

Hepatitis autoinmune - Actualización 2015

Michael P. Manns, Ansgar W. Lohse, Diego Vergani

Journal of Hepatology; 2015; 62, 1, Sup, Pages S100–S111

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.005>

Abreviaturas:

AIH (hepatitis autoinmune), AMA (anticuerpo anti-mitocondrial), ANA (anticuerpos antinucleares), APC (célula presentadora de antígeno), APECED (polendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica), CTL (linfocitos citotóxicos), DIL (Lesión hepática inducida por fármacos), GWAS (asociación de genoma completo), VHB (virus de la hepatitis B), VHC (virus de la hepatitis C), HLA (antígeno leucocitario humano), HSV (virus del herpes simple), IE (temprano inmediato), NK (asesino natural), PBC (cirrosis biliar primaria), PSC (colangitis esclerosante primaria), LES (lupus eritematoso sistémico), SMA (Anticuerpos del músculo liso), SOC (Estándar de atención), SSSE (Efectos secundarios específicos de los esteroides)

Palabras clave:

Hígado , Autoinmunidad , Treg , Inmunosupresión , Trasplante

Introducción e historia

La hepatitis autoinmune (AIH) se describió por primera vez en 1951 [[1](#)] como una hepatitis crónica en mujeres jóvenes con hipergammaglobulinemia en ausencia de cirrosis, que responde bien a la terapia adrenocorticotrófica (ACTH). Poco después, este síndrome fue descrito y caracterizado en los Estados Unidos. En 1956 se descubrió la asociación con anticuerpos antinucleares (ANA) y se creó el término "hepatitis lupoides" [[2](#)]. La AIH y el lupus eritematoso sistémico (LES) son trastornos autoinmunitarios distintos. Sin embargo, pueden ocurrir juntos en un paciente dado.

Entre 1960 y 1980, se publicaron varios ensayos prospectivos que demostraron los beneficios de los corticosteroides solos o en combinación con azatioprina en casos graves de HAI. La AIH se convirtió en la primera enfermedad hepática en la que el tratamiento médico mejoró la supervivencia [[3](#)] .

El advenimiento de la inmunofluorescencia, a partir de entonces la radio, así como la tecnología de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (EIA), además de las técnicas de clonación molecular, permitieron una identificación molecular y la caracterización de los autoantígenos hepatocelulares implicados en la HAI ([Tabla 1](#)). La caracterización del sistema inmune humoral y celular en pacientes y varios modelos animales mejoró significativamente nuestro conocimiento de esta enfermedad hepática autoinmune aún poco conocida ([Fig. 1](#)). La inmunosupresión y el trasplante de hígado son nuestras armas terapéuticas. Si bien los corticosteroides solos o en combinación con azatioprina son efectivos y prolongan la supervivencia, los fracasos del tratamiento a este estándar de atención (SOC) siguen siendo un desafío. Esta revisión con motivo del 30 aniversario de la *Revista de Hepatología* y el 50 aniversario de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) resume los desarrollos de los últimos 50 años en AIH. También ofreceremos una perspectiva sobre cómo nuestro progreso en la comprensión de la patogénesis molecular y celular de la AIH allanará el camino para futuras terapias dirigidas específicamente al progreso de la enfermedad subyacente y, eventualmente, evitar el trasplante de hígado.

Key Points

- Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic self-perpetuating inflammatory disease with a female predominance occurring in all ages and races that may start with an episode of acute hepatitis and may lead to liver cirrhosis, liver cancer, liver transplantation or death
- Over the last decades molecular targets of the most relevant disease associated autoantibodies were identified and characterized. Recent investigations on the immunopathogenesis concentrated on regulatory T cells and the complex genetic background of AIH via GWAS analyses
- Immunosuppressive therapy in severe cases of AIH prolongs survival
- Standard of care includes corticosteroids alone or in combination with azathioprine to achieve normalization of transaminases and immunoglobulin G levels in serum. The topical steroid budesonide can be used in non-cirrhotic patients instead of prednisolone to reduce steroid specific side effects.
- In treatment failures mycophenolate mofetil, cyclosporine A, tacrolimus and lately anti TNF or anti CD20 monoclonal antibodies can be used as second line treatment based on a careful individual risk evaluation and should be done in experienced centers

Tabla 1 Objetivos moleculares y asociaciones de enfermedades para autoanticuerpos en enfermedades hepáticas.

Autoantibodies	Target	Disease association
ANA	Multiple nuclear antigens	AIH, SLE, MTCD etc.
AMA	2-oxo-acid-dehydrogenase complex	PBC
pANCA	h-Lamp-2, proteinase 3	AIH, PSC, PBC
SMA	Actin, troponin, tropomyosin	AIH I
LKM 1	CYP 2D6	AIH II, HCV
LKM 2	CYP 2C9	Tienilic acid-induced hepatitis
LKM 3	UGT1A	AIH, hepatitis D
LM	CYP 2A6	APECED, hepatitis C
LC1	FTCD	AIH II
SLA/LP	tRNP ^{(Ser)^{Sec}}	AIH III?
LM	CYP 1A2	Dihydralazine-induced hepatitis, APECED
ASGP-R	Asialoglycoprotein receptor	Autoimmune liver disease, HCV

ANA, anticuerpos antinucleares; AMA, anticuerpos anti mitocondriales; ANCA, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; SMA, anticuerpos de músculo liso; LKM, anticuerpos microsómicos de riñón de hígado; LM, anticuerpos microsómicos del hígado; LC1, anticuerpos citosólicos del hígado tipo 1; SLA / LP, antígeno de hígado soluble / anticuerpos del páncreas del hígado; ASGPR-R, anticuerpos del receptor de asialoglicoproteína; UGT1A, UDP glucuronosiltransferasa familia 1 A; FTCD, formimino-transferasa ciclodeaminasa; AIH, hepatitis autoinmune; PSC, colangitis esclerosante primaria; CBP, cirrosis biliar primaria; VHC, virus de la hepatitis C; APECED, polendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica.

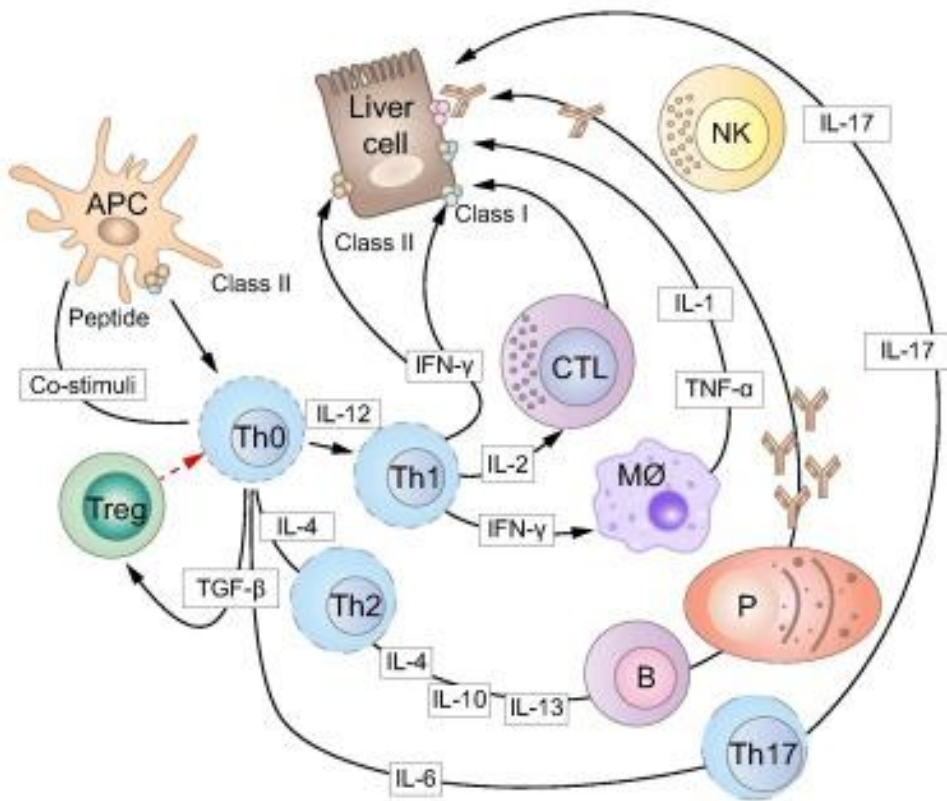


Figura 1

Patogenia molecular de la hepatitis autoinmune. Se presenta un péptido autoantigénico a un linfocito T helper (Th0) no comprometido dentro de la molécula HLA de clase II de una célula presentadora de antígeno (APC).

Las células Th0 se activan y, de acuerdo con las citoquinas presentes en el microambiente y la naturaleza del antígeno, se diferencian en células Th1, Th2 o Th17, iniciando una serie de reacciones inmunes determinadas por las citoquinas que producen: Th2 secreta principalmente IL-4, IL-10, e IL-13, y la producción directa de autoanticuerpos por los linfocitos B.

Los Th1 secretan IL-2 e IFN- γ , que estimulan los linfocitos T citotóxicos (CTL), potencian la expresión de clase I e inducen la expresión de moléculas HLA de clase II en hepatocitos y activan macrófagos; Los macrófagos activados (MØ) liberan IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Las células T reguladoras (Treg) se derivan de Th0 en presencia del factor de crecimiento transformante (TGF- β). Si los Treg no se oponen, pueden activarse diversos mecanismos efectores: la destrucción de las células hepáticas podría derivarse de la acción de los CTL; citoquinas liberadas por Th1 y macrófagos reclutados.

Activación del complemento o compromiso de las células portadoras del receptor Fc, como los linfocitos asesinos naturales (NK) por el autoanticuerpo unido a la superficie del hepatocito.

El papel de las células Th17 recientemente descritas, que surgen en presencia de TGF- β factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) e IL-6, está bajo investigación. Es de destacar que el TGF- β está altamente expresado en el hígado inflamado, disminuyendo durante la remisión [citoquinas liberadas por Th1 y macrófagos reclutados; Activación del complemento o

compromiso de las células portadoras del receptor Fc, como los linfocitos asesinos naturales (NK) por el autoanticuerpo unido a la superficie del hepatocito.

El papel de las células Th17 recientemente descritas, que surgen en presencia de TGF- β factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) e IL-6, está bajo investigación. Es de destacar que el TGF- β está altamente expresado en el hígado inflamado, disminuyendo durante la remisión [citoquinas liberadas por Th1 y macrófagos reclutados; Activación del complemento o compromiso de las células portadoras del receptor Fc, como los linfocitos asesinos naturales (NK) por el autoanticuerpo unido a la superficie del hepatocito. El papel de las células Th17 recientemente descritas, que surgen en presencia de TGF- β factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) e IL-6, está bajo investigación. Es de destacar que el TGF- β está altamente expresado en el hígado inflamado, disminuyendo durante la remisión [67].

Etiología y patogenia

La AIH se divide en dos tipos principales: AIH tipo 1 (AIH-1), positivo para anticuerpos anti-nucleares (ANA) y / o anti-músculo liso (SMA), y AIH tipo 2 (AIH-2), positivo para anti - Anticuerpo, anticuerpo microsomal tipo 1 (anti-LKM1), anti-LKM3 y / o anticuerpo anti-citosol tipo 1 (anti-LC1) (Fig. 2 , Fig. 3). Aún no se ha comprobado si los perfiles específicos de autoanticuerpos determinan entidades etiológicamente distintas de AIH [4] .

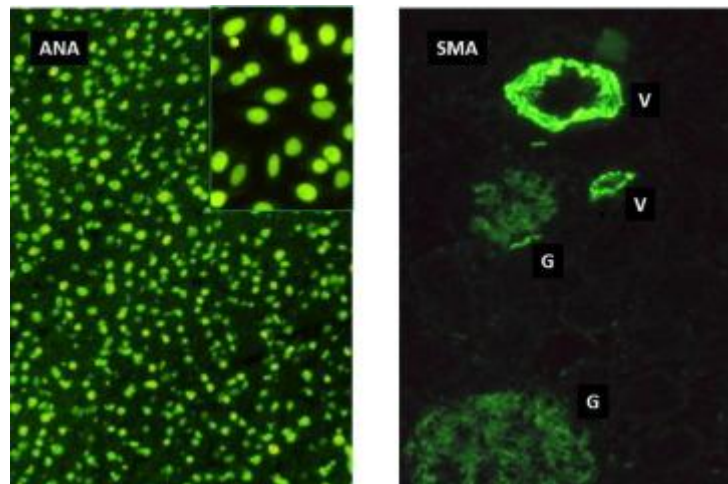


Figura 2

Patrón de inmunofluorescencia indirecta de autoanticuerpos antinucleares (ANA) (panel izquierdo) y de músculo liso (SMA) (panel derecho). Patrón de inmunofluorescencia de autoanticuerpos antinucleares (ANA) en hígado de roedor y células Hep2 (inserción), que, al tener un núcleo grande, permite el reconocimiento de patrones. El patrón homogéneo es el más común en la hepatitis autoinmune. Patrón de inmunofluorescencia del autoanticuerpo del músculo liso (SMA) en riñón de roedor. SMA tiñe el músculo liso de los vasos arteriales (V) y los glomérulos (G).

La etiología de la hepatitis autoinmune es desconocida, aunque es probable que estén involucrados factores genéticos y ambientales. Se cree que una respuesta inmunitaria dirigida contra los autoantígenos hepáticos inicia y perpetúa el daño hepático. Varios factores genéticos interactúan para influir en la susceptibilidad a la HAI, las manifestaciones clínicas, la respuesta al tratamiento y el pronóstico general.

Las asociaciones genéticas más fuertes se encuentran dentro de los genes de la región del antígeno leucocitario humano (HLA) (el complejo principal de histocompatibilidad humana, MHC), que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6, que participan en la presentación de péptidos antigénicos a las células T, y por lo tanto, están implicados en el inicio de una respuesta inmune adaptativa [5] .

Existen asociaciones particularmente fuertes dentro del locus HLA-DRB1 [6], con las moléculas HLA DR3 (DRB1 * 0301) y DR4 (DRB1 * 0401) que confieren susceptibilidad a la AIH-1 en Europa y América del Norte. Las asociaciones con HLA DR3 y DR4 se consideran lo suficientemente fuertes como para contribuir al diagnóstico de AIH según el sistema de puntuación de diagnóstico revisado diseñado por el International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) [7] .

HLA DR7 (DRB1 * 0701) y DR3 (DRB1 * 0301) confieren susceptibilidad a AIH-2. Los pacientes positivos para DRB1 * 0701 tienen una forma más agresiva de la enfermedad con peor pronóstico general [8] . HLA-DQB1 *0201 también se ha relacionado con el desarrollo de AIH-2, aunque este alelo está en desequilibrio de ligamiento con DRB1 * 0701 y DRB1 * 0301, ambos asociados con AIH-2 [9] .

En el primer estudio de asociación de genoma completo (GWAS) en AIH, se informó que la AIH tipo 1 está asociada no solo con variantes dentro de la región MHC, sino también con variantes de SH2B3 y CARD10 [10] .

Un número de genes fuera del MHC también se han relacionado con la susceptibilidad de desarrollar AIH. Por ejemplo, una sustitución de A (adenina) a G (guanina) en el exón 1 del gen *CTLA-4* confiere susceptibilidad a la *AIH-1* en caucásicos de América del Norte [11] .

Se ha descrito una forma de AIH parecida a AIH-2 en aproximadamente el 20% de los pacientes con polendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED), un trastorno monogénico autosómico recesivo causado por mutaciones homocigotas en el gen *AIRE1* [12 , 13] . Las mutaciones de *AIRE1* no aumentan en los casos de AIH u otros tipos de enfermedades hepáticas autoinmunes como la cirrosis biliar primaria (PBC) o la colangitis esclerosante primaria (PSC) [14] . Sin embargo, se observaron mutaciones en el gen *AIRE* en niños con insuficiencia hepática aguda [15] ; [16] . Por lo tanto, el síndrome APECED debe considerarse una causa de insuficiencia hepática aguda.

En pacientes con mayor susceptibilidad genética, un mecanismo potencial que conduce a la AIH es el mimetismo molecular, es decir, una respuesta inmune a patógenos exógenos que reaccionan de forma cruzada con autoantígenos hepáticos estructuralmente similares. Un importante autoepítipo lineal de CYP2D6 tiene una homología de secuencia con la proteína temprana (IE) inmediata del virus del herpes simple (HSV) [17] .

Un paciente con anticuerpos contra la hepatitis II tipo 2 y anti-LKM1 mostró evidencia de infección por HSV en contraste con su hermana gemela idéntica [17] . En ratones, se pueden inducir formas experimentales de AIH por una infección transitoria con adenovirus portadores de CYP2D6 o FTCD humano [18 , 19] . De acuerdo con las observaciones en seres humanos, la AIH experimental también depende de los antecedentes genéticos de los ratones [20] .

El apoyo más fuerte para este modelo se encuentra en el contexto de la hepatitis viral, donde la autoinmunidad es una característica común durante la infección crónica. En el virus de la hepatitis C crónica (VHC), aproximadamente el 10% de los pacientes son positivos a LKM1, el título de autoanticuerpos se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y se asocia con reacciones adversas al tratamiento con interferón [21] . En pacientes con VHC crónicos positivos para anti-LKM1, la reactividad contra un objetivo autoantigénico clave de anti-LKM1, el epítipo CYP2D6₁₉₃₋₂₁₂, se puede ver en el 50% de los pacientes. Existe evidencia de reactividad cruzada entre anti-LKM1 y anticuerpos dirigidos contra regiones homólogas del VHC (NS5B HCV2₉₈₅₋₂₉₉₀) y el citomegalovirus (exón CMV₁₃₀₋₁₃₅) [22] .

Un informe de un caso describe a una niña de 10 años que contrajo una infección por VHC después de un trasplante de hígado debido a una enfermedad hepática en etapa terminal causada por una deficiencia de α 1-anti-tripsina. Dos semanas después de la infección por el VHC, aparecieron los anticuerpos inmunoglobulina (Ig) -M anti-LKM1, seguidos de los

anticuerpos IgG anti-LKM1. Este hallazgo sugiere que el VHC es un desencadenante de una respuesta autoinmune primaria anti-LKM1 / anti-CYP2D6 [23]. Es interesante que, 10 años después del contacto con el VHC, el paciente desarrolló una AIH tipo 2 florida, que respondió satisfactoriamente al tratamiento inmunosupresor; en ese momento no había rastro de la infección por HCV anterior. La prevalencia de anticuerpos contra la hepatitis E de 3 a 4 veces mayor en pacientes con AIH puede indicar que incluso las hepatitis virales leves y agudas pueden contribuir a una ruptura de la tolerancia hepática [24]. Por otro lado, el aumento observado en la prevalencia de anticuerpos anti-HEV en pacientes con AIH puede ser una consecuencia en lugar de estar relacionado con la causa de este síndrome.

Los anticuerpos anti-LKM1 también se detectaron en un paciente que se sometió a un trasplante de hígado para la enfermedad de Wilson aguda y, por lo tanto, también puede ocurrir en pacientes que no están siendo trasplantados por una enfermedad hepática autoinmune. Se sugiere que pueden surgir como consecuencia de la inflamación hepática y la destrucción hepatocelular durante los episodios de rechazo [25]. Además, estas observaciones nos dicen que diferentes factores ambientales pueden conducir a la autoinmunidad contra objetivos moleculares idénticos.

Los antibióticos nitrofurantoína y minociclina [26], así como las estatinas y los agentes anti-TNF adalimumab e infliximab, se han reportado como desencadenantes ambientales no virales de la HAI. La inflamación y lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) con características de la AIH pueden retroceder espontáneamente después de interrumpir el tratamiento con xenobióticos que no requieren terapia inmunosupresora a largo plazo [26].

El desarrollo de enfermedades autoinmunes se ve favorecido por la descomposición de los mecanismos de auto tolerancia que, en la salud, impiden que la mayoría de los clones de células T autorreactivos entren en la periferia. Como las células T autorreactivas circulantes están presentes en la salud, existen mecanismos de tolerancia periférica intrínseca y extrínseca para limitar el daño tisular autoinmune. La clave para esto es la supresión inmune ejercida por las células T reguladoras profesionales (Tregs). Se han investigado los Tregs en AIH, detectados principalmente en la sangre periférica: mientras que en la forma pediátrica, se ha encontrado que tanto el número como la función de los Tregs están afectados [27 , 28 , 29], la evidencia en el AIH en adultos es conflictiva, ya que algunos estudios no pudieron confirmar una deficiencia numérica de Treg en la sangre periférica. La actividad de Treg parece ser bastante notable durante la enfermedad activa, pero aparentemente insuficiente para suprimir eficazmente la respuesta autoinmune aberrante. En contraste con la sangre periférica, las Treg se acumulan en el hígado adulto de la AIH no tratada [30 , 31]. Además, las Treg intrahepáticas parecen reducirse de manera selectiva con la terapia basada en esteroides y azatioprina y los pacientes con una respuesta de tratamiento incompleta que muestran menores frecuencias de Treg intrahepáticas [30].

El denso infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos característicos de la imagen histológica de la AIH sugiere que un ataque inmune celular autoagresivo es la base de esta condición. La población predominante dentro del infiltrado celular está compuesta de células T α / β . Entre estas células, la mayoría son células T cooperadoras positivas para CD4, las células T positivas para CD8 citotóxicas se acumulan con el aumento de la gravedad histológica de la hepatitis [30]. Inmunohistoquímicamente, los linfocitos de un linaje de células no T son relativamente raros e incluyen células asesinas naturales (NK) y macrófagos, [32].

Los pasos de un ataque autoinmune en una célula del hígado se muestran en la [Fig. 1](#) .

Síntomas clínicos

AIH se produce en todas las edades y razas. Por lo general, tiene un curso crónico, que comienza con un episodio de hepatitis aguda en aproximadamente el 25% de los casos, pero puede manifestarse como hepatitis fulminante; por lo tanto, la AIH debe considerarse en el diagnóstico diferencial de insuficiencia hepática aguda [33].

En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza cuando los síntomas clínicos no específicos del hígado dominan, como la fatiga y las artralgias. La araña naevi, la hemorragia gastrointestinal superior o inferior indican etapas avanzadas de la enfermedad hepática. La ictericia también puede indicar enfermedad hepática avanzada. Sin embargo, el aumento de los niveles de bilirrubina también puede indicar un inicio agudo de AIH, hemólisis o errores innatos del metabolismo de la bilirrubina como el síndrome de Gilbert. Trastornos autoinmunes extrahepáticos como tiroiditis, artritis, sicca o síndrome de Sjogren, vitiligo, glomerulonefritis o colitis ulcerosa son comunes y ocurren en todas las etapas de la enfermedad hepática.

Bioquímica

La elevación de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) indican actividad inflamatoria, p. Ej. Clasificación [34], mientras que las alteraciones en bilirrubina, colinesterasa, trombocitos indican etapas avanzadas de cirrosis.

La elevación de gammaglobulinas y, en particular, los niveles séricos de IgG en ausencia de cirrosis son una característica diagnóstica de la AIH. Típicamente, hay un aumento selectivo de IgG con niveles de IgA e IgM que permanecen normales. Este distintivo característico de la AIH no solo es una prueba importante para hacer el diagnóstico, sino que los niveles de IgG durante el seguimiento son un marcador excelente, económico y confiable de la actividad de la enfermedad. La normalización de los niveles de IgG junto con la normalización de los niveles de transaminasas se ha convertido en parte de la definición de remisión bioquímica en el AIH [33].

Pruebas inmunológicas

Los autoanticuerpos circulantes son clave para el diagnóstico de la HAI y para su subdivisión en dos formas (ver Etiología y Patogenia) [7 , 35 , 36 , 37]. Los dos perfiles de autoanticuerpos rara vez ocurren simultáneamente [37]. Los autoanticuerpos se detectan normalmente por inmunofluorescencia indirecta en un sustrato de roedor que incluye riñón, hígado y estómago. Este enfoque metodológico tiene una gran ventaja, ya que permite la detección de varias reactividades automáticas relevantes para la HAI, entre ellas ANA, SMA, anti-LKM1 y anti-LC1, así como anticuerpos anti-mitocondriales (AMA), el sello serológico de PBC. [7 , 35 , 37]. Los autoanticuerpos se consideran positivos cuando se presentan a una dilución de 1:40 o más en adultos, mientras que en los niños, que rara vez son positivos para los autoanticuerpos con buena salud, la positividad a una dilución de :1: 20 para ANA y SMA o \geq 1: 10 para anti-LKM1 es clínicamente significativo [38].

ANA en AIH generalmente tiene un patrón homogéneo (Fig. 2), pero para su definición más clara y fácil, las células Hep2 que tienen núcleos prominentes, pueden usarse como un sustrato (Fig. 2). No hay dianas moleculares de ANA específicas para AIH. Un perfil variado de reactividad ANA que recuerda al encontrado en el LES (p. Ej., Para cromatina nuclear, histonas, centrómero, ADN bicatenario y monocatenario y ribonucleoproteínas) se ha informado en AIH, pero al menos un tercio de los pacientes con AIH positivos para ANA no reaccionan con objetivos nucleares conocidos [39 , 40]. Curiosamente, el ADN anti-doble cadena se comparte en común solo con SLE. La inmunofluorescencia sigue siendo, por lo tanto, el estándar de oro para las pruebas de ANA, como supuso recientemente el Grupo de Trabajo ANA del Colegio Americano de Reumatología

[41]. Sin embargo, de acuerdo con las guías de práctica clínica de AALSD para hepatólogos autoinmunes que practican la hepatitis en los EE. UU., A menudo utilizan EIA con antígenos nucleares recombinantes en su práctica clínica diaria [33] .

La tinción inmunofluorescente de SMA se detecta en las paredes arteriales de roedores de riñón, hígado y estómago. En el riñón, la SMA puede tener tres patrones: V (vasos), G (glomérulos) y T (túbulos) [42] (Fig. 2). El patrón V está presente también en la enfermedad hepática vírica y en las enfermedades autoinmunes extrahepáticas, pero los patrones VG y VGT son indicativos de AIH. El patrón anti-LKM1 se caracteriza por una tinción brillante del citoplasma del hepatocito y de la porción P3 de los túbulos renales (Fig. 3). Anti-LKM1 se confunde ocasionalmente con AMA, pero la identificación de los objetivos moleculares de anti-LKM1, el citocromo P4502D6 (CYP2D6) y de AMA, las enzimas de los complejos de 2-oxo-ácido deshidrogenasa, ha permitido el establecimiento de inmunoensayos, que pueden ser utilizado para resolver casos dudosos (tabla 1). Se ha descrito reactividad adicional de LKM. Los anticuerpos anti-LKM2, que se dirigen al citocromo P4502C9, son solo de interés histórico. Se asociaron con una forma grave de hepatitis inducida por ticrynafen, un diurético uricosúrico. Este medicamento fue retirado del uso clínico en 1980. Los anticuerpos anti-LKM3 son específicos para los miembros de la familia de la uridina glucuronosiltransferasa 1 [43] y dan un patrón de inmunofluorescencia similar al anti-LKM1 [44]. Aunque el anti-LKM3 se detecta con más frecuencia en pacientes con hepatitis D (delta), también está presente en alrededor del 10% de los pacientes con AIH-2 y, en algunos casos, puede ser el único marcador serológico de AIH [45] .

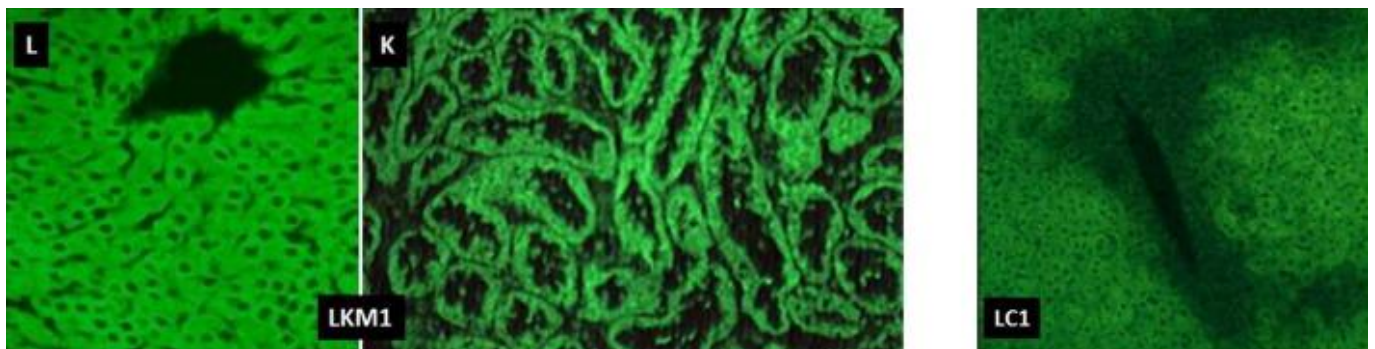


Fig. 3

Patrón de inmunofluorescencia del anticuerpo anti-hígado de tipo 1 microsómico renal (anti-LKM-1) (panel izquierdo y central) y el anticuerpo anti-hígado citosol tipo 1 (anti-LC-1). Patrón de inmunofluorescencia del autoanticuerpo anti-hígado renal microsomal tipo 1 (LKM1) en cortes de roedores hepáticos y renales: el anti-LKM1 tiñe el citoplasma de los hepatocitos y los túbulos renales proximales. Patrón de inmunofluorescencia del anticuerpo anti-hígado citosol tipo 1 (anti-LC1) en una sección de hígado de roedor: el anticuerpo tiñe el citoplasma de los hepatocitos con un debilitamiento de la tinción alrededor de la vena central.

Anti-LC1 (Fig. 3), que es un marcador adicional para la AIH-2, puede estar presente por sí solo, pero ocurre frecuentemente en asociación con anti-LKM1, y se dirige a la ciclodeaminasa de formimino-transferasa (FTCD) [46] . El anticuerpo anti-FTCD puede detectarse mediante ELISA comercial [37] .

Anti-SLA / LP se describió por primera vez en 1987 [47] y es altamente específico para AIH [48] . Es detectable en 20 a 50% de los pacientes con AIH, dependiendo del ensayo utilizado. Su presencia identifica pacientes con enfermedades más graves y peores resultados [8] . A diferencia de los autoanticuerpos de diagnóstico estándar, anti-SLA / LP no es detectable por inmunofluorescencia. La diana molecular de anti-SLA / LP se ha identificado como ARNt de Sep (O-fosfoserina): ARNt (sintasa

de selenocisteína) (SEPSECS) [49 , 50 , 51]. Los autoanticuerpos contra SEPSECS se describieron previamente en formas graves de AIH [52]. Su identificación molecular ha permitido el establecimiento de ensayos diagnósticos de base molecular. Se debate si estos anticuerpos caracterizan a un subgrupo clínicamente distinto de AIH (tipo 3 AIH). La importancia de los autoanticuerpos anti-SLA / LP radica principalmente en su alto grado de especificidad de la enfermedad, lo que los hace casi diagnósticos por sí mismos en aquellos pacientes positivos para estos anticuerpos.

Otros autoanticuerpos menos probados, pero de importancia diagnóstica, incluyen el anticuerpo perinuclear anti-neutrophil cytoplasm (pANCA) y el anticuerpo anti-asialoglycoprotein receptor (ASGPR). El pANCA a menudo se detecta en el AIH-1, aunque es menos frecuente que en el PSC y en la enfermedad inflamatoria intestinal [40] ([Tabla 1](#)). El pANCA que se encuentra en la AIH y en estas condiciones se conoce como atípico, ya que reacciona con los componentes de la membrana nuclear periférica y, por esta razón, también se conoce como pANNA: anticuerpo neutrófilo antinuclear periférico. A diferencia de AIH-1, pANNA está prácticamente ausente de AIH-2 [37] .

Anti-ASGPR se dirige al principal componente del extracto crudo de células hepáticas conocido como proteína específica del hígado. Casi el 90% de los pacientes con AIH son positivos para el anticuerpo anti-ASGPR y su título se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Sin embargo, el anti-ASGPR no es específico, ya que la HAE también es detectable en la hepatitis viral, la hepatitis inducida por fármacos y la PBC. Además, dado que su detección requiere un antígeno purificado o recombinante difícil de preparar, el desarrollo de ensayos moleculares confiables ha sido desafiante y, por lo tanto, su aplicabilidad a la práctica clínica es limitada [40] .

Sistemas de puntuación

El diagnóstico de la HAI se basa en la historia, el laboratorio y las características histológicas [53 , 54]. Si bien en la mayoría de los pacientes el diagnóstico se hace fácilmente, a veces puede ser difícil en vista de la heterogeneidad de las características clínicas y la gran cantidad de diagnósticos diferenciales [55] . Además, en centros no especializados, el diagnóstico puede pasarse por alto o hacerse de manera inadecuada en pacientes con otras formas de enfermedad hepática. Además de los problemas de manejo clínico, estas dificultades han dificultado la evaluación científica de la enfermedad. Históricamente, esto fue aún más antes del descubrimiento del VHC y el desarrollo de ensayos de diagnóstico confiables. Fue precisamente este dilema científico lo que llevó a la formación de la IAIHG.

La primera reunión fue convocada por Ian McFarlane durante la convención de la Asociación Internacional para el Estudio del Hígado (IASL) celebrada en Brighton en 1992 y reunió a un panel de expertos para discutir los criterios de diagnóstico que se utilizarán con fines comparativos en publicaciones científicas sobre AIH [35] . Esto marcó el comienzo de la IAIHG, que desde entonces se reunió regularmente y coordinó varios proyectos sobre la estandarización de los aspectos diagnósticos y la terminología en la enfermedad hepática autoinmune. El sistema de puntuación de diagnóstico original, publicado en el *Journal of Hepatology* [56] , se basó en gran medida en la opinión de expertos, ya que faltaban estudios sistemáticos. En años posteriores, varios estudios evaluaron la utilidad de estos criterios, lo que llevó a una revisión extensa del sistema de puntuación de diagnóstico publicado en 1999, que desde entonces ha sido uno de los artículos más citados en hepatología y la referencia clave para estudios clínicos [7] , nuevamente publicado en el *Diario de Hepatología* ([Tabla 2](#)). Los criterios han resistido la prueba del tiempo con fines científicos, pero no fueron diseñados para la práctica clínica diaria, ya que eran demasiado numerosos y complicados para el uso junto a la cama [57] . Además, la respuesta al tratamiento, que es un componente importante del sistema de puntuación de diagnóstico IAIHG, no está disponible cuando se tiene que decidir si se debe iniciar o no un ensayo de terapia con esteroides [57] .

Tabla 2 El Sistema de puntuación modificado del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune [7] .

Category	Score	Comments
Female sex	+2	
ALP:AST (or ALT) ratio		
<1.5	+2	
1.5-3.0	0	
>3.0	-2	
Serum globulins or IgG above normal		
>2.0	+3	
1.5-2.0	+2	
1.0-1.5	+1	
<1.0	0	
Autoantibodies (ANA, SMA, or LKM-1)		Lower titers are considered significant in children and should be at least +1
>1:80	+3	
1:80	+2	
1:40	+1	
<1:40	0	
Hepatitis viral markers		The patient should be tested for markers for hepatitis A, B, and C. Tests for other viruses such as EBV and CMV may be considered.
Positive	-3	
Negative	+3	
Drug history		Recent use of known or suspected hepatotoxic drugs
Positive	-4	
Negative	+1	
Average alcohol consumption		
Low (<25 g/day)	+2	
High (>60 g/day)	-2	
Liver histology		"Biliary changes" refers to bile duct patterns of injury typical of primary biliary cirrhosis (PBC) with ductopenia in an adequate biopsy. "Other features" are any suggesting an alternative etiology, such as alcoholic fatty liver disease.
Interface hepatitis	+3	
Lymphoplasmacytic infiltrate	+1	
Hepatocyte rosette pattern of regeneration	+1	
None of the above	-5	
Biliary changes	-3	
Other features	-3	
Other autoimmune disorders, in patient or first degree relatives	+2	
Optional parameters in patients who are seronegative for ANA, SMA, and LKM-1:		Other defined antibodies are those with published evidence for association to AIH, and include pANCA, anti-LC1, anti-SLA/LP, anti-ASMA.
Seropositivity for other defined autoantibodies	+2	
HLA DR3 or DR4	+1	
Response to therapy:		
Complete	+2	
Relapse	+3	
Interpretation of aggregate scores		
Pre-treatment:		
Definite AIH	>15	
Probable AIH	10-15	
Post-treatment		
Definite AIH	>17	
Probable AIH	12-17	

Estas consideraciones llevaron a la IAIGH a idear y evaluar criterios diagnósticos simplificados, que se publicaron en 2008. Sólo utilizan las tres características de la hipergammaglobulinemia, los autoanticuerpos y la histología, en ausencia de hepatitis viral, como base ([tabla 3](#)). La puntuación se desarrolló empíricamente con datos de 11 centros en 10 países, utilizando tanto una cohorte primaria como un conjunto de validación [[36](#)] .

Este sistema de puntuación de diagnóstico simplificado se ha utilizado ampliamente desde entonces y su fiabilidad se ha demostrado en todo el mundo [[58](#) , [59](#) , [60](#)]. Si bien el sistema de puntuación original consideró la evidencia de hepatitis viral como un criterio de exclusión para el diagnóstico de AIH, la puntuación simplificada permite un diagnóstico de AIH "probable" incluso en presencia de marcadores virales positivos [[36](#)] .

En vista de la alta tasa de prevalencia de hepatitis viral en muchos países, se consideró importante no pasar por alto a los pacientes que sufren tanto de hepatitis viral (con más frecuencia B que C) como de AIH, y que requieren inmunosupresión, generalmente al mismo tiempo que Terapia antiviral. En particular, en países como China, con una prevalencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) de alrededor del 10%, es probable que uno de cada diez pacientes con AIH también arroje resultados positivos para HBsAg. Por lo tanto, los estudios de grandes cohortes de pacientes en China han demostrado la validez del sistema de puntuación simplificado [[60](#)] .

Tabla 3 Sistema de puntuación simplificado para la hepatitis autoinmune del International Autoimmune Hepatitis Group

(IAHG) [[36](#)] .

Feature	Cut-off	Points
ANA or SMA +	≥1:40	1
ANA		
or SMA +	≥1:80	2*
or LKM	≥1:40	
or SLA/LP	Positive	
IgG	>upper limit of normal	1
	>1.10 times upper limit of normal	2
Liver histology	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
		≥6: probably AIH
		≥7: definite AIH

* Suma de puntos conseguidos para todos los anticuerpos (máximo, 2 puntos).

Otra diferencia entre el puntaje simplificado IAIGH y los criterios revisados es la importancia de las características colestásicas. La puntuación simplificada permite realizar el diagnóstico de la HIA también en pacientes con PSC o PBC, mientras que las características colestásicas [[36](#)] Excluir el diagnóstico en la puntuación de los criterios revisados. Ambos enfoques son correctos, pero tienen diferentes aplicaciones.

El puntaje simplificado está diseñado principalmente para ayudar en la decisión de iniciar la inmunosupresión en un paciente con enfermedad hepática, mientras que, para el propósito de un artículo científico, los pacientes con características colestásicas de PBC o PSC y las manifestaciones de AIH probablemente sufran de variantes de cualquiera de las dos

enfermedades hepáticas colestásicas no debe clasificarse como de AIH, como se indica en el documento de posición del grupo de trabajo IAIHG sobre los síndromes de superposición [61] .

Histopatología

La evidencia histológica de daño inflamatorio en el hígado compatible con un diagnóstico de AIH es una característica esencial para hacer el diagnóstico de AIH [36] . El diagnóstico, sin embargo, no puede hacerse puramente en los hallazgos histológicos. Al igual que el síndrome clínico de la AIH es heterogéneo, también lo es su histología, aunque algunas lesiones son altamente sugestivas de la AIH. Se han descrito una serie de características típicas, aunque no son específicas para la HAI: hepatitis de interfaz (originalmente llamada necrosis parcial), caracterizada por infiltrados linfoplasmocíticos, formación de rosquillas de hepatocitos y emperipolesis (es decir, linfocitos endocitosados en hepatocitos) [62 , 63] (Fig. .4). La presencia de al menos tres de estas características se considera típica para AIH y, por lo tanto, se le otorga una puntuación de +2 en el sistema de puntuación simplificado.

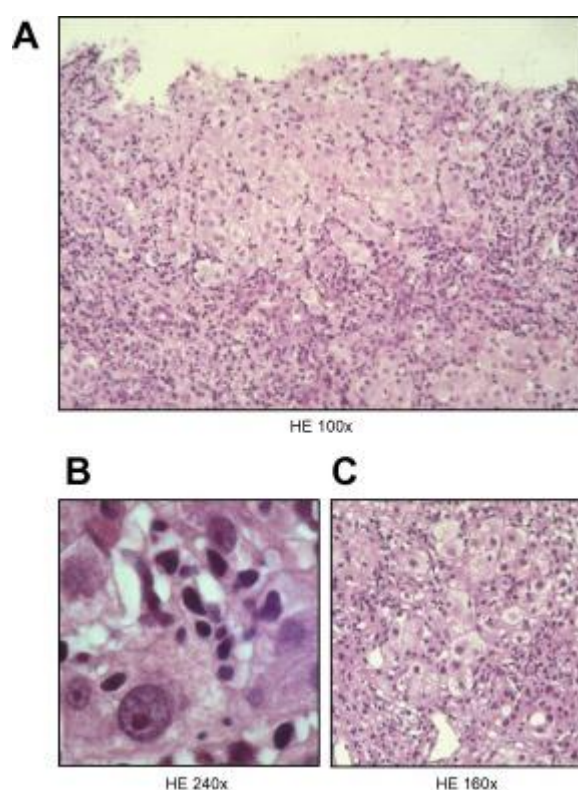


Fig. 4

La histología hepática muestra características típicas de hepatitis autoinmune como se describe en [61] . (A) Histopatología típica de hepatitis autoinmune con predominio portal / periportal de lesión necroinflamatoria y hepatitis de interfaz amplia. (B) Emperipolesis con un linfocito en el citoplasma de un hepatocito dañado. (C) Roseteado típico de hepatocitos en el área de la hepatitis de interfaz. Hans Peter Dienes, de la Universidad de Viena, Austria, proporcionó imágenes de histopatología.

Distinción de otras enfermedades del hígado a menudo puede ser difícil también en histología. La distinción de las enfermedades hepáticas colestásicas, en particular la CBP, puede ser un desafío [64] . El daño a los conductos biliares generalmente no es una característica de la AIH, pero en casos severos también se puede observar. Una biopsia de

seguimiento puede ser necesaria para una distinción confiable, ya que no se observa daño del conducto biliar en AIH en remisión.

Distinción de DILI también puede ser muy difícil. Los casos agudos de AIH pueden presentarse con necrosis centrilobular y otras características consideradas típicas de DILI. Estos casos se describieron por primera vez en Japón, pero ahora también se han observado cada vez más en el mundo occidental [65 , 66].

La histología no solo desempeña un papel en el diagnóstico, sino también en el tratamiento de la enfermedad [33] . Esto se aplica tanto a la biopsia inicial, que al proporcionar información sobre la clasificación de la actividad inflamatoria como a la estadificación de la fibrosis ayuda a orientar las decisiones de tratamiento, y al seguimiento de las biopsias, que pueden ser necesarias para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes difíciles de tratar. . Además, a menudo se recomienda la evaluación de la remisión mediante biopsia hepática antes de un ensayo de retiro del tratamiento, ya que la actividad inflamatoria restante predice de manera confiable la recaída después de la interrupción del tratamiento inmunosupresor [33] .

El objetivo del tratamiento en la AIH es detener la progresión de la fibrosis, y en muchos casos se puede lograr incluso la regresión de la fibrosis. La progresión de la fibrosis depende de la actividad inflamatoria restante [67] . La persistencia de la hepatitis de interfaz a pesar del tratamiento es predictiva de fibrosis progresiva y requiere una inmunosupresión más intensiva. El objetivo de la terapia debe ser la remisión histológica completa, o la actividad inflamatoria mínima, medida por un índice de actividad de la hepatitis (puntuación HAI) de 3 o menos, [33] . Las pautas actuales definen la remisión en el AIH como la normalización de los niveles de transaminasas e IgG, así como la remisión histológica como se describió anteriormente. Es una cuestión de debate si se requiere o no una biopsia de seguimiento para demostrar la remisión. Como la mayoría de los pacientes adultos con resultados repetidamente normales para ALT e IgG no muestran una fuerte actividad inflamatoria histológica, puede que no sea necesaria una biopsia de seguimiento [68] . Además, la biopsia hepática y la histomorfología son importantes en el diagnóstico diferencial para excluir otras causas de enfermedad hepática así como comorbilidades.

Tratamiento

Estándar de cuidado

El objetivo general del tratamiento es lograr la normalización de ambas transaminasas (ALT / AST) e IgG. De lo contrario no se puede evitar la progresión de la enfermedad. A efectos prácticos, la inducción de la remisión se distingue del mantenimiento de la remisión. Una vez que se logra la remisión, se mantiene con la dosis más baja posible de inmunosupresión. Si se logra una remisión completa, es decir, la normalización de ALT / AST más IgG, durante al menos 2–3 años, la inmunosupresión puede terminar si la histología no muestra ninguna actividad inflamatoria (ver arriba) [33] . Tal remisión completa solo se logra en aproximadamente el 25% de los pacientes según lo informado por algunos autores [4 , 69 , 70], mientras que en la AIH juvenil, la remisión completa se informa en más del 80% de los pacientes. Sin embargo, los resultados para la remisión completa bajo tratamiento deben distinguirse de la retirada exitosa después de la interrupción del tratamiento. Solo alrededor del 20% de los pacientes mantienen una remisión a largo plazo después de la retirada completa de la inmunosupresión, las transaminasas normales documentadas y los niveles de IgG, así como la ausencia de cualquier actividad inflamatoria en las biopsias de seguimiento.

La medicación para inducir la remisión consiste en dosis altas de corticosteroides solos o en combinación con azatioprina ([Tabla 4](#)). La combinación con azatioprina reduce la dosis de esteroides. Si la adición de azatioprina permite una disminución más rápida de los corticosteroides queda por demostrar. Mientras que los esteroides inducen rápidamente la remisión de los síntomas, las transaminasas y la azatioprina IgG necesitan de 6 a 8 semanas para lograr una inmunosupresión óptima. Las dosis se dan en la [Tabla 4](#). La dosis inicial de prednisolona es de 60 mg en monoterapia, mientras que una dosis más baja de 30 mg se usa si se combina con azatioprina. Los centros europeos tienden a administrar dosis más altas de prednisolona (es decir, 0.5-1.0 mg / kg de peso corporal) desde el principio, incluso cuando se combinan con azatioprina. Los centros europeos generalmente usan azatioprina en una dosis de 1 a 2 mg / kg de peso corporal, mientras que en los Estados Unidos, la azatioprina se administra tradicionalmente en una dosis plana de 50 mg [[33](#)] . La genotipificación de TMPT puede predecir la toxicidad de azatioprina. Sin embargo, generalmente no se recomienda el uso de rutina de la genotipificación TMPT antes del tratamiento [[33](#)]. Si el diagnóstico de AIH es incierto o si la tolerabilidad a la azatioprina está en duda, los pacientes pueden comenzar con la monoterapia con corticosteroides y la azatioprina se agrega como un agente ahorrador de corticosteroides durante el curso del tratamiento ([Fig. 5](#)). En el caso de un diagnóstico incierto, la respuesta a la monoterapia con corticosteroides es un criterio de diagnóstico [[7](#)] .

Tabla 4Terapia estándar para la hepatitis autoinmune.

	Monotherapy		Combination therapy	
	Predniso(lo)ne (mg/d)	Predniso(lo)ne (mg/d)	Steroid Budesonide In non-cirrhotic patients (mg/d)	Azathiop USA (mg/d)
Week 1	60	30	9	50
Week 2	40	20	9	50
Week 3-4	30	15	6	50
Maintenance therapy	≤20	10	≤6	50
Reasons for preference	Cytopenia Thiopurin methyltransferase deficiency Pregnancy Malignancy Expected therapy <6 months		Postmenopausal state Osteoporosis Uncontrolled diabetes, hypertension, obesity Acne Emotional lability	

Modificado según [[86](#)] .

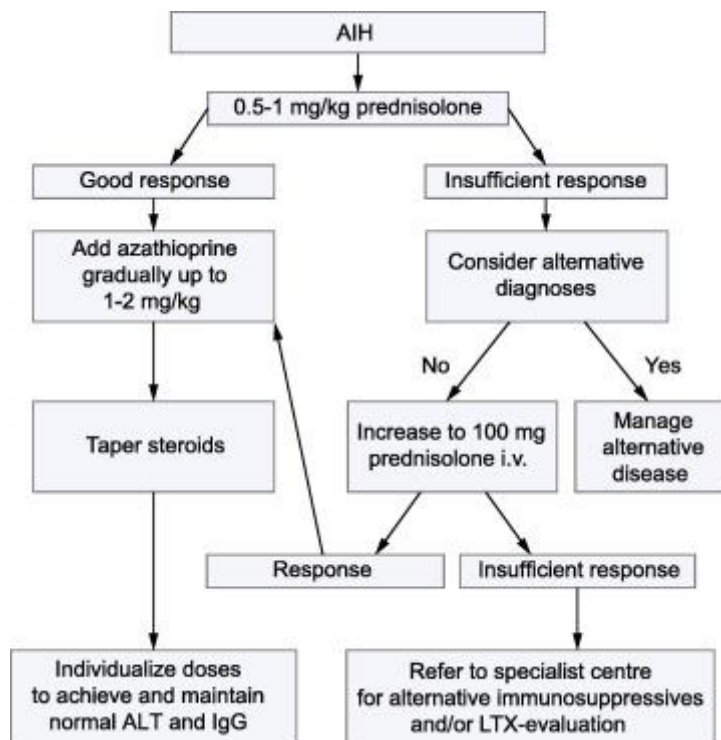


Fig. 5

Algoritmo terapéutico para la hepatitis autoinmune al comenzar con la monoterapia con prednisolona [54] .

La budesonida esteroide tópica puede usarse como una alternativa al predniso (lo) ne para reducir los efectos secundarios específicos de los esteroides (SSSE) (Tabla 4) [71] . La budesonida para uso en pacientes con AIH no cirróticos ha sido aprobada en varios países, incluidos 15 estados miembros de la Unión Europea. Los datos están disponibles en un gran ensayo prospectivo que utiliza una combinación de budesonida con azatioprina [69] . Budesonida junto con azatioprina puede inducir la remisión con eventos adversos específicos más bajos de esteroides. Además, el cambio de prednisona a budesonida reduce la SSSE [69] . Sin embargo, la budesonida actúa a través del mismo receptor de esteroides que predniso (lo) ne y, por lo tanto, la budesonida no debe administrarse a pacientes que no responden a las terapias convencionales basadas en esteroides. La budesonida solo está aprobada para pacientes no cirróticos. Los beneficios farmacocinéticos de un esteroide tópico se pierden en pacientes con hipertensión portal y derivación portocava [72] . Además, la trombosis de la vena porta se informó como un evento adverso grave en pacientes con PBC en estadio IV que recibieron budesonida en combinación con UDCA como parte de un ensayo clínico [73] .

La budesonida también es eficaz en niños y adolescentes [74] . En particular, el aumento de peso observado bajo la terapia con prednisona más azatioprina se revierte después de un cambio a budesonida. Sin embargo, el tratamiento de la HIA en niños y adolescentes puede ser diferente al de los adultos, ya que la enfermedad en los niños parece tener un curso más agresivo. Los centros destacados utilizan prednisolona de 2 mg / kg / día (dosis máxima de 60 mg) que disminuye según la respuesta durante un período de 8 semanas. Como en los adultos, algunos centros agregan azatioprina como agente de conservación de esteroides *ab initio*, otros prefieren agregar solo si la prednisolona no logra una remisión rápida. Existe un debate sobre si en el futuro ensayo europeo de Budesonida [74 , 69] la dosis de esteroides en el brazo de prednisona / azatioprina fue lo suficientemente alta, lo que puede explicar las tasas de remisión más altas en algunos informes de terapias de HAI basadas en prednisona en niños y adolescentes [75] . Se necesitan con urgencia ensayos clínicos prospectivos multicéntricos para definir el régimen de tratamiento inmunosupresor óptimo para la HAI en niños y adolescentes.

El régimen particular que se use, predniso (lo) ne solo o una combinación de predniso (lo) ne o budesonida con azatioprina, depende de una evaluación cuidadosa del riesgo beneficio para el paciente individual ([Tabla 4](#) , [Fig. 5](#)). En la actualidad, EASL está preparando guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y el manejo de la HAI.

La remisión se mantiene con monoterapia con predniso (lo) ne o azatioprina o una combinación de predniso (lo) ne / budesonida con azatioprina. Los esteroides se reducen a tan solo 5 mg de predniso (lo) ne o 3 mg de budesonida por día [[33](#)] . Hace 20 años se informó de una gran experiencia en un solo centro que utilizaba la monoterapia con azatioprina para mantener la remisión [[76](#)] .

Manejo del fracaso del tratamiento.

Si no se logra una remisión completa, se deben explorar agentes inmunosupresores alternativos. Los ensayos prospectivos suelen faltar. Así, la evidencia se basa principalmente en la opinión de expertos. Las terapias de segunda línea son inhibidores de la ciclofilina, como la ciclosporina A o el tacrolimus. Los efectos secundarios deben ser considerados. Hoy en día el micofenolato mofetilo (MMF) se usa ampliamente como terapia de segunda línea para inducir y mantener la remisión si no se toleran terapias basadas en azatioprina. Los beneficios de MMF como régimen de segunda línea son limitados si la terapia con azatioprina previa fracasó debido a la ineficacia [[36](#)] . También se informaron resultados alentadores para el MMF como terapia de primera línea [[77](#)] .

La remisión se logra en la mayoría de los pacientes con regímenes de primera o segunda línea. Sin embargo, los casos individuales necesitan terapias alternativas, ya que una alta actividad inflamatoria puede conducir a una rápida progresión de la fibrosis. En la actualidad, se están explorando los elementos biológicos que interfieren con las vías de transducción de señales, aunque en un pequeño número de pacientes y generalmente en estudios no controlados [[30](#) , [33](#)] . Los ejemplos son anticuerpos anti-TNF, por ejemplo, infliximab, y anticuerpos contra el receptor de células B CD20, por ejemplo, rituximab [[78](#) , [79](#)] ([Tabla 5](#)). Una evaluación de riesgo de beneficio individual es obligatoria ya que estos medicamentos interfieren con vías cruciales del sistema inmunológico de los pacientes. El tratamiento con rituximab puede conducir a la reactivación de la infección oculta por el virus de la hepatitis B (VHB). Por lo tanto, el estado del VHB debe verificarse antes de comenzar el tratamiento con rituximab y los pacientes positivos para el tratamiento con anti-HBc solo deben recibir un tratamiento oral profiláctico contra el VHB (por ejemplo, tenofovir o entecavir) durante el tratamiento con rituximab o 6 meses después de la última aplicación. Además, los pacientes con fracaso del tratamiento deben ser remitidos a centros de referencia terciarios con experiencia especial en el tratamiento de enfermedades hepáticas autoinmunes, en particular cuando se consideran productos biológicos en pacientes difíciles de tratar. Esto es importante para la seguridad de los pacientes y también para una documentación científica de vanguardia; Siempre que sea posible como parte de los futuros ensayos multicéntricos. Esto es de particular importancia para enfermedades tan raras como la AIH. Los informes iniciales de casos prometedores demostraron una mejoría de la AIH en pacientes en los que se administró infliximab o rituximab debido a otras indicaciones, como la artritis reumatoide en el caso de linfoma anti-TNF y de células B o crioglobulinemia mixta en el caso de anti-CD20. Los efectos secundarios del infliximab y el rituximab son principalmente infecciones ([Tabla 5](#)). Además, los pacientes deben someterse a una prueba de detección de HBsAg, ya que la reactivación de la hepatitis B puede ocurrir bajo la terapia con rituximab ([Tabla 5](#)). Los casos individuales se han tratado con éxito con anticuerpos anti-CD3 después de resultados prometedores en la diabetes mellitus. Recientemente, los anticuerpos anti-CD3 de dosis baja indujeron con éxito la remisión en un modelo de ratón con IAH xenoinmunizado [[80](#)] . La transferencia adoptiva de Tregs también está siendo explorada como una futura terapia en pacientes con AIES difíciles de tratar.

Tabla 5 Terapias alternativas a los corticosteroides y azatioprina.

Medication	Dose	Major side effects
Cyclosporine A	3-5 mg/kg KG/qd	Hypertension Renal insufficiency
Tacrolimus	3-5 mg bid	Hypertension Renal insufficiency Diabetes Polyneuropathy
Mycophenolate mofetil	750-1000 mg bid	GI-symptoms Diarrhoea, Leukopaenia
Anti-TNF mAb (Infliximab)	5 mg/kg body weight Every 2-8 weeks	Infections Induction of immune mediated liver injury
Anti-CD20 mAb (Rituximab)	2x1000 mg infusions Day 1 and 15	Reactivation of infections, e.g., hepatitis B

[Ver tabla en HTML](#)

Qd, una vez al día; Oferta, dos veces al día. Modificado según [86] .

Trasplante

El trasplante de hígado es el tratamiento de rescate definitivo para todas las enfermedades hepáticas, pero tiene un papel menor en la AIH [81] . Aproximadamente el 4% de los trasplantes de hígado en los EE. UU. Y Europa se deben a AIH. La piedra angular del manejo de la AIH es, de hecho, evitar el trasplante de hígado mediante un diagnóstico oportuno y una terapia inmunosupresora adecuada. En casos individuales, sin embargo, el trasplante de hígado puede ser requerido. La indicación, el momento y la gestión postoperatoria pueden presentar grandes desafíos.

La IAH fulminante, en particular en niños y adultos jóvenes, puede requerir un trasplante de hígado de emergencia, ya que la respuesta al tratamiento suele ser demasiado lenta para permitir la recuperación de la función hepática. El tratamiento inicial en el caso de AIH fulminante debe ser la terapia con prednisolona por vía intravenosa en dosis altas (hasta 100 mg / d). En pacientes que responden con prontitud, debe continuarse el tratamiento conservador, pero varias series de casos han sugerido que en pacientes que no responden con prontitud se debe tomar la decisión de proceder a un trasplante de hígado de emergencia, generalmente dentro de dos semanas, como una terapia prolongada con esteroides a altas dosis en el contexto de la insuficiencia hepática plantea un riesgo inaceptable de infecciones fatales [82] .

La mayoría de los pacientes con AIH diagnosticados en la etapa de cirrosis avanzada recuperan una función hepática suficiente con un tratamiento inmunosupresor y evitan el trasplante de hígado. Sin embargo, en una pequeña minoría de pacientes, la recuperación no es suficiente, a pesar de que la inmunosupresión y el trasplante pueden ser la única opción.

El trasplante durante la infancia / adolescencia también es necesario en aproximadamente el 20% de los niños que se presentan con el síndrome de superposición de colangitis esclerosante (HAI) / esclerosante (colangitis esclerosante autoinmune), una afección que eventualmente progresa a enfermedad hepática en etapa terminal en aproximadamente el 50% de los casos.

Además, la falta de adherencia o la terapia inmunosupresora inadecuada pueden conducir a una insuficiencia hepática progresiva en el AIH [83] . Especialmente en los casos de falta de adherencia, que se observan con frecuencia en la pubertad y en la edad adulta temprana, pero que también se observa en pacientes mayores, la decisión de proceder al trasplante debe

sopesarse con mucho cuidado, ya que la no adherencia es una contraindicación relativa para el trasplante de hígado. y el manejo postoperatorio a largo plazo de estos pacientes puede ser muy frustrante.

Los pacientes que requieren trasplante de hígado para AIH tienen un riesgo particular de infecciones tempranas después de la cirugía [84] . Más adelante en el período postoperatorio, los episodios de rechazo agudo ocurren con más frecuencia que en otros receptores de trasplantes. En los meses y años subsiguientes, la recurrencia de AIH presenta un problema que debe prevenirse con una terapia inmunosupresora adecuada.

Las reglas de tratamiento después del trasplante son básicamente las mismas que antes del trasplante y, por lo tanto, estos pacientes deben recibir azatioprina o MMF como parte de su régimen inmunosupresor. Si bien las estrategias novedosas para la inmunosupresión después del trasplante hepático para la hepatitis viral evitan el uso a largo plazo de los corticosteroides, son un componente importante de la inmunosupresión para los pacientes con HAI.

También se ha descrito la *aparición de AIH de novo* con características típicas de hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos en pacientes después del trasplante de hígado para otras enfermedades hepáticas. La naturaleza exacta de esta condición es una cuestión de debate, ya que la distinción de las variantes de rechazo es difícil [85] . Desde el punto de vista clínico, esta distinción puede ser algo académica, ya que tanto el rechazo como el AIH *de novo* se caracterizan por una respuesta inmunitaria perjudicial para las células hepáticas que requieren terapia inmunosupresora.

Conclusiones y perspectivas.

Aunque desde la década de 1950, la IAI se ha tratado eficazmente con agentes inmunosupresores en la mayoría de los casos y es la primera enfermedad hepática en la que se ha demostrado que la terapia médica prolonga la supervivencia, sigue siendo una enfermedad de causa desconocida. Varios factores ambientales son candidatos para desencadenar este proceso de enfermedad que se autoperpetúa en un individuo genéticamente susceptible. Varios desencadenantes diferentes pueden inducir una pérdida de tolerancia hacia los mismos objetivos moleculares. Mientras que entre 1987 y 2000, la mayoría de las dianas de autoantígenos de autoanticuerpos humanos se han clonado y caracterizado molecularmente, sigue existiendo la necesidad de agentes inmunosupresores más específicos con menos efectos secundarios a largo plazo. Nuestro progreso continuo en la comprensión de la patogénesis molecular de la AIH guiará el camino hacia agentes tan eficaces y mejor tolerados, que esperamos que solo sea necesario dar por un período de tiempo finito. En este momento, las Treg son el foco de los esfuerzos de investigación, similares a otras enfermedades inmunomediadas. Sin embargo, esto puede cambiar. Un sueño se haría realidad si pudiéramos identificar agentes etiológicos que desencadenan o mantienen el proceso de la enfermedad. Luego, se podrían desarrollar estrategias que prevengan o curen la AIH, eliminándola como una indicación para el trasplante de hígado. AIH comparte los problemas de todas las enfermedades raras. La comunidad AIH debe unirse a las diversas iniciativas de "CARE FOR RARE" para obtener un estado de medicamento huérfano por parte de las autoridades reguladoras para el desarrollo futuro de medicamentos. Ahora que la hepatitis C se puede curar en más del 90% de los casos con terapias orales bastante cortas,

Resumen

La AIH es una enfermedad de causa desconocida que se presenta principalmente en mujeres de todas las edades y razas. El diagnóstico se realiza según criterios clínicos y de laboratorio, incluidos los autoanticuerpos circulantes específicos. La histología hepática contribuye al diagnóstico, su valor principalmente en la clasificación y la estadificación del daño y la

exclusión de otras morbilidades o comorbilidades. Nuestra comprensión de la patogénia molecular de la AIH ha mejorado en las últimas décadas, incluida la identificación de autoantígenos a nivel molecular, así como la función de las células TH1, TH2 y TH17. Además, el GWAS en los últimos años y en los próximos años nos ayudará a comprender mejor la susceptibilidad a las enfermedades y también puede ayudarnos a identificar pacientes con un riesgo particular. Terapias con corticosteroides solos, o en combinación con azatioprina será el SOC por el momento y continuará salvando vidas. Los medicamentos inmunosupresores derivados del trasplante, como la ciclosporina A, tacrolimus o MMF, ofrecen una alternativa para pacientes difíciles de tratar, se necesitan urgentemente nuevos agentes inmunosupresores más específicos y más seguros. Los agentes biológicos, como los anticuerpos anti-TNF o anti-células B, que interfieren con importantes vías de transducción de señales del sistema inmunológico, han generado expectativas dentro de la comunidad científica de AIH. Las terapias futuras que probablemente entren en la práctica clínica son el uso de anti-CD3 o Tregs. Sin embargo, nuestro próximo objetivo es eliminar la AIH como una indicación para el trasplante de hígado. Aquí el final está a la mano. Ofrecer una alternativa para pacientes difíciles de tratar, se necesitan urgentemente nuevos agentes inmunosupresores más específicos y más seguros.

Los agentes biológicos, como los anticuerpos anti-TNF o anti-células B, que interfieren con importantes vías de transducción de señales del sistema inmunológico, han generado expectativas dentro de la comunidad científica de AIH. Las terapias futuras que probablemente entren en la práctica clínica son el uso de anti-CD3 o Tregs. Sin embargo, nuestro próximo objetivo es eliminar la AIH como una indicación para el trasplante de hígado. Aquí el final está a la mano.

Ofrecer una alternativa para pacientes difíciles de tratar, se necesitan urgentemente nuevos agentes inmunosupresores más específicos y más seguros. Los agentes biológicos, como los anticuerpos anti-TNF o anti-células B, que interfieren con importantes vías de transducción de señales del sistema inmunológico, han generado expectativas dentro de la comunidad científica de AIH. Las terapias futuras que probablemente entren en la práctica clínica son el uso de anti-CD3 o Tregs.

Sin embargo, nuestro próximo objetivo es eliminar la AIH como una indicación para el trasplante de hígado. Aquí el final está a la mano. Las terapias futuras que probablemente entren en la práctica clínica son el uso de anti-CD3 o Tregs. Sin embargo, nuestro próximo objetivo es eliminar la AIH como una indicación para el trasplante de hígado. Aquí el final está a la mano. Las terapias futuras que probablemente entren en la práctica clínica son el uso de anti-CD3 o Tregs. Sin embargo, nuestro próximo objetivo es eliminar la AIH como una indicación para el trasplante de hígado. Aquí el final está a la mano.

Conflicto de intereses

MP Manns; Falk Pharma consultor y soporte de ensayos clínicos. AW Lohse y D. Vergani no tienen nada que revelar.

Reconocimiento

Esta publicación está dedicada a Karl-Hermann Meyer zum Büschenfelde con motivo de su 85 cumpleaños; Un pionero en la enfermedad hepática autoinmune. Los autores agradecen al Dr. rer. nat Svenja Hardtke por la asistencia editorial.

[Referencias:](#) Ver en sitio