

HEPATITIS AUTOINMUNE

Eduardo Muñoz. S. Digestivo. Hospital Morales Meseguer. Junio/2018

Clinical Practice Guidelines. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2015;63:971–1004.

Definición. La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica que afecta principalmente a mujeres, caracterizada por hipergammaglobulinemia (incluso en ausencia de cirrosis), aumento de IgG, autoanticuerpos circulantes, asociación con HLA DR3 o DR4, hepatitis de interfase en la biopsia y una respuesta favorable a la inmunosupresión.

Es una enfermedad infrecuente. La prevalencia está entre 15-25 casos/100.000 habitantes en Europa.

Características clínicas. Un cuadro clásico es el de una mujer joven con ALT elevada, artralgias, disfunción tiroidea, hipergammaglobulinemia, IgG elevada, ANA positivo y una biopsia con hepatitis de interfase con muchas células plasmáticas. Pero no siempre es así, la HAI es un síndrome clínico caracterizado por una gran heterogeneidad en clínica, laboratorio e histología.

Edad: A cualquier edad. Suele haber una distribución bimodal: un pico alrededor de la pubertad y otro entre los 30 y 50 años.

Sexo: Predominio de mujer 3:1.

Presentación de la hepatopatía. Puede ser un proceso agudo, incluso severo, o bien crónico. La ALT desde muy poco elevada a > 50 LSN, la bilirrubina puede aumentar, las enzimas de colestasis están normales o discretamente altas. Hay hipergammaglobulinemia con aumento IgG.

En 2/3 de los pacientes no hay síntomas, o bien tienen uno o más de los siguientes síntomas inespecíficos: astenia, hiporexia, pérdida de peso, náuseas, amenorrea, prurito, malestar en CSD o artralgias, a veces durante años. La tercera parte de los pacientes han desarrollado cirrosis en el momento del diagnóstico. A veces son las complicaciones de la HTP las primeras manifestaciones clínicas (HDA por varices, ascitis). Un 25% de los pacientes se presenta de forma aguda, similar a una hepatitis aguda viral, que puede ser grave o fulminante. Como presentación aguda se distinguen 2 entidades clínicas diferentes: exacerbación de una HAI crónica no diagnosticada o erróneamente diagnosticada (p.ej. HGNA, alcohol), lo que implica que ha tenido un curso subclínico durante mucho tiempo, o una verdadera HAI aguda. En algunos pacientes con HAI aguda la IgG puede ser normal y los autoanticuerpos negativos (ANA y AML), pudiendo positivizarse en la evolución. En pacientes con HAI aguda la biopsia muestra necrosis centrolobular y no hay cambios propios de hepatopatía crónica. Es importante el correcto diagnóstico de HAI para no retrasar el tratamiento, sobre todo en formas graves.

El espectro es tan amplio que la HAI debe plantearse en todo paciente con hepatopatía aguda o crónica, sobre todo si hay hipergammaglobulinemia y si el paciente tiene otras enfermedades autoinmunes.

Enfermedades autoinmunes asociadas (también en familiares de primer grado): enfermedad tiroidea, vitíligo, artritis reumatoide, DM-1, enfermedad inflamatoria

intestinal, psoriasis, sdm de Sjögren, LES, polimiositis, enfermedad celíaca, PTI, urticaria pigmentosa, sdm de Sweet, anemia hemolítica. Se ha descrito HAI en 10-18% de APS-1 (sdm poliendocrino autoinmune tipo 1).

Autoanticuerpos. Constituyen el sello de la HAI y son muy importantes en el proceso diagnóstico. La mejor técnica es IFI (salvo ELISA para antiSLA/LP).

Se solicitan ANA, AML, antiLKM1, antiSLA/LP y AMA. Niveles significativos $\geq 1/40$, en niños $\geq 1/20$ ($\geq 1/10$ en antiLKM1).

Se encuentra ANA y AML en 75% de ptes, ANA aislado en 43%. ANA es usualmente homogéneo, menos frecuente moteado, pero el patrón no tiene relevancia clínica.

AML reacciona con varios elementos del citoesqueleto (incluyendo antiactina F).

AntiLKM1 está dirigido contra CYP2D6.

AntiSLA/LP es el único autoanticuerpo específico (dirigido contra SepSecS). Suele detectarse asociado a otros autoanticuerpos, a menudo junto con antiRo52, pero a veces es el único detectado, lo que permite sospechar HAI.

AMA puede ser positivo hasta en 12% de HAI.

Si sospecha de HAI y test negativos: Se investiga ANCA, concretamente pANCA atípico (se dirigen contra la membrana nuclear), que clasificaría HAI como tipo 1 (útil si ANA y AML son negativos), antiLC1, antiLKM3, antiactina F, antiRo52, anti p210, anti p100.

AntiLKM1 y antiLC1 se han descrito también en hepatitis VHC (hay homología en la secuencia de CYP2D6 y proteínas del VHC).

AntiLKM3 también está presente en hepatitis delta.

Los autoanticuerpos pueden variar de especificidad y título durante la enfermedad y pacientes seronegativos pueden expresar en su evolución los marcadores convencionales. No se relacionan con la actividad de la enfermedad y por ello no deben monitorizarse, sólo deben repetirse si hay un cambio en el fenotipo del paciente. Sólo en pacientes pediátricos el antiLC1 se ha relacionado con la actividad, descendiendo niveles a menos de la mitad o desapareciendo en la remisión.

Subclasificación según el patrón de autoac

- Tipo 1. En el 90%. Tiene ANA y/o AML positivos. Puede estar presente antiSLA/LP. Se asocia a HLA DR3, DR4 y DR13. Edad de comienzo y severidad variables, buena respuesta a tratamiento, variable tasa de recidiva y necesidad de terapia de mantenimiento
- Tipo 2. En el 10%. Tiene antiLKM1, antiLC1 y raramente anti-LKM3. A menudo se asocian antiLKM1 y antiLC1. Se asocia a HLA DR3 and DR7. Comienzo en infancia o adulto joven, clínica e histología severas, frecuente fallo al tratamiento, recidivas frecuentes al retirar la medicación, necesidad de tratamiento de mantenimiento prolongado
- Tipo 3. Anti-SLA/LP positivo. A menudo también anti-Ro52 positivo. Es similar a la tipo 1, aunque quizás más severa

La validez de esta subclasificación no está demostrada.

Histología. No hay características patognomónicas. Es típica la hepatitis de interfase con infiltrado linfoplasmocitario rico en cels plasmáticas, formación de rosetas, emperipolesis (penetración de una célula en otra mayor), degeneración hidrópica y/o necrosis picnótica. Puede encontrarse infiltrado en conductos biliares en algún caso. En procesos agudos puede existir afectación panlobulillar y necrosis en puentes. Según la guía EASL la biopsia es un requisito para diagnóstico de HAI y debe realizarse salvo

contraindicaciones. Otras guías la indican sólo en casos con hallazgos atípicos, o para valorar la necesidad de terapia en pacientes con ALT casi normal.

Alternativa a la biopsia para evaluar la fibrosis podría ser el Fibroscan, pero su resultado se interfiere por la actividad necroinflamatoria. Hay pocos estudios. Se recomienda tras 6 meses de inicio del tratamiento inmunosupresor y su utilidad puede consistir en separar fibrosis severa de no severa (excelente seguridad diagnóstica de F4 con corte de 16 kPa).

Variantes de HAI. Se trata de pacientes con características de HAI que presentan simultánea o consecutivamente datos clínicos, bioquímicos, serológicos y/o histológicos que sugieren CBP o CEP. También al revés, pacientes diagnosticados de CBP o CEP que desarrollan características de HAI. Se prefiere este término al de sdm de solapamiento o colangitis autoinmune.

No hay criterios aceptados internacionalmente que definan estas variantes y por tanto los estudios son heterogéneos y no hay recomendaciones.

En estos pacientes no es útil el uso de sistemas de puntuación de HAI. La histología es muy importante en su evaluación.

Variante con características de HAI y CBP. Supone el 8-10% de pacientes de HAI o CBP.

El diagnóstico se puede hacer con los criterios de Paris: debe cumplir al menos 2 criterios de cada enfermedad

Respecto a CBP:

- FA > 2 LSN o GGT > 5 LSN
- AMA (+)
- lesión ductal florida

Respecto a HAI:

- ALT > 5 LSN
- IgG > 2 LSN o AML (+)
- necrosis periportal o periseptal moderada-severa

Suelen estar presentes simultáneamente características de ambas, otras veces primero se manifiesta como CBP. En ocasiones hay un proceso que domina, usualmente CBP.

El escenario clínico más frecuente es un paciente diagnosticado de CBP que no responde a AUDC.

Variante con características de HAI y CEP. Suelen ser jóvenes. Incidencia no bien conocida, 7-14%.

Los criterios diagnósticos están peor definidos que en la anterior. El diagnóstico de CEP de grandes conductos se establece si hay características típicas en la colangiografía. Hay que tener en cuenta que en una cirrosis con nodularidad y fibrosis marcadas el árbol biliar puede semejar una CEP.

La existencia de una variante HAI-CEP de pequeño conducto es incierta pues una HAI puede tener lesiones ductales histológicas similares.

A nivel práctico se debe considerar esta variante en pacientes jóvenes con criterios diagnósticos de HAI con colestasis (FA > 2 LSN), con una enfermedad inflamatoria intestinal o que no mejoran con la inmunosupresión.

Presentaciones clínicas específicas

DILI y HAI. Un fármaco puede inducir una lesión hepática con un marcado componente inmunoalérgico que semeja una HAI, o bien puede inducir o desencadenar una verdadera HAI. Otra situación que puede confundir es la de una HAI que debido a una exposición reciente a un fármaco se considere un DILI.

Los patrones clínicos e histológicos son similares. Elementos para diferenciar una HAI inducida por fármacos de una verdadera HAI:

- Reciente exposición a un fármaco que pueda causar este cuadro
- En la tercera parte de los casos asocia fiebre, rash y eosinofilia
- Hay características histológicas orientadoras, como menor severidad, neutrófilos portales, ausencia de cirrosis

Las 2 situaciones responden a corticoides, pero el seguimiento permite diferenciarlas: en DILI puede suspenderse el tratamiento, mientras una verdadera HAI casi siempre recidiva y requiere inmunosupresión prolongada.

HAI y embarazo. Rara vez se diagnostica una HAI en el embarazo. En una paciente con HAI conocida, el embarazo suele mejorarla, incluso tener una remisión espontánea. Se ha descrito reactivación tras el parto.

HAI y hepatitis viral. La infección viral puede inducir una HAI. Se ha descrito en VHA, VHC, VEB, herpes 6 y sarampión.

Diagnóstico. Se basa en las características típicas y en la exclusión de otras causas de hepatitis crónica y cirrosis. No siempre es fácil, por ello se han diseñado sistemas de puntuación que cuantifican la probabilidad de que se trate de una HAI. Disponemos de un sistema de puntuación revisado y de otro simplificado, más reciente. El primero no se diseñó para la práctica clínica sino para estudios de investigación. Además, la respuesta al tratamiento no está lógicamente disponible cuando estamos en el proceso diagnóstico. Por estos motivos se definieron los criterios simplificados.

Pero no se trata de un patrón oro diagnóstico y debe usarse como una ayuda u orientación en la práctica diaria. Entre sus limitaciones: no útil en formas de presentación agudas, menos fiable en casos atípicos.

Table 6. Simplified diagnostic criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group [28].

Feature/parameter	Discriminator	Score
ANA or SMA+	≥1:40	+1*
ANA or SMA+	≥1:80	+2*
or LKM+	≥1:40	+2*
or SLA/LP+	Any titer	+2*
IgG or γ-globulins level	>upper limit of normal	+1
	>1.1x upper limit	+2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH	+1
	Typical of AIH	+2
	Atypical	0
Absence of viral hepatitis	No	0
	Yes	+2

Definite autoimmune hepatitis: ≥7; Probable autoimmune hepatitis: ≥6.
 *Addition of points achieved for all autoantibodies (maximum, two points).
 Typical liver histology for autoimmune hepatitis = each of the following features had to be present namely, interface hepatitis, lymphocytic/lymphoplasmacytic infiltrates in portal tracts and extending into the lobule, emperipolesis (active penetration by one cell into and through a larger cell), and hepatic rosette formation. Compatible liver histology for autoimmune hepatitis = chronic hepatitis with lymphocytic infiltration without all the features considered typical. Atypical = showing signs of another diagnosis, like steatohepatitis.

Complicaciones. En presentación aguda hay riesgo de fallo hepático y complicaciones infecciosas. En enfermedad crónica las complicaciones propias de la HTP. Puede aparecer un CHC, aunque la incidencia es menor que en otras causas de cirrosis.

TRATAMIENTO

El objetivo es conseguir la remisión completa y prevenir la progresión de la enfermedad. El tratamiento está indicado en todos los pacientes con enfermedad activa, pero su beneficio no se ha demostrado en pacientes mayores asintomáticos con actividad histológica leve, cuya supervivencia es igual con o sin tratamiento, debiendo además considerar los efectos secundarios de la inmunodepresión.

Algunas guías deciden tratamiento según el nivel de elevación de ALT, AST y gammaglobulinas, la severidad de los síntomas, la histología y los efectos secundarios potenciales. La guía EASL en cambio recomienda que todos los pacientes con enfermedad activa reciban tratamiento.

Tratamiento de inducción de remisión

Pauta EASL. Prednisona y azatioprina. Comienzo con prednisona 0.5-1 mg/kg/día durante 2 semanas. Después se añade azatioprina 50 mg/día (siempre que la bilirrubina sea menor de 6 mg/dl) y comienza la reducción de prednisona: 10 mg/semana hasta 30 mg/día. Después de 2 semanas la dosis de azatioprina se aumenta a 100 mg/día (1-2 mg/kg). La introducción más tardía de azatioprina evita la confusión entre ausencia de respuesta y hepatotoxicidad.

Se continúa la reducción de prednisona, siempre que acompañe la respuesta bioquímica, 5 mg/semana hasta 15 mg/día, después descenso cada 3 meses de 2.5 mg hasta su retirada

si es posible (puede intentarse un descenso más rápido). En los meses siguientes puede ensayarse la reducción de la dosis de azatioprina a 50 mg/día.

Semana	Prednisona (1 mg/kg/día)	Azatioprina (mg/día)
1ª	60	
2ª	50	
3ª	40	50
4ª	30	50
5ª	25	100
6ª	20	100
7ª y 8ª	15	100
9ª y 10ª	12.5	100
1-3 meses	10	100
1-3 meses	7.5	100
1-3 meses	5	100
1-3 meses	2.5	100
	suspender	100

La monoterapia con prednisona tiene igual eficacia pero la asociación de azatioprina tiene ventajas por el ahorro de corticoides, preferible en mujeres postmenopáusicas, osteoporosis, alteraciones psiquiátricas, diabetes lábil, HTA mal controlada, obesidad o preocupación por los cambios faciales. No debe usarse la azatioprina como monoterapia en inducción.

Asociar al tratamiento Ca y vitamina D. Valorar necesidad de vacunación VHA y VHB.

Pauta alternativa: budesonida 9 mg/día más azatioprina durante 6 meses cuando se prevén efectos adversos de la prednisona. No se conoce la mejor estrategia posterior, 3 mg/12 h y después 3 mg/día o, por su corta vida media, debería mantenerse 3 dosis (de 2 o 1 mg, formulaciones no comercializadas). No debe usarse en cirrosis o shunt portosistémico.

Intolerancia a azatioprina. Puede cambiarse por 6MP. Otra opción es el micofenolato mofetil.

No respuesta a tratamiento estándar: Considerar no cumplimiento y un diagnóstico alternativo. Tratamiento con altas dosis de corticoides IV.

Duración del tratamiento. Mantenimiento. Al menos 3 años de tratamiento y al menos 2 años después de conseguir normalidad de ALT e IgG. Su persistencia elevada se asocia a actividad histológica, progresión a cirrosis y recidiva si se retira la medicación. No precisa nueva biopsia para comprobar la remisión, pero si la presentación inicial fue grave sí es recomendable antes de retirar tratamiento por si hay actividad persistente, que predice la recidiva. La suspensión del tratamiento debe hacerse de forma escalonada, primero la prednisona, después la azatioprina, aunque si toma 100 mg de ésta debe primero estar 3 meses con 50 mg. Tras la retirada controles cada 3 meses el primer año, después cada 6 meses.

Recidiva. Aparece en el 50–90%, típicamente en el primer año. Se define como aumento de ALT x 3 LSN, pero puede ser menor. Mayor frecuencia de recidiva en: respuesta inicial lenta, duración corta del tratamiento, persistencia de ALT e IgG elevadas, actividad histológica residual. Tratamiento igual al inicial. Después de una recidiva se recomienda

tratamiento de mantenimiento, con dosis de azatioprina de 2 mg/kg si es posible en monoterapia. La alternativa para evitar el riesgo de oncogenicidad es la monoterapia con prednisona a la dosis más baja posible, aunque conlleva otros efectos adversos.

No respuesta al tratamiento. Ocurre en el 10-15%, puede ser por falta de cumplimiento o verdadera HAI refractaria. También considerar que pueda tratarse de una variante con características de CBP o CEP.

Presentación aguda grave. Uso de dosis altas de corticoides, mejor IV. Si no hay mejoría en una semana considerar trasplante.

Presentación aguda no grave. Hay ausencia de mejoría, o mínima, de las pruebas de laboratorio después de varias semanas con prednisona 60 mg/día y azatioprina 2 mg/kg/día. Considerar los corticoides IV. Deben plantearse otros inmunosupresores.

Respuesta incompleta. Hay mejoría bioquímica e histológica pero sin alcanzar remisión. Si está bajo tratamiento con budesonida debe cambiarse a prednisona. En otros casos es buena opción pautar de forma crónica 5-10 mg de prednisona más 2 mg/kg de azatioprina. Otra opción es cambiar a otro inmunosupresor. El objetivo es mantener ALT < 3 LSN (menor probabilidad de actividad histológica severa). En casos de respuesta incompleta se recomienda nueva biopsia a los 18-24 meses.

Otros inmunosupresores

- Micofenolato mofetil 1 g/12 h. Puede ser alternativa en intolerancia a azatioprina, pero no parece útil en falta de respuesta a la misma
- Ciclosporina y tacrolimus. Parecen eficaces en HAI refractaria e intolerancia a azatioprina. Con sirolimus hay muy pocos casos.
- Otros con muy poca experiencia: ciclofosfamida, rituximab, infliximab

Embarazo. Puede mantenerse el tratamiento con prednisona y azatioprina. La azatioprina es segura. No hay contraindicación de lactancia materna. El micofenolato mofetil está contraindicado en embarazo.

Variantes HAI-CBP o CEP. En HAI-CBP con actividad marcada mejor tratamiento inmunosupresor más AUDC, aunque si la actividad es leve puede iniciarse AUDC y si no hay mejoría se añaden los inmunosupresores. En HAI-CEP no hay experiencia, pero se recomienda combinar de entrada AUDC e inmunosupresión.