

# DOCUMENT DE POSICIONAMENT

## Malalties Hepàtiques Autoimmunes

Anna Reig Garcia, Josep Castellote Alonso, Montserrat Garcia Retortillo, Ramón Planas Vila, Mercè Roget Alemany, Xavier Torras Colell, Mercè Vergara Gómez, i Albert Parés Darnaculleta



Societat  
Catalana de  
Digestologia

A·C·M·S·C·B



*L'Acadèmia*





## MALALTIES HEPÀTIQUES AUTOIMMUNES

Anna Reig Garcia<sup>1</sup>, Josep Castellote Alonso<sup>2</sup>, Montserrat Garcia Retortillo<sup>3</sup>, Ramón Planas Vila<sup>4</sup>, Mercè Roget Alemany<sup>5</sup>, Xavier Torras Colell<sup>6</sup>, Mercè Vergara Gómez<sup>7</sup>, i Albert Parés Darnaculleta<sup>1</sup>

*(1) Unitat d'Hepatologia, Hospital Clínic de Barcelona. Universitat de Barcelona; (2) Servei de l'Aparell Digestiu, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet, Barcelona; (3) Servei de Digestiu, Parc de Salut MAR, Barcelona; (4) Servei de l'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona; (5) Unitat d'Hepatologia, Consorci Sanitari Terrassa, Terrassa, Barcelona; (6) Servei de Patologia Digestiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; (7) Unitat d'Hepatologia, Servei de Digestiu, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona.*

Les malalties hepàtiques de probable patogènia autoimmune són la cirrosi biliar primària (CBP), la colangitis esclerosant primària (CEP) i la hepatitis autoimmune (HAI). Un document de posicionament recent recomana eliminar el terme cirrosi de la CBP i canviar-lo per colangitis, ja que la majoria de pacients amb aquesta malaltia no tenen i molt probablement no patiran mai una cirrosi.

En aquest document de consens de la Societat Catalana de Digestologia s'apleguen les recomanacions dels processos diagnòstics i terapèutics d'aquestes tres malalties.

### 1. COLANGITIS BILIAR PRIMÀRIA (CBP)

#### 1.1. Concepte i epidemiologia

Malaltia colestatàtica crònica de presumpta patogènia autoimmune i de predomini a dones entre 40 i 60 anys, habitualment amb positivitat d'anticossos antimitocondrials (AMA) es caracteritza per una inflamació dels conductes biliars intrahepàtics de petit i mitja calibre, amb o sense granulomes i que pot progressar cap a cirrosi. La prevalença estimada en la nostra àrea és de 195/100.000 habitants, amb tendència a augmentar.

#### 1.2. Manifestacions clíniques, analítiques i histològiques

Predomini femení (90%). La majoria de casos són asimptomàtics. En les formes clàssiques hi ha pruija i també astènia. En fases avançades hi han manifestacions secundàries a hipertensió portal (varices esofàgiques, ascites, encefalopatia), icterícia, melanodèrmia, xantomes i xantelasmaes. Sovint s'associa a malalties autoimmunes: la síndrome de Sjögren, hipotiroidisme i la síndrome de Raynaud, entre les més freqüents.

Les proves de laboratori indiquen una colèstasi bioquímica amb augment de la fosfatasa alcalina i gamma-glutamilttransferasa. És clau la positivitat dels anticossos anti-mitocondrials (AMA) tipus M2, presents en el 95% dels pacients, i d'anticossos anti-nuclears específics de la CBP (anti gp210 i sp100) en un 30%. També l'augment de IgM.



L'alteració histològica característica consisteix en una inflamació dels conductes biliars intrahepàtics de petit i mitjà calibre amb formació de granulomes. La lesió inicialment és portal per avançar cap a inflamació periportal, formació de ponts de fibrosi entre espais porta i finalment cirrosi, constituint els quatre estadis histològics clàssics. Avui però es contempla millor malaltia inicial (portal i periportal) o avançada (fibrosi i cirrosi). Existeix una variant ductopènica, amb colèstasi molt intensa, generalment en pacients més joves, i amb pruija, icterícia, xantomes i xantelasmes que té pitjor pronòstic.

### 1.3. Diagnòstic

Es basa en la presència de dos dels següents components, un cop descartada la colèstasi extrahepàtica, generalment per ecografia.

**a)** Colèstasi bioquímica amb augment de fosfatasa alcalina (1.5 vegades el límit alt de normalitat); **b)** Positivitat de AMA i/o ANA específics de la malaltia (anti-gp210 o anti-sp100); **c)** Biòpsia hepàtica compatible. És a dir, que no cal necessàriament fer una biòpsia hepàtica quan es compleixen els dos primers criteris, però aquesta prova pot ser convenient en casos dubtosos, o quan hi ha una sospita de solapament amb HAI. La negativitat dels anticossos típics (menys del 5% de casos) porta a realitzar una biòpsia hepàtica.

### 1.4. Tractament

Àcid ursodesoxicòlic (AUDC) per via oral (13-16 mg/kg/dia) que s'associa a milloria de la colèstasi bioquímica i absència de progressió histològica no millora els símptomes. La milloria analítica succeeix habitualment durant primer any de tractament. S'han definit diferents criteris de resposta bioquímica, que permeten identificar els malalts amb excel·lent pronòstic perquè tenen una probabilitat de supervivència lliure de trasplantament, similar a la població estandarditzada. El criteri Barcelona consistent en la normalització o la reducció de més d'un 40% del nivell basal de FA a l'any de tractament es considera resposta completa.

La falta de resposta bioquímica completa, observada aproximadament en un 35% de casos, identifica els malalts que precisen d'altres tractaments, generalment associats a AUDC. Hi ha estudis indicatius dels efectes favorables de fibrats, i d'un nou fàrmac, derivat sintètic de l'àcid quenodenoxicòlic (6-etil-quenodeoxicòlic, àcid obeticòlic) sobre la millora de la colèstasi bioquímica i la inflamació. Les conseqüències favorables de la budesonida, aplicada a malalts sense cirrosi, són menys clares, i aquest fàrmac podria estar especialment indicat en formes de solapament amb HAI. Actualment s'estan avaluant nous fàrmacs que actuen modulant els trastorns immunològics o modificant l'absorció intestinal, o la síntesi d'àcids biliars.



## 2. COLANGITIS ESCLEROSANT PRIMÀRIA

### 2.1. Concepte i epidemiologia

Malaltia colestàsica crònica, d'etiologia desconeguda caracteritzada per inflamació i fibrosi dels conductes biliars intra i extrahepàtics, que ocasiona estenosi i dilatacions segmentàries d'aquestes vies, i que pot progressar a cirrosi biliar. La prevalença és baixa al sud d'Europa i predomina als països escandinaus i del centre d'Europa, Estats Units d'Amèrica i Canadà.

### 2.2. Manifestacions clíniques, analítiques i histològiques

És més freqüent en homes entre 20-40 anys, i en un 70-80% de casos s'associa a malaltia inflamatòria, principalment colitis ulcerosa. La malaltia freqüentment és asimptomàtica (50%) o bé hi ha símptomes inespecífics (astènia, molèsties a l'hipocondri dret). La pruija i la icterícia poden indicar una estenosi dominant. Una colangitis bacteriana pot ser el primer signe d'aquesta malaltia, i a vegades la primera manifestació pot ser una conseqüència d'hipertensió portal (hemorràgia digestiva o ascites).

Els trastorns analítics es caracteritzen per una colèstasi amb augment de la fosfatasa alcalina i gGT, i hipertransaminasèmia lleu. En absència d'obstrucció biliar dominant i en fases poc avançades de la malaltia, la bilirubina i l'albumina acostumen a ser normals. Els anticossos antitissulars (antinuclears i antimúscul llis) poden ser positius però els AMA són negatius. Ocasionalment es poden detectar els anticossos anticitoplasma de neutròfils amb patró atípic, que tenen una reduïda especificitat. S'ha de descartar la colangitis associada a augment de IgG4, ja que el seu tractament i pronòstic és diferent de la forma clàssica de CEP.

Les formes amb afecció de petit conducte tenen un patró histològic típic amb fibrosi periductal concèntrica (en capes de ceba) encara que és molt infreqüent. De fet, a excepció d'aquests canvis, la biòpsia mostra fibrosi i inflamació ductal i no hi ha troballes patognomòniques. Les formes de petit conducte tenen millor pronòstic i són més freqüents al sud d'Europa.

### 2.3. Diagnòstic

Es basa en una colèstasi bioquímica, generalment sense icterícia i negativitat dels AMA. La resonància magnètica de les vies biliars -colangioresonància (cRMN)- mostra estenosi de la via biliar intra i extrahepàtica amb dilatacions segmentàries entre elles, que són clau per al diagnòstic. En un 5-20% la cRMN és normal, requerint la realització de biòpsia hepàtica per al diagnòstic.

La colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica (CPRE) permet una millor visualització dels conductes biliars intra i extrahepàtics, però donada l'alta taxa de complicacions es reserva el seu ús per al diagnòstic diferencial i tractament de les estenosis dominants.

L'associació freqüent (70-80%) de malaltia inflamatòria, principalment colitis ulcerosa sustenta el diagnòstic de CEP. Normalment la malaltia inflamatòria precedeix la CEP, però no necessàriament.



Al llarg del seguiment un 45-58% dels pacients desenvoluparan estenosi dominants (reducció de la llum del conducte biliar comú a  $\leq 1,5$  mm o conducte hepàtic a  $\leq 1$  mm). L'aparició d'una estenosi dominant obliga a descartar colangiocarcinoma. El diagnòstic diferencial d'ambdues entitats es realitza mitjançant CPRE amb obtenció de citologia.

Cal fer el diagnòstic diferencial amb la colangiopatia associada a augment de IgG4. Aquesta alteració es caracteritza per infiltració de cèl·lules plasmàtiques IgG4 positives normalment del pàncrees però també és típica la infiltració de la via biliar. Acostuma a donar-se en homes d'edat avançada. Les troballes radiològiques bilials són similars, tot i que la colangitis associada a Ig4 acostuma a infiltrar pàncrees amb imatge típica de pàncrees en salsitxa. L'elevació de immunoglobulina G (IgG) en especial IgG4 és típica d'aquesta entitat però els valors de tall diagnòstic no estan ben establerts. El pronòstic és millor que el de la CEP. El tractament es realitza amb prednisona amb habitual bona resposta i remissió de la colèstasi.

## 2.4. Tractament

### 2.4.1. ÀCID URSODESOXICÒLIC (AUDC)

L'AUDC a dosis (10-23 mg/kg/d) produeix milloria bioquímica i histològica, però no ha demostrat benefici en la qualitat de vida ni en el pronòstic. De fet s'havia contemplat que l'AUDC no era recomanable perquè dosis altes (28-30 mg/kg/d) varen associar-se a un augment de manifestacions de progressió de la CEP. Però el fet que la retirada del medicament se segueix d'un augment de fosfatasa alcalina, i que aquest indicador millora al tornar a administrar AUDC ha fet tornar a considerar la utilització d'aquest fàrmac. A més, el tractament amb AUDC (17-23 mg/kg) durant un any redueix la fosfatasa alcalina, i si el descens és fins a menys de 1,5 vegades la normalitat, representa un bon pronòstic.

En base als estudis anteriors, s'ha proposat un algorisme per al tractament amb AUDC que es resumeix a la Figura 1. No hi ha altres tractaments clarament efectius per la CEP. S'ha estudiat en nens el tractament amb vancomicina a llarg termini presentant milloria bioquímica i simptomatològica, sobretot en no cirròtics. El metronidazol ha mostrat eficàcia similar però pitjor tolerància.

### 2.4.2. TRACTAMENT DE LES ESTENOSIS DOMINANTS

Pel tractament de les estenosis es prefereix abordatge endoscòpic amb baló, i possible pròtesi. També es pot realitzar per via percutània o realitzar resecció quirúrgica reglada en estenosis confinades a un segment en malalts amb bona funció hepàtica.

### 2.4.3. TRACTAMENT DE LES COLANGITIS BACTERIANES

En casos de múltiples episodis de colangitis clínicament rellevants es recomana profilaxi amb antibiòtics rotatoris.



### 3. HEPATITIS AUTOIMMUNE (HAI)

#### 3.1. Concepte i epidemiologia

Malaltia inflamatòria del fetge de causa desconeguda, caracteritzada per una pèrdua de tolerància enfront dels hepatòcits que ocasiona la destrucció del parènquima hepàtic. Es caracteritza per una hepatitis d'interfase en l'examen histològic, hiper-gammaglobulinèmia i autoanticossos. L'HAI es presenta en nens i adults de totes les edats, i pot tenir un curs fluctuant, amb períodes de més o menys activitat. Pot progressar a insuficiència hepàtica o cirrosi però habitualment presenta molt bona resposta al tractament immunosupressor.

L'HAI tradicionalment es descrivia en joves, però actualment s'ha descrit en adults de qualsevol edat, fonamentalment dones. Un 25% dels pacients presenten altres manifestacions autoimmunes (tiroïditis, diabetis tipus 1, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, la síndrome seca o celiàquia). La prevalença és de 16-18 casos per 100.000 habitants i està augmentant.

#### 3.2. Manifestacions clíniques, analítiques i histològiques

La presentació és heterogènia, un 75% presenta hepatitis crònica i un 25% forma aguda, ocasionalment fulminant. La simptomatologia és inespecífica (astènia, dolor a hipocondri dret o icterícia), i en casos avançats símptomes secundaris a la hipertensió portal. Les alteracions analítiques més corrents són una hipertransaminasèmia que pot ser molt acusada a les formes de presentació aguda i que es pot acompanyar de lleu colèstasi. És característic l'augment de gammaglobulines i de IgG, així com un augment de la velocitat de sedimentació. La positivitat dels anticossos antitissulars és fonamental. Els autoanticossos característics en l'HAI, presents en un 80% de casos, són els antimúscul llis (AML) i els antinuclears (ANA), aquests últims molt poc específics. Són molt específics de l'HAI els anticossos microsomals fetge ronyó (anti-LKM), anti citosol fetge (anti-LC1), soluble hepàtic (SLA) i fetge pàncrees (LP) anti-SLA/LP. Els pacients que presenten anti-LKM o anti-LC1 constitueixen l'HAI tipus 2. Aquest tipus és molt poc freqüent i les malalts solen ser més joves, amb més preponderància de dones, tenen un pitjor pronòstic i resposta al tractament. Fins un 10% dels pacients amb HAI no presenten anticossos.

No hi ha signes patognomònics en la histologia i les troballes reverteixen amb el tractament. És característic l'infiltrat periportal de cèl·lules plasmàtiques i necrosi d'interfase, amb o sense fibrosi. Les rosetes periportals són troballes típiques. A les formes agudes hi ha lesió lobular i en les formes fulminants es pot observar necrosi centrolobular hemorràgica o confluent, la presència d'agregats limfoides, perivenulitis central i enriquiment amb cèl·lules plasmàtiques.

#### 3.3. Diagnòstic

El diagnòstic es basa en l'exclusió d'altres causes de malaltia hepàtica, bàsicament d'origen viral o tòxica i de les formes agudes de malaltia de Wilson. Hi ha hipertransaminasèmia amb autoanticossos antitissulars positius i histologia compatible, en absència d'altres causes. Es recomana la realització de biòpsia hepàtica per descartar altres lesions i confirmar la presència de lesions compatibles.



El Grup Internacional d'Hepatitis Autoimmune va proposar un sistema de puntuació per facilitar el diagnòstic que és bastant complicat perquè inclou moltes variables i la resposta al tractament. Més recentment s'ha desenvolupat un nou sistema de puntuació simplificat que inclou quatre variables (veure Taula 1).

### 3.3.1. HEPATITIS INDUÏDA PER FÀRMACS I HAI

S'han descrit tres situacions d'interacció entre lesió farmacològica i autoimmunitat: **hepatitis autoimmune induïda per fàrmacs** (com estatines, agents biològics, nitrofurantoïna i la minociclina), **hepatitis autoimmunitària que simula lesió causada per fàrmacs** i, finalment, **lesió farmacològica immunomediada** (DILI). Tenint en compte que les característiques histològiques són similars i que la DILI pot presentar autoanticossos, la diferenciació pot ser difícil. Es recomana en aquests casos retirada del fàrmac i tractament amb corticoides de forma convencional amb posterior retirada progressiva del tractament. La retirada precoç i remissió completa orienta a DILI, però aquests pacients han de ser controlats durant llargs períodes.

## 3.4. Tractament

### 3.4.1. INICIAL

L'objectiu del tractament és la remissió completa que s'associa a la manca de progressió de la fibrosi i desenvolupament de cirrosi. La remissió completa consisteix en la normalització de transaminases i de les gammaglobulines, i es produeix en un 80% dels casos.

El tractament inicial o d'inducció pot realitzar-se amb corticoides únicament (prednisona o prednisolona 1 mg/kg/d) i introduir l'azatioprina en unes 3-4 setmanes, o bé directament amb teràpia combinada amb corticoides (30 mg/d) i azatioprina (1 mg/kg). La primera opció es recomana en pacients en què es desitgi una resposta precoç (per dubtes diagnòstics o presentació greu), i la segona en pacients amb susceptibilitat als efectes secundaris dels corticoides. Els corticoides s'associen a una resposta més ràpida però presenten més efectes secundaris. Es pot valorar monoteràpia en pacients amb neoplàsies, citopènies, o deficiència de tiopurina metiltransferasa (Figura 2).

En l'hepatitis fulminant autoimmune el tractament immunosupressor és controvertit donat que la taxa de resposta és baixa i augmenta el risc d'infeccions; es recomana estreta valoració del tractament amb corticoides per via parenteral i en cas de no milloria indicar trasplantament.

La budesonida (9 mg/d) associada amb azatioprina ha demostrat menors efectes secundaris que els corticoides. Està contraindicada en pacients amb cirrosi o amb shunts portals. La pauta descendent de budesonida no està ben establerta, però pot ser una opció en pacients amb contraindicació als corticoides.

L'algorisme proposat pel tractament de la fase d'inducció es detalla a la Figura 2. El seguiment clínic i analític durant la fase d'inducció de la remissió s'ha de realitzar de manera estricta, sobretot durant el primer mes.

Pot realitzar-se una vigilància estreta amb abstinència terapèutica en els pacients amb risc d'efectes secundaris que es trobin asimptomàtics i a més presentin edat avançada i mínima lesió hepàtica avaluada per biòpsia.



### 3.4.2. MANTENIMENT

A partir del descens de les transaminases es poden disminuir progressivament els corticoides. En cas de teràpia combinada s'ha de realitzar reducció de prednisona de forma progressiva, 10 mg/setmanals fins a 20 mg/d, fet que generalment s'aconsegueix a les 6-8 setmanes. Després passar a reduccions progressives de 2,5 mg fins a obtenir la mínima dosi de corticoides que manté la remissió. En cas de monoteràpia es pot iniciar l'azatioprina a 50 mg/d a partir de la dosi de 40 mg de prednisona i reduir la cortisona, si cal es pot augmentar l'azatioprina fins a 100 mg/d. S'ha de valorar el risc, baix però existent, d'hepatitis per azatioprina i avaluar l'hemograma.

La majoria de pacients requereixen tractament per tota la vida, però en alguns casos s'aconsegueix la retirada completa després de 2-3 anys d'estar en remissió completa. En pacients amb malaltia greu inicial, es recomana descartar fibrosi o activitat inflamatòria en la biòpsia abans d'intentar retirar el tractament. La recidiva després de la suspensió succeeix en un 50-90% dels pacients.

L'algorisme proposat des de l'EASL (European Association for the Study of the Liver) per al seguiment dels pacients amb HAI en remissió es detalla a la Figura 3.

### 3.4.3 TRACTAMENTS DE SEGONA LÍNIA

Un 5% dels pacients no presenten resposta completa, tot i adequada adherència. En aquests casos es recomana passar a prednisona si estan amb budesonida i augmentar prednisona a dosi màximes (60 mg/d) puntualment i posteriorment disminuir alhora que s'augmenta azatioprina (2 mg/kg/dia). Si no es tolera o no hi ha milloria es poden donar tractaments de segona línia per mantenir mínima activitat. Es recomana biopsiar a aquests pacients per assegurar el diagnòstic. No hi ha estudis controlats amb els tractaments de segona línia, però s'apunta a que el micofenolat mofetil a dosi de 1,5-2 g/d o el tacrolimus a dosis de 1-6 mg/dia podria permetre la remissió d'aquests pacients. En població pediàtrica s'ha avaluat la ciclosporina a dosi 2-3 mg/kg/dia.



## 4. SÍNDROMES DE SOLAPAMENT

Consisteix en la coexistència d'alteracions bioquímiques, immunològiques i histològiques de dues de les malalties autoimmunes hepàtiques. El solapament CBP i CEP és inusual, probablement inexistent i segurament indicatiu de dificultats o imprecisions diagnòstiques.

### 4.1. Solapament CBP i HAI

La prevalença és 6-10% i normalment es desenvolupa en un pacient amb CBP establerta, però també pot ser al contrari. No hi ha uns criteris diagnòstics definitius però s'ha proposat que el diagnòstic s'estableix per la presència de dos criteris de CBP: **colèstasi** (FA > 2 vegades els valors normals alts (VVN) o GGT > 5 VVN), **AMA positius o inflamació ductal en la biòpsia i simultàniament dos criteris d'HAI**: inflamació limfocítica periportal, hipertransaminasèmia (>5VVN), IgG > 2 VVN o AML positiu).

Si la malaltia predominant és una HAI, quan la FA presenta valor inferior al doble de la normalitat, es recomana tractament immunosupressor. Si presenten FA elevada l'addició de AUDC millora la resposta.

### 4.2. Solapament HAI i CEP

La prevalença és variable entre el 2 i 14%. Habitualment es presenta en menors de 25 anys i en pacients que ja tenen una HAI. Cal sospitar-la en pacients amb HAI sense resposta a corticoides, amb malaltia inflamatòria intestinal o amb marcada colèstasi.

El diagnòstic s'estableix per estenosis focals en la cRMN o ductopènia i fibrosis de conductes en la biòpsia. L'afecció exclusiva de petit conducte és més freqüent que en la CEP. El tractament no està clar, s'apunta a realitzar immunosupressió i administrar AUDC. El pronòstic és millor que la CEP i pitjor que l'HAI.



## 5. AVALUACIÓ CONTINUADA; SEGUIMENT

Els pacients amb HAI sense indicació de tractament requereixen avaluació cada 1-3 mesos. Un cop instaurat el tractament i estabilitzada l'anàlítica es poden valorar cada 3 mesos fins assolir la resposta i posteriorment cada 6 mesos.

En la CBP i la CEP el seguiment inicial i avaluació de la resposta al tractament es fa als tres mesos i després cada 6 mesos. A la CBP la milloria bioquímica a l'any determina el pronòstic.

Si la malaltia progressa o quan hi ha hipertensió portal i especialment si ja hi ha una cirrosi, el maneig és similar a la cirrosi d'altres etiologies, requerint avaluació de varices esofàgiques mitjançant endoscòpia bianual i de carcinoma hepatocel·lular amb ecografia abdominal cada 6 mesos.

Degut al fet de que a la CEP hi ha elevat risc de desenvolupar malignitat, es recomana fer una ecografia abdominal anual, valorant fer colecistectomia en cas de presentar pòlips vesiculars. També determinar CA19.9 i CEA anual i cRMN cada 2-3 anys per descartar possible desenvolupament de colangiocarcinoma.

El deteriorament clínic o augment de la colèstasi són indicació de cRMN. El colangiocarcinoma sovint presenta imatges inespecífiques d'estenosi que requereixen CPRE/colangiografia percutània amb presa de mostra per al diagnòstic. Donat que la sensibilitat de la citologia és baixa (40%) es recomana realització de FISH i repetir mostreig en cas d'alta sospita amb citologia negativa.

Quan hi ha una malaltia inflamatòria intestinal es recomana una colonoscòpia cada 1-2 anys.





## 6. TRACTAMENT DE LES MANIFESTACIONS EXTRAHEPÀTIQUES

### 6.1. Pruija

És un símptoma molt comú. En la CEP obliga a descartar l'aparició d'una estenosi dominant.

El tractament de la pruija és esglaonat. La resincolestiramina o colestipol (fins a 16 g/d, en sobres de 4 g, de manera progressiva) és el primer pas. En cas d'administrar-lo concomitantment amb AUDC s'han de prendre amb 3-4 hores de diferència. És important conèixer que la resposta no és immediata sinó que cal entre 5 i 7 dies per observar-la. La rifampicina és el fàrmac de segona elecció. S'aconsella iniciar a dosis (150 mg/d) i incrementar-la progressivament fins a 600 mg/d. S'ha de tenir en compte que, tot i que infreqüentment, pot induir hepatotoxicitat.

La naltrexona (12,5-50 mg/d) o la sertralina (75-100 mg/d) també podrien millorar aquest símptoma, però els resultats són menys clars i molt variables. El bezafibrat es postula prometedor en aquest camp. Si no hi ha resposta, pot ser necessari la diàlisi amb albúmina (MARS).

### 6.2. Osteoporosi

Les malalties hepàtiques autoimmunes sovint s'associen a osteopènia o osteoporosi. Es recomana realització de densitometria al diagnòstic i cada 2 a 3 anys i administrar suplementes amb calci i vitamina D en cas que es presenti osteopènia, valorant afegir bisfosfonats en cas d'osteoporosi o d'osteopènia amb risc elevat de fractura (escala T lumbar i/o femoral <-1.5).

### 6.3. Vitamines i nutrició

En els casos amb colèstasi molt intensa s'ha de complementar amb vitamines liposolubles, a més de la vitamina D. És a dir vitamines A, E i K. També si hi ha desnutrició marcada i esteatorrea, complementar la nutrició amb triglicèrids de cadena mitja.

## 7. TRASPLANTAMENT HEPÀTIC

Les indicacions de trasplantament hepàtic en les fases d'insuficiència hepàtica són les mateixes que la resta de casos de cirrosi, però a la CEP la colangitis bacteriana clínicament rellevant (més de 2 episodis amb bacterièmia o sèpsia de focus biliar) és una indicació addicional. En l'HAL la forma de presentació fulminant indica trasplantament. Molt poques vegades la pruija refractària pot ser indicació de trasplantament.

Donada la ràpida progressió de la CBP en estadis avançats es recomana valoració de trasplantament als pacients amb valors de bilirubina superior a >5.9 mg/dl amb un índex de Mayo >7.8 o una puntuació de MELD >12.



## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Beuers U, Boberg KM, Chapman RW, Chazouillères O, Invernizzi P, Jones DE, Lammert F, Parés A, Trauner M. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
2. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, Ma X, Mackay IR, Parés A, Tanaka A, Vierling JM, Poupon R. Changing nomenclature for PBC: From "cirrhosis" to "cholangitis". *J Hepatol* 2015;63:1285-7.
3. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E; International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374-85.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004.
5. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176.
6. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646-59.
7. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
8. Parés A. Old and novel therapies for primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014;34:341-51.
9. Rupp C, Rössler A, Halibasic E, Sauer P, Weiss KH, Friedrich K, Wannhoff A, Stiehl A, Stremmel W, Trauner M, Gotthardt DN. Reduction in alkaline phosphatase is associated with longer survival in primary sclerosing cholangitis, independent of dominant stenosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1292-301.
10. Tabibian JH, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: If withdrawal is bad, then administration is good (right?). *Hepatology* 2014;60:785-8.
11. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: Overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:517-33.
12. Wunsch E, Trotter J, Milkiewicz M, et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014;60:931-940.



**Taula 1** ▶ Criteri simplificat de diagnòstic de l'HAI (*Hennes et al. Hepatology 2008*)

Variable	Valor	Punts
ANA o AML	$\geq 1:40$	1
ANA o AML	$\geq 1:80$	
o anti-LKM	$\geq 1:40$	2*
o anti-SLA	Positiu	
IgG	>límit superior normalitat	1
	>1,1 límit superior normal	2
Histologia (presència necessària de signes d'hepatitis)	Compatible amb HAI	1
	HAI típica	2
Absència d'hepatitis vírica	Sí	2

[\*] Màxim 2 punts en relació als autoanticossos;  $\geq 6$  punts: hepatitis autoimmune probable; i  $\geq 7$  punts: hepatitis autoimmune definitiva.

ANA: anticossos antinuclears.

AML: anticossos antimúscul llis.

LKM: anticossos anti fetge ronyo.

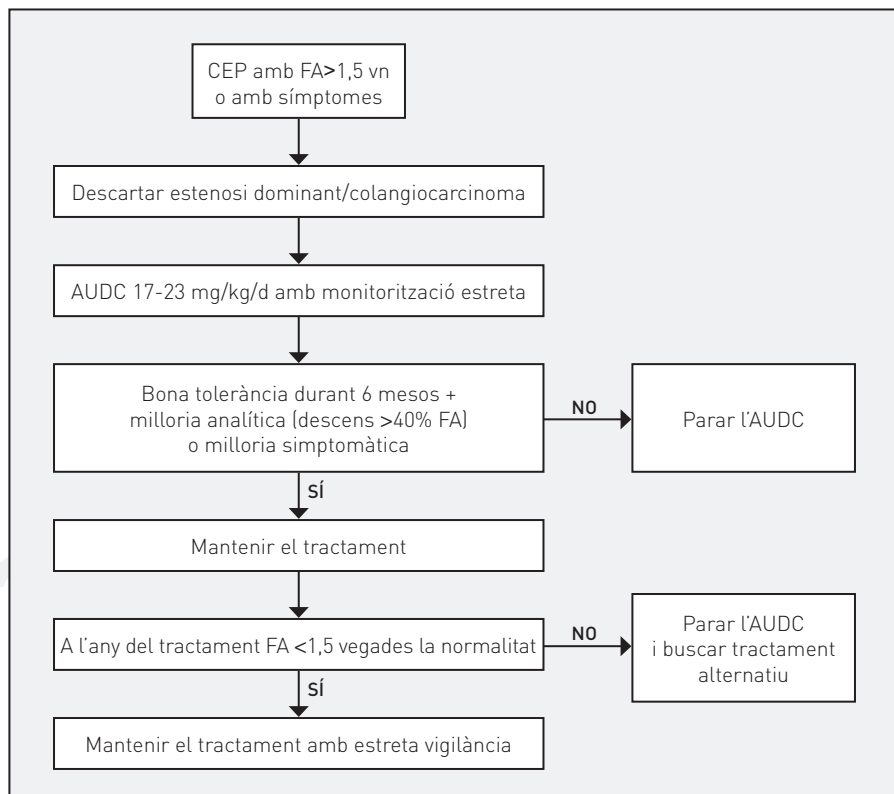
SLA: anticossos antiantígen hepàtic soluble.

IgG: immunoglobulina G.





**Figura 1** ▶ Pauta de tractament amb AUCD a la colangitis esclerosant primària segons tolerància i resposta (Tabibian JH, Lindor KD, *Hepatology* 2014)

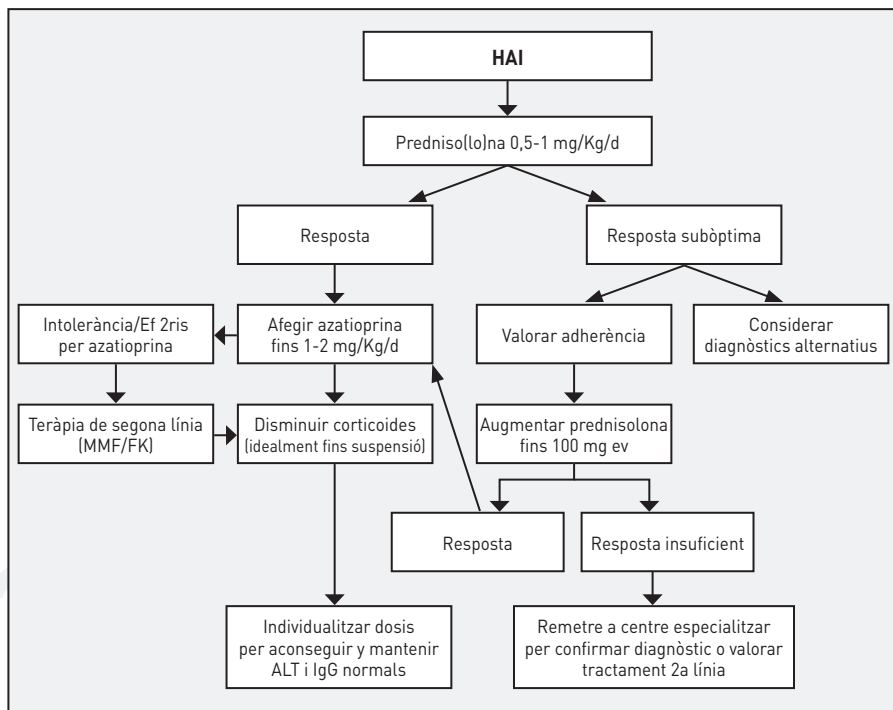


CEP: colangitis esclerosant primària.

AUCD: àcid usodeoxicòlic.

FA: fosfatasa alcalina.

**Figura 2** ▶ Pauta de tractament de l'hepatitis autoimmune (HAI)  
d'acord a les guies clíniques de l'EASL (*Journal of Hepatology 2015*)



MMF: micofenolat mofetil.

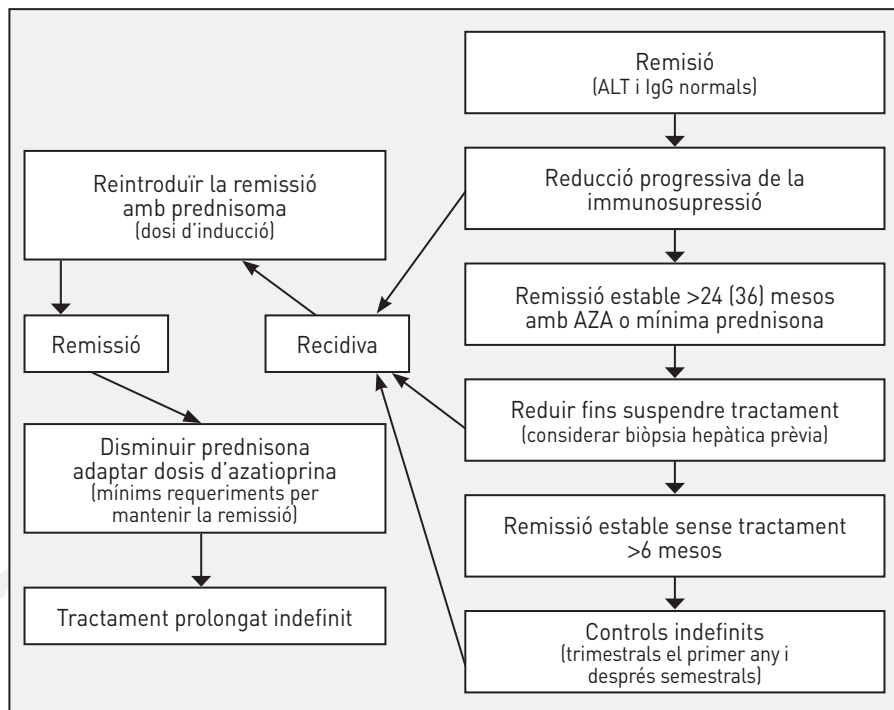
FK: tacrolimus.

ALT: alanino aminotransferasa.

IgG: immunoglobulina G.



**Figura 3** ▶ Procediment de retirada de medicació a l'hepatitis autoimmune d'acord a les guies clíniques de l'EASL (*Journal of Hepatology* 2015)



ALT: alanino aminotransferasa.  
IgG: immunoglobulina G.  
AZA: azatioprina.



## Secretaria Tècnica



*L'Acadèmia*

FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES  
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS

**Sr. Enric Clarella**

**L'Acadèmia. Departament d'Activitats i Congressos**

Major de Can Caralleu, 1-7 • 08017 Barcelona

Tel. 932 031 852 • Fax 932 123 569

enricclarella@academia.cat

www.scdigestologia.org

### Documents publicats



**2011**

Utilitat Diagnòstica del Fibroscan®  
Utilitat Diagnòstica de la Càpsula Endoscòpica



**2012**

Tractament Triple de l'Hepatitis Crònica C, Genotip 1  
Sedació a l'Endoscòpia Digestiva



**2013**

Maneig de l'Hemorragia Digestiva per Hipertensió Portal  
Recomanacions pel Maneig de l'Hemorragia Digestiva Baixa Aguda



**2014**

Valoració i Tractament de la Pancreatitis Aguda  
Recomanacions pel Maneig del Fetge Gras no Alcohòlic



**2015**

Recomanacions per l'Avaluació i Tractament del Pacient Cirròtic Crític  
Diarrea Crònica: Definició, Classificació i Diagnòstic



**2016**

Hemorragia Digestiva Alta No Deguda a Hipertensió Portal  
Malalties Hepàtiques Autoimmunes