

a propósito de un caso

HEPATITIS AUTOINMUNE DESENCADENADA POR FÁRMACOS

Esther Martínez Becerro
(R5 Med Interna H. Galdakao)

ANTECEDENTES PERSONALES

- Mujer 37 años
- DM / 1 con Microangiopatía
(Retinopatía+Microalbuminuria)
- HTA
- Gastritis crónica atrófica
- Hipotiroidismo (E. Graves)
- Déficit Ig A
- En tto con insulina, enalapril, Eutirox, vit. B12

ENFERMEDAD ACTUAL

Marzo '12: inicio metformina (TA normales)

Mayo '12: ↑ dosis metformina (TA normales)

Ago '12: TA \approx 200: ↓ dosis metformina

Sep '12: TA \approx 400: stop metformina

Oct '12: Urgencias por MEG → TA 1353, Br 9

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

ANALÍTICA:

- Cu Plasmático y Urinario normales, A1AT(-), Ferritina, bioquímica y HRF normales
- Serologías negativas
- **TP 60%**
- AutoAc:
 - ANA, AntiLKM1, AMA, ASMA, SLA-LP, LC-1, AntiASGPR, ANCA PR3 (-).
 - **ANCA MPO (+)**

ECOGRAFÍA AP: normal

RM: **HEPATOPATÍA DIFUSA** (crónica reagudizada vs aguda).

Esplenomegalia discreta.

EVOLUCIÓN

Inicialmente ↓ TA hasta \approx 800, con tto de soporte.

15 oct 2012:

nuevo repunte de TA hasta 1200.

22 oct 2012:

se inicia tto empírico con corticoides.

29 oct 2012:

GGT 335, FA 177, GOT 88, GPT 185.

EVOLUCIÓN

Incidencia en el ingreso: reacción anafiláctica tras infusión de plasma.

Traslado a Basurto para biopsia (APP).

AP: necrosis hepatocelular en puente de predominio linfomonocitario y aisladas células plasmáticas, no asociada a fibrosis.

Actualmente en tto con prednisona

HEPATITIS AUTOINMUNE

(AIH)

AIH. PATOGÉNESIS

- Pérdida de mecanismos de tolerancia inmune
- Desencadenante ambiental
 - * infección viral (VHA, CMV, VEB...)
 - * fármacos

(nitrofurantoína, IFN, adalimumab, fibratos, metformina, vacunas, infliximab, ranitidina, atorvastatina, ezetimiba, diclofenaco, terbinafina, metildopa, fluvastatina...)

Herencia compleja. No susceptibles de consejo genético ni screening de familiares.

* Ataque a Ag hepáticos mediado por LT *

- Necrosis-Inflamación progresiva
- Cirrosis (hasta 30% al diagnóstico)

AIH. CLÍNICA

- Síntomas inespecíficos
 - Fatiga
 - Ictericia
 - Nauseas
 - Dolor Abdominal
 - Artralgias

AIH. DIAGNÓSTICO

- Bioquímica
 - ↑ enzimas hepáticas
 - ↑ Ig G
 - ↑ γ Globulinas
- Clínica
- AutoAc
- AP
- Imprescindible excluir otras causas
- Respuesta a corticoides

AIH. DIAGNÓSTICO

Table 3. Revised Original Scoring System of the International Autoimmune Hepatitis Group

Sex	Female	+2	HLA	DR3 or DR4	+1
AP:AST (or ALT) ratio	>3	2	Immune Disease	Thyroiditis, colitis, others	+2
γ globulin or IgG level above normal	<1.5	+2	Other markers	Anti SLA, anti actin, anti LC1, pANCA	+2
	>2.0	+3			
	1.5 2.0	+2			
	1.0 1.5	+1			
ANA, SMA, or anti LKM1 titers	<1.0	0	Histological features	Interface hepatitis	+3
	>1:80	+3			
	1:80	+2			
	1:40	+1			
	<1:40	0			
AMA	Positive	4	Treatment response	Complete	+2
				Relapse	+3
				None of above	5
Viral markers	Positive	3	Biliary changes	3	
	Negative	+3	Other features	3	
Drugs	Yes	4			
	No	+1			
Alcohol	<25 g/day	+2			
	>60 g/day	2			

Pretreatment aggregate score:

Definite diagnosis >15

Probable diagnosis 10 15

Posttreatment aggregate score:

Definite diagnosis >17

Probable diagnosis 12 17

AIH. AutoAc

TIPO 1 (80%):

- *ANA
- *ASMA
- *AntiSLA (ligado a mal pronóstico)

asociada a:

- E. tiroidea
- sinovitis
- E. celíaca
- C. ulcerosa
- DM/1
- vitiligo

TIPO 2 (10%):

- *AntiLC-1
- *LKM-1
- *LKM-3

asociada a:

- déficit de IgA
- sobretodo en niños
- >frec presentación aguda

Otros: pANCA, AntiLP

AIH. AutoAc

TIPO 1 (80%)

- No específicos

- *ANA

- *ASM

- *AntiS
pronó

- Expresión variable en el curso de la enfermedad

asocia

- E. tir

- sino

- E. co

- C. u

- DM/

- vitiligo

- monitorizar respuesta en niños

TIPO 2 (10%):

- *AntiLC-1

- *LKM-1

- *LKM-3

asocia a:

- déficit de IgA

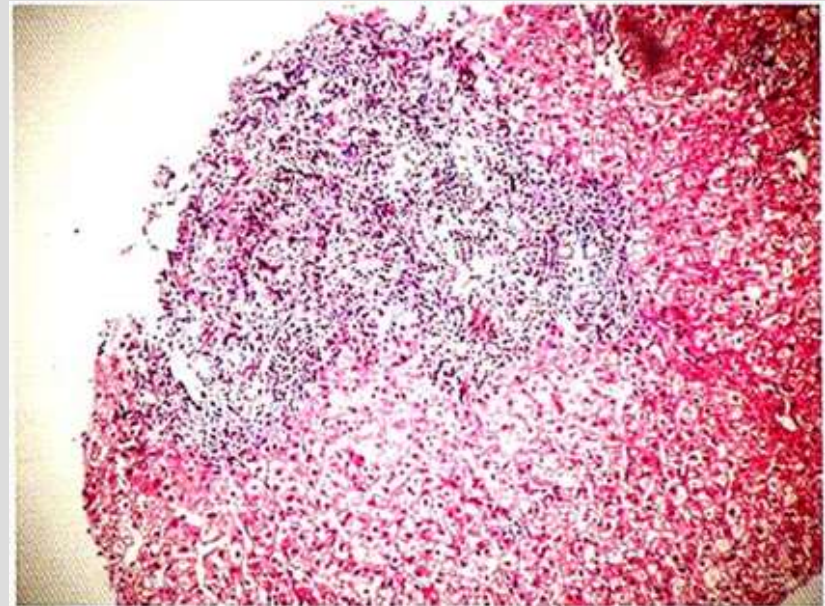
- frecuente en niños

- frecuente presentación aguda

Otros: pANCA, AntiLP

AIH. AP

- AIH aguda
 - Hepatitis lobular
 - Necrosis centrilobular
 - Menos común: cirrosis
- Necrosis gradual
- Linfocitos periportales
- Células plasmáticas
- Edematización de hepatocitos



AIH. DIAGN DIFERENCIAL

AIH puede simular cualquier otra enfermedad hepática!!!

hepatitis OH, esteatosis, E. Wilson, VHC, tóxicos....

Pensar en otra patología si fallo terapéutico.

AIH. TRATAMIENTO

INDICACIONES ABSOLUTAS

INDICACIONES RELATIVAS

CONTRA INDICACIONES

GPT x 5 + γ globulinas x 2

Clínica moderada

Hígado en fase cirrosis

GPT / GOT x 10

Necrosis en biopsia (asoc a mortalidad de 45%)

Datos de laboratorio mín. alterados

Específicas de fármaco

S/S incapacitantes
(disnea y artralgias)

Comorbilidad

Reac. Adv fármacos

Resolución espontánea

Edad

AIH. OPCIONES TERAPÉUTICAS

PREDNISONA 60 MG/DÍA

sem 1 → 60

sem 2 → 40

sem 3 → 30

sem 4 → 20

↓ 5mg/sem hasta mínima
dosis eficaz

PDN 30 MG + AZA 1-2 mg/Kg/DÍA

sem 1 → 30

sem 2 → 20

sem 3 → 15

sem 4 → 15

Pdn 10 mg/día + Aza 50mg/día

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

REMISIÓN

- Mejoría en 2 sem. Raro resolución antes de 12 meses.
- Desaparición de inflamación en biopsia.
- Normalización analítica

RESPUESTA INCOMPLETA

- Mejoría clínica y bioquímica, no AP tras 3 años de tto.
- Mantener tto mantenimiento de por vida
- Valorar overlap

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

REMISIÓN

- I

-De

-No

FALLO TERAPÉUTICO:

-* Empeoramiento clínico o analítico tras 6 meses a pesar de tto a dosis plenas

RES

-* Si el tto era Pdn → asociar Aza

-M

-* Correlación con necrosis hepática en biopsia

-M

-Va

TRASPLANTE HEPÁTICO

- Debut con fallo hepático fulminante
- Recidivas en población pediátrica
- Progresión a cirrosis
- Carcinoma hepatocelular (6-10%)
- Puede haber recurrencia en el trasplante y AIH de novo en hígado trasplantado

CONCLUSIONES

Recordar esta entidad!!!

- No todas las hepatitis tras fármacos son tóxicas
- Asociación con otras enfermedades autoinmunes
- Respuesta a corticoide

Bibliografía Principal

British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis

Dermot Gleeson,¹ Michael A Heneghan²

AASLD PRACTICE GUIDELINES

Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis

Michael P. Manns,¹ Albert J. Czaja,² James D. Gorham,³ Edward L. Krawitt,⁴ Giorgina Mieli-Vergani,⁵
Diego Vergani,⁶ and John M. Vierling⁷



Autoimmune hepatitis: current challenges in diagnosis and management in a chronic progressive liver disease

Esperance A.K. Schaefer and Daniel S. Pratt

ESKERRIK ASKO!