

# TRABAJO DE FIN DE GRADO

## INCIDENCIA Y EVOLUCIÓN DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS AUTOINMUNES EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO POR ENFERMEDAD HEPÁTICA AUTOINMUNE

INCIDENCE AND EVOLUTION OF EXTRAHEPATIC AUTOIMMUNE  
MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH LIVER  
TRANSPLANTATION FOR AUTOIMMUNE LIVER DISEASE

Autor/es

Rubén Fernández Morales

Director/es

Sara Lorente Pérez  
María Hernández Aínsa

# ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>RESUMEN</b>  | <b>3</b>  |
| <b>ABSTRACT</b>   | <b>3</b>  |
| <b>1-INTRODUCCIÓN</b>                                     | <b>5</b>  |
| <b>2-OBJETIVOS</b>  | <b>7</b>  |
| <b>3-MATERIAL Y MÉTODOS</b>                               | <b>8</b>  |
| 3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO                                   | 8         |
| 3.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO                                | 8         |
| 3.3. VARIABLES RECOGIDAS                                  | 8         |
| 3.4. MÉTODO DE TRABAJO                                    | 9         |
| 3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO                                 | 10        |
| 3.6. ASPECTOS ÉTICOS                                      | 10        |
| <b>4-RESULTADOS</b>                                       | <b>12</b> |
| 4.1. HEPATITIS AUTOINMUNE                                 | 12        |
| 4.1.1. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE             | 13        |
| 4.1.2. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS AUTOINMUNES         | 13        |
| 4.2. COLANGITIS BILIAR PRIMARIA                           | 15        |
| 4.2.1. TRATAMIENTO DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA       | 15        |
| 4.2.2. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS AUTOINMUNES         | 16        |
| 4.3. COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA                     | 17        |
| 4.3.1. TRATAMIENTO DE LA COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA | 19        |
| 4.3.2. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS AUTOINMUNES         | 20        |
| 4.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COHORTE ESTUDIADA         | 21        |
| <b>5-DISCUSIÓN</b>  | <b>32</b> |
| <b>6-LIMITACIONES Y FORTALEZAS</b>                        | <b>35</b> |
| <b>7-CONCLUSIONES</b>                                     | <b>36</b> |
| <b>8-BIBLIOGRAFÍA</b>                                     | <b>37</b> |

## RESUMEN

Las hepatopatías autoinmunes más frecuentes son la hepatitis autoinmune, la colangitis esclerosante primaria, la colangitis biliar primaria. En algunos casos el tratamiento médico de estas enfermedades no es capaz de frenar su avance por lo que el trasplante hepático pasa a ser la opción terapéutica de elección. Se ha realizado una revisión bibliográfica con el objetivo de conocer las manifestaciones autoinmunes extrahepáticas en pacientes con alguna de estas hepatopatías. Por otra parte, se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes formada por los pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa desde 1998 a 2019 analizando la evolución de las manifestaciones extrahepáticas y cómo influye el trasplante en ellas. El trasplante hepático supone un tratamiento curativo para la hepatopatía autoinmune, que junto al tratamiento inmunosupresor post-trasplante modifican la evolución de las manifestaciones extrahepáticas. Sin embargo en ocasiones este tratamiento no es efectivo y el desarrollo de estas manifestaciones no varía e incluso la hepatopatía autoinmune recurre en el injerto. Se necesitan más estudios para conocer en profundidad la evolución de las manifestaciones extrahepáticas tras el trasplante hepático para así poder proporcionar un tratamiento óptimo de la hepatopatía, así como de todas las manifestaciones extrahepáticas.

**Palabras Clave:** trasplante hepático, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, manifestaciones extrahepáticas.

## ABSTRACT

The most frequent autoimmune liver diseases are autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis and biliary cholangitis. The medical treatment of these diseases in some cases is not capable of slowing down their advance, which is why liver transplantation becomes the therapeutic option of choice. A bibliographic review has been carried out in order to know the extrahepatic autoimmune responses in patients with any of these liver diseases. On the other hand, a retrospective study has been carried out on a cohort of patients made up of individuals having received liver transplantation at the Lozano Blesa Clinical University Hospital from 1998 to 2019, analysing the evolution of extrahepatic manifestations and how transplantation influences them. Liver transplantation is a curative treatment for autoimmune liver disease that, together with post-transplant immunosuppressive treatment, modifies the evolution of extrahepatic manifestations. However, occasionally this treatment is not effective, and these manifestations develop uninterrupted. Furthermore, even autoimmune liver disease can recur in the graft. Further research is needed to fully understand the evolution of extrahepatic manifestations after liver transplantation in order to provide an optimal treatment for liver disease and for all extrahepatic manifestations.

**Key words:** Liver transplantation, Autoimmune hepatitis, Primary biliary cholangitis, Primary sclerosing cholangitis, Extrahepatic manifestation.

## 1-INTRODUCCIÓN

Las hepatopatías autoinmunes son un conjunto de patologías que se desarrollan por un proceso patológico inmunomediado. Las podemos clasificar en dos grupos, por un lado la hepatitis autoinmune (HAI) en el que el proceso autoinmune está dirigido contra los hepatocitos, y por otro tenemos las colangiopatías en las que el daño se produce en los conductos biliares siendo las principales patologías la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP). Existe la posibilidad de que se compartan características de patologías de los dos grupos a la vez, esto es a lo que se le conoce como síndrome de solapamiento o de *overlap* (1).

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección en pacientes con hepatopatía terminal en la que se han agotado otros posibles tratamientos. En la actualidad el tratamiento inmunosupresor ha reducido la cantidad de TH que se realizan en la HAI y en la CBP, no siendo así para la CEP (2).

En 2020 en España se llevaron a cabo 1034 TH. Dentro de los pacientes trasplantados adultos la principal indicación de trasplante fue la cirrosis hepática con un 61% de los pacientes, en este grupo incluimos a las cirrosis alcohólicas, VHC, VHB y HAI. Los tumores son la segunda causa con un 17%, seguida por los retrasplantes que suponen un 8% de los TH. En un 3% de los trasplantes la causa fue la colestasis crónica donde se incluye la CBP y CEP, le sigue con un 5% el fallo hepático agudo/subagudo y con 3% las enfermedades metabólicas. El 3% restante fue debido a otras causas (3).

En los trasplantes que han tenido lugar entre 1984 y 2019 solo un 6,5% fueron a causa de una hepatopatía autoinmune. Un 3,1% el diagnóstico principal causa del trasplante fue CBP, un 1,7% CEP y un 1,7% HAI (4).

Otro problema a tener en cuenta es que las enfermedades autoinmunes aparecen con mayor prevalencia en pacientes que ya presentan una enfermedad autoinmune que en la población general.

Las manifestaciones extrahepáticas autoinmunes en la HAI se presentan en un porcentaje de entre el 30% y el 42% de los pacientes, dependiendo de la cohorte de pacientes que haya participado en el estudio, siendo las más frecuentes las enfermedades autoinmunes tiroideas (incluyendo la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves u otra tiroiditis autoinmune), las enfermedades autoinmunes de la piel (como la psoriasis o el vitíligo entre otras), la artritis reumatoide, la enfermedad celiaca, el síndrome de Sjögren y la enfermedad inflamatoria intestinal (5). En la CEP encontramos una asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal de hasta un 70%, y también se asocia a diabetes mellitus tipo 1, hipotiroidismo, anemia hemolítica, glomerulonefritis membranoproliferativa y HAI (6). La CBP se asocia a síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, artritis reumatoide, hipotiroidismo, diabetes tipo 1, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad pulmonar secundaria a esclerosis sistémica o síndrome de Sjögren y enfermedades autoinmunes de la piel (7). Estas enfermedades pueden evolucionar de forma paralela a la enfermedad hepática o de forma independiente, de manera que tras el TH pueden mejorar, empeorar o incluso aparecer de novo (5).

Existen muchos artículos acerca del TH en este tipo de patologías, sin embargo, no existen tantos estudios que analicen la aparición y evolución de las manifestaciones extrahepáticas de las hepatopatías autoinmunes en los pacientes receptores de TH. En este trabajo se presenta un estudio descriptivo, retrospectivo, realizado sobre una cohorte de pacientes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, que han sido receptores de TH, en el que se analiza la presencia y evolución de las manifestaciones autoinmunes extrahepáticas. Se trata del primer estudio que analiza estos datos y la intención es que nos ayude a conocer en más profundidad estas patologías, así como permitir un mejor manejo terapéutico de las mismas, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

## 2-OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio fueron:

- Revisión bibliográfica de las principales enfermedades hepáticas autoinmunes y sus principales manifestaciones extrahepáticas asociadas
- Evaluar la frecuencia y características de los pacientes trasplantados hepáticos por causa autoinmune en nuestro hospital, así como la frecuencia y características de las enfermedades autoinmunes extrahepáticas asociadas.

## 3-MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. Diseño del estudio

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo, de una cohorte de pacientes formada por los pacientes receptores de trasplante hepático en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa desde 1998 a 2019. De esta lista fueron seleccionados los pacientes cuya indicación de trasplante fue la causa autoinmune: hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria o síndrome de solapamiento (overlap).

### 3.2. Población del estudio

Pacientes receptores de un trasplante hepático debido a una enfermedad hepática autoinmune (HAI, CBP, Síndrome de Overlap o CEP) en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza desde su puesta en marcha en diciembre de 1998 hasta diciembre de 2019.

### 3.3. Variables recogidas

Las variables obtenidas de los pacientes fueron las siguientes:

- Edad actual del paciente.
- Edad del paciente en el momento del trasplante.
- Hepatopatía que padece el paciente receptor del trasplante (es decir, la causa que motiva el trasplante).
- Fecha de diagnóstico de la hepatopatía.
- Presencia de otras enfermedades autoinmunes extrahepáticas.
- Fecha de diagnóstico de las enfermedades autoinmunes extrahepáticas.
- Recidivas de las enfermedades autoinmunes extrahepáticas.
- Presencia de autoanticuerpos (ANA, LKM, AMA y AML).
- Género del receptor.
- Género del donante.
- MELD del receptor antes del trasplante.
- Fecha del trasplante.



- Fecha de los trasplantes (si los hubo).
- Causa de los trasplantes (fallo primario del injerto, recidiva de la enfermedad autoinmune, rechazo, complicación vascular, colangiopatía isquémica, tumor u otros).
- Tipo de injerto.
- Edad del donante.
- Presencia de anticuerpos IgG de CMV en el donante y receptor.
- Desarrollo o no de rechazo agudo, diferenciando entre corticorresistentes y no corticorresistentes.
- Fecha del rechazo agudo (si lo hubo).
- Desarrollo o no de rechazo crónico.
- HLA del receptor.
- Tratamiento inmunosupresor post-trasplante.
- Presencia de tumores y tipo de tumor.
- Mortalidad: Exitus o no.
- Causa del exitus.
- Fecha del exitus.

### 3.4. Método de trabajo

Por otra parte se realizó una revisión de la literatura sobre las enfermedades hepáticas autoinmunes así como de las enfermedades autoinmunes extrahepáticas relacionadas. Para realizar su búsqueda se realizaron búsquedas en la base de datos PUBMED, así como a través de la plataforma ALCORZE de la Universidad de Zaragoza. Para la búsqueda se utilizaron los términos MESH 'autoimmune hepatitis AND transplant', 'primary biliary cholangitis AND transplant' y 'primary sclerosing cholangitis AND transplant'. Para obtener más información acerca de las manifestaciones extrahepáticas en estas enfermedades se utilizó el MESH 'extrahepatic AND autoimmune liver diseases'.

El trabajo de recogida de datos fue llevado a cabo mediante la búsqueda exhaustiva en la historia clínica del paciente, tanto en la historia clínica electrónica como en algunos casos en la historia clínica en formato papel. Otros

datos fueron obtenidos mediante la consulta online de la base de datos Surus para el registro de pacientes con trasplante hepático de la Organización Nacional de Trasplantes.

Estos datos fueron recogidos a lo largo de un mes, introduciéndolos en una base de datos creada en Excel para su posterior análisis.

### 3.5. Análisis estadístico

El análisis descriptivo de los datos obtenidos de los 25 pacientes fue mediante el software estadístico JAMOV versión 1.6.23.

### 3.6. Aspectos éticos

Dado que se trata de un estudio descriptivo transversal basado en la práctica clínica rutinaria, el estudio no requiere de una intervención sobre los pacientes incluidos, y por tanto no supone una potencial fuente de efectos adversos ni perjuicio alguno para los mismos.

En este estudio se protege la confidencialidad de los pacientes ya que se creó una base de datos anonimizada y protegida por un sistema de usuario y contraseña en la que queda garantizada la disociación de los datos personales de los pacientes, de modo que la información obtenida no pueda ligarse en modo alguno con la persona de la que proviene. Los investigadores del estudio se comprometen a respetar la confidencialidad de los datos del paciente y velar por que se cumpla con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Para la recogida de datos del estudio no se recoge explícitamente el consentimiento del paciente al tratarse de un análisis retrospectivo no experimental y manejar siempre los datos bajo una estricta confidencialidad.

El estudio ha obtenido los permisos pertinentes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y la aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) y ha sido conducido de acuerdo con las normas establecidas por la Declaración de

Helsinki y los códigos y normas de buenas prácticas clínicas elaborados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la OMS.

## 4-RESULTADOS

### 4.1. Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune es una enfermedad crónica del parénquima hepático que se caracteriza por la pérdida de tolerancia contra los autoantígenos de los hepatocitos (8). La causa por la que se produce esta patología es desconocida pero si está demostrado que existe una susceptibilidad genética y ciertos factores ambientales que la pueden desencadenar y provocar este ataque del sistema inmune contra los hepatocitos (9). En relación con la genética la HAI se relaciona con mayor frecuencia en pacientes que presentan los haplotipos HLA-DR3 y HLA-DR4 mientras que se ha observado que el HLA DR2 es factor protector (10).

La HAI tiene una gran variabilidad clínica, la mayoría se presenta como una enfermedad crónica insidiosa que se manifiesta únicamente con una elevación asintomática de las enzimas hepáticas, sin embargo también puede presentarse como una hepatitis aguda que lleve a un fallo hepático fulminante o como una hepatitis crónica que llegue a establecer una cirrosis(11). En un 20-30% de los casos se presenta como un fallo hepático fulminante o subagudo (12). Por otro lado la HAI no presenta una clínica característica que la diferencie de otras causas de hepatitis por lo que su diagnóstico no es sencillo y debemos incluirla en el diagnóstico diferencial junto a todas las demás causas de hepatopatía. Esto conlleva que sea necesaria la biopsia hepática con una histología compatible y que descarte otras posibles causas así como datos analíticos que sugieran enfermedad autoinmune, como la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) o anticuerpos antimúsculo liso (ASMA)(13,14)

Podemos diferenciar dos tipos de HAI, por un lado tenemos la hepatitis autoinmune tipo 1 que se caracteriza por la presencia de ANA y/o ASMA y por otro lado tenemos la hepatitis autoinmune tipo 2 que presenta anticuerpos anti-LKM1 y no presenta los anticuerpos presentes en la anterior. La más común es la HAI tipo 1 y representa casi un 80% de los casos totales (6,8).

#### 4.1.1. Tratamiento de la hepatitis autoinmune

Con respecto al tratamiento de la HAI, la primera línea de tratamiento es la inmunosupresión con objetivo de mejorar los síntomas y normalizar de los datos analíticos como las transaminasas. En primer lugar se realiza un tratamiento de inducción que incluye corticoides preferiblemente en tratamiento combinado con otros inmunosupresores como pueden ser la azatioprina o el micofenolato de mofetilo (MMF). Tras este primer tratamiento de inducción se retiran los corticoides y se establece el tratamiento inmunodepresor a menor dosis eficaz controlando los parámetros analíticos para en caso de ser necesario volver a introducir un tratamiento de inducción(6,9).

En algunos casos el tratamiento inmunosupresor es insuficiente siendo necesario la realización de un TH. La indicación más frecuente de TH en la HAI es la cirrosis hepática descompensada con un MELD score > 14 o el desarrollo de hepatocarcinoma. En general es una indicación relativamente rara, la incidencia de TH en los pacientes que padecen HAI es únicamente 3-6%. El resultado del TH en la HAI es satisfactorio con una supervivencia a los 5 años de hasta un 90% manteniendo un tratamiento inmunosupresor con corticoides y inmunosupresores como tacrolimus o ciclosporina(17).

#### 4.1.2. Manifestaciones extrahepáticas autoinmunes

Una de las causas que nos permite sospechar la HAI es la presencia de otras manifestaciones extrahepáticas autoinmunes. La presencia de enfermedades autoinmunes extrahepáticas en pacientes con HAI es muy común encontrándolas en un porcentaje que va desde el 30 al 42% dependiendo del estudio(5).

La patología más frecuente es la enfermedad tiroidea. La asociación entre HAI y patología autoinmune tiroidea se encuentra en 10-15% de los pacientes (18). Las enfermedades más relacionadas son la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves y la tiroiditis autoinmune inespecífica. Se ha observado que la enfermedad tiroidea autoinmune es más frecuente en el subtipo 2 de la

HAI siendo más común el hipertiroidismo, mientras que el hipotiroidismo lo encontramos con mayor frecuencia en la HAI con anticuerpos negativos(5).

La HAI también se relaciona con enfermedades autoinmunes de la piel especialmente con la psoriasis, alopecia y vitíligo(19) Esta relación no es tan sorprendente teniendo en cuenta que en la patogenia de la HAI participan linfocitos T CD4 que producen IL-17, teniendo esta un papel importante en la psoriasis(20).

Las enfermedades reumáticas se encuentran de forma más prevalente que en la población general en pacientes con HAI, así mismo los pacientes que han padecido HAI durante más tiempo presentan una frecuencia mayor de enfermedades reumáticas concomitantes que la población joven adulta (21). Por otro lado también se observa una mayor frecuencia de enfermedades como artritis reumatoide y síndrome de Sjögren. El síndrome de Sjögren lo podemos encontrar junto a la HAI en un porcentaje del 7% mientras que la AR la encontramos relacionada en menos casos, estando presente en un porcentaje que varía desde un 2 a un 4% de los casos de HAI (22).

Diferentes estudios han encontrado una asociación entre enfermedad celiaca y la HAI, sin embargo esta relación es más frecuente en otras hepatopatías autoinmunes como en la CBP encontrándola en un 6% de los casos por un 4% de los pacientes de HAI(5). La presencia del haplotipo HLA-DR3 supone un factor de riesgo tanto para el desarrollo de HAI y se ha encontrado que existe una fuerte asociación entre el HLA-DR3 y el HLA-DQ2 (HLA presente en hasta el 95% de los pacientes celiacos), esto explicaría la asociación entre ambas patologías (23).

Algunos estudios relacionan la enfermedad inflamatoria intestinal y la HAI pero esta relación es mucho más común en los síndromes de overlap entre la HAI y la CEP que en los casos en los que únicamente se presenta HAI por lo que hay pocos estudios que estudien esta relación(5).

#### 4.2. Colangitis biliar primaria

La CBP es una colestasis hepática crónica de origen autoinmune caracterizada por colestasis, actividad de anticuerpos antimitocondriales (AMA) o ANA y evidencia de colangitis crónica no supurativa, granulomatosa, linfocítica de pequeño conducto biliar(24). La etología de la CBP es desconocida pero al igual que en la HAI se cree que existe susceptibilidad genética en ciertos individuos y que en combinación con ciertos factores ambientales, como fármacos o algunas infecciones, pueden desencadenar la enfermedad (25). Cabe decir que ciertas observaciones han sido clave en el conocimiento de la los mecanismos patogénicos de la enfermedad apoyando su origen autoinmune: La mayor frecuencia en mujeres, la presencia de autoanticuerpos (principalmente AMA) y la frecuente asociación con otras enfermedades autoinmunes(26).

Para establecer el diagnóstico de CBP es necesaria la presencia de dos de los tres siguientes criterios: a) títulos aumentados de anticuerpos antimitocondriales (AMA), b) un aumento de fosfatasa alcalina al menos de 1.5 veces la normalidad durante más de 24 semanas sin una explicación razonable del mismo y c) una biopsia hepática con histología compatible, es decir, colangitis crónica, no supurativa que afecta principalmente a los conductos biliares septales e interlobulares. En general, la biopsia hepática se considera un criterio importante para el diagnóstico pero en caso de que tanto los títulos de AMA como el patrón colestásico sean claros no sería necesaria la presencia de una confirmación histológica para establecer el diagnóstico (27,28).

##### 4.2.1. Tratamiento de la colangitis biliar primaria

Respecto al tratamiento de la CBP actualmente el único tratamiento aprobado es el ácido ursodesoxicólico y es el tratamiento de elección administrado a dosis de 13 a 15 mg/kg/día consiguiendo retrasar la evolución de la enfermedad, mejorando la supervivencia y prestando una buena tolerancia a las dosis mencionadas. El uso de Ácido ursodesoxicólico se ha probado en combinación con otros fármacos como colchicina o metotrexato pero no ha demostrado una mejora de la eficacia(29).

Como último recurso tenemos el TH, en España únicamente un 2% de los pacientes como CBP son sometidos finalmente a TH (30). El trasplante debe ser considerado cuando la hepatopatía está avanzada, es decir, cuando se cumplen alguno de los siguientes criterios: Un aumento de los niveles de bilirrubina indirecta por encima de 6 mg/dl, una cirrosis descompensada con una calidad de vida aceptable, previsión de muerte en un año debido a ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia por varices esofágicas, encefalopatía o hepatocarcinoma (31). La supervivencia postrasplante a los 5 años es de un 80-90% (32).

La prevalencia de la recurrencia de la CBP es de aproximadamente un 30% después de 10 años del trasplante (31). El cambio en el tratamiento inmunosupresor no ha demostrado ningún cambio en la evolución de la recurrencia siendo también el tratamiento de elección el ácido ursodesoxicólico el cual reduce las recurrencias y frena la evolución de estas(28).

#### 4.2.2. Manifestaciones extrahepáticas autoinmunes

Una de las principales características de la CBP es la frecuente asociación con otras enfermedades extrahepáticas de origen autoinmune entre las que tenemos enfermedades reumatológicas, endocrinas, pulmonares, gastrointestinales y dermatológicas.

Dentro de las enfermedades reumatológicas la más común es el síndrome de Sjögren con una prevalencia que varía, dependiendo del estudio, desde un 3,5 a un 100% de los casos (26). La esclerodermia es una enfermedad que también se relaciona con la CBP, en un estudio de 1572 pacientes con esclerodermia se detectó patología hepática en un 7,5% de los pacientes siendo el principal diagnóstico CBP un 4,3%(33). La AR es otra enfermedad que se presenta junto a la CBP y lo hace con una prevalencia que va desde el 1,8 al 5,6% de los pacientes (34).

La prevalencia de la disfunción tiroidea en pacientes con CBP varía entre un 5,6 a un 22%, siendo el hipotiroidismo la enfermedad tiroidea más común entre estos pacientes, presentándose en un rango de 63% a 86% del total de las enfermedades autoinmunes tiroideas en diferentes estudios(5). La diabetes tipo



1 es otra enfermedad autoinmune que se encuentra en pacientes con CBP, sin embargo los estudios que se han realizado al respecto no muestran unos resultados que nos indiquen una relación tan clara como con otras de las patologías citadas, siendo los resultados similares a los de los controles(26).

La enfermedad gastrointestinal autoinmune que más frecuentemente encontramos junto con la CBP es la celiaquía. Esta relación ha sido estudiada mediante técnicas de screening reportando una prevalencia de entre un 0 a un 11% (35). Respecto a la enfermedad inflamatoria intestinal solo se han reportado unos pocos casos de forma excepcional concretamente hasta 2003 solo 18 casos (36).

La patología pulmonar que encontramos en la CBP es secundaria a esclerodermia, síndrome de Sjögren o enfermedad pulmonar intersticial. La reducción de la capacidad de difusión encontrada en un 39% de los pacientes con CBP está relacionada con la gravedad de la enfermedad hepática así como con síndrome de Sjögren, esclerodermia o anticuerpos anticentrómero positivos en suero(5).

La asociación entre CBP y enfermedad dermatológica ha sido recientemente revisada y se ha llegado a la conclusión de que no hay una clara asociación con ninguna enfermedad de la piel (37). Hay tres enfermedades de la piel que han sido asociadas positivamente con la CBP y son el vitíligo, la psoriasis y la pustulosis amicrobiana de las flexuras(26).

#### 4.3. Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria es una hepatopatía que afecta principalmente a hombres presentándose como una inflamación de los conductos biliares provocando una importante morbilidad y mortalidad. Las dos principales características de esta enfermedad es la frecuente asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal que llega a asociarse hasta en un 70% de los casos y el riesgo de enfermedad neoplásica principalmente colangiocarcinoma y cáncer colorrectal(5).

La causa de la enfermedad es desconocida al igual que la de las 2 anteriores. La posible patogenia autoinmune se basa en alteraciones como el aumento de inmunoglobulinas IgG e IgM, así como la presencia de autoanticuerpos como los ANA, ASMA y los anticitoplasma de neutrófilo(38). Otro dato que apoya esta teoría autoinmune es la mayor asociación con ciertos HLA. Se asocia con más frecuencia con el HLA B8, DR3 y DRw52a. También se asocia a DR6 y que la presencia de DR4 tendría un efecto protector y la heterogenicidad DR3, DR2 se asocia a peor pronóstico de la enfermedad (39).

Por otro lado ciertas características hacen cuestionar este origen autoinmune como la mayor prevalencia en hombres, al contrario de lo que pasa con el resto de patologías autoinmunes; la falta de respuesta a inmunosupresores; la ausencia de autoanticuerpos específicos, ya que los citados antes son prevalentes pero poco específicos (39).

Las manifestaciones clínicas son muy variables. Algunos pacientes carecen de síntomas y se estudian a partir de una elevación de fosfatasa alcalina, habitualmente en el contexto de una enfermedad inflamatoria intestinal. En otros pacientes se puede presentar con signos de colestasis como ictericia o se puede diagnosticar cuando la enfermedad ya es más avanzada y presenta signos de hipertensión portal (ascitis o hemorragia por varices esofágicas) (40).

El principal procedimiento que nos va a dar el diagnóstico es la colangiografía. El método más preciso es la colangiografía retrógrada endoscópica pero es una exploración invasiva que puede tener complicaciones como infecciones o pancreatitis por lo que la colangioresonancia magnética ha desplazado a esta técnica como exploración inicial con una sensibilidad y especificidad del 80 y 87% respectivamente para el diagnóstico de CEP (39).

En cuanto a la histología, no suele ser necesaria en el diagnóstico de esta patología, aunque podría ser útil para valorar la fibrosis y el estadio en el que se encuentra el paciente. Para esto se están desarrollando nuevas técnicas no

invasivas que evalúen la fibrosis sin el riesgo que supone la biopsia hepática, como la elastografía (41).

#### 4.3.1. Tratamiento de la Colangitis esclerosante primaria

El tratamiento de la CEP es al igual que en la CBP con ácido ursodesoxicólico aunque en dosis habituales de 13-15 mg/kg/día no aumenta la supervivencia pero si presenta datos favorables para dosis superiores de 20 mg/kg/día. Mejora las alteraciones analíticas pero sobre todo retrasa la evolución de la fibrosis. Se ha referido una mejora del proceso inflamatorio. Esta dosis más elevada no ha demostrado efectos secundarios (39), sin embargo un estudio con dosis mayores de entre 28 a 30 mg/kg/día versus placebo concluyó antes de tiempo debido a un aumento de la tasa trasplantes en los pacientes que recibieron el tratamiento así como una mayor mortalidad (42).

Se ha comprobado que el uso del ácido ursodesoxicólico disminuye de forma significativa el riesgo para desarrollar displasia o carcinoma colorrectal en pacientes con CEP y colitis ulcerosa (43).

No existen datos sobre la utilidad de fármacos inmunosupresores o antifibrosantes siendo los resultados obtenidos decepcionantes (39).

El tratamiento médico frena la evolución pero no es un tratamiento curativo por lo que cuando la enfermedad avanza el único tratamiento curativo es el trasplante. El problema es definir cuando es el momento idóneo para llevar a cabo el trasplante. La mayoría de grupos concuerdan que el mejor momento es cuando el nivel de bilirrubinemia es de 6mg/dl durante más de 6 meses, manifestaciones de hipertensión portal como la hemorragia por varices, la ascitis refractaria a tratamiento médico o la encefalopatía hepática; episodios recurrentes de colangitis bacteriana y el prurito refractario a tratamiento médico en ausencia de estenosis susceptible de ser corregida por mediante abordaje radiológico, endoscópico o mixto (39).

La supervivencia a los 5 años varía entre un 60 y un 80% de los pacientes y la recurrencia de la enfermedad entre un 5 y un 20% (39).

El riesgo de recurrencia de CEP aumenta en pacientes más mayores, varones, mismatch de género, la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal, la infección por citomegalovirus y si el trasplante es de donante vivo (44).

#### 4.3.2. Manifestaciones extrahepáticas autoinmunes

Al igual que las anteriores 2 patologías la CEP está fuertemente asociada a patologías autoinmunes entre las que incluimos: la glomerulonefritis membranoproliferativa, la enfermedad inflamatoria intestinal, el hipotiroidismo, la anemia hemolítica autoinmune, HAI y la diabetes mellitus tipo 1 (5).

La asociación más frecuente de la CEP es la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), más concretamente la colitis ulcerosa (CU) y principalmente su afectación al colon derecho. Como ya sabemos el origen de la CEP es desconocido pero su presencia es mas frecuente en pacientes varones y con colitis ulcerosa lo que nos hace pensar que existe una correlación entre ambas condiciones (45).

Se estima que un 70% de los pacientes con CEP sufren a la vez EII. Debido a la relación demostrada entre estas dos enfermedades, los pacientes con CEP deberán ser sometidos a un control estricto mediante colonoscopia al diagnóstico y cada 5 años para valorar la presencia de CU (46).

Los pacientes que presentan tanto colitis ulcerosa como CEP presentan una actividad menor de la enfermedad inflamatoria así como menos síntomas o más leves que aquellos pacientes que presentan colitis ulcerosa sin CEP, sin embargo la frecuencia de pancolitis es mayor en estos pacientes (47). Por lo tanto la CEP tiene un efecto de alguna forma protector sobre la CU, mientras que la CU no ha demostrado tener ningún efecto sobre la CEP en comparación con pacientes que no presentan afectación intestinal (46).

La HAI aparece junto con la CEP dando lugar a un síndrome de overlap en un 35% de los pacientes pediátricos y en un 5% de la población adulta con CEP. El desarrollo de la HAI puede tener lugar años después del diagnóstico de CEP. En los casos en los que se sospeche de síndrome de overlap entre estas dos

enfermedades y la patología que parece dominante sea la HAI el tratamiento será inmunosupresores y no únicamente ácido ursodesoxicólico como haríamos en caso de CEP aislada (6).

#### 4.4. Análisis descriptivo de la cohorte estudiada

Desde diciembre de 1998 y hasta diciembre de 2019 se han realizado un total de 664 trasplantes en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, de los cuales únicamente 27 (4%) fueron a causa de una hepatopatía autoinmune. De estos 27 pacientes se pudo obtener información detallada de 25 de ellos, que son los que finalmente formaron parte de la cohorte estudiada.

La mediana de edad de la cohorte es de 64 (57-70) años (figura 1) y el tiempo de seguimiento del paciente desde que se le diagnosticó de la hepatopatía hasta que se llevó a cabo el TH fue de 1 (0-5,5) año. El 100% de los pacientes recibieron el injerto de un donante en muerte encefálica, ya que el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, donde ha sido llevado a cabo el estudio, no cuenta con programa de trasplante hepático de donante vivo y el programa de donante en asistolia está en la actualidad en vías de implantación.

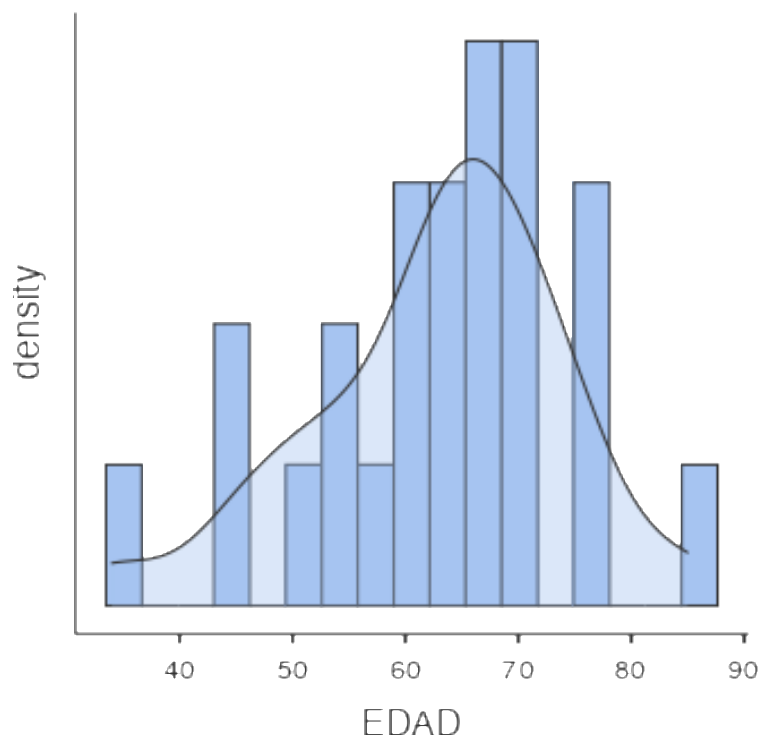


Figura 1: Distribución de la edad en la cohorte estudiada.

Respecto al género, encontramos una clara predominancia del género femenino como vemos en la tabla siguiente (tabla 1).

| <b>Levels</b> | <b>Counts</b> | <b>% of Total</b> |
|---------------|---------------|-------------------|
| 0             | 4             | 16.0 %            |
| 1             | 21            | 84.0 %            |

Tabla 1: Género de los receptores del trasplante hepático. Valor 1 para género femenino y valor 0 para género masculino.

Por otro lado, el género de los donantes fue más homogéneo, sin mostrar una clara diferencia entre sexos (tabla 2). Esta mayor homogeneidad, con más presencia de hombres entre los donantes que en los receptores, provoca que haya una discordancia entre el género del donante y del receptor, es decir un mismatch (tabla 3). Esta diferencia entre los géneros puede ser importante ya que como hemos visto en el caso de la CEP la recurrencia de la hepatopatía post-trasplante es mayor en estos casos (44).

| <b>Levels</b> | <b>Counts</b> | <b>% of Total</b> |
|---------------|---------------|-------------------|
| 0             | 11            | 44.0 %            |
| 1             | 14            | 56.0 %            |

Tabla 2: Género de los donantes del trasplante hepático. Valor 1 para género femenino y valor 0 para género masculino.

| Levels | Counts | % of Total |
|--------|--------|------------|
| 0      | 13     | 52.0 %     |
| 1      | 12     | 48.0 %     |

Tabla 3: Concordancia y discordancia de género entre donante y receptor del trasplante hepático. Valor 0 para discordancia y valor 1 para concordancia.

Al analizar la etiología de la hepatopatía autoinmune, pudimos comprobar que la hepatopatía más frecuente, con más de la mitad de los casos, es la HAI, con 14 casos; seguida de la CBP con 8 casos. La CEP y el síndrome de overlap son mucho menos frecuentes presentes solo en 2 y 1 paciente respectivamente

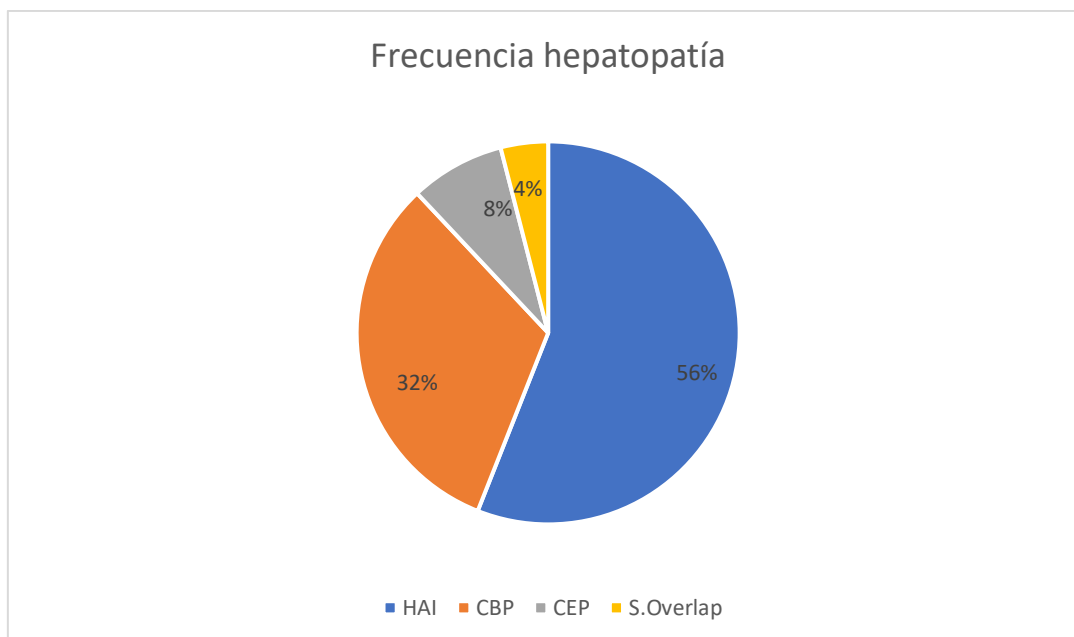


Figura 2: Frecuencia de las hepatopatías en los pacientes de la cohorte.

A continuación analizamos la presencia de autoanticuerpos en los pacientes receptores de trasplante.

Los ANA fueron estudiados en un total de 22 pacientes (tabla 5). A partir de los datos obtenidos vemos que de los pacientes con ANA positivos (n=9, 40,9%), un 78% son pacientes que padecen HAI, siendo el 22% restante pacientes con CBP, es decir, ni los pacientes con CEP ni el paciente con Síndrome de overlap presentaron positividad de ANA.

| Levels | Counts | % of Total |
|--------|--------|------------|
| 0      | 13     | 59.1 %     |
| 1      | 9      | 40.9 %     |

Tabla 4: Frecuencia de anticuerpos ANA en la cohorte de pacientes. Valor 0 para anticuerpos negativos y valor 1 para anticuerpos positivos.

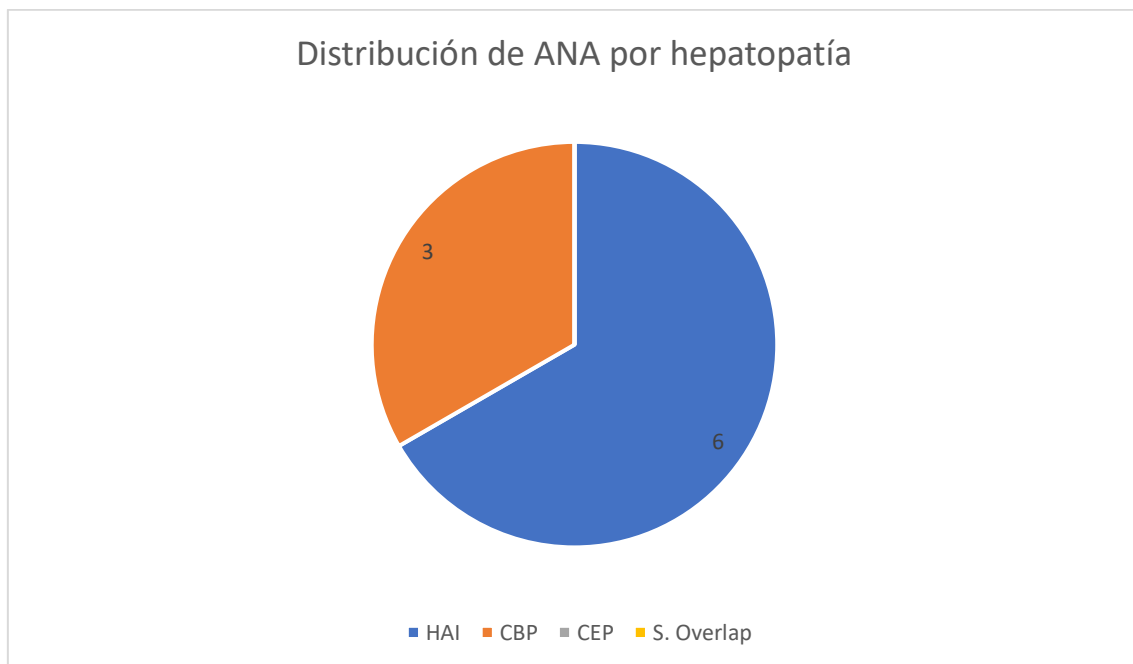


Figura 3: Distribución de ANA positivos por hepatopatía.

Los AMA se estudiaron en un total de 22 pacientes (tabla 6), resultando positivos en 13 de ellos (59,1%). Los pacientes con CBP presentan positividad para AMA en un 100% de los casos, siendo un 62% de los pacientes positivos para AMA. El resto de pacientes positivos está formado por un 31% de pacientes con HAI y



por último por el paciente con síndrome de overlap siendo este anticuerpo el único positivo en este paciente.

| Levels | Counts | % of Total |
|--------|--------|------------|
| 0      | 9      | 40.9 %     |
| 1      | 13     | 59.1 %     |

Tabla 5: Frecuencia de anticuerpos AMA en la cohorte de pacientes. Valor 0 para anticuerpos negativos y valor 1 para anticuerpos positivos.

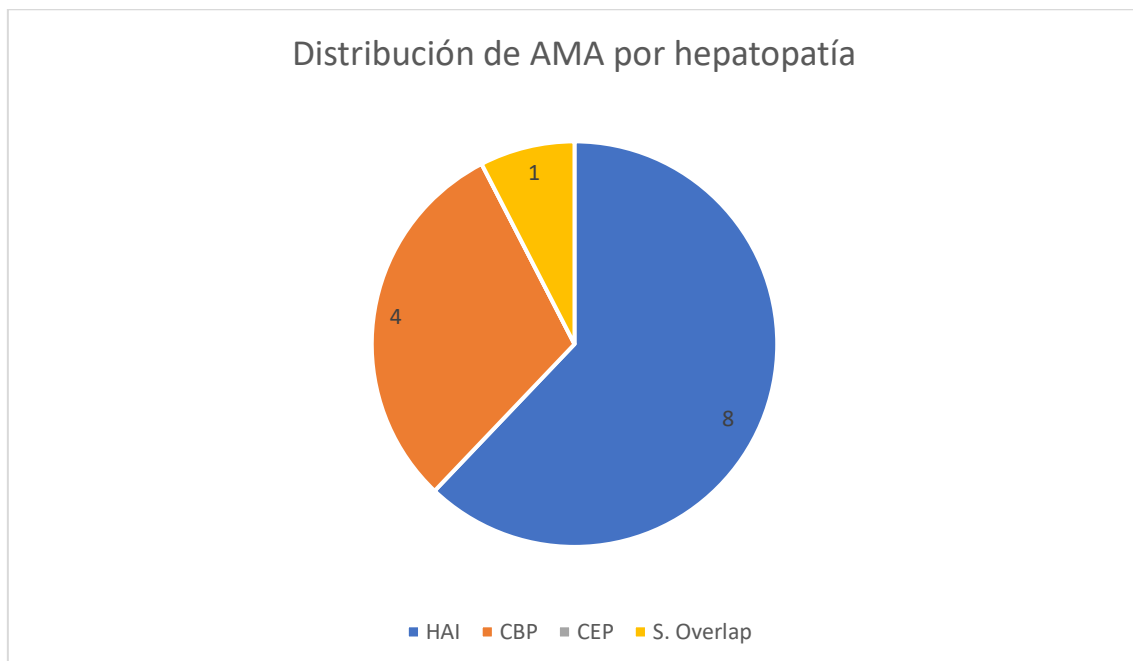


Figura 4: Distribución de AMA positivos por hepatopatía.

Los ASMA se estudiaron en un total de 21 pacientes, resultando positivos en la tercera parte de los mismos (n=7, 33,3%) (tabla 7). En el análisis de la presencia de ASMA vemos que el 100% de los casos positivos para este anticuerpo son pacientes con HAI.

| <b>Levels</b> | <b>Counts</b> | <b>% of Total</b> |
|---------------|---------------|-------------------|
| 0             | 14            | 66.7 %            |
| 1             | 7             | 33.3 %            |

Tabla 6: Frecuencia de anticuerpos ASMA en la cohorte de pacientes. Valor 0 para anticuerpos negativos y valor 1 para anticuerpos positivos

El análisis de la frecuencia de las manifestaciones autoinmunes extrahepáticas nos revela la presencia de enfermedades autoinmunes en 8 de los pacientes, lo que equivale al 32% de los pacientes estudiados.

La patología extrahepática más frecuente ha sido la tiroidea, encontrada en 5 pacientes diferentes, es decir en un 20% de los pacientes, siendo 2 casos en pacientes con HAI, 2 en pacientes con CBP y 1 caso en un paciente con CEP.

Por otro lado, se ha encontrado un caso de colitis ulcerosa en un paciente con CEP.

El resto de enfermedades de origen autoinmune que han sido descritas en el estudio son: 1 caso de celiaquía, 1 caso de esclerodermia, 1 caso de lupus eritematoso sistémico, 1 caso de gastritis autoinmune y por último un caso de espondilitis anquilosante HLA B27+.

| MANIF.<br>EXTRAHEPÁTICA        | HAI | CBP | CEP | SD<br>OVERLAP |
|--------------------------------|-----|-----|-----|---------------|
| Patología tiroidea             | 2   | 2   | 1   | 0             |
| EIIC (colitis ulcerosa)        | 0   | 0   | 1   | 0             |
| Enfermedad celíaca             | 1   | 0   | 0   | 0             |
| Gastritis autoinmune           | 0   | 1   | 0   | 0             |
| Lupus eritematoso<br>sistémico | 0   | 1   | 0   | 0             |
| Espondilitis<br>anquilosante   | 1   | 0   | 0   | 0             |
| Esclerodermia                  | 1   | 0   | 0   | 0             |
| Recuento total                 | 5   | 4   | 2   | 0             |

Tabla 7: Distribución de las manifestaciones extrahepáticas autoinmunes por hepatopatía.

El estudio de la inmunización frente a CMV es importante en los receptores de trasplante hepático y para su análisis hemos usado la presencia o no de anticuerpos de tipo IgG tanto en los receptores como en los donantes.

Se encontraron datos sobre CMV en 19 de los pacientes estudiados y en 20 de sus donantes. Como se puede observar en las tablas (tablas 8 y 9) y es habitual en la práctica clínica, la mayoría (94,7%) de los receptores de trasplante y de los donantes (90%) estaban inmunizados frente al CMV.

| Levels | Counts | % of Total |
|--------|--------|------------|
| 0      | 1      | 5.3 %      |
| 1      | 18     | 94.7 %     |

Tabla 8: Frecuencia de inmunización frente a CMV en receptores de trasplante hepático. Valor 0 para anticuerpos IgG contra CMV negativos y valor 1 para anticuerpos IgG contra CMV positivos

| Levels | Counts | % of Total |
|--------|--------|------------|
| 0      | 2      | 10.0 %     |
| 1      | 18     | 90.0 %     |

Tabla 9: Frecuencia de inmunización frente a CMV en donantes de trasplante hepático. Valor 0 para anticuerpos IgG contra CMV negativos y valor 1 para anticuerpos IgG contra CMV positivos

La frecuencia de discordancia para el CMV está representada en la siguiente tabla (tabla 10). De los 3 casos de mismatch, tan solo un receptor era IgG CMV negativo mientras que en los otros 2 casos eran los donantes los que presentaban negatividad de anticuerpos IgG CMV.

| Levels | Counts | % of Total |
|--------|--------|------------|
| 0      | 3      | 18.8 %     |
| 1      | 13     | 81.3 %     |

Tabla 10: Frecuencia de mismatch en CMV entre receptores y donantes. Valor 0 para mismatch CMV y valor 1 para concordancia CMV.

En el estudio del HLA se han encontrado datos de 9 de los 25 pacientes (tabla 11)

| Levels  |
|---|
| A01, A23, B07, B49, C07, DRB1 04, DRB1 15, DQB1 03 (8), DQB1 06             |
| A01, A30, B08, B13, C06, C07, DRB1 03 (DR17), DRB1 07, DQB1 02, DQB1 02     |
| A1, A36, B8, B57(17), BW4, BW6, DR17(3), DR13(6), DR52, DQ2, DQ7(3)         |
| A1, A68(28), B44(12), B13, BW4, DR7, DR16(21), DR51, DR53, DQ2, DQ5(1)      |
| A1,A23(9), B8, B44(12), BW4, BW6, DR17(3), DR7,DR52, DR53, DQ2              |
| A2, A24(9), B35, B45(12), BW6, DR1,DR4, DR53, DQ5(1), DQ4                   |
| A2, A26(10), B44(12), B38(16), BW4, DR4,DR13(6), DR52, DR53, DQ6(1), DQ8(3) |
| A2,A3, B45(12),B49(21), BW4,BW6, DR4, DR7, DR53, DQ2, DQ7(3)                |
| A26(10), A30(19), B13, B64(14), BW4, BW6, DR7, DR53, DQ2                    |

Tabla 11: Tipificación HLA de los pacientes de la cohorte.

En nuestra cohorte, 7 pacientes requirieron un trasplante. Un segundo trasplante se tuvo que llevar a cabo en 7 de los pacientes y un tercero en 1 paciente (figura 5). Cuando se analizaron las causas de los trasplantes se observó que únicamente en 2 pacientes la causa fue la recurrencia de la hepatopatía autoinmune, 1 paciente con CBP y otro con HAI. El resto de trasplantes fueron debidos a: 2 de ellos a una complicación vascular, 1 a rechazo del injerto, 1 a colangiopatía isquémica y por último un caso debido a un fallo primario del injerto. El paciente que fue trasplantado por tercera vez fue a causa de una recidiva de su HAI, sin embargo su segundo trasplante se realizó como consecuencia de una complicación vascular.

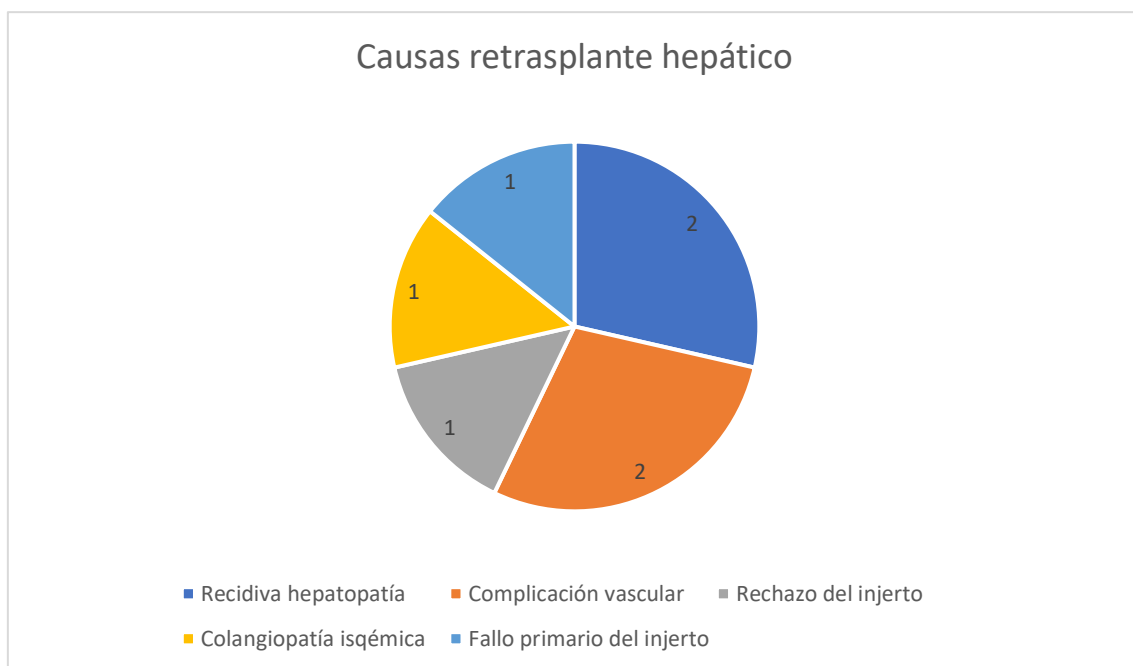


Figura 5: Causas de retrasplante hepático en la cohorte estudiada.

Una cuarta parte de los pacientes (n=6, 24%) presentaron algún episodio de rechazo agudo celular. De ellos, 3 pacientes habían sido trasplantados por una HAI, uno por CBP y el último el paciente por un síndrome de overlap. De estos 6 rechazos agudos 2 fueron corticorresistentes. Únicamente 3 pacientes sufrieron un rechazo crónico.

Respecto a la pauta inmunosupresora, en nuestra cohorte 11 de los 25 pacientes recibieron terapia con corticoides durante el primer año del trasplante en forma de triple terapia, junto a otros 2 inmunosupresores, generalmente junto a tacrolimus y micofenolato de mofetilo (MMF), aunque en 2 de los 11 pacientes se utilizó everolimus y tacrolimus y en el otro everolimus junto a MMF. Es decir, aunque estos pacientes requieren en general un mayor grado de inmunosupresión que los receptores de trasplante por otras etiologías de enfermedad hepática, no hay una pauta fija, pudiendo variar ésta según el perfil del receptor (edad, comorbilidad, riesgo de neoplasia etc.) y/o según la tolerancia del paciente a los distintos inmunosupresores.

En nuestro estudio la mayoría de los pacientes (n=23, 92%) recibieron una pauta inmunosupresora basada en un inhibidor de la calcineurina, sobre todo tacrolimus (22 recibieron tacrolimus y 1 ciclosporina). 17 de los 25 pacientes (68%) recibieron doble terapia con MMF asociado al inhibidor de la calcineurina y 3 (12%) fueron tratados con un inhibidor de mTOR (sirolimus) asociado al inhibidor de la calcineurina.

En nuestro estudio encontramos 5 pacientes que tras el trasplante han sido diagnosticados de enfermedad tumoral. El tipo y la frecuencia de los diferentes tumores está detallado en la tabla 12.

| <b>Levels</b>                     | <b>Counts</b> | <b>% of Total</b> |
|-----------------------------------|---------------|-------------------|
| HCC                               | 2             | 40.0 %            |
| TPMI                              | 1             | 20.0 %            |
| Tumor epidermoide intraepidérmico | 1             | 20.0 %            |
| tumor papilar suprameático        | 1             | 20.0 %            |

Tabla 12: Frecuencia de tipo de tumores en la cohorte estudiada.

Respecto a la mortalidad, hasta abril de 2021 se registraron 5 exitus (20% de los pacientes estudiados) 4 de estos pacientes murieron a causa de una infección. El otro paciente fallecido fue debido a una fístula traqueoesofágica.

## 5-DISCUSIÓN

En nuestra Unidad las hepatopatías de origen autoinmune han supuesto un 4% de las indicaciones de trasplante hepático, cifra concordante con la descrita en la bibliografía y con los datos del registro español de trasplante hepático en los últimos años (3). Las características demográficas de los pacientes de nuestra cohorte son también acordes a las descritas en la literatura en los pacientes con enfermedad hepática autoinmune, con clara predominancia del género femenino, ya que un 84% de los pacientes fueron mujeres. Este dato apoya la mayor prevalencia en pacientes de género femenino descrita en la gran mayoría de las enfermedades autoinmunes.

En el análisis del género de nuestra cohorte encontramos que en 13 casos hubo discordancia entre el género de donante y receptor. Aunque se ha descrito que la discordancia de género entre el receptor y el donante puede aumentar el riesgo de recurrencia de la hepatopatía post-trasplante en la CEP(44), en nuestro estudio ninguno de los 2 pacientes trasplantados por CEP presentó recurrencia post-trasplante de la enfermedad. De estos 2 pacientes con CEP, en un caso había concordancia de género y en el otro discordancia.

En relación a la positividad de autoanticuerpos no órgano-específicos, encontramos que todos los pacientes incluidos en el estudio a los que se les realizó estudio de anticuerpos tienen al menos un tipo de anticuerpos positivos. En lo referente a los resultados obtenidos sobre los distintos anticuerpos observamos que como cabría esperar, un 78% de los pacientes que presentaron anticuerpos ANA positivos eran pacientes con HAI. Por otro lado, la positividad de los anticuerpos AMA para los pacientes con CBP fue del 100%, lo que justifica la utilización del parámetro como criterio diagnóstico de la enfermedad. En el análisis de los anticuerpos ASMA observamos que el 100% de los casos positivos para este anticuerpo son pacientes con HAI que como se ha mencionado, junto a los ANA están asociados con la HAI tipo 1.

La infección por CMV puede provocar un aumento de la morbilidad en los receptores de trasplante hepático ya que aumenta la frecuencia de infecciones



oportunistas y por otro lado puede provocar disfunción del injerto. Es importante por tanto conocer el estatus serológico del donante y receptor, ya que si el receptor es IgG CMV negativo y el donante es positivo la posibilidad de infección por CMV es mayor (48).

En el estudio del tipaje HLA se consiguió identificar el tipaje en 9 de los pacientes de nuestra cohorte, de los que 5 tenían HAI. De estos pacientes 3 de ellos son HLA DR4, HLA asociado con frecuencia a los pacientes con HAI (10). Otro de los pacientes analizados es un paciente con CEP siendo HLA DR52 y HLA B8, ambos relacionados según algunos estudios con una mayor frecuencia de CEP (39).

La frecuencia de las manifestaciones autoinmunes extrahepáticas observada en nuestro estudio difiere un tanto de la publicada en la bibliografía.

La tercera parte de los pacientes (8 pacientes, 32%) presentan alguna enfermedad autoinmune concomitante.

La patología más frecuentemente encontrada ha sido la tiroidea, presente en 5 pacientes de los que 2 padecen HAI. Es decir, un 14% de los pacientes con HAI de nuestra cohorte presentan alguna enfermedad autoinmune tiroidea, sin embargo otros estudios presentan porcentajes que van desde un 30% a un 42%. Es muy probable que esta menor frecuencia esté relacionada con el escaso número de pacientes de nuestra cohorte.

Por otra parte sí encontramos un paciente CEP que presenta CU, relación que está bien documentada (5).

La enfermedad celiaca se relaciona con la enfermedad autoinmune hepática con mayor frecuencia que con la población general (1-2%). Algunos estudios relacionan la celiaquía con las hepatopatías autoinmunes en porcentajes que van desde un 6% en los casos de CBP a un 4% en los casos de HAI. En nuestro estudio encontramos un 1 paciente que padece HAI lo que supone un 7% de los pacientes con HAI mientras que ningún paciente con CEP o CBP presentan celiaquía.(5).

La esclerodermia tiene relación con la CBP, presentándose en un 6-15% de los pacientes con CBP, sin embargo el caso de esclerodermia de nuestra cohorte es un paciente con HAI. Las otras enfermedades autoinmunes encontradas (gastritis autoinmunes, LES y espondilitis anquilosante) no tienen una relación clara en la literatura probablemente por la rareza de estas hepatopatías y que no hay muchos estudios que se lleven a cabo a fin de demostrar estas relaciones.

Finalmente, ciertas patologías como son la AR, el síndrome de Sjögren, la EC, o la vasculitis en un principio fueron variables en la recogida de datos debido a su mayor frecuencia en las hepatopatías autoinmunes, pero no fueron identificadas en ningún paciente de nuestra cohorte.

Esta menor frecuencia de las manifestaciones extrahepáticas autoinmunes observada en nuestro estudio en relación a la publicada en estudios más amplios probablemente sea debida al escaso número de pacientes de nuestra cohorte.

Por último cabe destacar que un 20% de los pacientes fueron diagnosticados en el seguimiento de algún tipo de tumor y que cuatro de los cinco pacientes fallecidos en nuestra cohorte lo hicieron debido a una infección. Estos datos sugieren que la inmunosupresión puede jugar un papel importante en la morbimortalidad de estos pacientes.

## 6-LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Este estudio muestra varias limitaciones:

- En primer lugar, el escaso número de pacientes de nuestra cohorte que puede sesgar los resultados obtenidos y que explicaría las diferencias encontradas con estudios de mayor tamaño muestral.
- El estudio es unicéntrico, lo que implica el escaso tamaño muestral y que los resultados obtenidos sean menos fiables que los derivados de un estudio multicéntrico.
- Se trata de un estudio retrospectivo, con todos los sesgos que ello implica y la dificultad inherente para la obtención de algunos datos en las historias clínicas de los pacientes.

La principal fortaleza del trabajo es que evalúa las manifestaciones extrahepáticas autoinmunes en pacientes trasplantados por hepatopatía autoinmune, aspecto del que hay muy poca evidencia en la literatura publicada hasta la fecha.

## 7-CONCLUSIONES

- El trasplante hepático es el tratamiento de elección en los pacientes que presentan una hepatopatía autoinmune que no se ha podido controlar con los tratamientos médicos actuales y en los que la hepatopatía se encuentra en un estado avanzado.
- El trasplante hepático no supone un tratamiento curativo de la enfermedad hepática ya que la enfermedad primaria puede recurrir en el injerto en algunos pacientes.
- La evolución de las manifestaciones autoinmunes sistémicas no parece modificarse con la realización del trasplante hepático, pero son necesarios estudios multicéntricos con mayor número de pacientes para poder extraer conclusiones más fiables en este sentido.

## 8-BIBLIOGRAFÍA

1. Zhong CP, Xi ZF, Xia Q. Clinical analysis of liver transplantation in autoimmune liver diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018 Feb 1;17(1):27–31.
2. Ilyas JA, O'Mahony CA, Vierling JM. Liver transplantation in autoimmune liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2011;25(6):765–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2011.09.008>
3. ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE HEPÁTICO ESPAÑA 2020 Organización Nacional de Trasplantes [Internet]. [cited 2021 Apr 19]. Available from: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE HEPÁTICO ESPAÑA.pdf>
4. Organización Nacional de Trasplantes. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria de resultados. 2019 [Internet]. [cited 2021 Apr 19]. Available from: [http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA RETH 2019\\_GENERAL.pdf](http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA RETH 2019_GENERAL.pdf)
5. Floreani A, De Martin S, Secchi MF, Cazzagon N. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2019;59(October):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.10.014>
6. Tabibian JH, Bowlus CL. Primary sclerosing cholangitis: A review and update. *Liver Res* [Internet]. 2017;1(4):221–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.livres.2017.12.002>
7. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazze A, Buja A, Furlan P, et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;48:192–7.
8. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med*. 2015;9(2):187–219.
9. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. In: *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2013. p. 1433–44.
10. Aldehuelo RS, González-Olivares C, Rodríguez ES, Martínez AA. Autoimmune hepatitis. *Med*. 2020 Mar 1;13(5):245–54.
11. Aljumah AA, Al-Ashgar H, Fallatah H, Albenmoussa A. Acute onset autoimmune hepatitis: Clinical presentation and treatment outcomes. *Ann Hepatol* [Internet]. 2019;18(3):439–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2018.09.001>
12. No Title. Verma, S, Maheshwari, A Thuluvath, P (2009), Liver Fail as Initial Present autoimmune Hepat Clin Charact Predict response to steroid Ther outcomes Hepatol 49 1396-1397.
13. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671–722.
14. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193–213.
15. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):60–83.
16. Guidelines CP. The European Association for the Study of Liver. EASL Clinical

- Practice Guidelines : Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 2015;63:971–1004. Available from: file:///C:/Users/erwin/Downloads/Autoimmune-Hepatitis-English-report.pdf.
17. Tanaka T, Sugawara Y, Kokudo N. Liver transplantation and autoimmune hepatitis. *Intractable Rare Dis Res*. 2015;4(1):33–8.
  18. Muratori P, Fabbri A, Lalanne C, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(10):1175–9.
  19. Terziroli Beretta-Piccoli B, Invernizzi P, Gershwin ME, Mainetti C. Skin manifestations associated with autoimmune liver diseases: a systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;53:394–412.
  20. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. *Front Immunol* 2018;9:1682.
  21. Czaja AJ. Autoimmune liver disease and rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:74–80.
  22. Selmi C, Generali E, Gershwin ME. Rheumatic manifestations in autoimmune liver disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2018;44:65–87.
  23. Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2002;47:2139–50.
  24. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* (London, England) 2011;377:1600–9.
  25. Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7683–708.
  26. Floreani A, Cazzagon N. PBC and related extrahepatic diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2018;34–35:49–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.05.013>
  27. Akamatsu N, Akamatsu N, Sugawara Y. Primary biliary cirrhosis and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res*. 2012;1(2):66–80.
  28. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019;69(1):394–419.
  29. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(3):871–7.
  30. Parés A, Albillos A, Andrade RJ, Berenguer M, Crespo J, Romero-Gómez M, et al. Primary biliary cholangitis in Spain. Results of a Delphi study of epidemiology, diagnosis, follow-up and treatment. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2018;110(10):641–9.
  31. López AP, Valenzuela JE, Álvarez FC. Patología inflamatoria y autoinmune de la Vía biliar. *Med*. 2016 Apr 1;12(8):442–50.
  32. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marzioni M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* [Internet]. 2017;67(1):145–72. Available from: <http://>.
  33. Marí-Alfonso B, Simeón-Aznar CP, Guillén-Del Castillo A, Rubio-Rivas M, Trapiella-Martínez L, Todolí-Parra JA, et al. Hepatobiliary involvement in systemic sclerosis and the cutaneous subsets: Characteristics and survival of

- patients from the Spanish RESCLE Registry. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Jun 1;47(6):849–57.
34. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N. Primary biliary cirrhosis: overlaps with other autoimmune disorders. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 352-360.
  35. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007; 46: 1650-1658.
  36. Xiao W-B, Liu Y-L. Primary biliary cirrhosis and ulcerative colitis: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 878-880.
  37. Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53:162- 169.
  38. Chapman R, Cullen S. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3350—9.
  39. Parés A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(1):41–52.
  40. Porayko MK, Wiesner RH, LaRusso NF, Ludwig J, MacCarty RL, Steiner BL, et al. Patients with asymptomatic primary sclerosing cholangitis frequently have progressive disease. *Gastroenterology*. 1990;98:1594—602.
  41. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol* [Internet]. 2017;67(6):1298–323. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.022>
  42. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009;50:808—14.
  43. Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Urso- deoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastro- enterology*. 2003;124:889—93.
  44. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Steinberg T, et al. Clinically recurrent primary sclerosing cho- langitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transpl*. 2008;14:181—5.
  45. Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, Nielsen J, Hansen LK. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J Gastroenterol* 2017;23:6137–46.
  46. Singh A, Bernstein D. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Pract Gastroenterol*. 2019;43(11):18–24.
  47. Palmela C, Peerani F, Castaneda D, Torres J, Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: A review of the phenotype and associated specific features. *Gut Liver*. 2018;12(1):17–9.
  48. La V. Infección por citomegalovirus en el trasplante hepático. 2002;1:305–8. Available from: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2012/05/v1n6a71pdf001.pdf>