

Enfermedades hepáticas autoinmunes

Juan Antonio Sordá

División Gastroenterología y Hepatología

Departamento de Medicina

Universidad de Buenos Aires



Enfermedades hepáticas autoinmunes

- Dos perfiles fenotípicos:
 - Colestásico (**Colangitis biliar primaria, Colangitis esclerosante primaria**).
 - Hepatítico (**Hepatitis autoinmune**).
- Asociación con anticuerpos:
 - **CBP**: AMA, M2, anti-GP210, anti-SP100
 - **CEP**: ANCA
 - **HAI**: FAN, AML
- Amplia gama de presentación clínica.
- Características histológicas diferentes.
- Asociación con otras enfermedades autoinmunes sistémicas.
- Causales de enfermedad hepática crónica.

Hepatitis Autoimmune

Hepatitis autoinmune

- Inflamación crónica mediada inmunológicamente del hígado de etiología desconocida.
- Pérdida de la tolerancia hacia el propio tejido hepático.
- Causal de cirrosis y falla hepática.

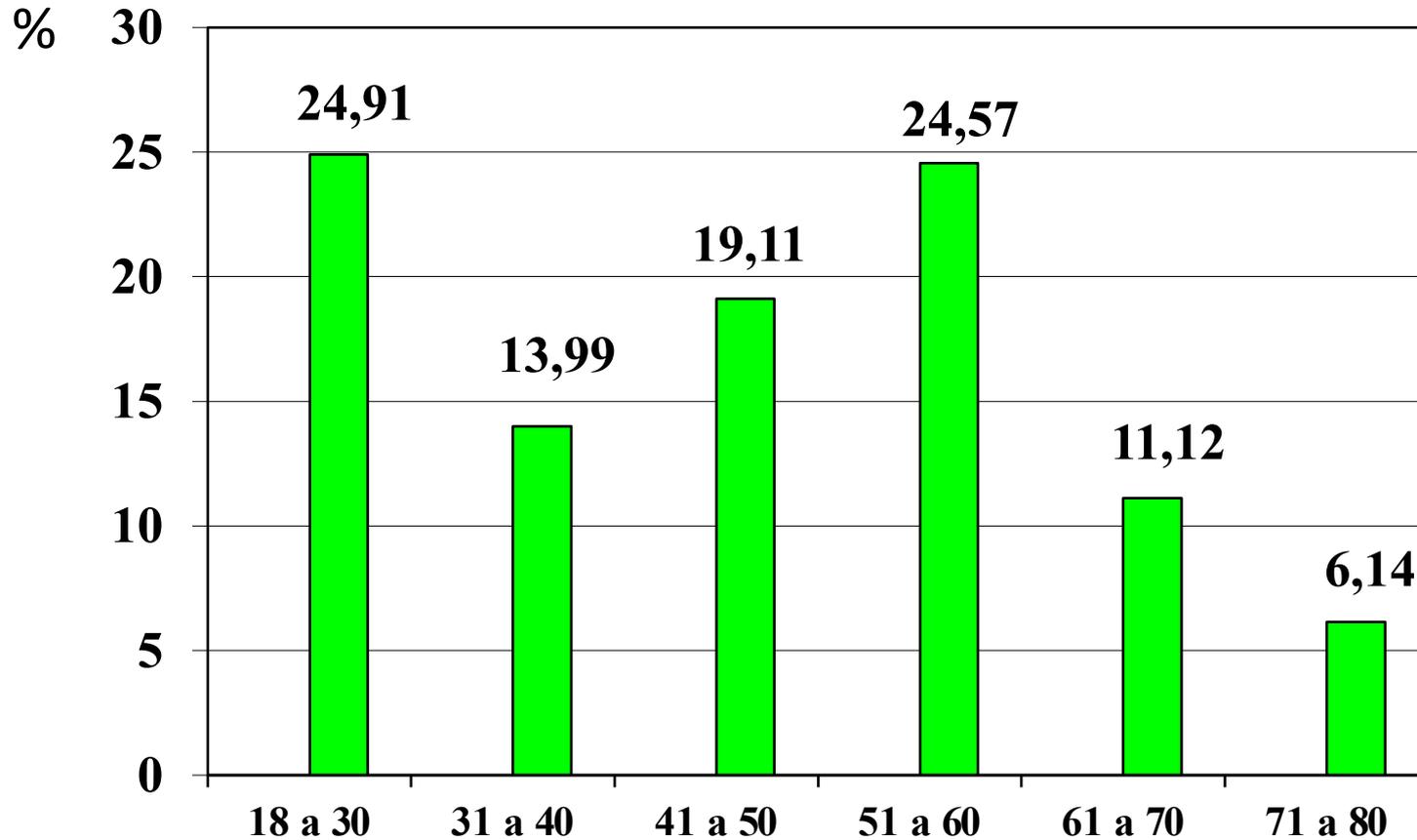
El tratamiento modifica el curso natural

Espectro clínico de la enfermedad

Muy amplia variabilidad clínica

- Enfermedad asintomática Frecuente
- Hepatitis leve (crónica) Frecuente
- Cirrosis con o sin descompensación Frecuente (~ 30%)
- Hepatitis aguda Frecuente
- Falla hepática fulminante Poco frecuente
- Colestásica Poco frecuente
- ? Co – morbilidad asociada
- ? HAI secundaria a drogas
- ? HAI «de novo» post tx

Distribución etaria



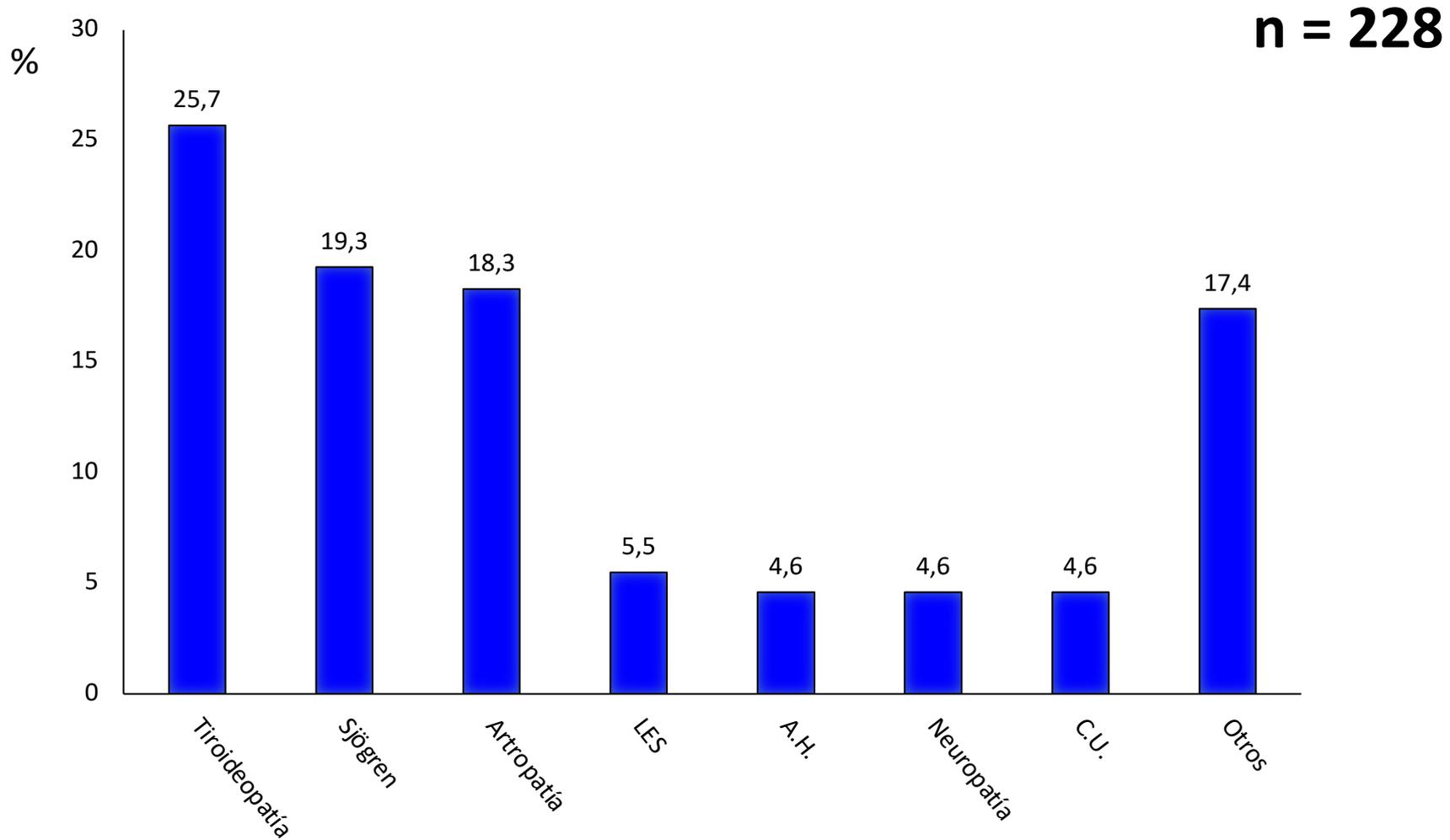
Hepatitis autoinmune: Clasificación, un debate !

- **Tipo 1** **ANA y/o AML**
 - 80 % de los casos
 - Pacientes jóvenes y adultos
 - Buena respuesta a la inmunosupresión
- **Tipo 2** **Anti LKM-1 (con / sin HCV+)**
 - Predominantemente en la niñez
 - Curso más severo, mayor recidiva
 - Menor respuesta a la inmunosupresión
- **Tipo 3** **Anti-SLA/LP**
 - Similar a la tipo 1
 - Atg selenocisteina-específico -tRNA

Prevalencia en Europa Occidental 0,1 -1,2 / 100.000, ≈ 20% de las hepatitis crónicas

Hepatitis autoinmune

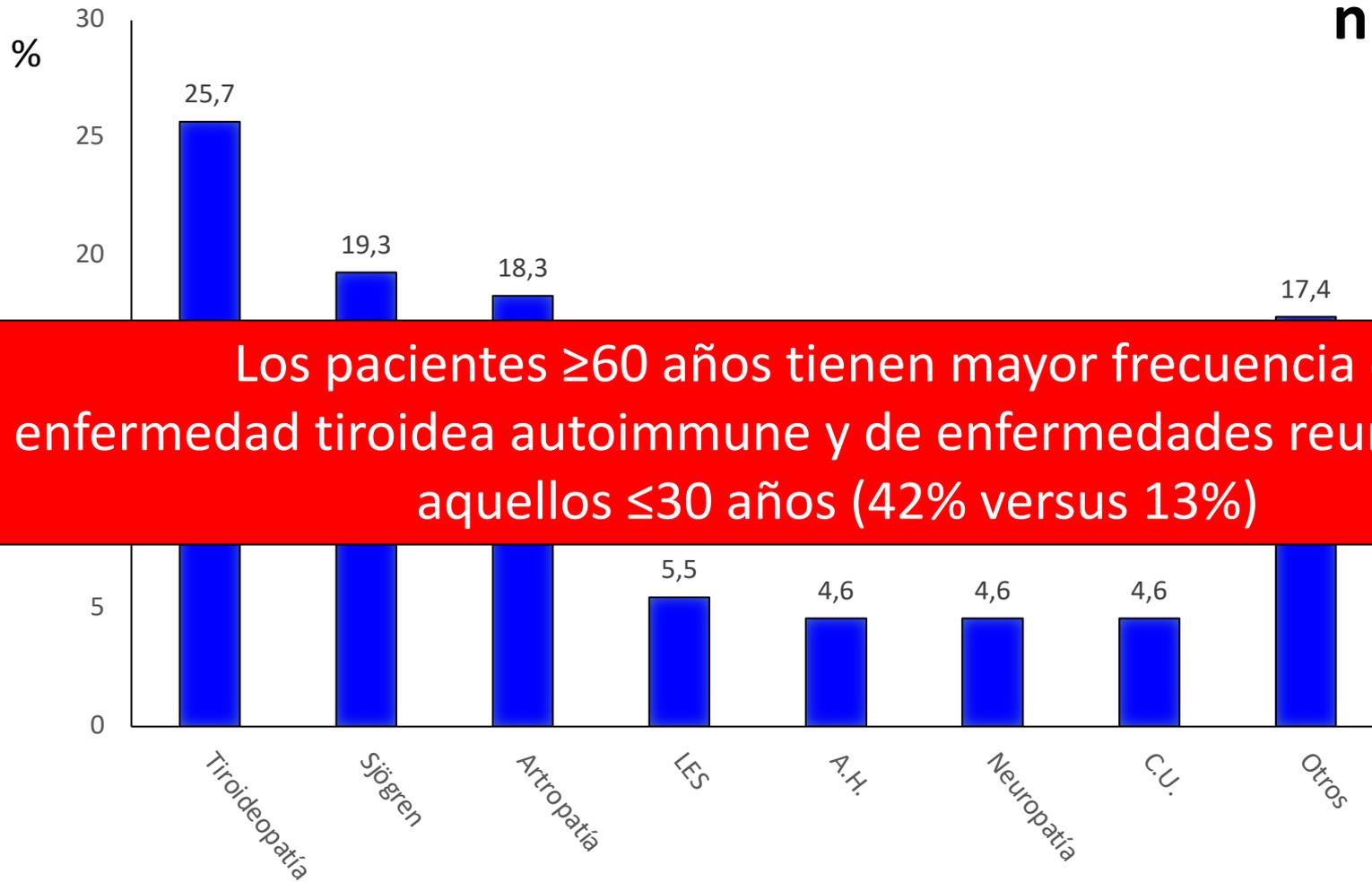
Enfermedades autoinmunes asociadas



Hepatitis autoinmune

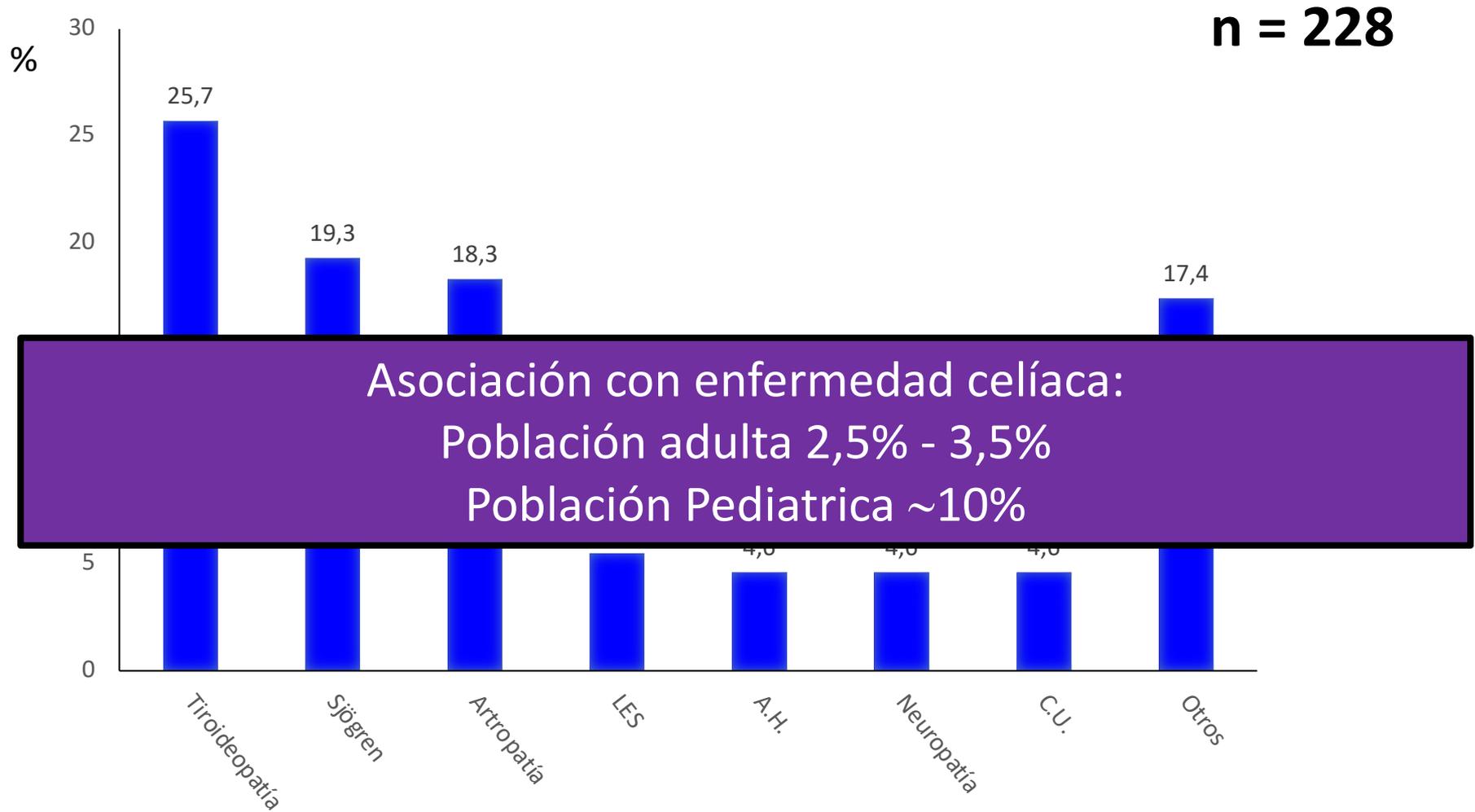
Enfermedades autoinmunes asociadas

n = 228



Los pacientes ≥ 60 años tienen mayor frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune y de enfermedades reumáticas que aquellos ≤ 30 años (42% versus 13%)

Hepatitis autoinmune compromiso sistémico



Criterios simplificados para el diagnóstico de hepatitis autoinmune

• Elevación de la IgG total

IgG > 16 g/l	+1
IgG > 18 g/l	+2

• Autoanticuerpos (ANA, AML, SLA/LP, LKM)

ANA, AML, SLA/LP, LKM	+1
> 1:80 o SLA/LP (+)	+2

• Ausencia de hepatitis viral +2

• Biopsia hepática

Compatible con HAI	+1
Típica de HAI	+2

≥ 6 = probable de HAI; ≥ 7 = definitivo de HAI

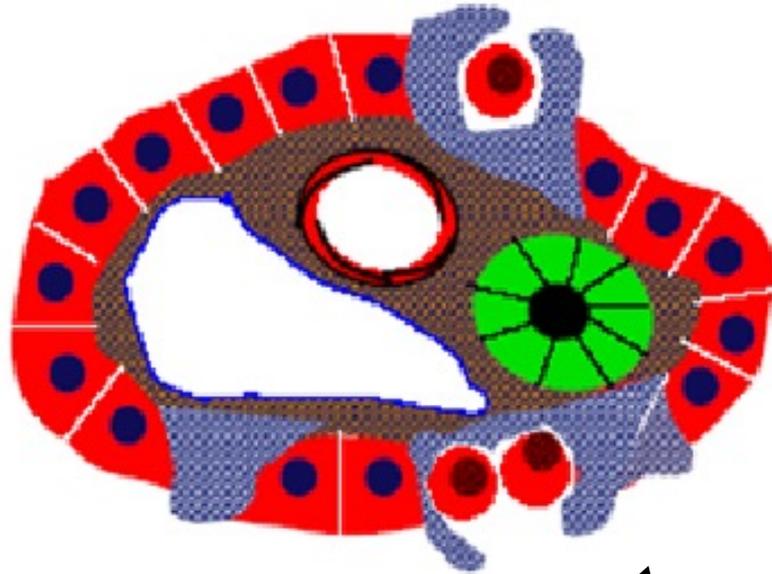
Criterios simplificados para el diagnóstico de hepatitis autoinmune

Consideraciones sobre la biopsia hepática	Puntaje
1. Típica de HAI Hepatitis de interfase (infiltrado linfocítico / linfoplasmocitario) Formación de rosetas Emperipolesis Las tres características deben estar presentes	2
2. Compatible con HAI Hepatitis de interfase (ausencia de los otros criterios)	1
3. Atípica	0

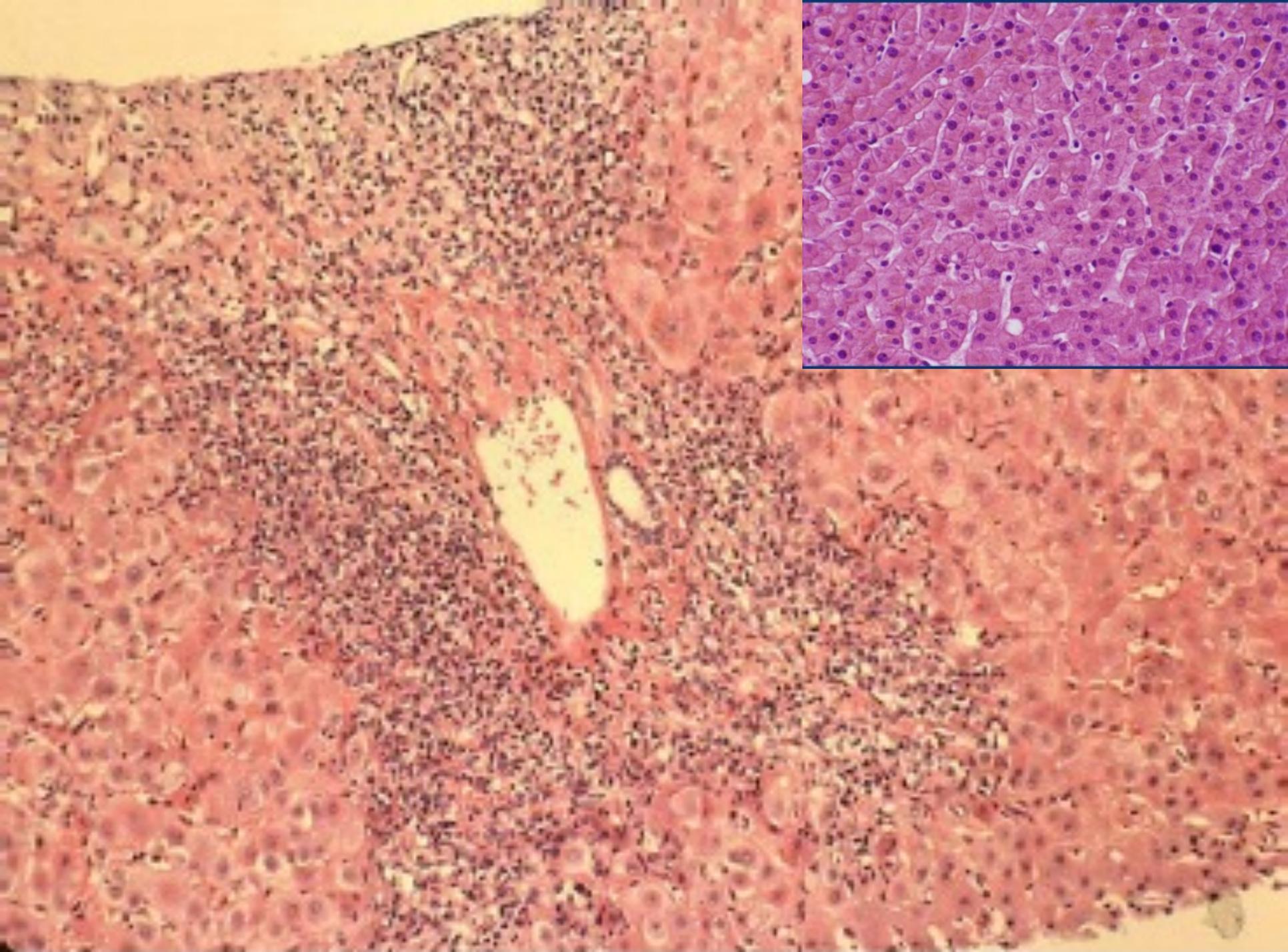
Histología en la hepatitis autoinmune

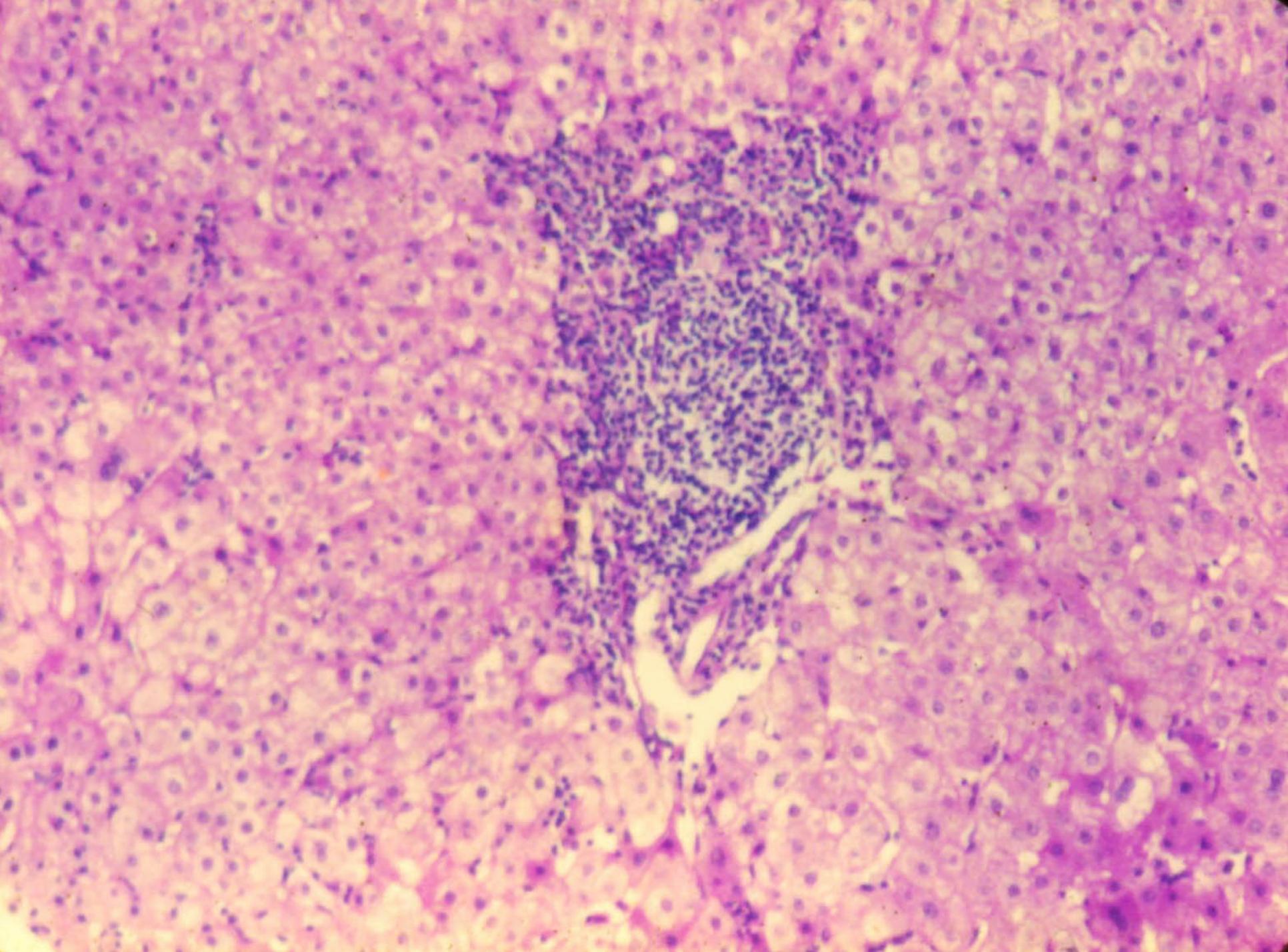
- Sola no es suficiente para establecer el diagnóstico !!
- **Pero es esencial para:**
 - Evaluar presencia de características de HAI
 - Excluir otras causas o condiciones asociadas
 - Determinar el estadio
 - Evaluar posteriormente la respuesta

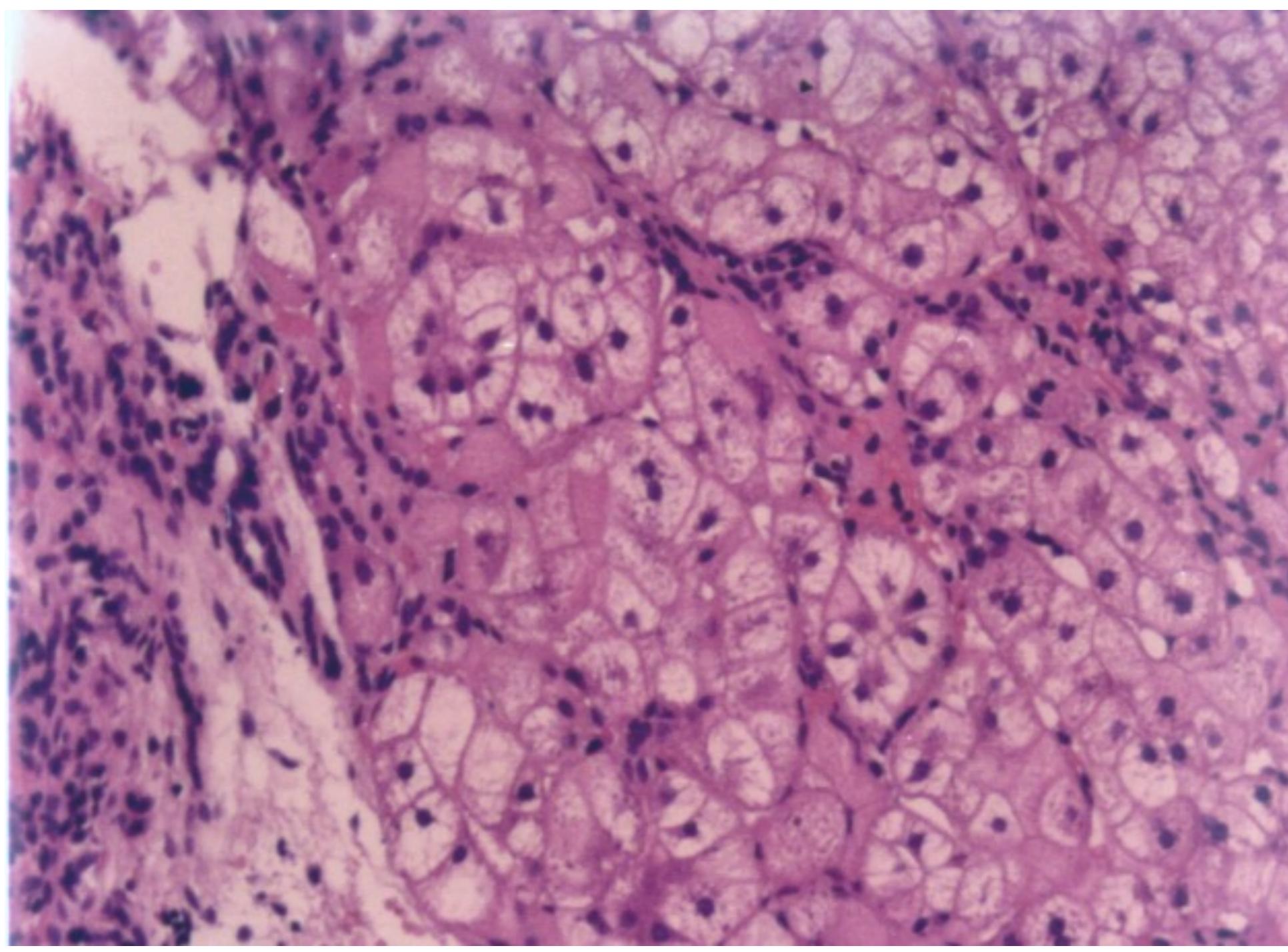
Hepatitis de interfase



“Piecemeal necrosis”
Hepatitis de interfase







Diagnóstico de hepatitis autoinmune



Indicación de la inmunosupresión



Inducir la remisión



Mantener la remisión



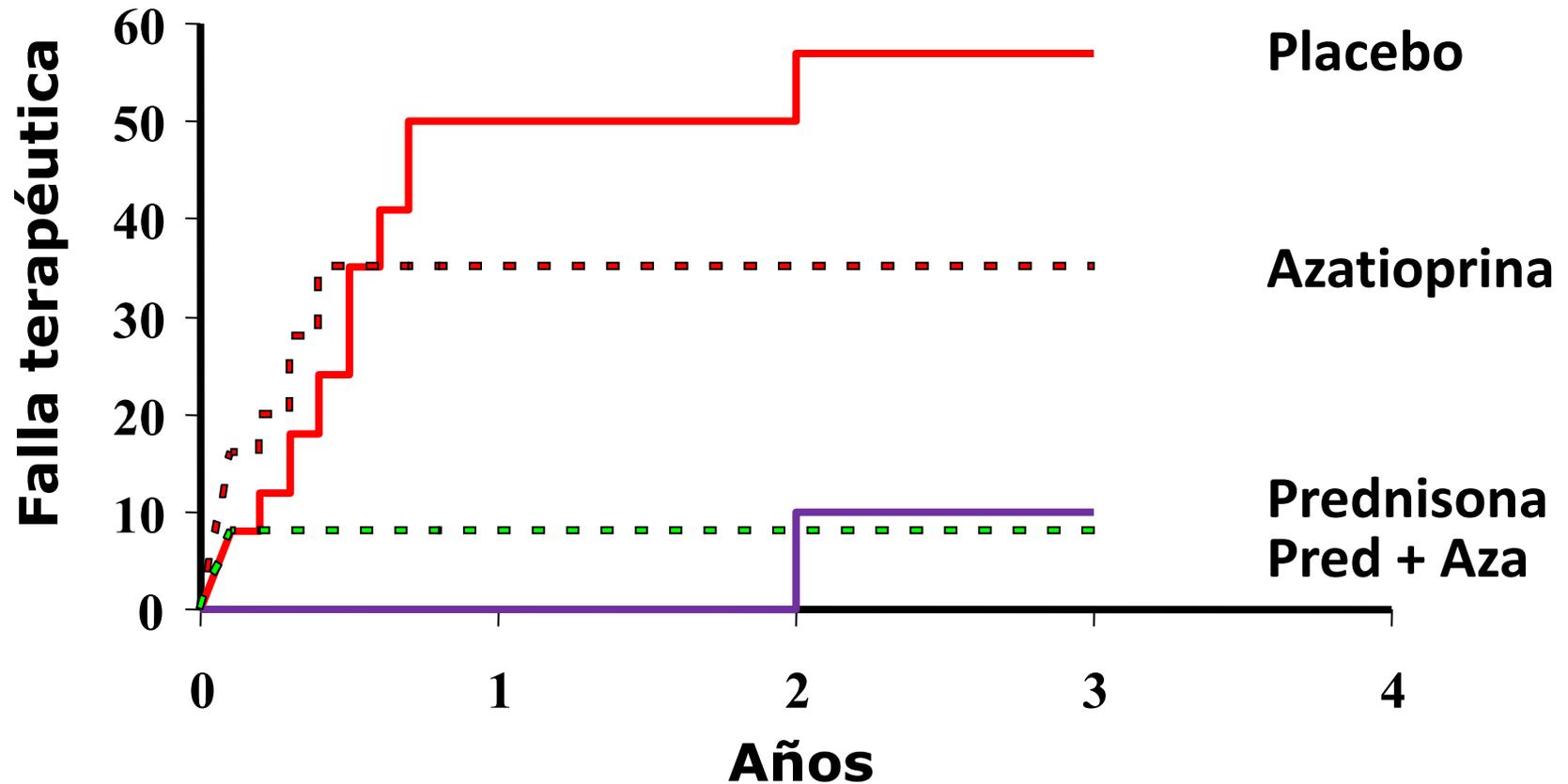
Suspensión de la inmunosupresión

Criterios de remisión

- **Clínica:**
 - Asintomático
- **Normalidad bioquímica:**
 - ALT/AST
 - γ globulina/IgG
 - bilirrubina
- **Histológica:**
 - Normal
 - Sin o mínima actividad inflamatoria (Ishak 1-3)
 - Cirrosis inactiva

Hepatitis autoinmune

Respuesta a la terapéutica



Tratamiento de la HAI

	Drogas	S 1	S 2	S 3-4	Seguimiento
Monoterapia	Prednisolona (0,5mg/kg)*	20 - 40	30	20	Reducción de 5 mg cada 2-3 meses
Terapia combinada	Prednisolona (0,5mg/kg)	30	20	15	10
	Budesonida	9	9	6	≤6
	Azatioprina	50 mg/día			
Segunda línea	Micofenolato	750 – 2000 mg			
	Tacrolimus	3-5mg/día			

* 10 mg equivale a 8 mg de meprednisona o metilprednisolona

Tratamiento de la HAI

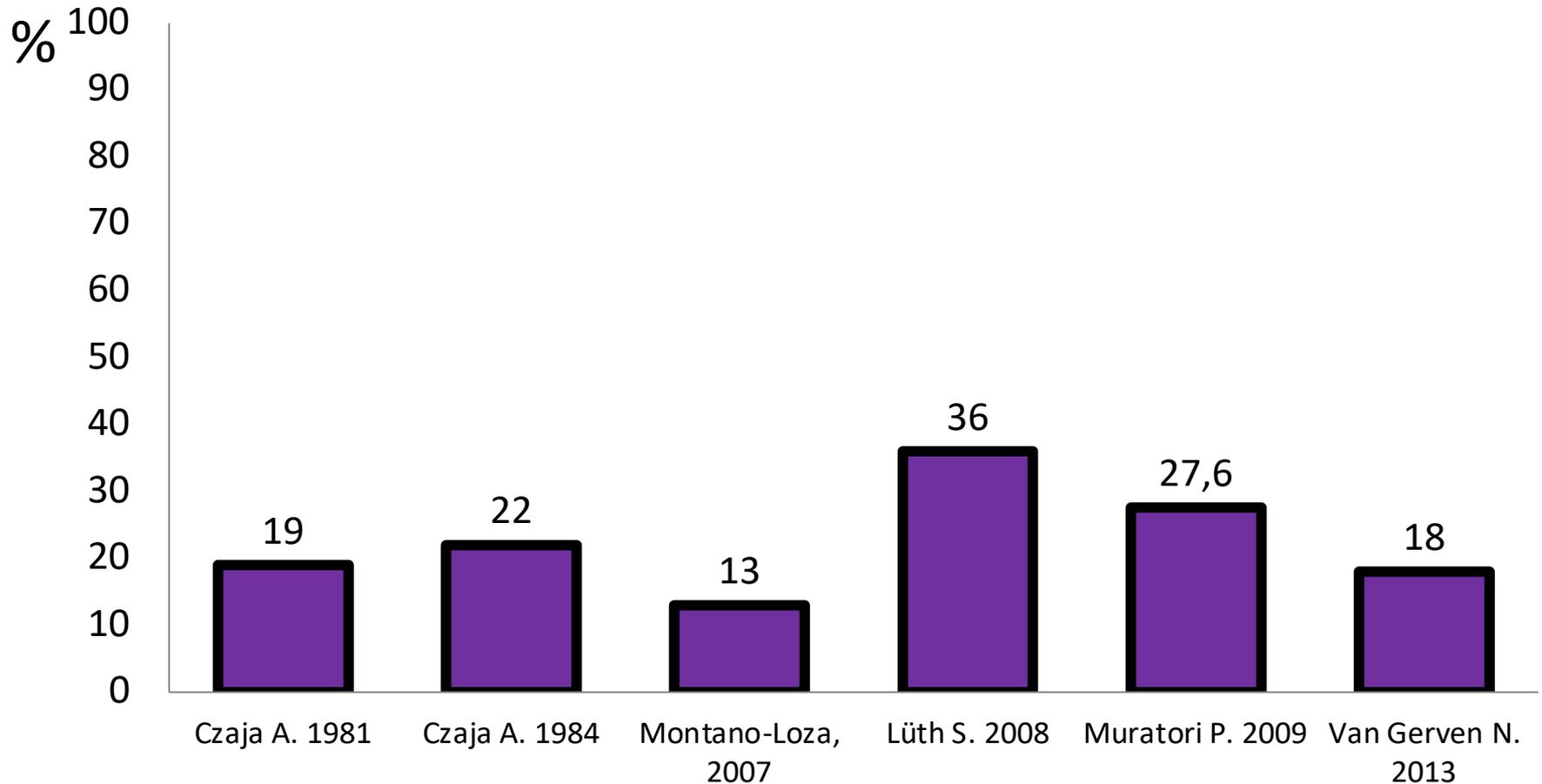
	Drogas	S 1	S 2	S 3-4	Seguimiento
Monoterapia	Prednisolona (0,5mg/kg)*	20 - 40	30	20	Reducción de 5 mg cada 2-3 meses
Terapia combinada	Prednisolona (0,5mg/kg)	30	20	15	10
	Budesonida	9	9	6	≤6
	Azatioprina	50 mg/día			
Segunda línea	Micofenolato	750 – 2000 mg			
	Tacrolimus	3-5mg/día			

Elección del tratamiento inicial	Monoterapia	Citopenia Embarazo Neoplasia Colestasis?
	Terapia combinada	Postmenopausia Osteoporosis Diabetes / hipertensión arterial Obesidad Acné Inestabilidad emocional

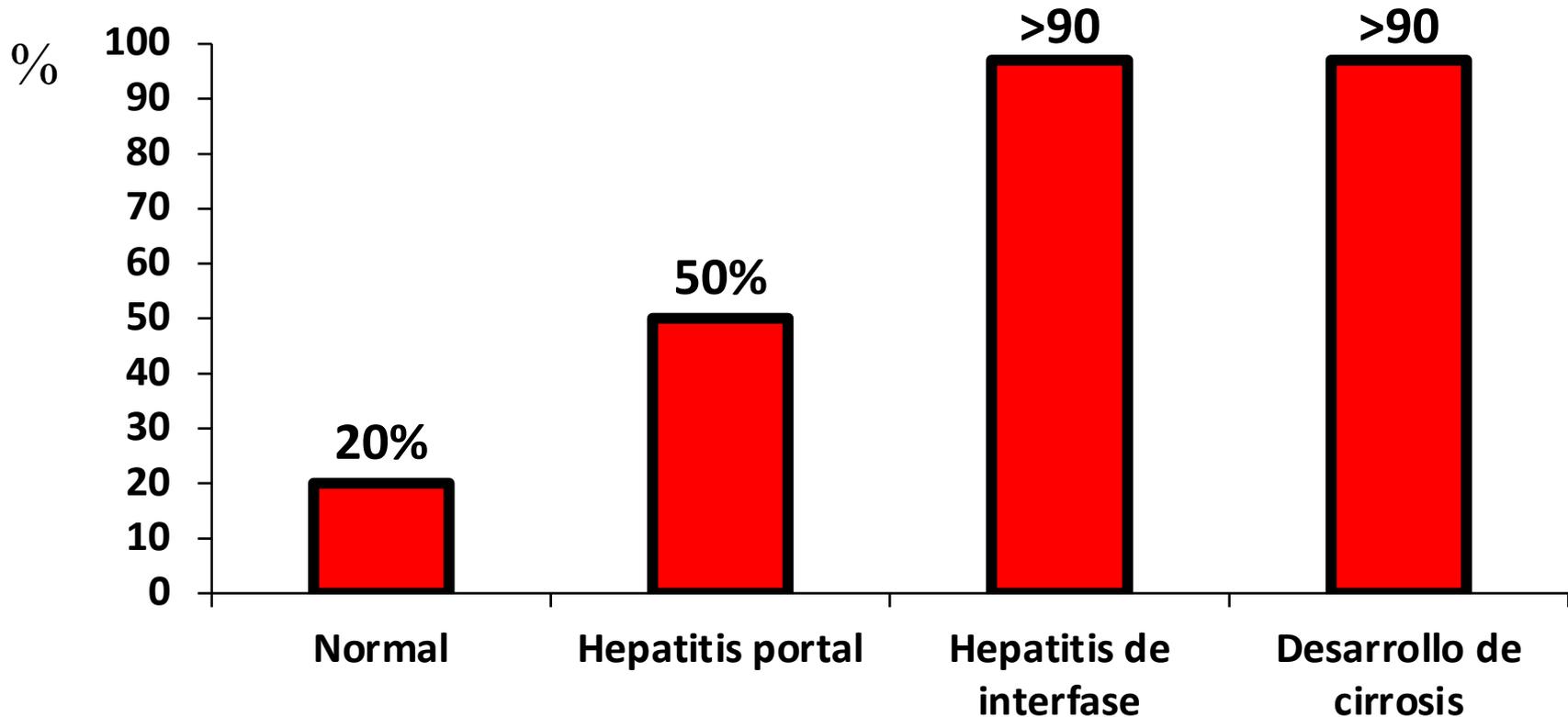
* 10 mg equivale a 8 mg de meprednisona o metilprednisolona



Bajo porcentaje de remisión histológica

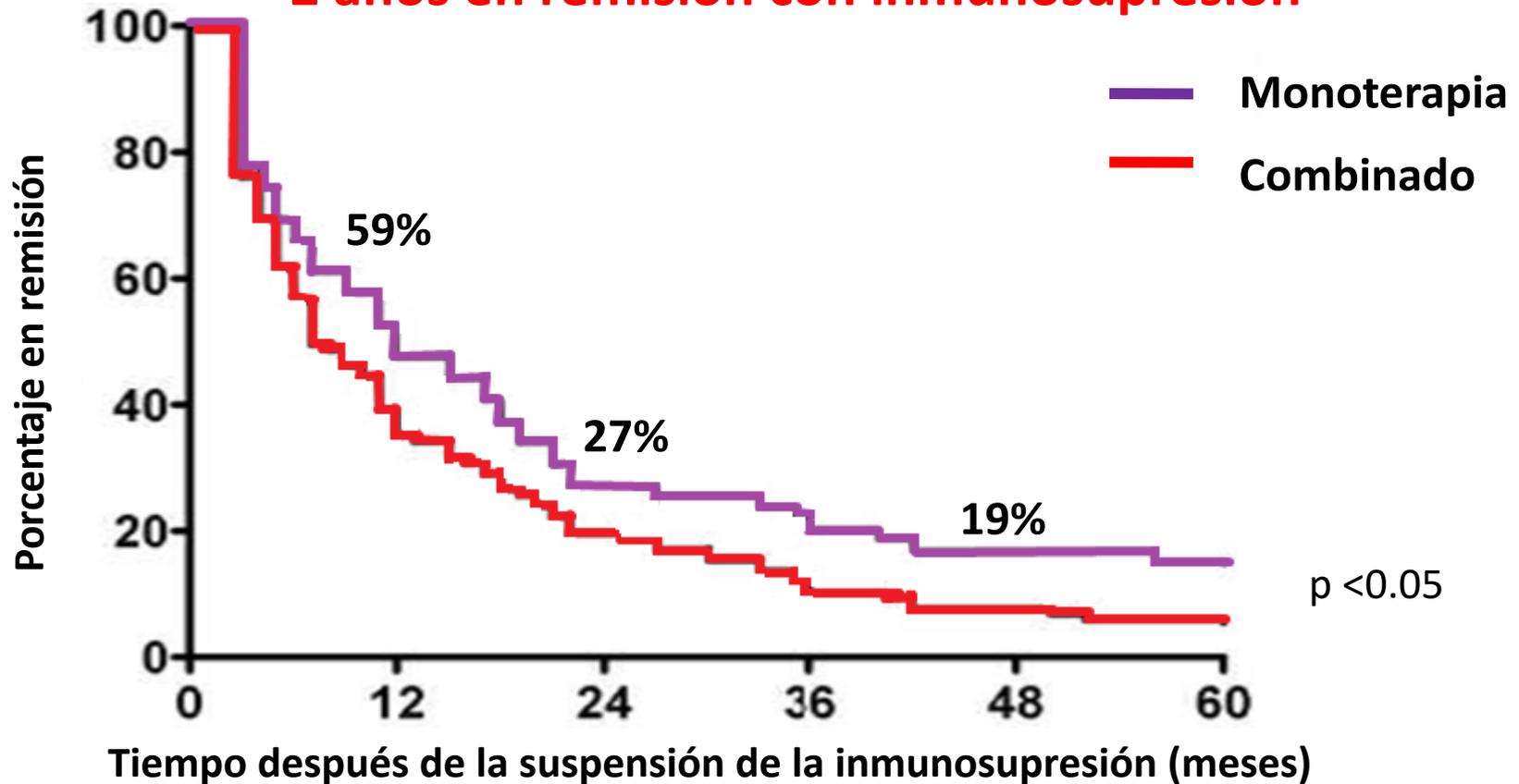


Recaída según las características histológicas al momento de suspender la inmunosupresión



Alto porcentaje de recaída posterior a la suspensión de la inmunosupresión

2 años en remisión con inmunosupresión



N° de
Pacientes

131

60

40

33

20

18

Colangitis biliar primaria
(*cirrosis biliar primaria*)

CBP

Manifestaciones sistémicas

Asociaciones

- Sjögren
- Colagenopatías
- Tiroideopatías
- Enfermedad celiaca
- Liquen plano
- Vitiligo
-

CBP como parte sindrómica

- Epitelitis sistémica
- Síndrome sicca
- Síndrome "PACK"
 - **PBC**
 - **ACA**
 - **CREST**
 - **Keratoconjuntivitis sicca**

Relacionadas con la propia enfermedad colestásica

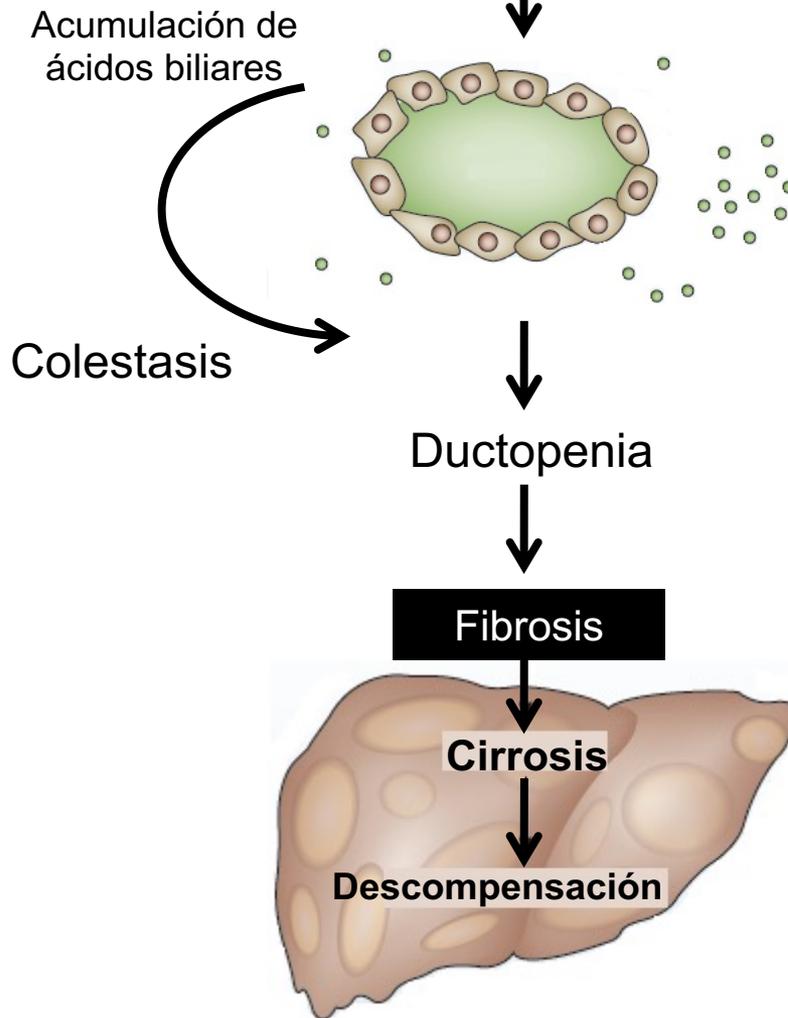
- **Prurito**
- **Astenia**
- Prurigo melanótico
- Xantomas, xantelasmas
- Osteopenia/osteoporosis
- Dislipidemia
- Sarcopenia
- Acidosis tubular renal
- Esteatorrea
- Deficiencia de vitaminas liposolubles
- Infección urinaria
- ↑ Autotaxina:
 - Prurito
 - Cáncer de mama?

Mecanismo autoinmune

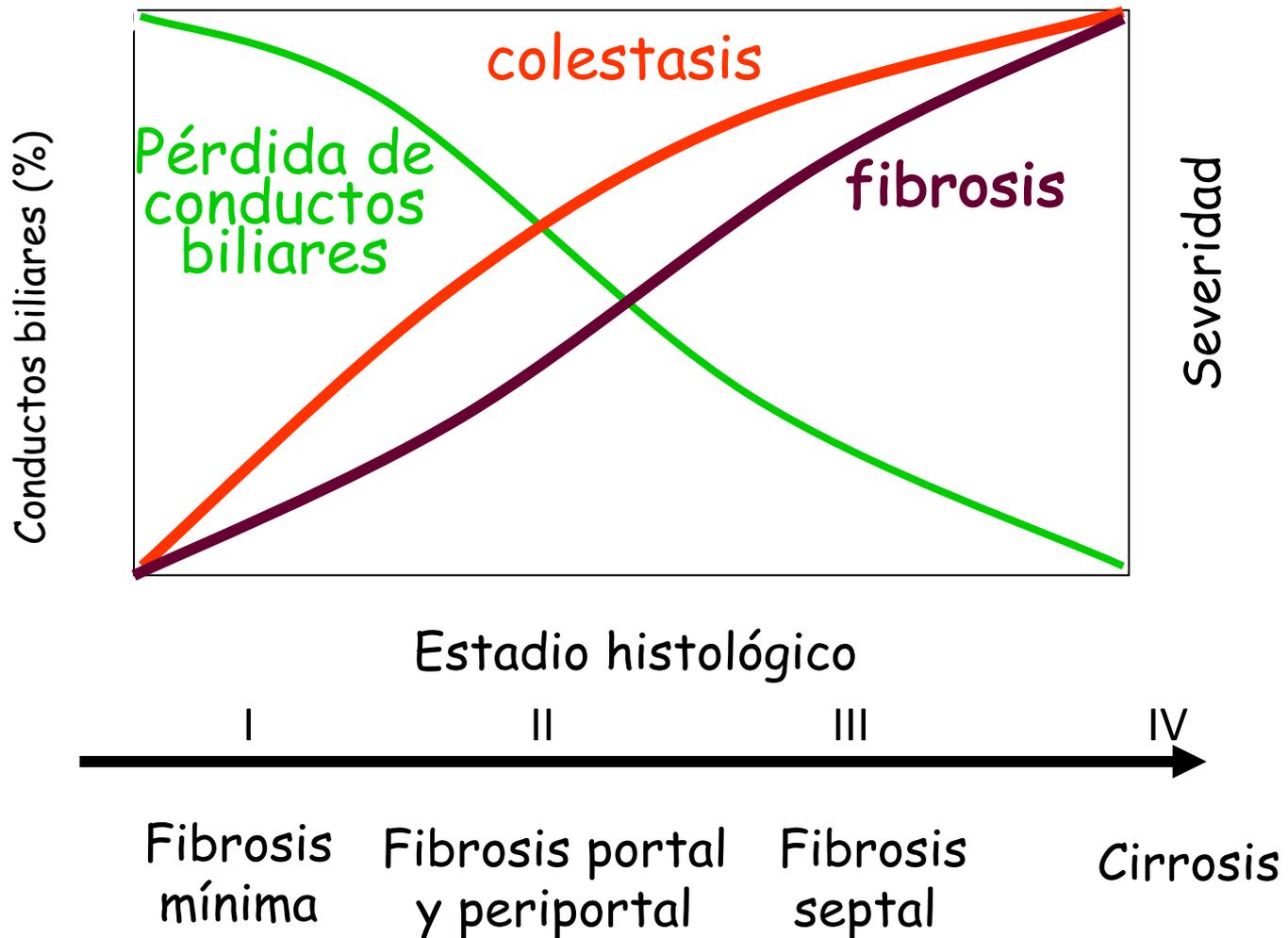
Ductopenia - colestasis

Fibrosis

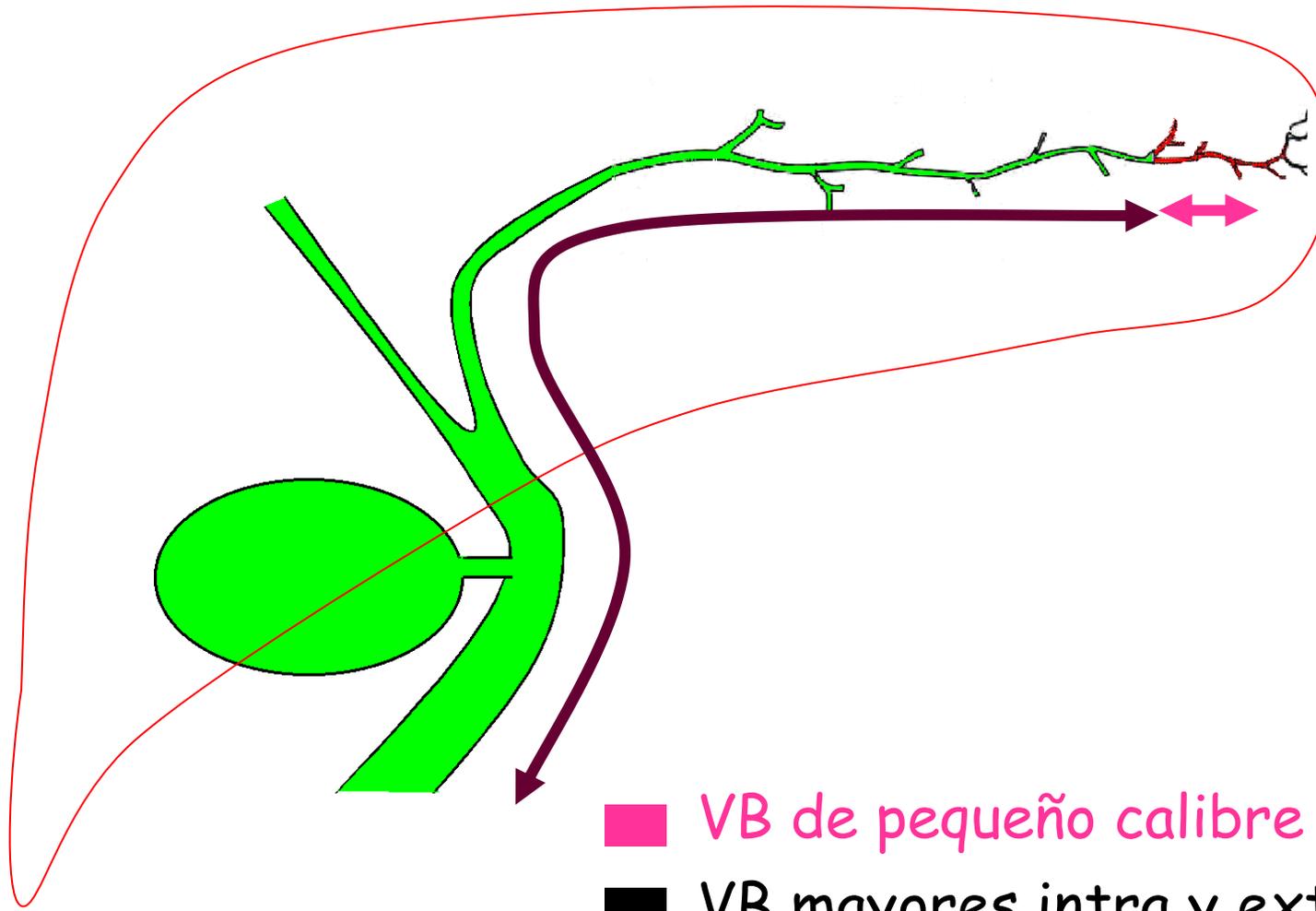
Injuria inmune



Historia natural

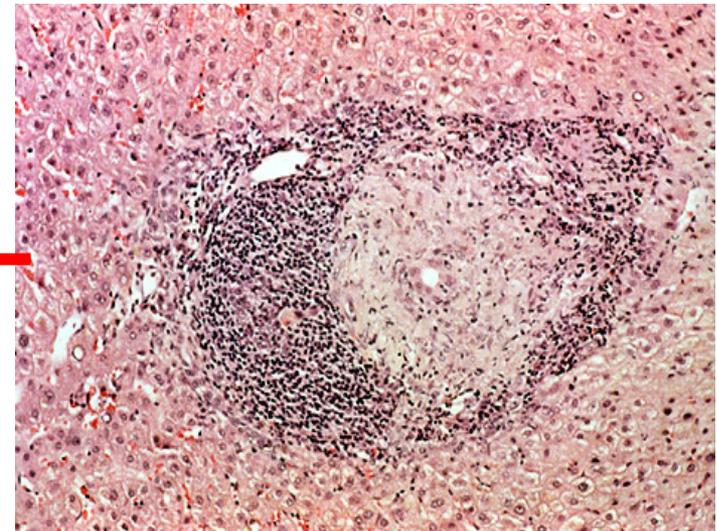
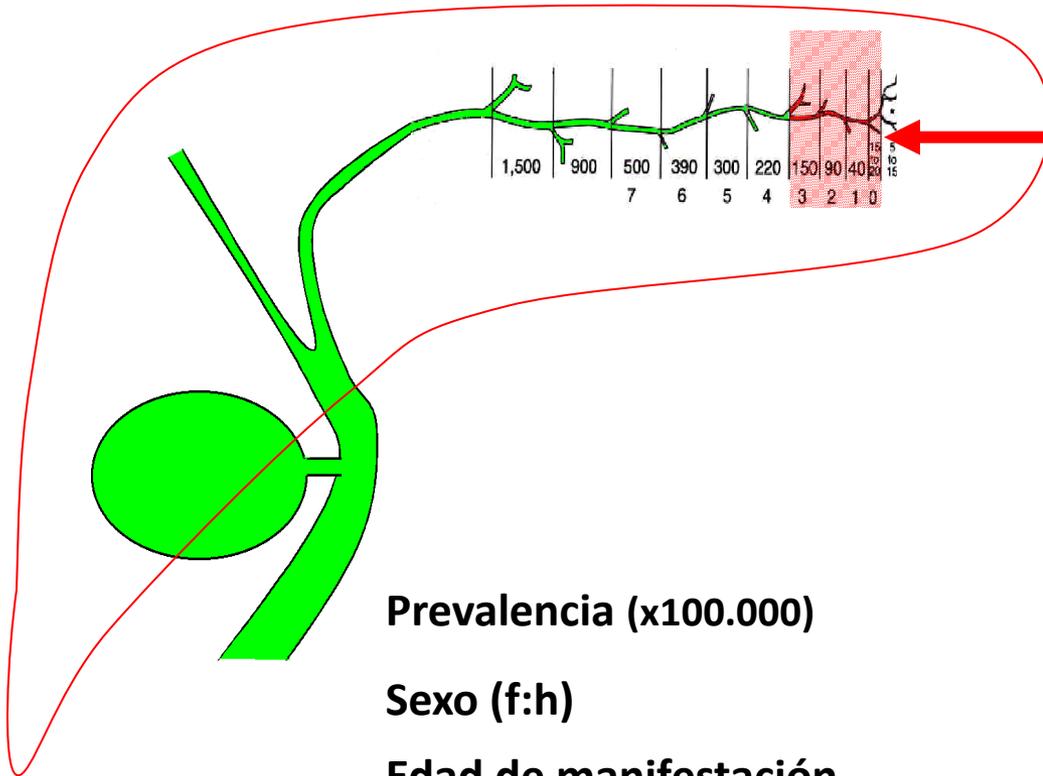


Clasificación topográfica de las colestasis según el calibre de las VB comprometidas



- VB de pequeño calibre
- VB mayores intra y extrahepática

Colangitis biliar primaria



**Colangitis destructiva
no supurativa**

Prevalencia (x100.000)	25 -40
Sexo (f:h)	9:1
Edad de manifestación	40 - 60
Patente enzimática	Colestásica
Anticuerpos asociados	AMT (M2)
Enf autoinmunes asociadas	Sjögren CREST

Colangitis Biliar Primaria

Criterios diagnósticos

**Colestasis
bioquímica
Con / sin clínica**

AMA (+)

**Biopsia
hepática**

- **Diagnóstico probable 2 de los 3 criterios**
- **Diagnóstico de certeza presencia de los 3 criterios.**

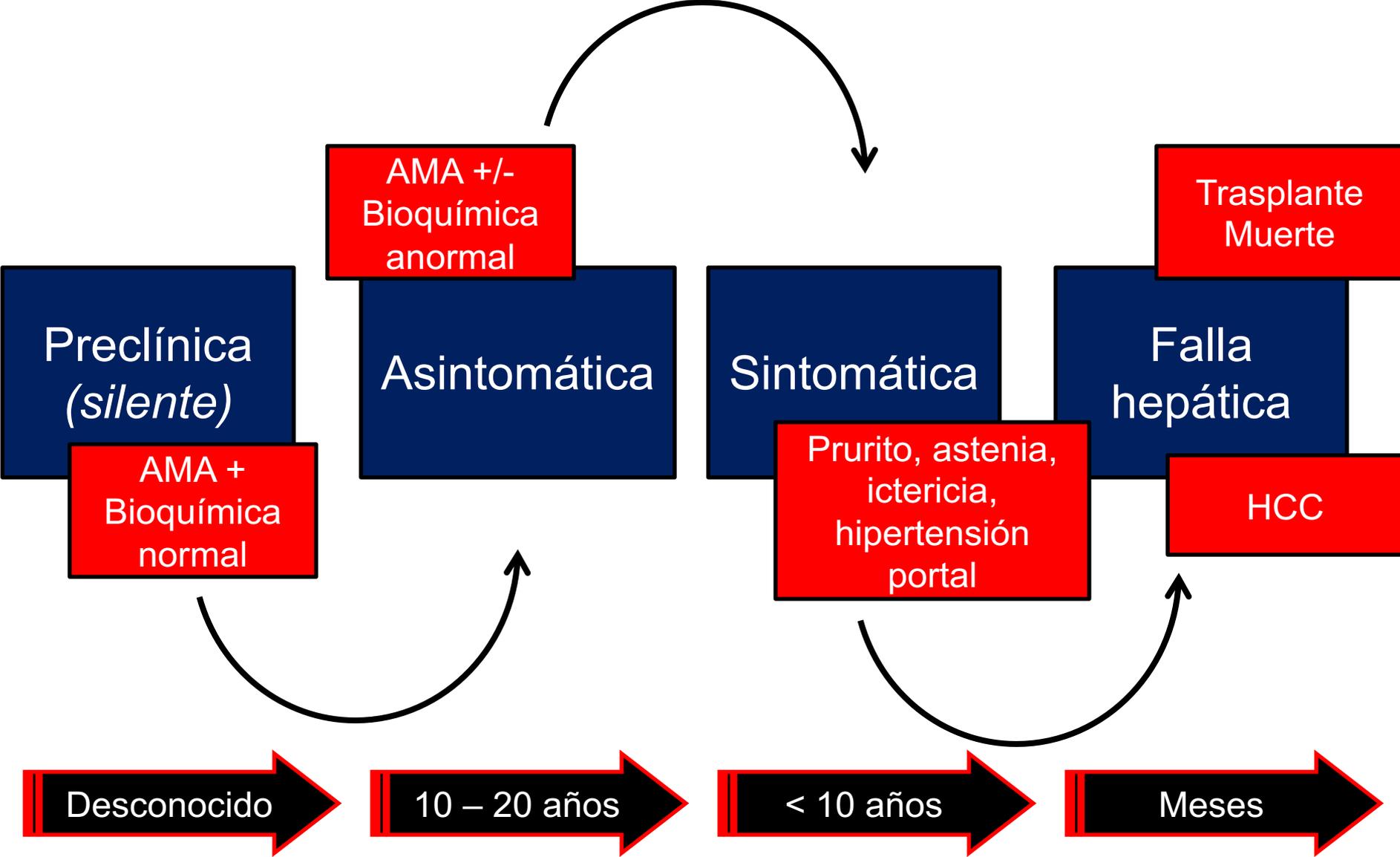
Asociación con enfermedades autoinmunes

CBP

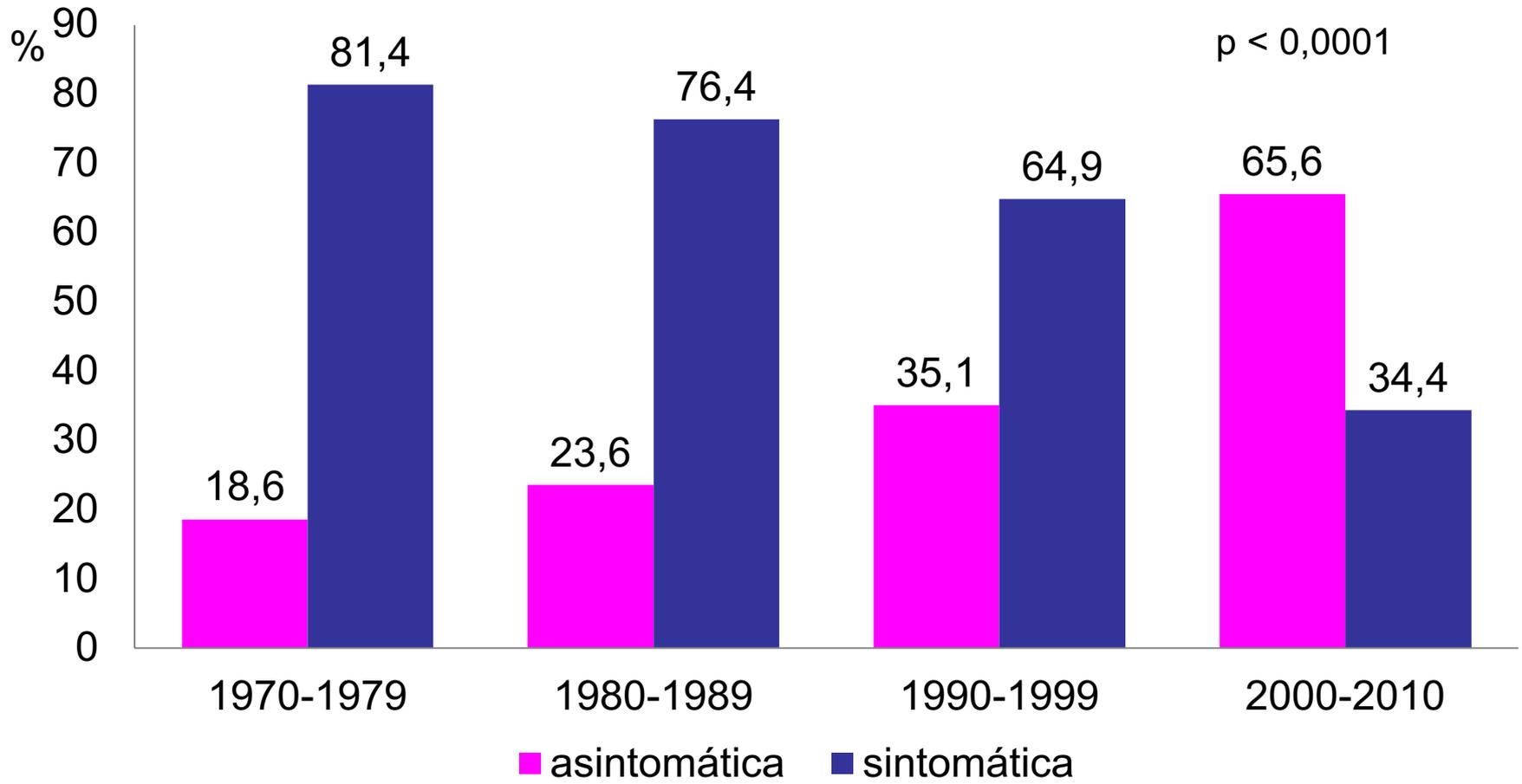
Variantes clínicas

- Preclínica
- Asintomática
- Sintomática:
 - Prurito
 - Astenia
 - Ictericia
 - Complicaciones relacionadas a la cirrosis.

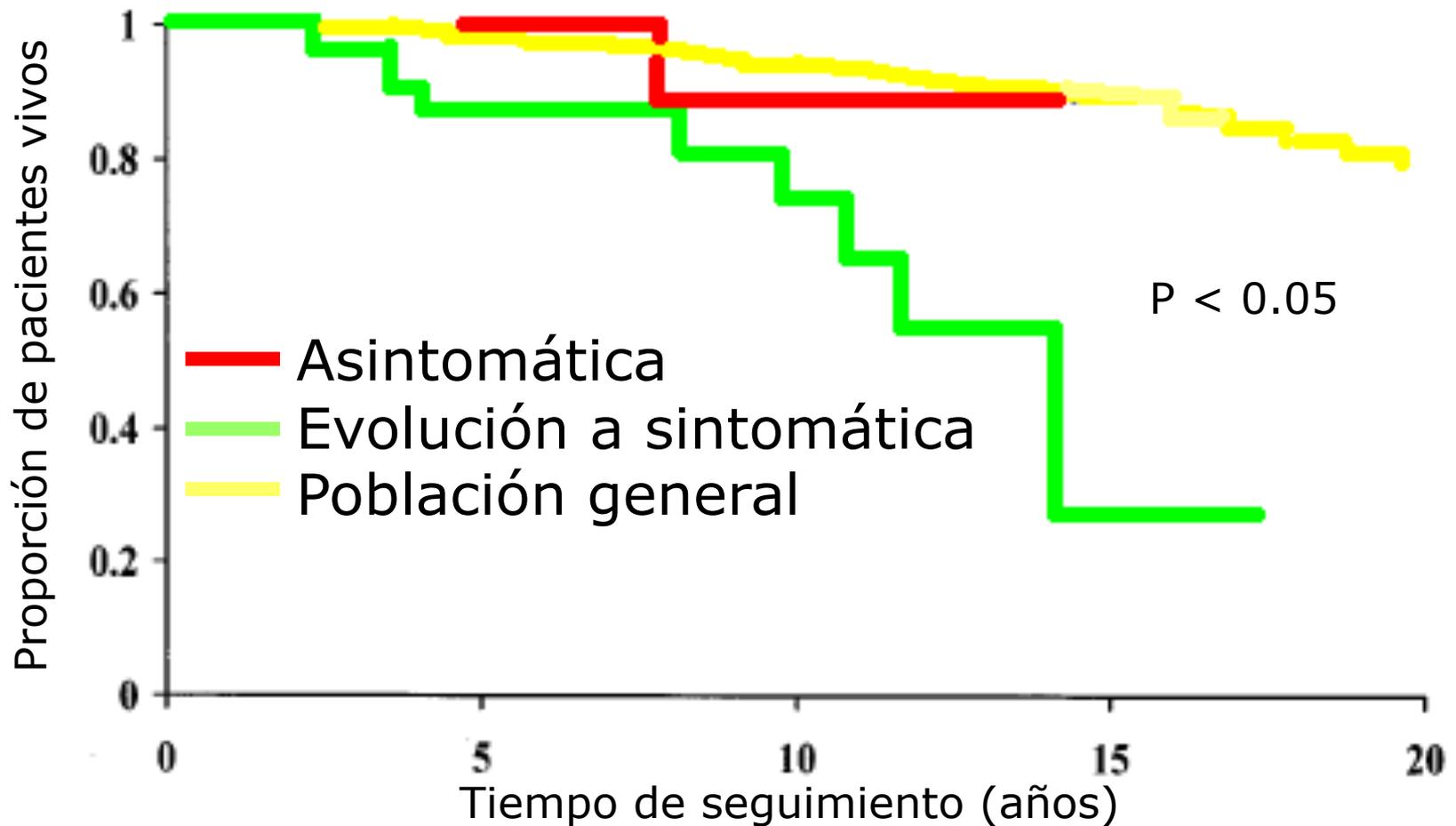
CBP historia natural



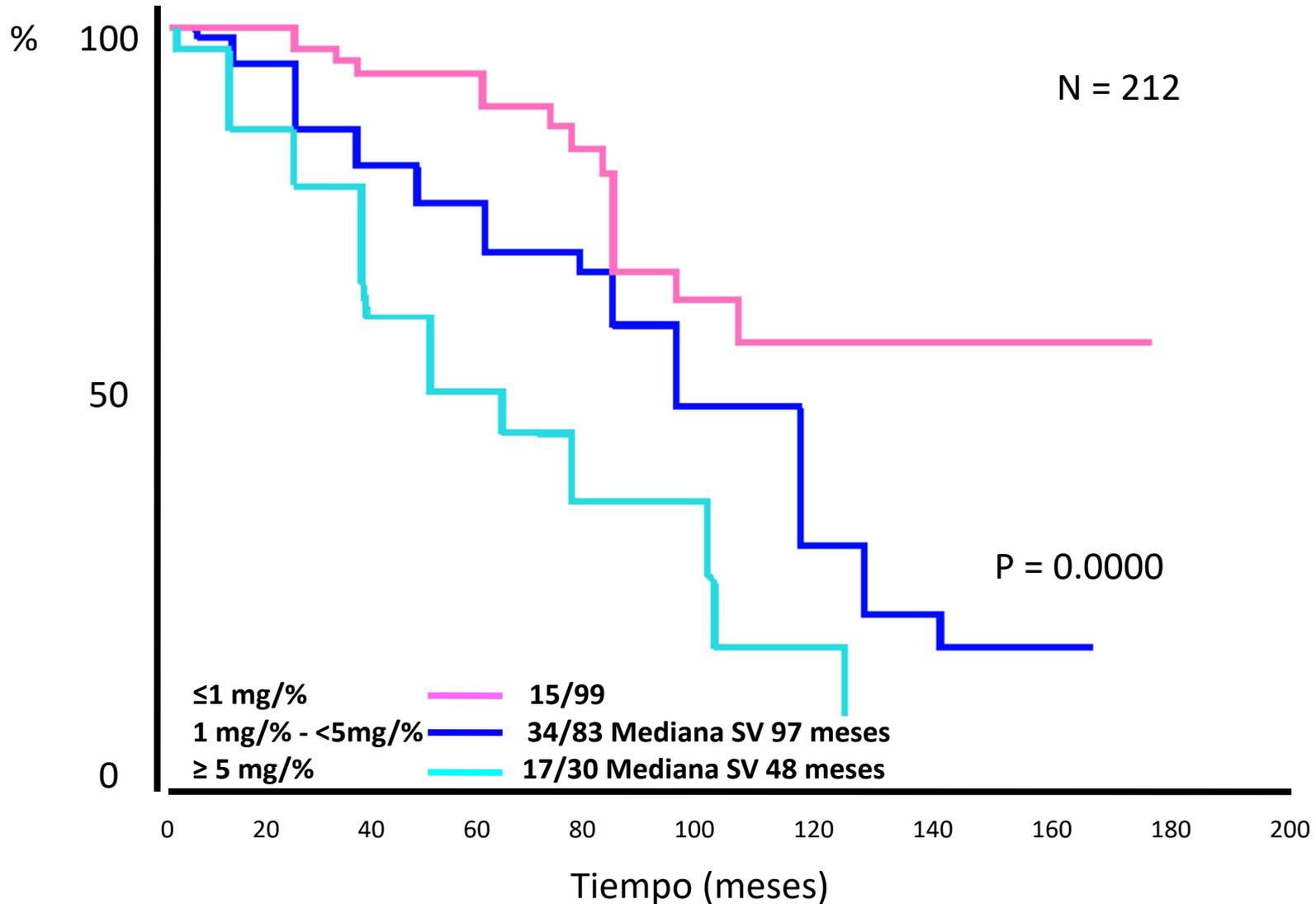
Cambios en la presentación clínica



Probabilidad de supervivencia de la forma clínica asintomática

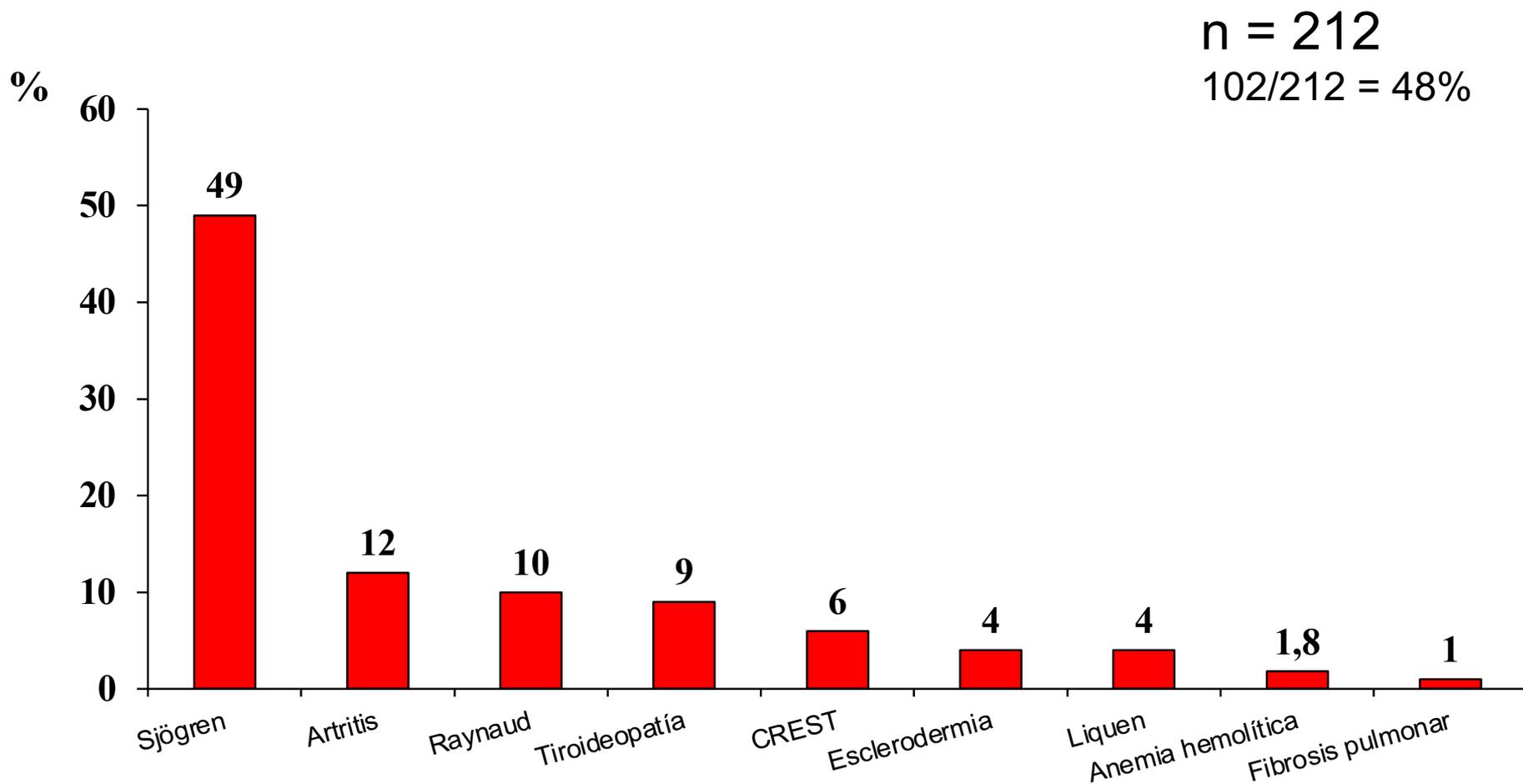


Probabilidad de sobrevida según los niveles de bilirrubina al diagnóstico

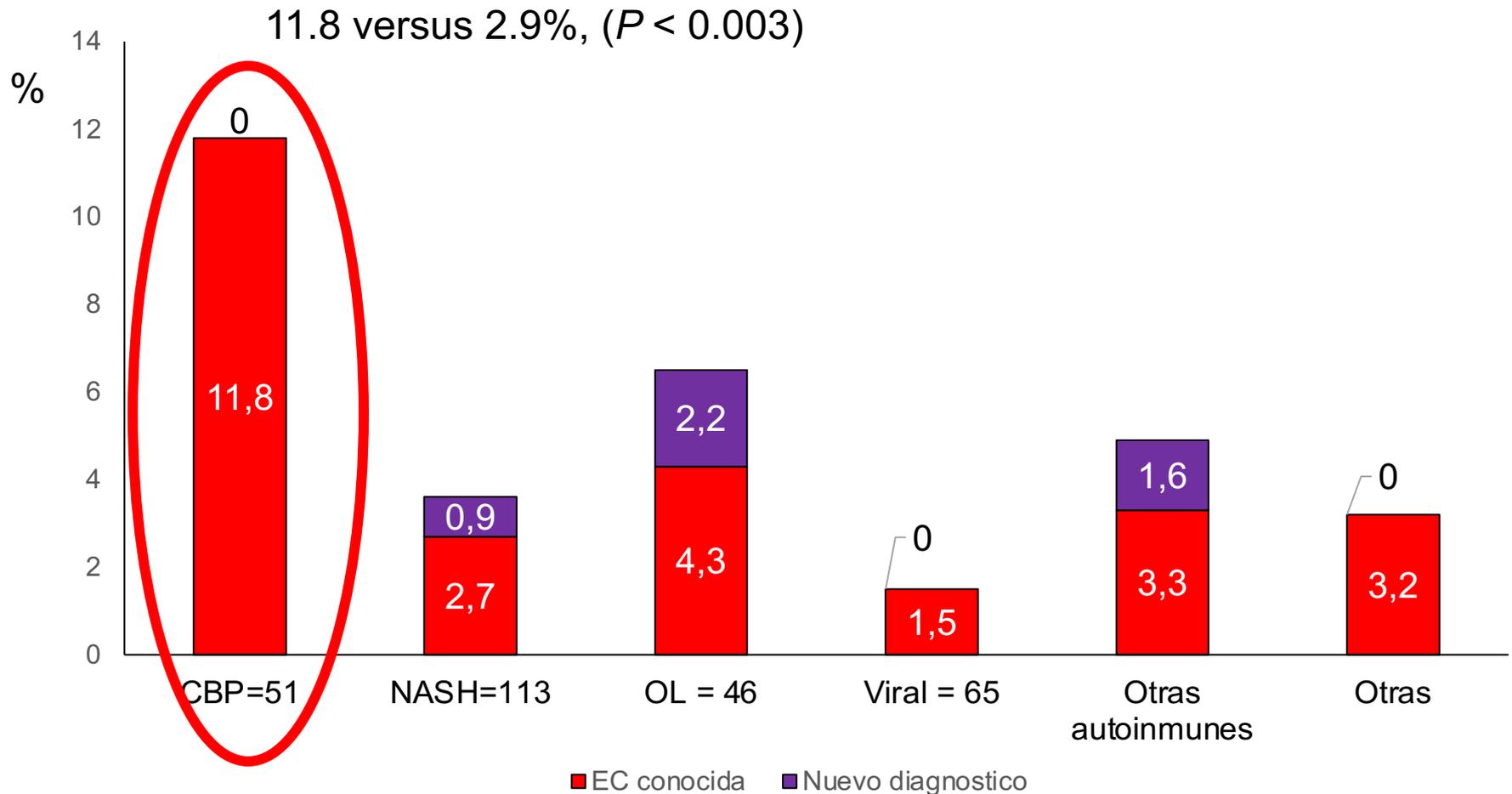


Colangitis biliar primaria

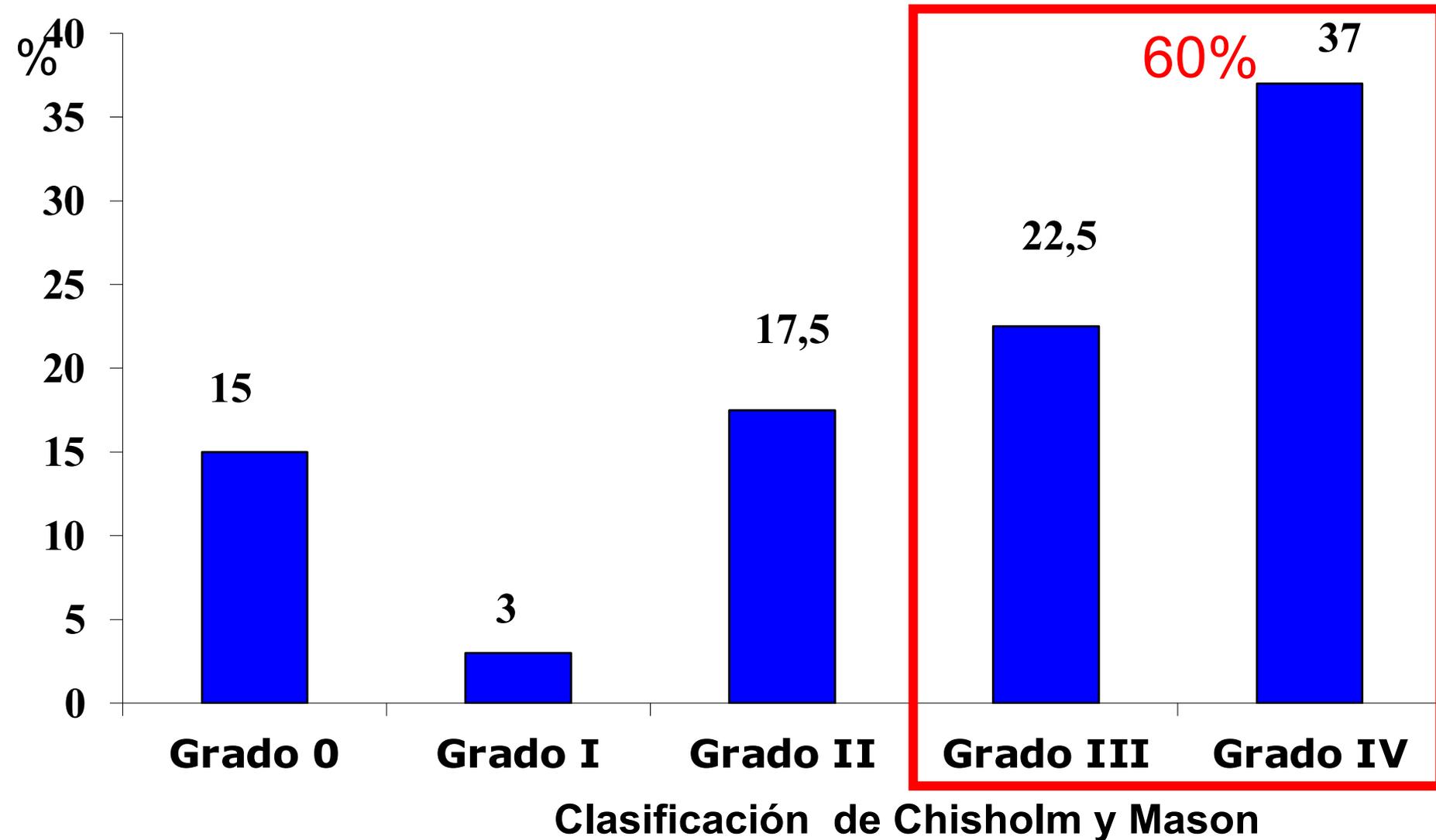
Enfermedades autoinmunes asociadas



Prevalencia de enfermedad celíaca en diferentes grupos de hepatopatías



Presencia de infiltrados linfoplasmocitarios en glándulas salivales menores en pacientes con CBP (n=42).



Colangitis biliar primaria

Una epitelitis?

Expresión aberrante de PDC-E2 en el epitelio de las glándulas salivales menores (con mAb C355) en pacientes con CBP



- Hígado
- Páncreas
- Glándulas salivales
- Glándulas lagrimales
- Vejiga
-

Mecanismo autoinmune

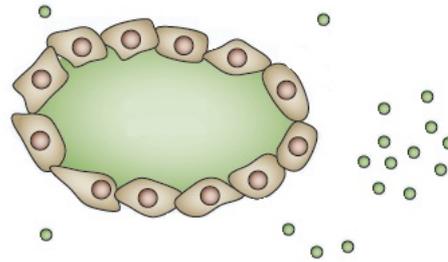
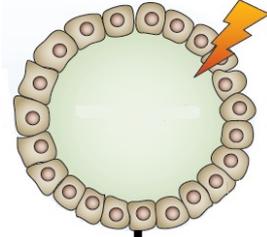
Ductopenia - colestasis

Fibrosis

Acumulación de ácidos biliares

Colestasis

Injuria inmune



Ductopenia

Fibrosis

Cirrosis

Descompensación

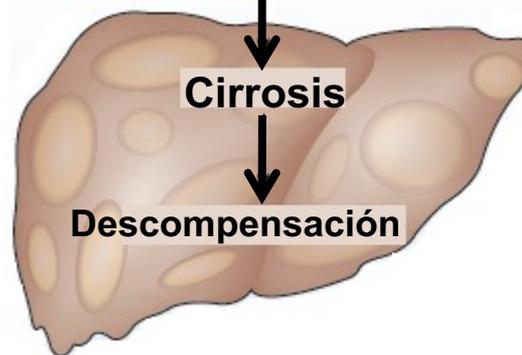
Enfoque
Terapéutico

Imunosupresor
antiinflamatorio

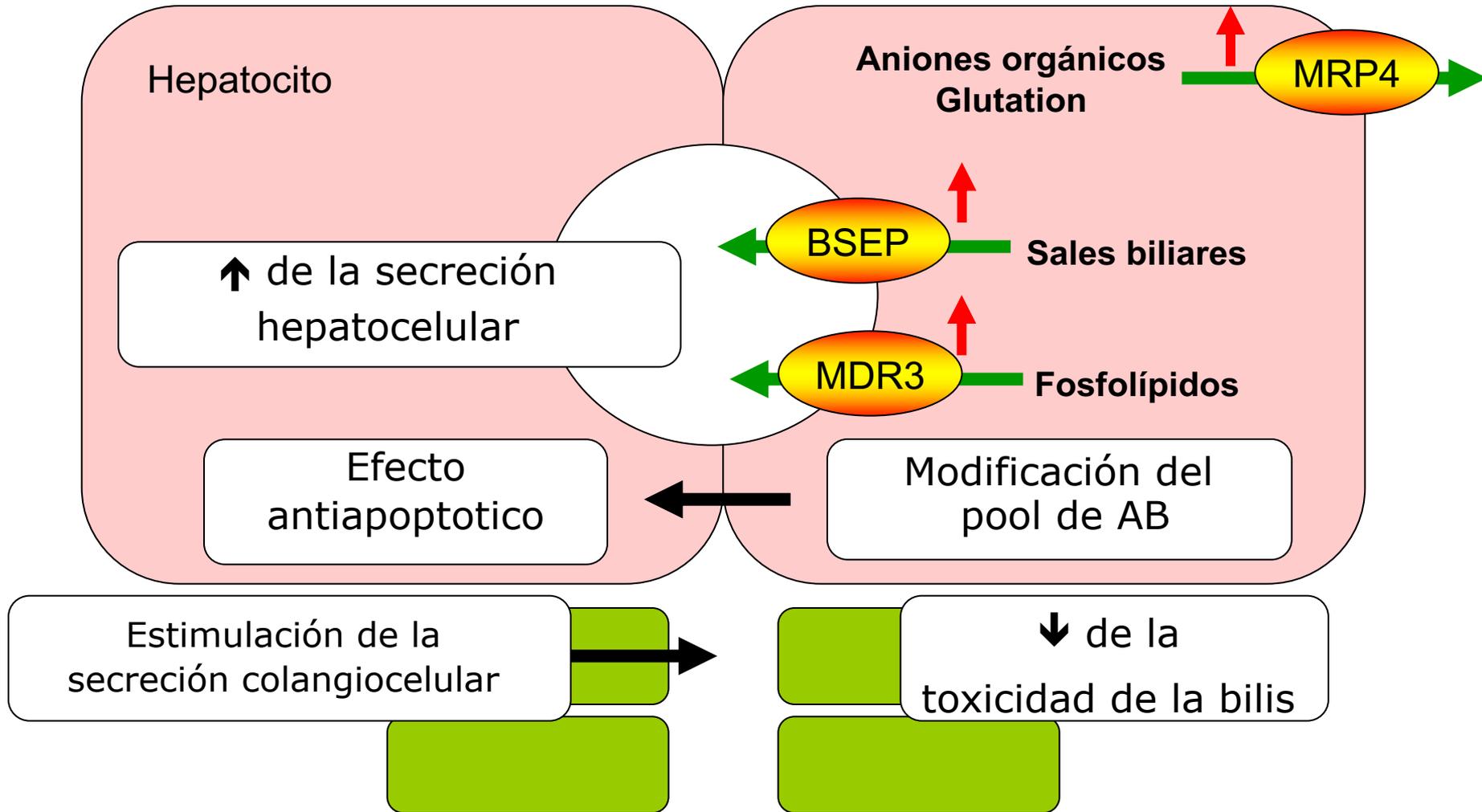
Modificando el
metabolismo de
los ácidos biliares

Terapia
antifibrótica

Trasplante



Potenciales mecanismos y sitios de acción del AUDC en las enfermedades hepáticas colestásicas



Factores clínicos, humorales e histológicos que determinan el pronóstico y la respuesta terapéutica al AUDC

Peor pronóstico	Mejor pronóstico
Edad < 50 años	Edad > 50 años
Hombre	Mujer
Presencia de síntomas	Ausencia de síntomas
Albúmina baja y bilirrubina elevada	Albúmina y bilirrubina normales
Fibrosis avanzada	Fibrosis leve
ANA + (SP-100 y GP-210)	Ausencia de ANA +
Ductopenia	Sin ductopenia
Hepatitis de interfase	Ausencia de hepatitis de interfase

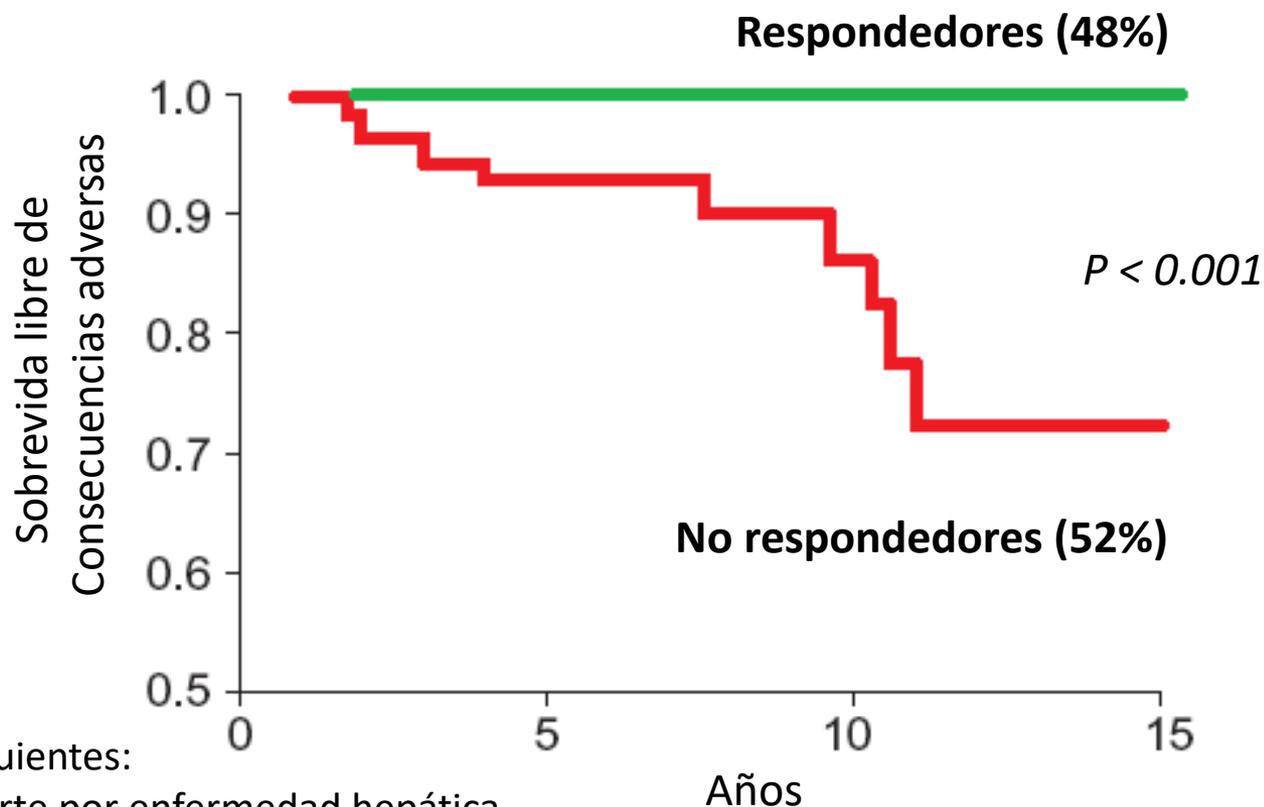
Definiendo la respuesta al AUDC

- Que parámetros bioquímicos o score se deberían considerar para evaluar la respuesta?
 - FA y bilirrubina
 - Score GLOBE
- Como definir la respuesta?
 - Paris II (FA y ALT < 1.5 xVN y bilirrubina normal)
 - FA normal (?)
 - Score GLOBE < 0.3
- Cual es el tiempo de tratamiento para definir al no respondedor para considerar una segunda línea de tratamiento?
 - 12 meses (6 meses podría discriminar de manera similar)

Pronostico y respuesta al AUCDC en CBP estadios tempranos (París IIc)

N = 165

seguimiento > de 7 años



* Una de las siguientes:

Muerte por enfermedad hepática

Trasplante hepático o derivado a centro de tx

Complicaciones de la cirrosis: ascitis, EH, Hemorragia variceal,

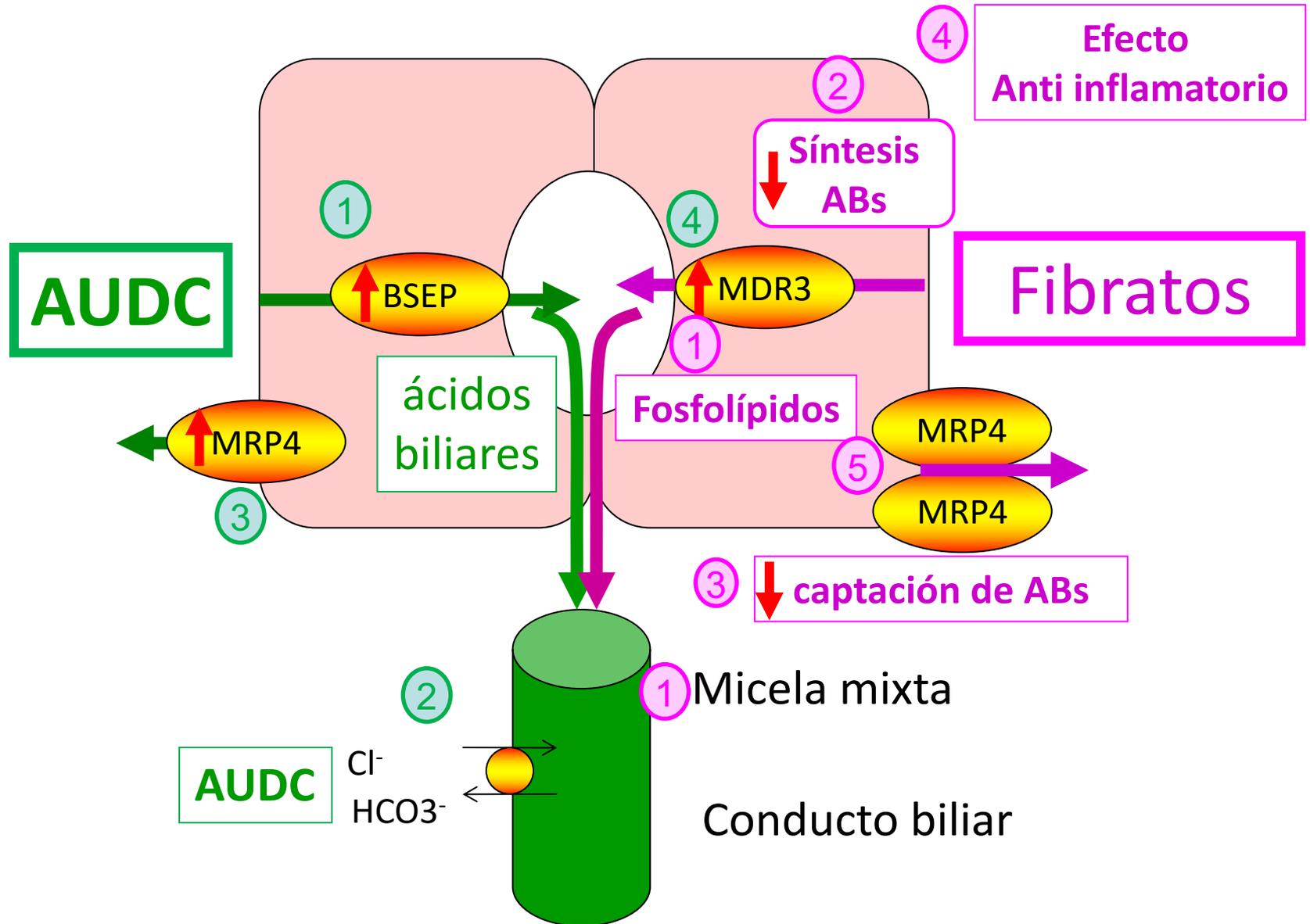
HCC. Evolución a la cirrosis.

Opciones terapéuticas de segunda línea (asociadas con el AUDC)

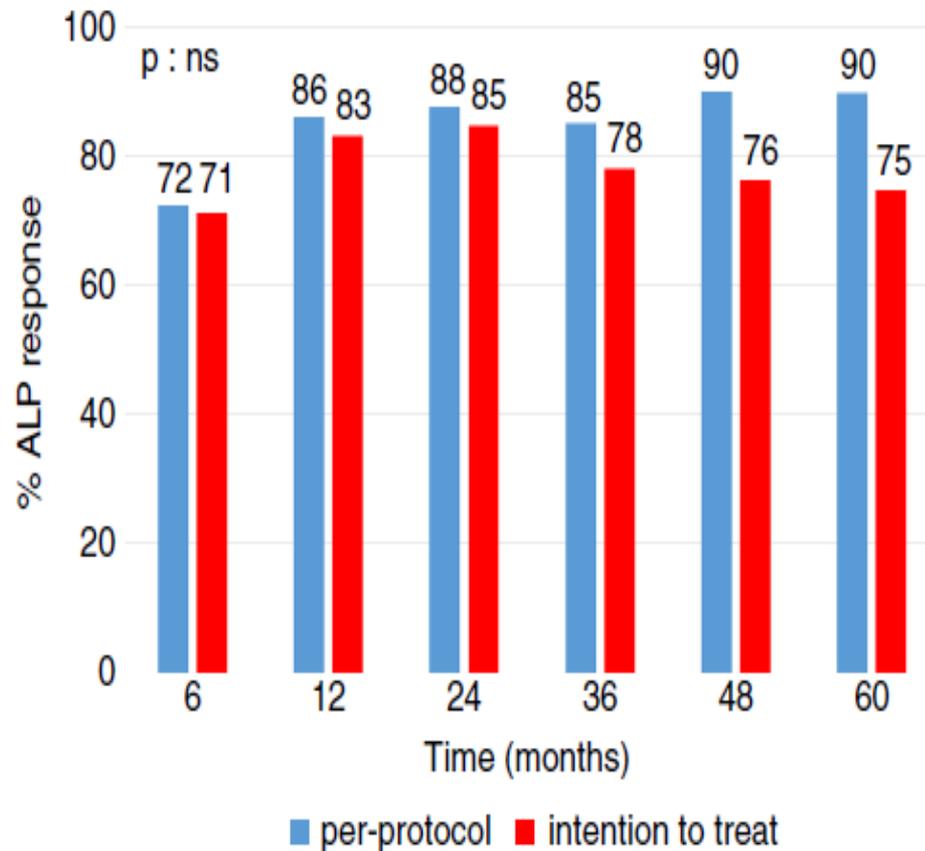
- **Optimizando el efecto del AUDC sobre el metabolismo de los ácidos biliares:**
 - Agonista del receptor de peroxisoma-proliferador-activado, PPAR (Isoformas α , γ y δ)
 - Bezafibrato α , γ y δ
 - Fenofibrato α
- **Tratamiento inmunosupresor/antiinflamatorio:**
 - Budesonida
 - Biológicos:
 - Rituzimab/Ustekinumab

Mecanismos de acción del AUDC y fibratos

Reducción de los efectos nocivos de la colestasis



Normalización de la FA



Colangitis esclerosante primaria

CEP

Manifestaciones sistémicas

Asociaciones

- **Colitis Ulcerosa**
- **Enf de Crohn**
- Pancreatitis
- Diabetes
- Tiroideopatías
- Psoriasis
- Enfermedad celíaca
- Colagenopatías
- Sacroileitis
- Vasculitis
- Sarcoidosis
- Pioderma gangrenosa

CE como integrante de un síndrome

- CEP con ↑ IgG4
- CE relacionada a IgG4:
 - Tiroiditis de Riedel**
 - Tiroiditis fibrosante
 - Tumor de Küttner**
 - ↑ de tamaño de glándulas submandibulares, con fibrosis.
 - Enfermedad de Ormond:**
 - fibrosis retroperitoneal
 - Síndrome de Mikulicz:**
 - Parotidomegalia, hipertrofia de glándulas salivales y lagrimales acompañada ocasionalmente síndrome de Sjögren.

Relacionadas con la propia enfermedad y/o colestasis

- **Prurito**
- **Astenia**
- **Fiebre**
- Colangitis
- Litiasis
- Colangiocarcinoma
- Cáncer colonrectal
- Osteopenia/osteoporosis
- Pancreatitis crónica
- Sarcopenia
- Dislipemia

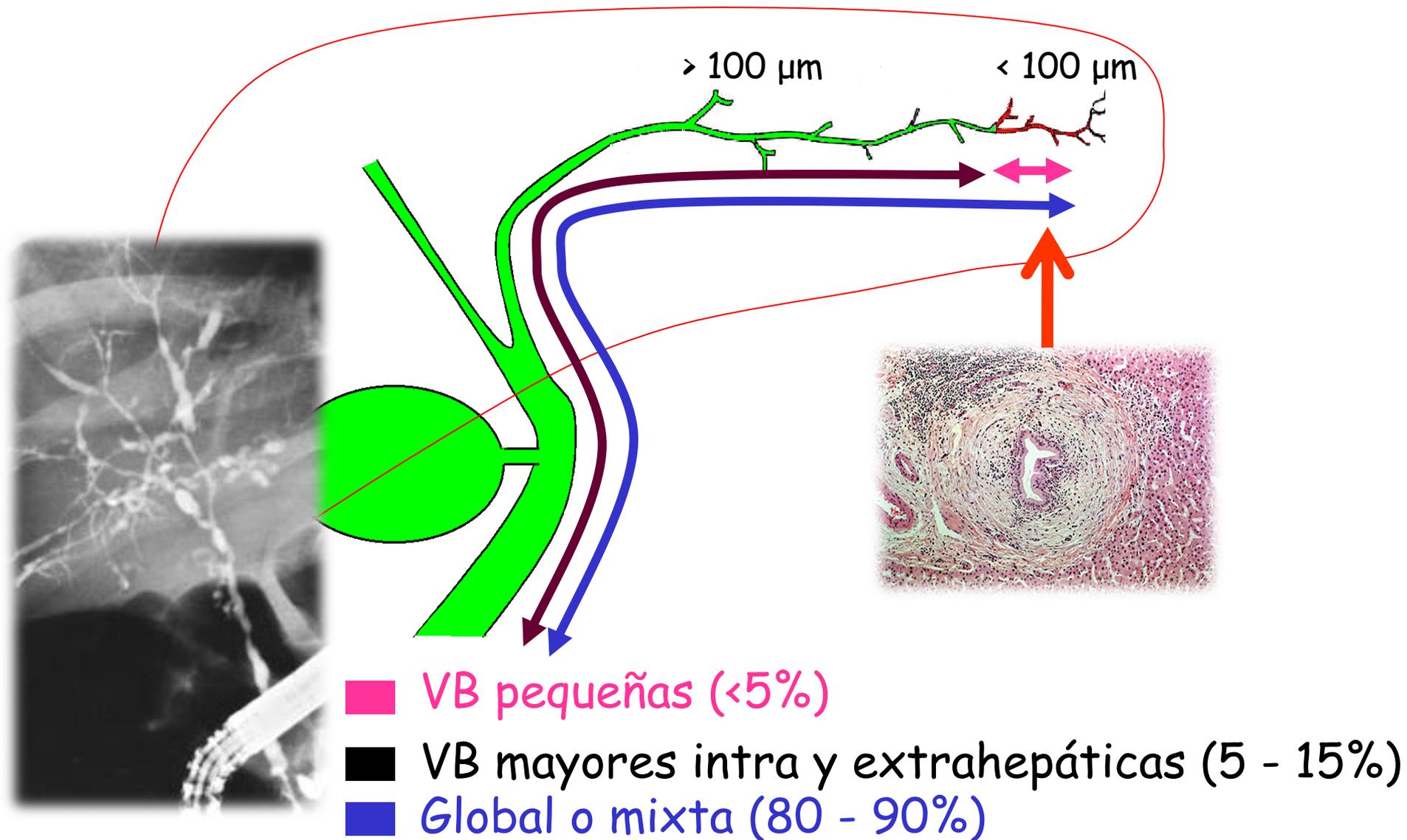
Colangitis esclerosante primaria.

Definición:

Es una hepatopatía crónica colestásica progresiva de etiología desconocida caracterizada por presentar una colangitis fibroesclerosante obliterativa que puede comprometer tanto a las vías biliares intra y extra hepáticas.

Colangitis esclerosante primaria

Clasificación topográfica



Colangitis esclerosante primaria

- Prevalencia (x100.000) ≈ 10
- Sexo (h:m) 6:4
- Edad de manifestación 11 - 80
- Patente enzimática Colestásica
- Asociación con otras enfermedades autoinmunes CU / Crohn
 - Prevalencia de EII en CEP ≈ 70
 - Prevalencia de CEP en EII $< 7\%$

Diagnóstico

- **Colangiografía** (preferible por RNM).
- Biopsia:
 - Estadificación, excluye otras causas.
 - Diagnóstico de la variante CEP de pequeños conductos biliares.
- Anticuerpos:
 - ANCA (+)
- Evaluación de niveles de IgG4.
- Exclusión de causas secundarias de colangitis esclerosante (secuelas quirúrgicas, isquemia, trauma, litiasis, infecciones, etc).

Colangitis Esclerosante Primaria

Criterios diagnósticos

**Colestasis
bioquímica
Con / sin clínica**

Colangiografía

**Biopsia
hepática**

Excluir causas secundarias

Causas de colangitis esclerosante secundarias

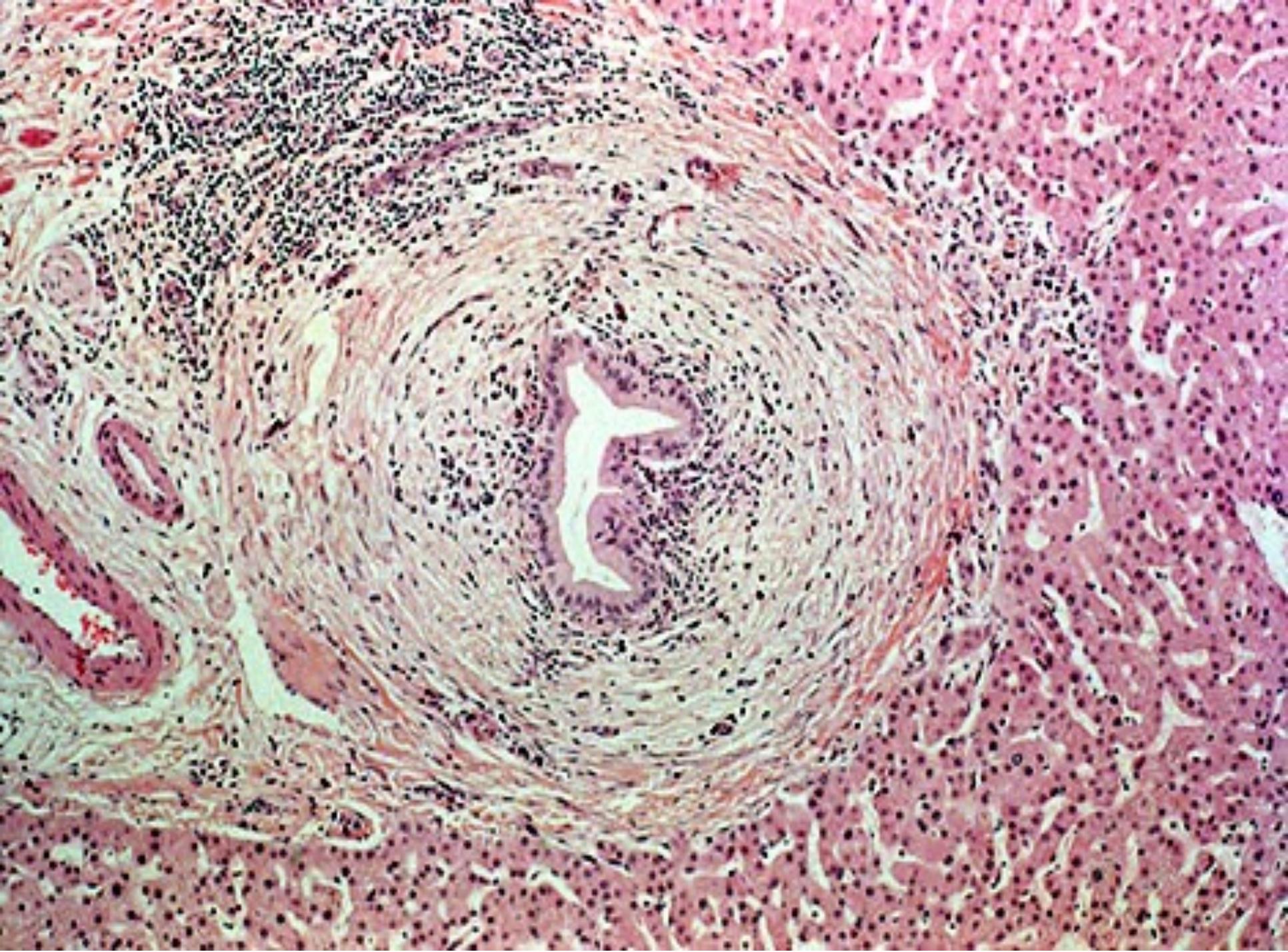
- Coledocolitiasis.
- Colangitis recurrente.
- Injuria biliar isquémica o traumática.
- Infección por HIV.
- Estenosis papilar.
- Cáncer de páncreas o ampuloma.
- Pancreatitis crónica.
- Quiste coledociano, atresia biliar
- Colangiopatía isquémica.
- Sarcoidosis.
- Colangitis esclerosante asociada a IgG4.
- Colangiocarcinoma.

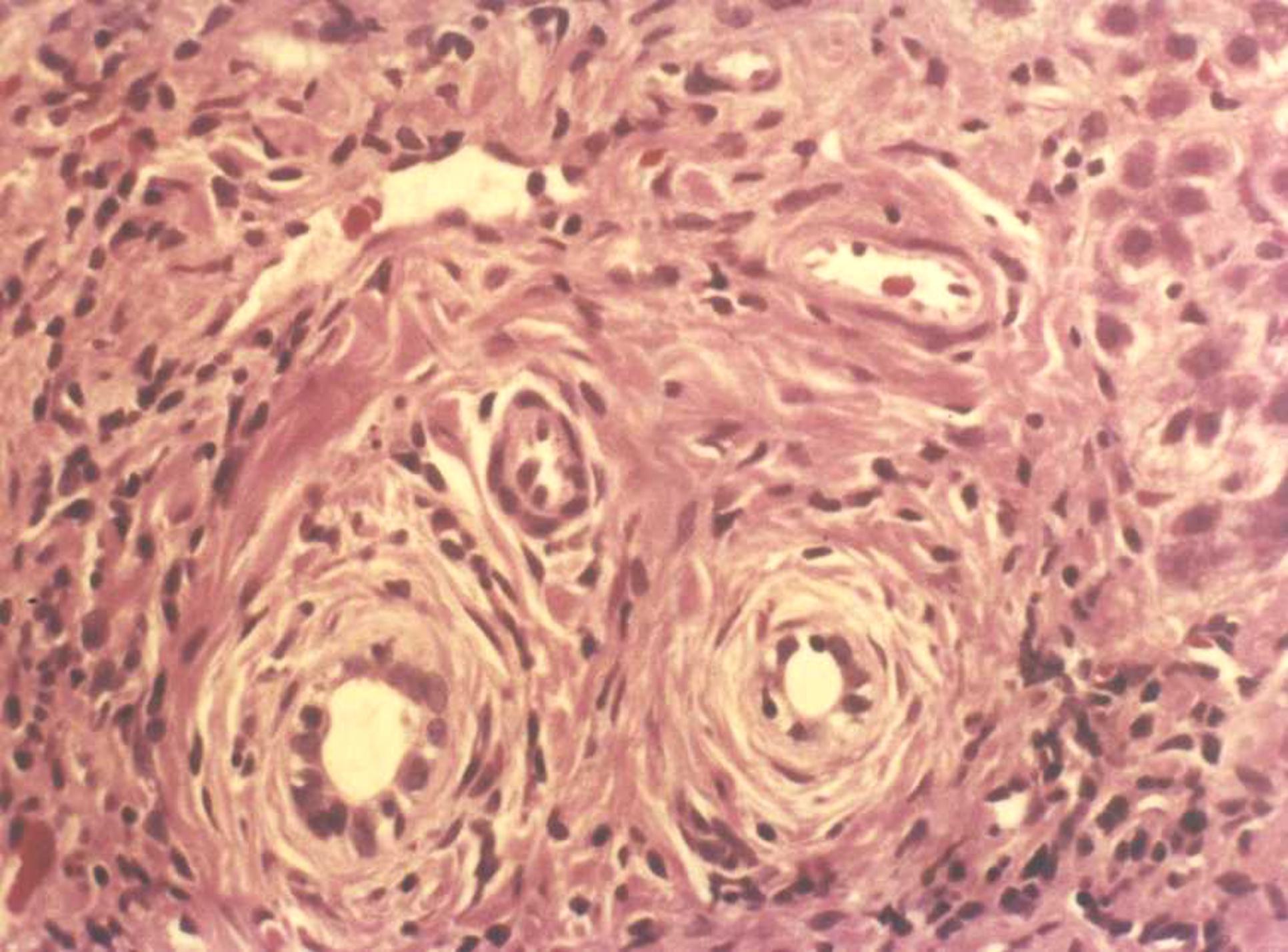
CEP. Presentación clínica

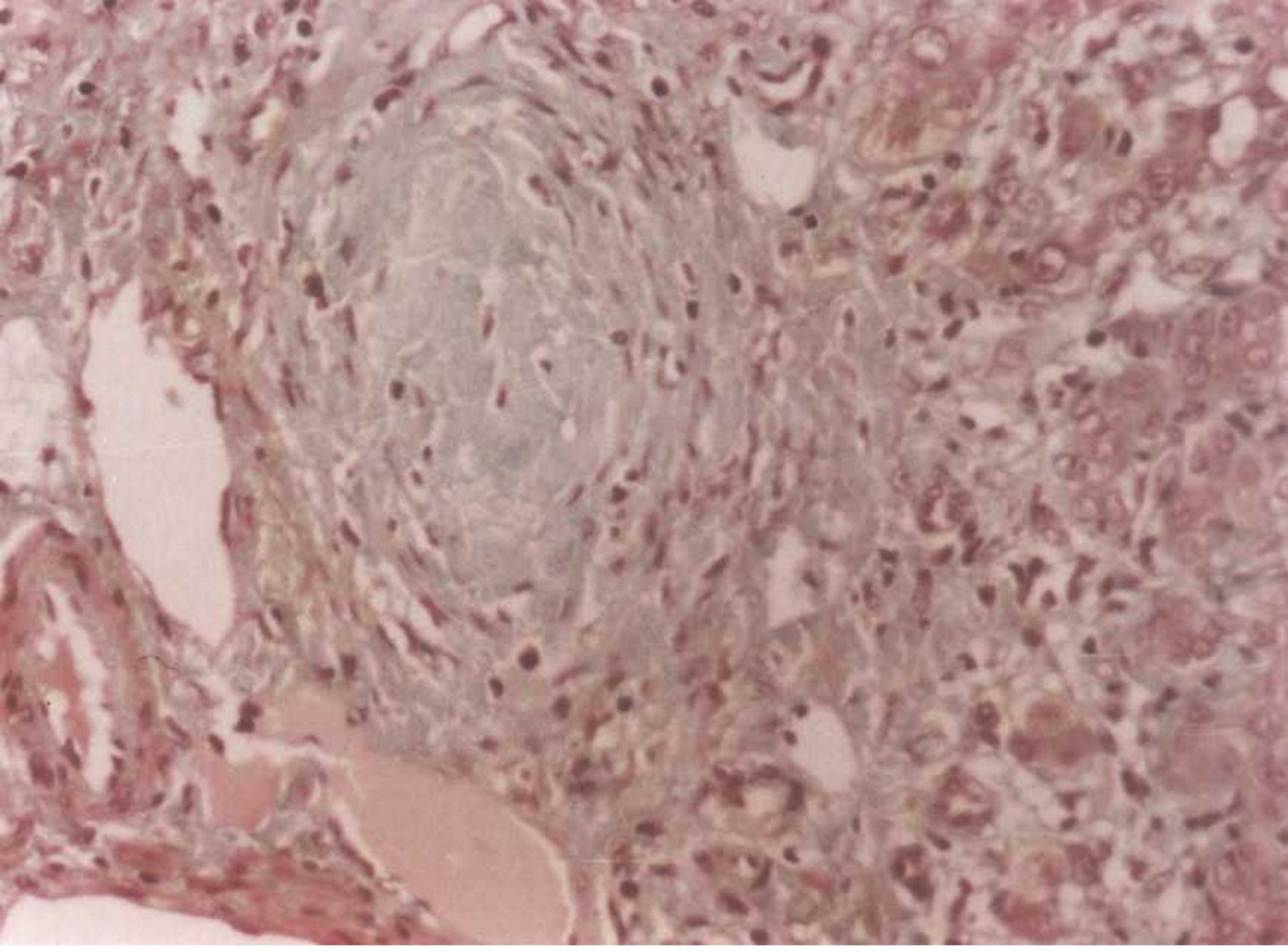
	Histórica*	Actual#
Forma asintomática	20-40%	>55%
Astenia	65%	>50%
Prurito	25 - 59%	10%
Ictericia	16-37%	6%
Ascitis	2-10%	4%
Hemorragia digestiva	2-14%	

*Broome U et al Gut 1996
Escorsell A et al J Hepatol 1994
Wiesner R et al Hepatology 1986

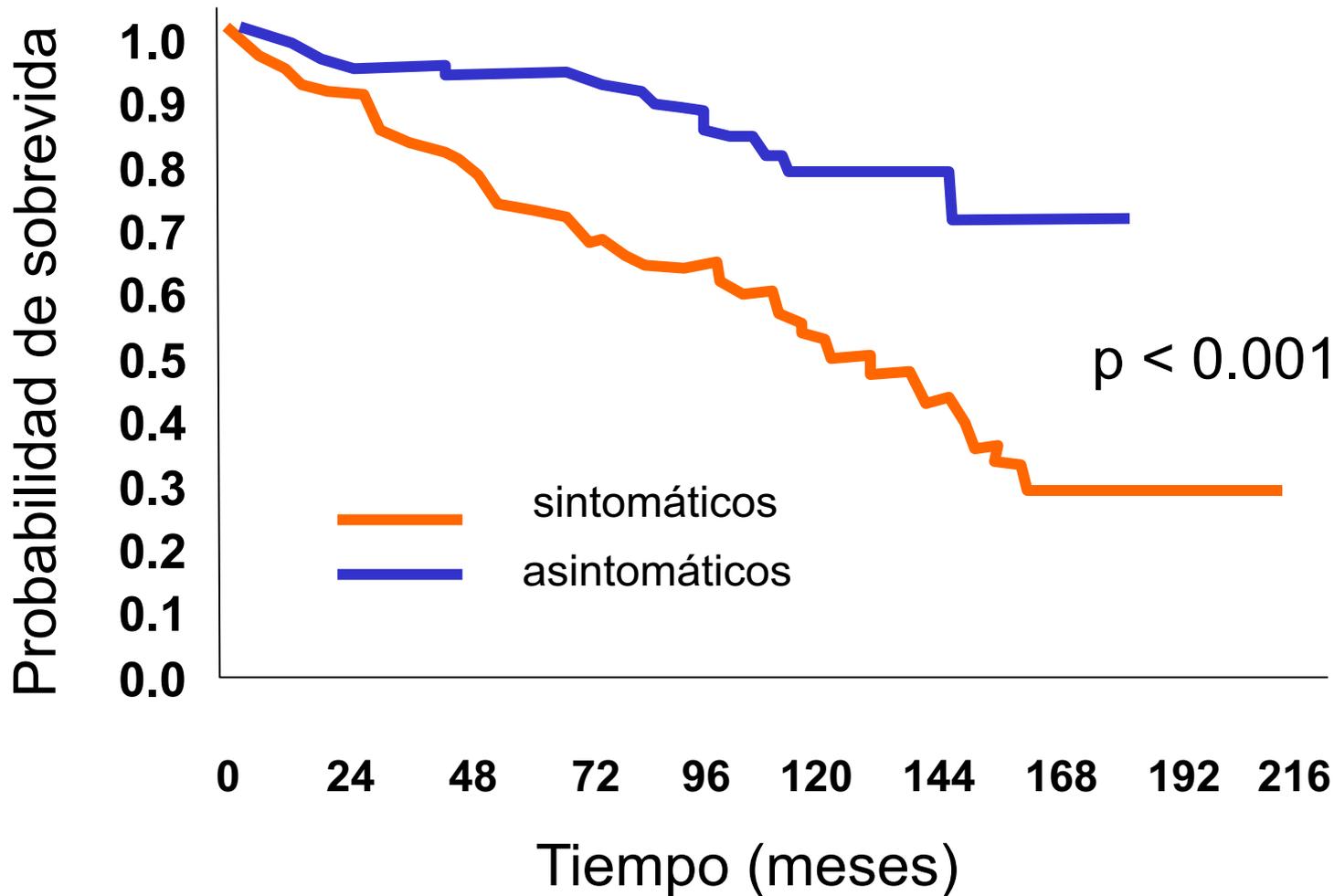
Kaplan G et al. AJG 2007
Olsson R et al. Gastroenterology 2005







Probabilidad de supervivencia según la forma clínica



CEP. Incremento del riesgo de neoplasias.

N= 604
5.7 años (0-27.8)

	Observado	Esperado	Riesgo
Esófago	0	0.1	0
Estómago	1	0.4	2.2
Intestino delgado	0	0.1	0
Colon-recto	12	1.2	10.3
Tracto hepatobiliar	53	0.3	160.6
Páncreas	5	0.3	14.3

CEP. Incremento del riesgo de neoplasias.

N= 273

Seguimiento 76 meses



**15- 20%
Desarrollarán
CCA**

**40%
Estrecheces
dominante
(< 1.5 mm)**

Tischendorf J et al. Am J Gastroenterol 2007;102:107-14.
Chapman R et al. Hepatology 2010;51:660-78.

Enfoque terapéutico de la CEP

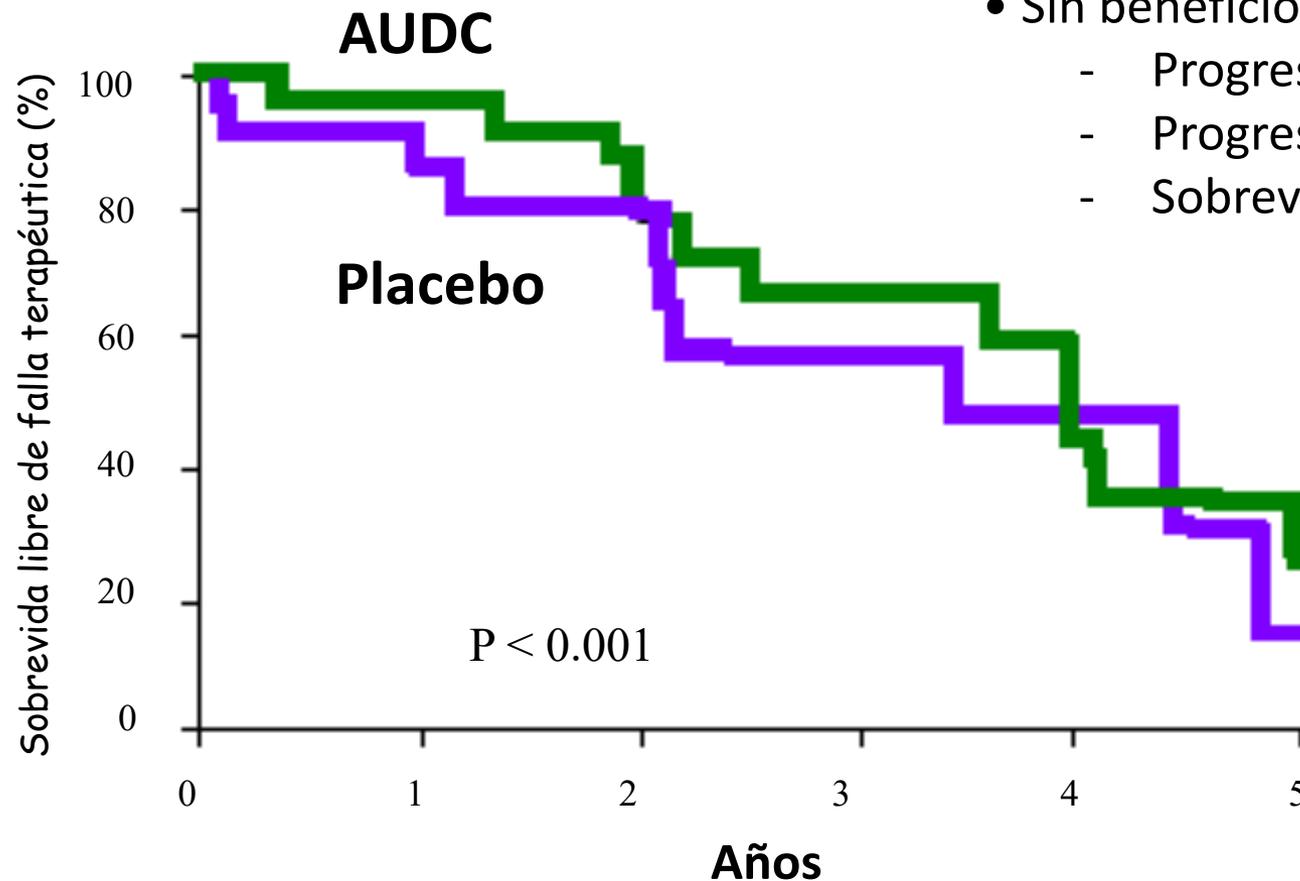
- **Tratamiento de la enfermedad propiamente dicha:**
 - Tratamiento médico.
 - Tratamiento endoscópico.
 - Tratamiento quirúrgico:
 - Trasplante hepático.
 - Reconstrucción biliar.
- **Tratamiento de las complicaciones relacionadas con la colestasis.**

AUDC en el tratamiento de la CEP

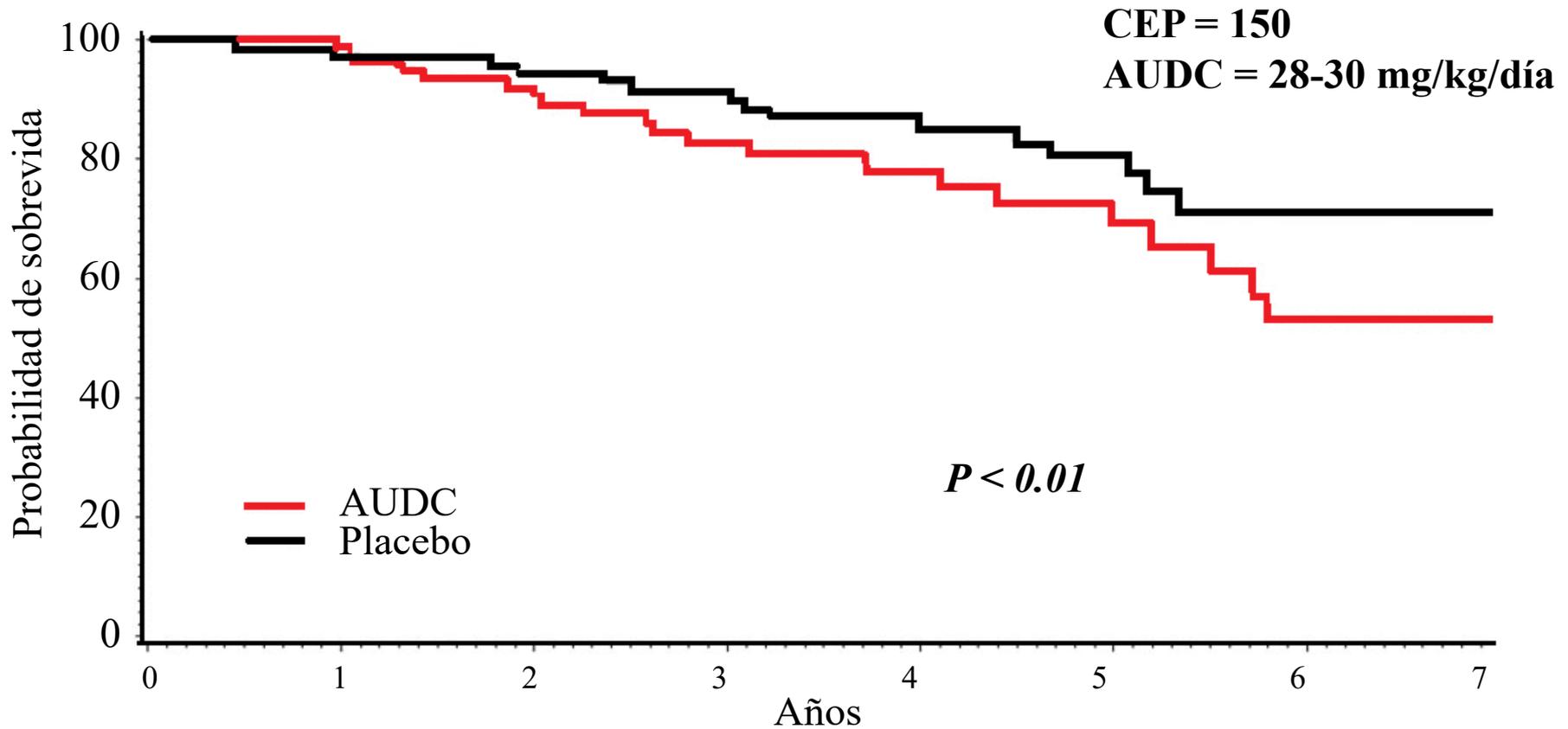
- **Evaluación:**
 - Pruebas de laboratorio → mejora
 - Sobrevida (?)
 - Incidencia de cáncer (?)

AUDC en el tratamiento de la CEP en estadios precoces (I y II)

- n= 105 (13 - 15 mg/Kg/día)
- Mejora el laboratorio
- Sin beneficio:
 - Progresión clínica
 - Progresión histológica
 - Sobrevida



Consecuencias con altas dosis de AUDC en CEP



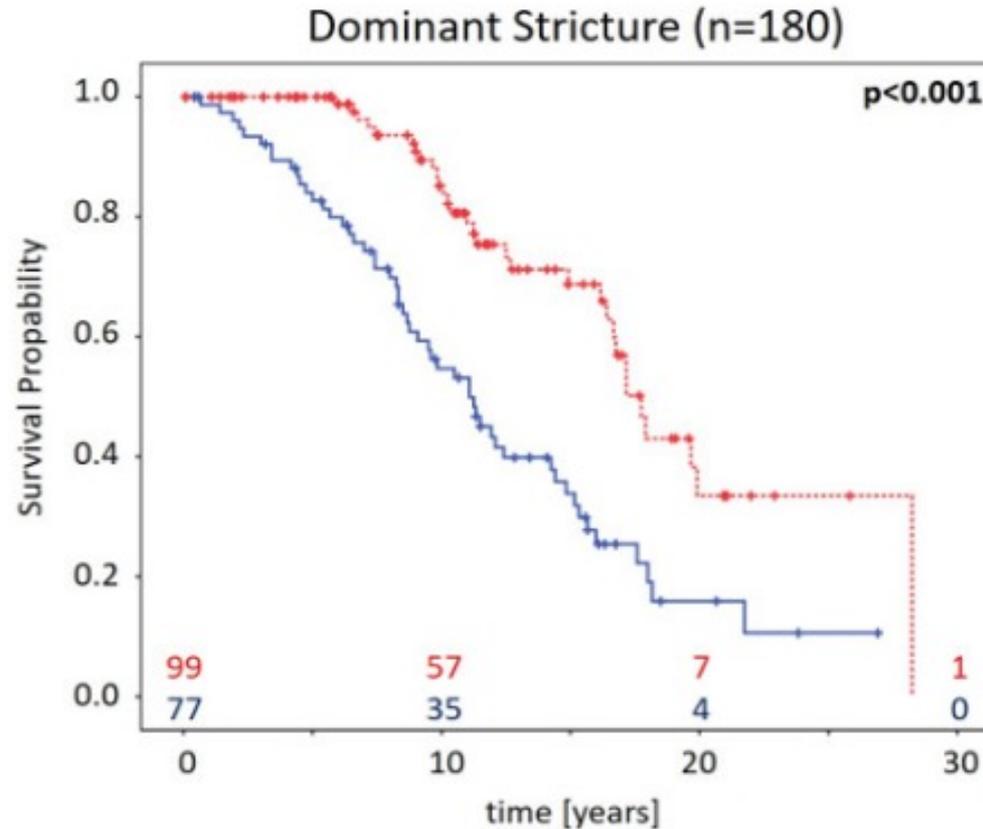
Terapia endoscópica

- Colangitis.
- Prurito.
- Colestasis asociada a estrechez dominante*.
- Litiasis en el conducto hepático común.
- Estrechez dominante y síntomas de alarma.

***Estenosis de < 1,5 mm en el conducto biliar común
o < 1 mm en los conductos hepáticos**

Efecto de la dilatación endoscópica en estrecheces dominantes

N = 286



— Programado
— A demanda

Rupp C, et al. Gut 2019;0:1–9.

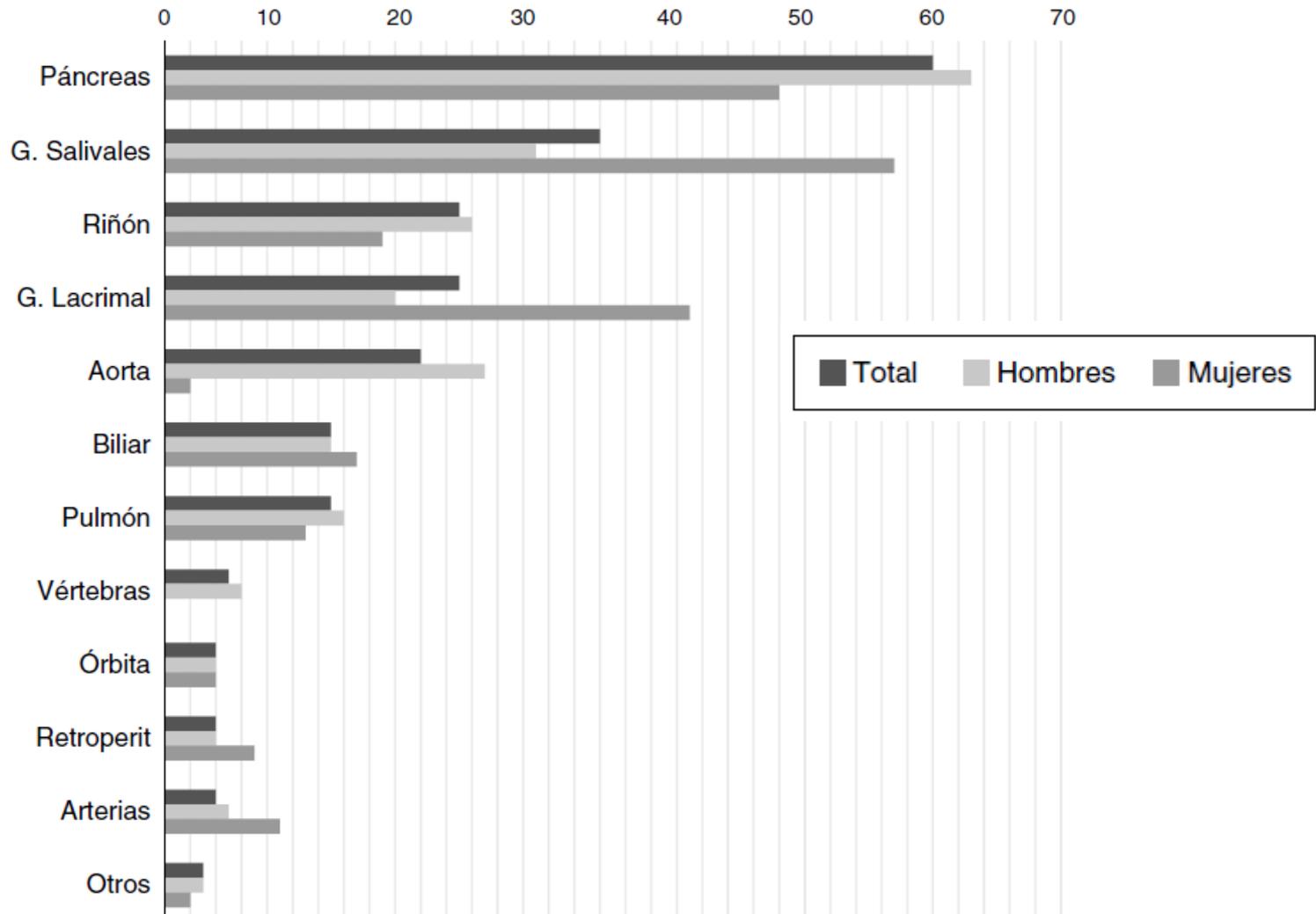
Trasplante hepático:

- Única terapéutica potencialmente curativa.
- Indicación poco frecuente (~5%)
- Excelente sobrevida.
- Recurrencia de la enfermedad (1 – 30%).

Enfermedades relacionadas a IgG4 (ER-IgG4)

- Caracterizadas por infiltración linfoplasmocítica, fibrosis exuberante, presencia de células IgG4+.
- Niveles incrementados de IgG4 sérica.
- Tendencia a la formación de lesiones pseudotumorales.
- Compromiso de varios órganos los que pueden presentarse de manera sincrónica o metacrónica.
- Buena respuesta a la inmunosupresión.

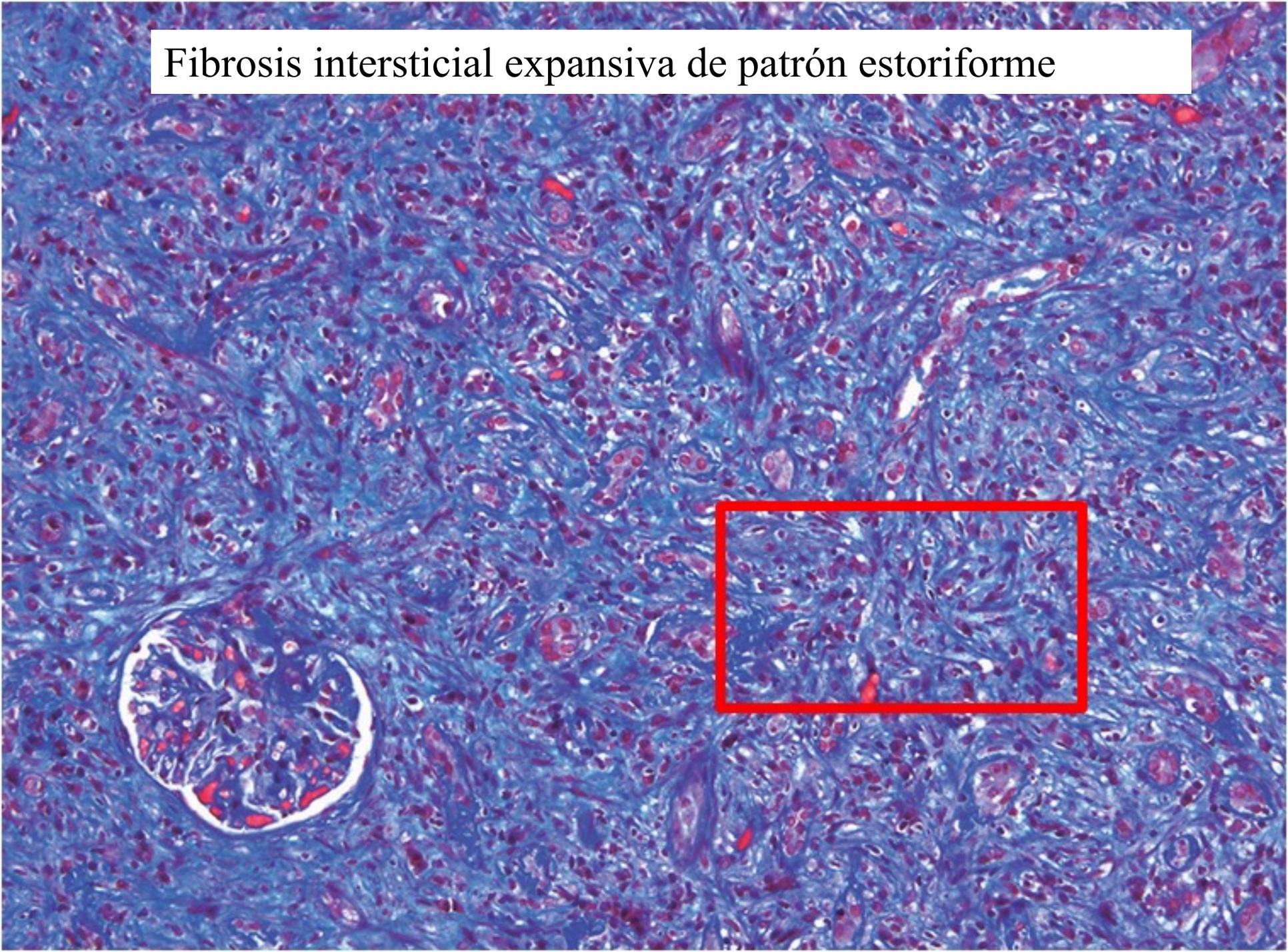
Porcentaje de pacientes con determinados órganos comprometidos debido a ER-IgG4 confirmada.



Enfermedades relacionadas con IgG4

- Tiroiditis de Riedel (tiroiditis fibrosante)
- Tumor de Küttner (aumento de tamaño de glándulas submandibulares, con fibrosis).
- Enfermedad de Ormond (fibrosis retroperitoneal)
- Síndrome de Mikulicz (parotidomegalia con/sin aumento de glándulas submandibulares) e hipertrofia de glándulas salivales y lagrimales acompañada ocasionalmente también de ojo seco.

Fibrosis intersticial expansiva de patrón estoriforme

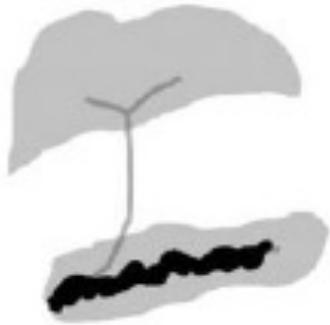


Cuadro clínico de la colangitis esclerosante relacionada a IgG4

- Manifestaciones biliares de enfermedad relacionada a IgG4.
- Predominio por el sexo masculino (8:1).
- Ictericia obstructiva, prurito.
- Compromiso pancreático en el 90%: anorexia, esteatorrea, pérdida de peso.
- Historia de alergia/atopía; ↑IgE en 40 – 60%.
- Presencia de EII sugiere CEP (5% de los pacientes con CE IgG4 tienen EII).

El espectro de colangitis y pancreatitis asociada a IgG4

Pancreatitis esclerosante



Pancreatitis autoinmune + pseudotumor inflamatorio



Pancreatitis esclerosante + colangitis esclerosante



Pancreatitis autoinmune + colangitis esclerosante y pseudotumor inflamatorio



Colangitis esclerosante



Colangitis esclerosante y pseudotumor inflamatorio hepático



Criterios HISORt para el diagnóstico de colangitis asociada a IgG4

	Características
Imagen	1. Una o más estrecheces intrahepática, extrahepático proximal o del conducto biliar intrapancreático Estrecheces migratorias
Serología	2. ↑ IgG4 (≥ 135 mg/dL)
Compromiso de otros órganos	3. Páncreas, Fibrosis retroperitoneal, Renal, Glándulas salivales/lagrimalas
Histología	4. Colangitis esclerosante linfoplasmocitaria > 10 células IgG4 (+) por campo, patrón estoriforme
Respuesta a los esteroides	Normalización bioquímica o resolución de las estrecheces

Diagnóstico definitivo= 1 + 3, 1 + 2 + 4, 4

Diagnóstico probable= 1 + 2