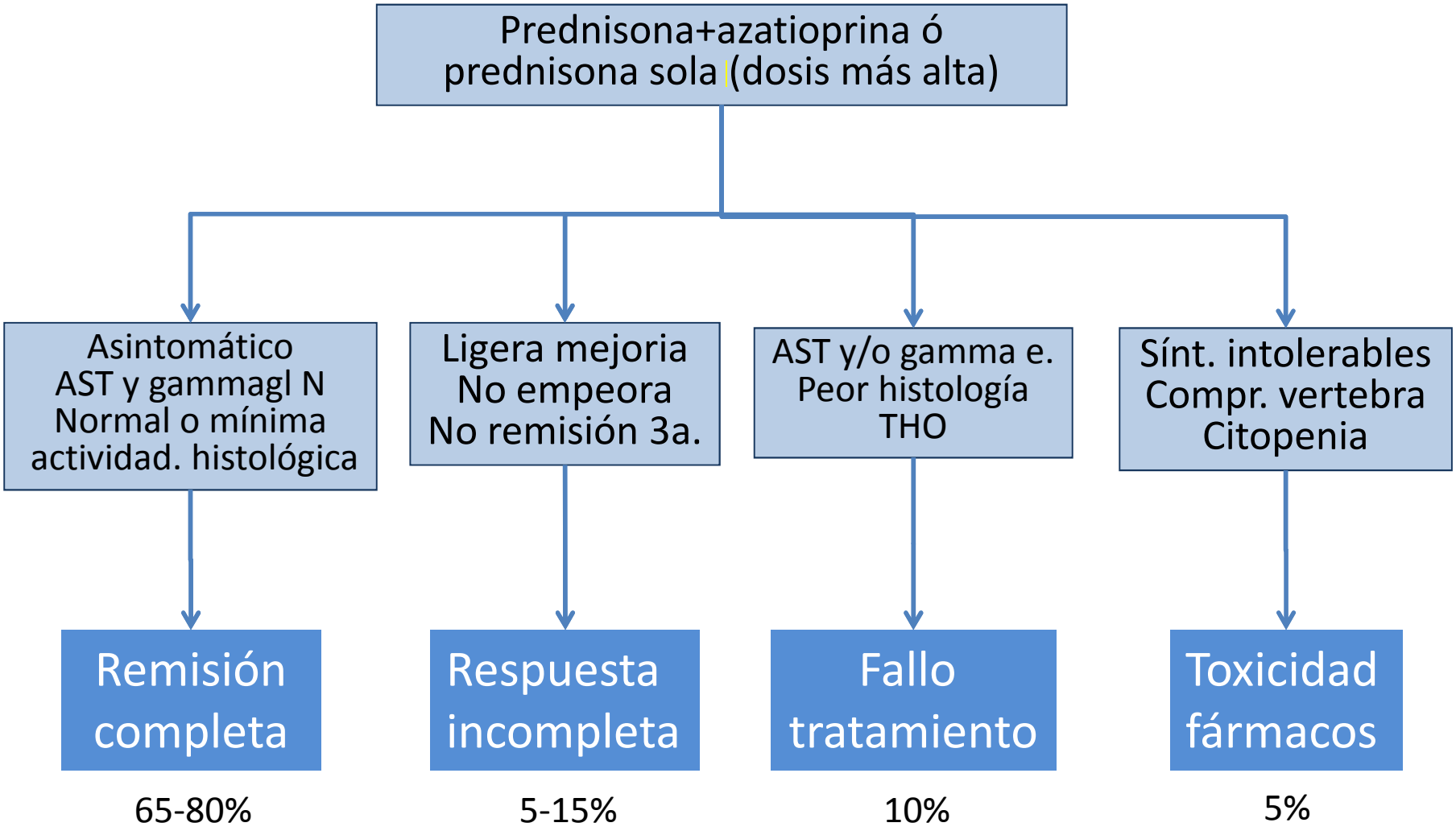
Manns MP et al. Gastroenterology 2010; 139: 1198-1206

La budenosida es más eficaz que prednisona en la inducción de la remisión en la hepatitis autoinmune

Pero: contraindicada en cirróticos, eficacia a largo término desconocida

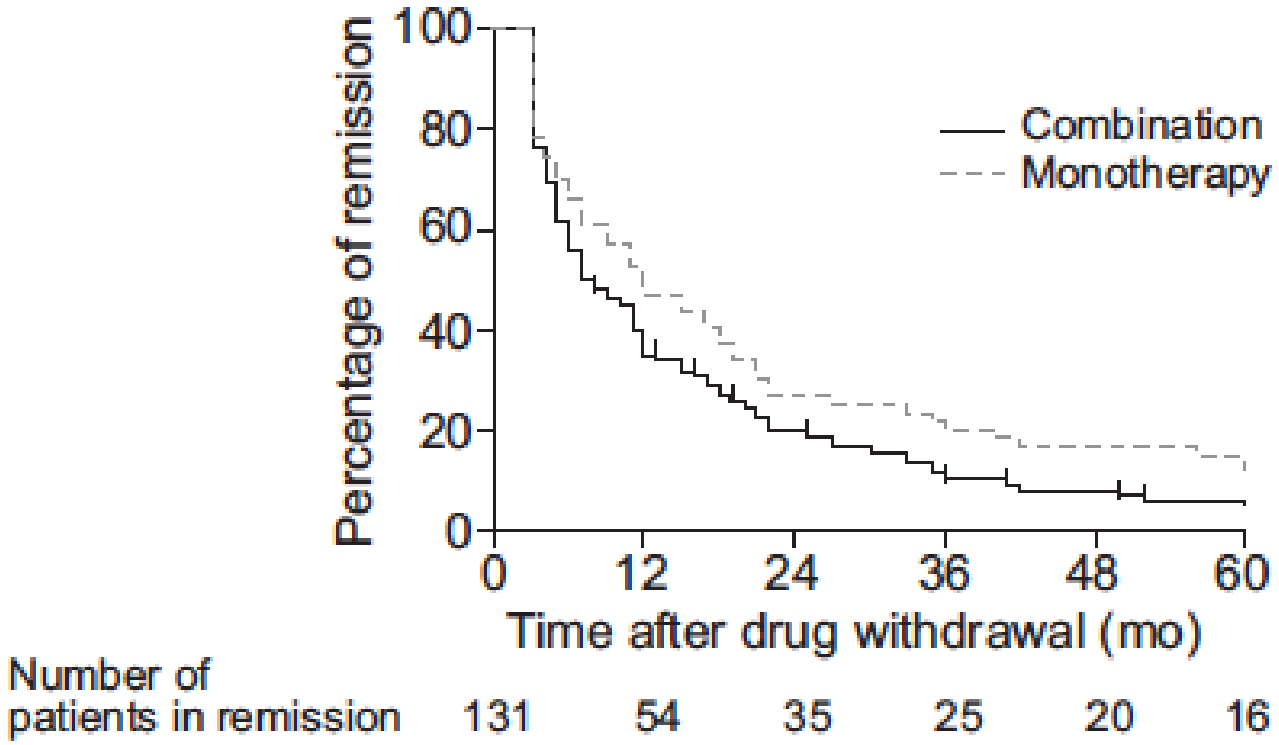


Manns MP et al. Gastroenterology 2010.


Prednisona+azatioprina ó
prednisona sola (dosis más alta)
Asintomático
AST y gammagl N
Normal o mínima
actividad. histológica
Ligera mejoria
No empeora
No remisión 3a.
AST y/o gamma e.
Peor histología
THO
Sínt. intolerables
Compr. vertebra
Citopenia
Remisión completa
Respuesta incompleta
Fallo tratamiento
Toxicidad fármacos
65-80%
5-15%
10%
5%

Hepatitis autoinmune .

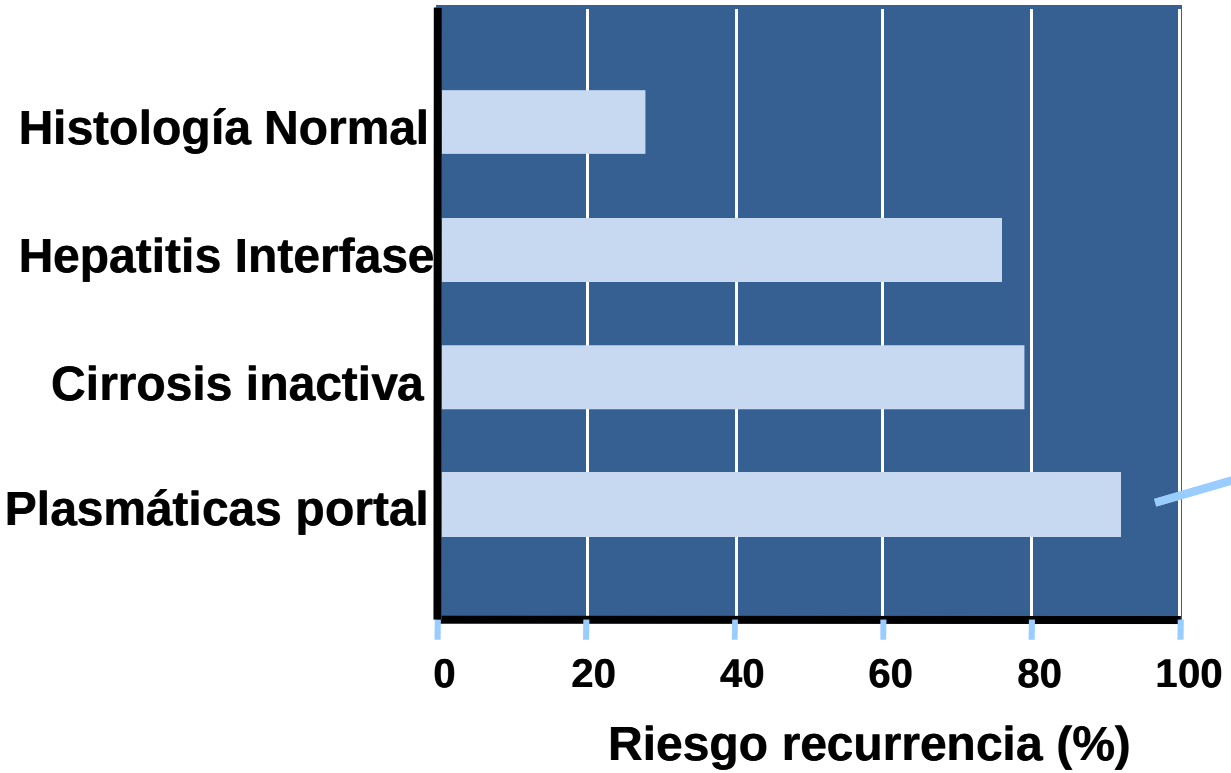
Recaida tras abandono de tratamiento

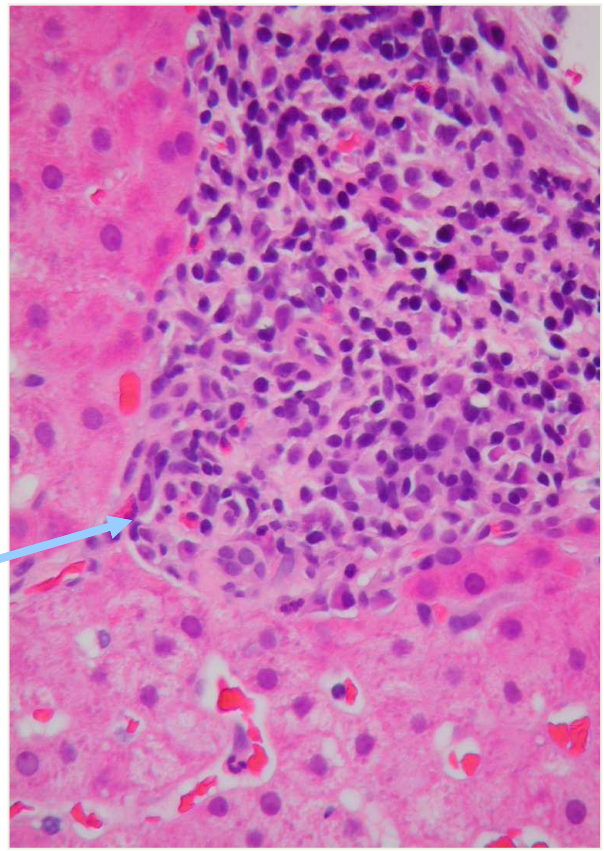


Van Gerven et al. J. Hepatol 2013

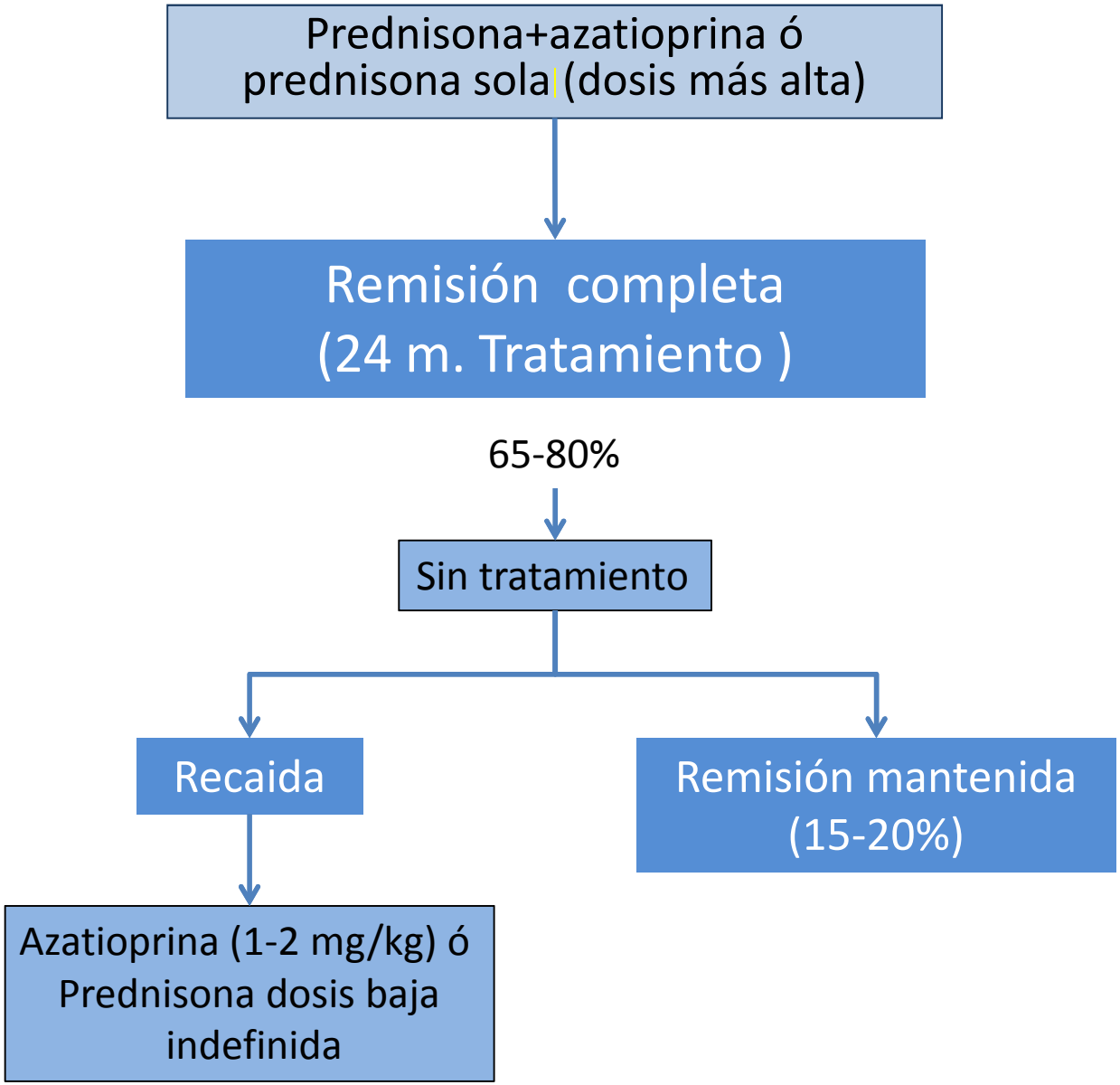
Hepatitis autoinmune .

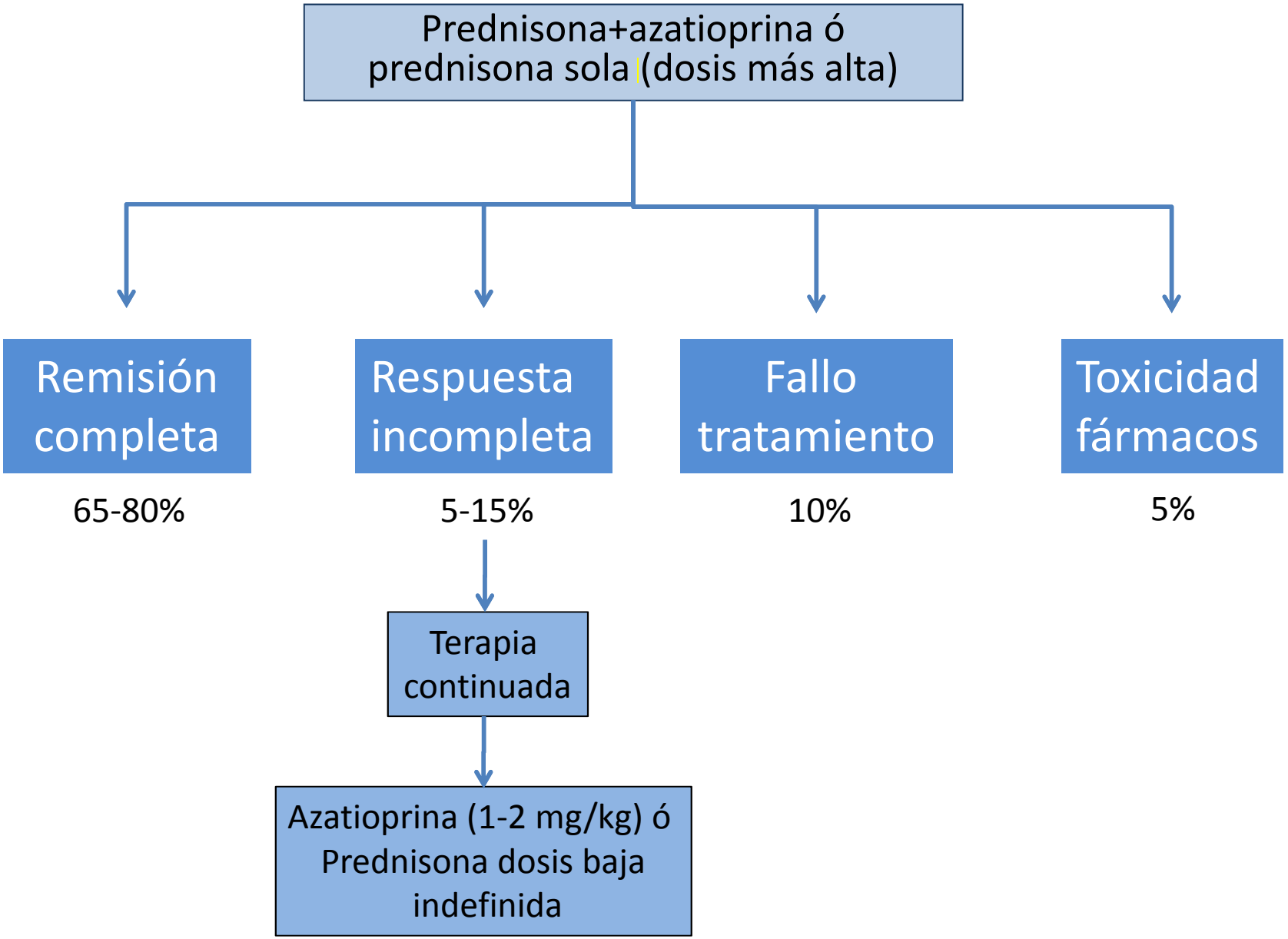
La histología al fin del tratamiento predice el riesgo de recaida

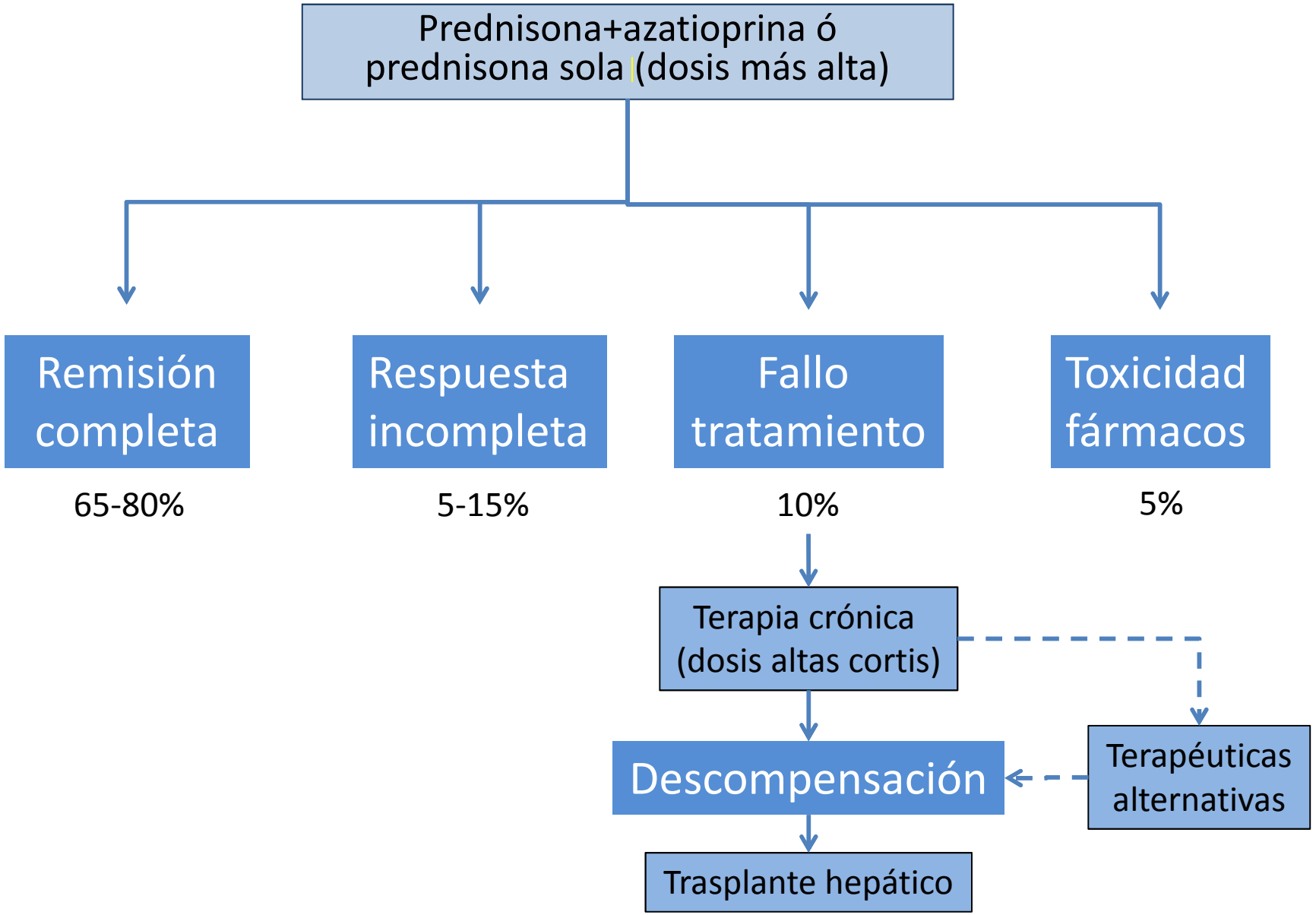


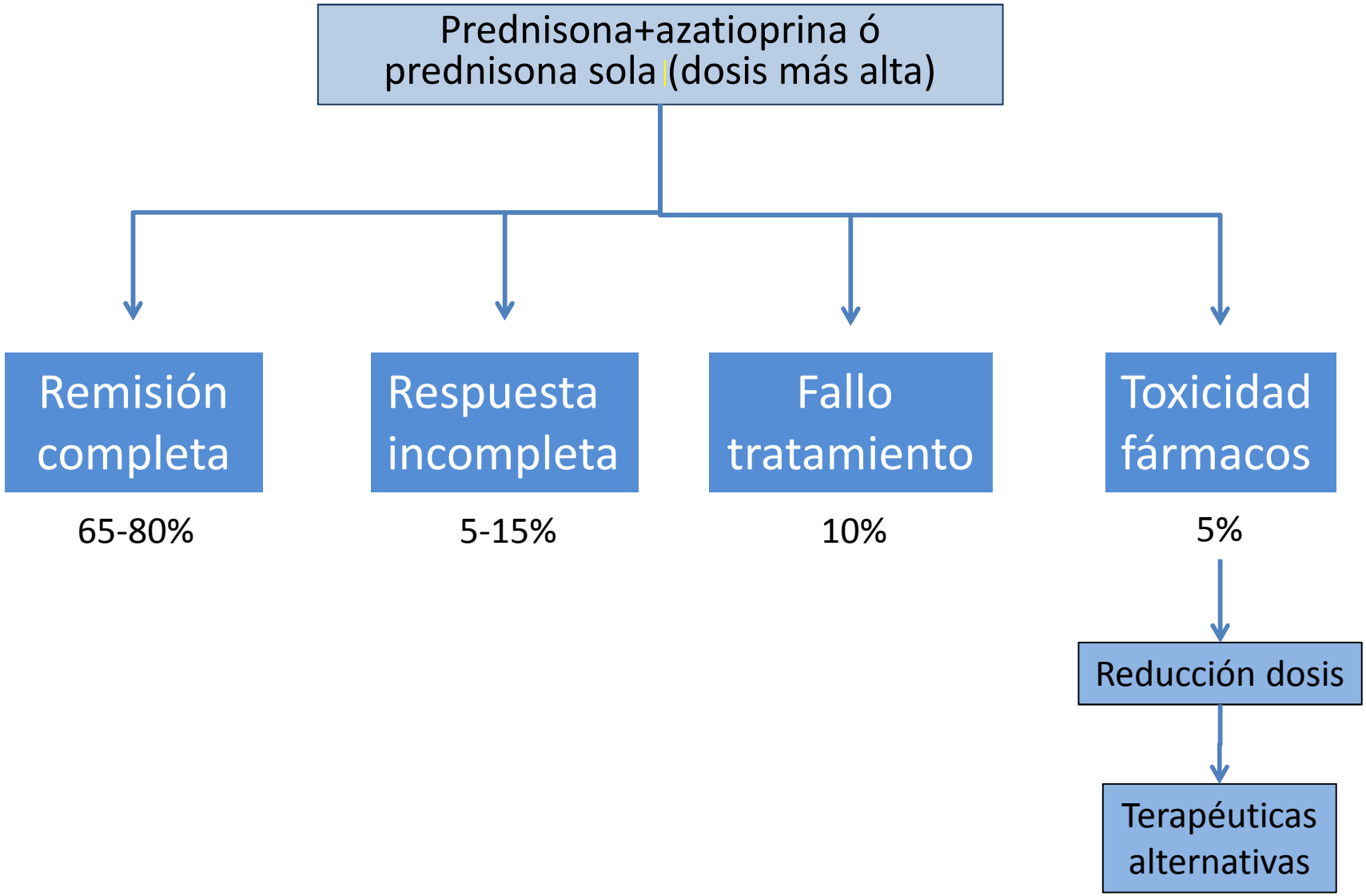


Czaja, AJ, Davis, GL, Ludwig, J, Taswell, HF. Hepatology 1984, 4:622
Czaja, AJ, Carpenter, HA. Liver International 2003, 23:116


Prednisona+azatioprina ó
prednisona sola (dosis más alta)
Remisión completa
(24 m. Tratamiento)
65-80%
Sin tratamiento
Recaida
Remisión mantenida
(15-20%)
Azatioprina (1-2 mg/kg) ó
Prednisona dosis baja
indefinida


Prednisona+azatioprina ó prednisona sola (dosis más alta)
Remisión completa
Respuesta incompleta
Fallo tratamiento
Toxicidad fármacos
65-80%
5-15%
10%
5%
Terapia continuada
Azatioprina (1-2 mg/kg) ó Prednisona dosis baja indefinida


Prednisona+azatioprina ó
prednisona sola (dosis más alta)
Remisión completa
Respuesta incompleta
Fallo tratamiento
Toxicidad fármacos
65-80%
5-15%
10%
5%
Terapia crónica (dosis altas cortis)
Descompensación
Terapéuticas alternativas
Trasplante hepático


Prednisona+azatioprina ó prednisona sola (dosis más alta)
Remisión completa
Respuesta incompleta
Fallo tratamiento
Toxicidad fármacos
65-80%
5-15%
10%
5%
Reducción dosis
Terapéuticas alternativas

Hepatitis autoinmune - Nuevos fármacos

Fármaco no habitual	Indicaciones	Resultados
Mofetil micofenolato	*Intolerancia azatioprina* HAI refractaria *Terapia primera línea*	58% RC 12% RC 88% RC
Ciclosporina	HAI refractaria ó recidivante	93% mejoría
Tacrolimus	HAI refractaria ó recidivante	98% mejoría
Rituximab	HAI refractaria ó recidivante	Mejoría bioquímica
Infliximab	HAI refractaria ó recidivante	Mejoría bioquímica
Ciclofosfamida	HAI refractaria ó recidivante	91% RC
Metotrexate	HAI refractaria	Mejoría bioquímica
Ac. ursodesoxicólico	Adición a otras terapias	Mejoría bioquímica

Casal al. World Journal Hepatology, 2014

Micofenolato en hepatitis autoinmune

Terapia de primera línea: Prednisolona + MMF

59 pacientes: 52/59 respuesta inicial

37% retirada de esteroides

Zachou, J Hepatol 2011

Terapia de segunda línea

36 pacientes: intolerantes azatioprina/fallo

remisión total: 39%

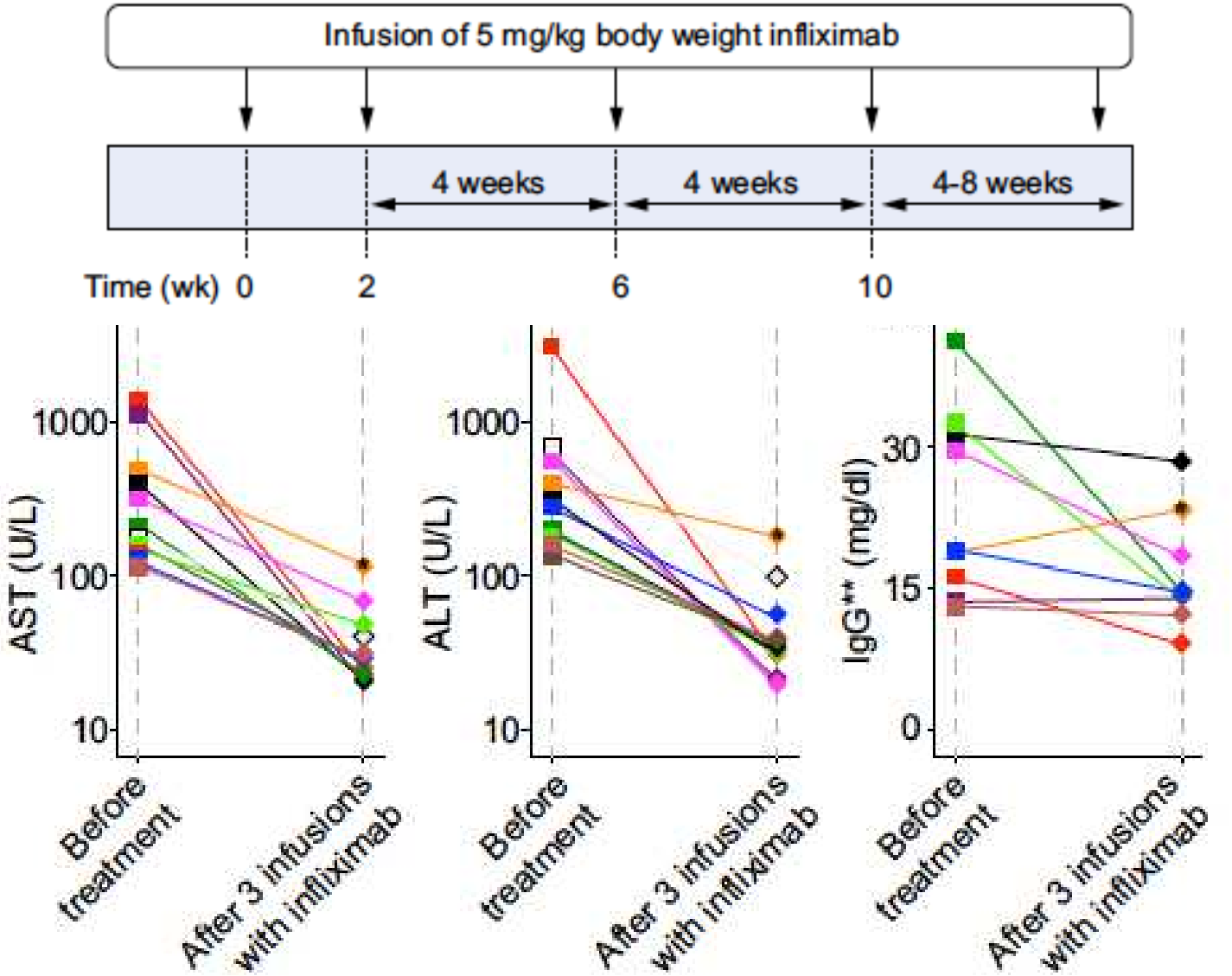
Hennes, Am J Gastroenterol 2008

Hepatitis autoinmune - Nuevos fármacos

Fármaco no habitual	Indicaciones	Resultados
Mofetil micofenolato	*Intolerancia azatioprina* HAI refractaria *Terapia primera línea*	58% RC 12% RC 88% RC
Ciclosporina	HAI refractaria ó recidivante	93% mejoría
Tacrolimus	HAI refractaria ó recidivante	98% mejoría
Rituximab	HAI refractaria ó recidivante	Mejoría bioquímica
Infliximab	HAI refractaria ó recidivante	Mejoría bioquímica
Ciclofosfamida	HAI refractaria ó recidivante	91% RC
Metotrexate	HAI refractaria	Mejoría bioquímica
Ac. ursodesoxicólico	Adición a otras terapias	Mejoría bioquímica

Casal al. World Journal Hepatology, 2014

Infliximab en la hepatitis autoinmune



Weiler-Normann et al. J Hepatol, 2013

Trasplante hepático en HAI.

- Indicaciones:
  - Fallo hepático agudo
  - Cirrosis descompensada y MELD>15
  - Desarrollo hepatocarcinoma (crit. Milán)
- Resultados: ELTR.

Periodo	Pacientes	%	Sup. 1 a. Paciente	Sup. 5 a. Paciente	Sup.10 a. Paciente
1988-2001	991	3	81	72	65
2000-2009	1069	2	88	80	

Hepatitis autoinmune ¿qué hay de nuevo?

- Patogenia
- Clasificación por Autoac
- Diagnóstico
- Nuevas formas clínicas:
  - Aguda
  - Inducidas
  - Formas “overlap”
- Tratamientos: nueva pautas, trasplante
- Formas post trasplante

HAI después trasplante hepático

- ***Recidiva enfermedad***: 23%;
  - Mediana tiempo post Tx: 26 meses
  - Inhibición cel T reg (?) por inmunosupresión.

HAI después trasplante hepático

- ***Recidiva enfermedad***: 23%;
  - Mediana tiempo post Tx: 26 meses
  - Inhibición cel T reg (?) por inmunosupresión.

- ***Hepatitis autoinmune de novo:***
  - 1 año después trasplante
  - Responde bien : aumento immunusupresión
  - Respuesta inmune frento a aloantígenos en el hepatocito (*forma especial de rechazo*)
    - Ej: glutation transferasa (GST1) : en receptores sin el gen que codifica para GST1
    - No sería el único aloantígeno
  - También descrita en trasplantados por VHC después de trat. Peg+riba