

# Criterios clásicos frente a simplificados en el diagnóstico de la hepatitis autoinmune

ROSA MARÍA MORILLAS, MARGA SALA Y RAMÓN PLANAS

Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. CIBEREHD. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). España.

## Puntos clave

● Para el diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI) se ha desarrollado un nuevo sistema de puntuación más simplificado que utiliza un número limitado de variables, más fácilmente aplicable en la práctica clínica habitual.

● El nuevo sistema simplificado de puntuación incluye anticuerpos, inmunoglobulina G, histología y exclusión de hepatitis viral.

● El sistema revisado original presentó una mayor sensibilidad diagnóstica que el simplificado (el 100 frente al 95%); en cambio, el sistema simplificado presentó una mayor especificidad (el 90 frente al 73%) y una mayor predictibilidad (el 92 frente al 82%), al tiempo que fue más eficaz para excluir el diagnóstico en otras hepatopatías con procesos autoinmunes asociados (el 83 frente al 64%).

● Una de las limitaciones del sistema simplificado es que, hasta la fecha, se ha validado sólo retrospectivamente.

● La fiabilidad de ambos sistemas es menor en pacientes con colestasis, hepatopatía grasa asociada, en hepatitis fulminante y en pacientes pediátricos.



Ilustración: Roger Ballbrera

La hepatitis autoinmune (HAI) debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes de cualquier edad que acuden con una alteración de la analítica hepática o una cirrosis de etiología no clara. Así, en la HAI es importante realizar el diagnóstico diferencial con hepatopatías por otras causas (virales, alcohólica, enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, hemocromatosis), la hepatopatía asociada al lupus sistémico, los síndromes de solapamiento y las colangitis autoinmunes. La presentación clínica de la HAI es muy variable e inespecífica y no existe ningún marcador diagnóstico específico que se pueda aplicar a todos los pacientes. A grandes rasgos, su diagnóstico se basa fundamentalmente en criterios bioquímicos, como aumento de los valores de transaminasas e hipergammaglobulinemia, criterios inmunológicos como determinación de autoanticuerpos, predominantemente ANA, aSMA, aLKM-1, así como criterios histológicos, hepatitis periportal o de interfase, infiltrados linfoplasmocitarios y la formación de rosetas. Otro aspecto muy importante que apoya el diagnóstico de HAI es la respuesta al tratamiento inmunosupresor.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLÁSICOS

A menudo, el diagnóstico puede ser difícil ya que estos criterios pueden aparecer también en hepatopatías de otros orígenes. Es por ello que en 1993, para facilitar el diagnóstico de HAI, un

grupo de expertos se reunió para realizar una tabla de criterios diagnósticos con puntuación positiva y negativa, y se consiguió una sensibilidad del 97-100%, pero con una especificidad que va del 45 al 90%<sup>1</sup>. Por este motivo, el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune modificó estos criterios de nuevo en 1999. Se propuso un sistema de puntuación, para facilitar el diagnóstico de HAI, que evalúa datos clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos, así como la respuesta al tratamiento (tabla 1)<sup>2</sup>. El sistema consta de 13 ítems; cada uno de ellos recibe una puntuación. En los pacientes no tratados se considera que el diagnóstico es definitivo si la puntuación es mayor de 15 puntos y probable si está entre los 12 y los 17 puntos. En los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, hay certeza diagnóstica si la puntuación es mayor de 17 y probable si está entre los 12 y los 17 puntos (tabla 1). Siguiendo este sistema de clasificación, la sensibilidad del diagnóstico es del 97-100% y la especificidad varía entre el 66 y el 92%. Pero estos criterios diagnósticos originales revisados son demasiado complejos y poco aplicables en la práctica clínica diaria.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SIMPLIFICADOS

Por ello, en 2008, Hennes et al<sup>3</sup> desarrollaron un nuevo sistema de puntuación más simplificado (tabla 2). Para ello, en un total de 250 pacientes con hepatitis autoinmune y 193 contro-

**Tabla 1.** Sistema de puntuación para el diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI)

Parámetros clínicos	Parámetros bioquímicos	Parámetros inmunológicos y virológicos	Parámetros histológicos	Respuesta al tratamiento					
Sexo femenino	+2	FA/ALT (AST)	ANA SMA o LKM	-1	Hepatitis interfase	+3	Completa	+2	
Fármacos Si	-4	< 1,5	+2	> 1/80	+3	Infiltrado linfoplasmocitario predominante	+1	Recaída al suspender el tratamiento	+3
No	+1	1,5 - 3	0	1/80	+2	Rosetas	+1		
Alcohol < 25 g/d	+2	> 3	-2	1/40	+1	Ninguno de los anteriores	-5		
> 60 g/d	-2	Gammaglobulina	o IgG	< 1/40 (niños)	+1	Alteraciones biliares	-3		
Otras enfermedades autoinmunes	+2	> 2	+3	<1/40 (adultos)	0	Otros hallazgos que sugieran otra etiología	-3		
		1,5-2	+2	AMA +	-4				
		1-1,5	+1	Positividad otros autoanticuerpos definidos	+2				
		< 1	0	HLA DR3 o DR4	+1				
				Marcadores víricos					
				positivos	-3				
				negativos	+3				

Valoración antes del tratamiento >15: HAI definida; 10-15: HAI probable.  
 Valoración después del tratamiento > 17: hepatitis autoinmune definida; 12-17: HAI probable.

les evaluaron como posibles variables para el nuevo sistema de puntuación el sexo, la edad, la presencia o no de autoanticuerpos, el valor de las inmunoglobulinas, la ausencia de hepatitis viral y la histología. Tras construir las puntuaciones a partir de las variables que mostraron capacidad predictiva en el análisis univariante y determinar el valor diagnóstico de cada puntuación mediante las curvas ROC, el mejor sistema de puntuación se validó en una muestra adicional de 109 pacientes con hepatitis autoinmune y 284 controles. El nuevo sistema simplificado de puntuación incluyó autoanticuerpos, inmunoglobulina G, histología y exclusión de hepatitis viral. Estos nuevos criterios simplificados utilizan un número limitado de variables y son más fácilmente aplicables en la práctica clínica habitual. Basándose en las curvas ROC, se escogieron dos puntos de corte:  $\geq 6$  y  $\geq 7$ . Si la puntuación era de 6, el diagnóstico se consideró probable, con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 97%. En los pacientes con una puntuación de 7 puntos, se consideró el diagnóstico como definitivo, con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 99%.

## COMPARACIÓN ENTRE LOS DOS SISTEMAS DIAGNÓSTICOS

Recientemente, Czaja<sup>4</sup> ha comparado el comportamiento de ambos sistemas diagnósticos en un total de 435 pacientes con diferentes hepatopatías, incluida hepatitis autoinmune en 152 casos. Se compararon la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo de ambos sistemas. El sistema revisado original presentó una mayor sensibilidad diagnóstica que el simplificado (100% frente al 95%), de manera que 7 pacientes diagnosticados de hepatitis autoinmune mediante el sistema original no fueron diagnosticados mediante el sistema simplificado (5%). En cambio, el sistema simplificado presentó una mayor especificidad (el 90 frente al 73%) y una mayor predictibilidad (el 92 frente al 82%), al tiempo que fue más eficaz en excluir el diagnóstico en

otras hepatopatías con procesos autoinmunes asociados (el 83 frente al 64%).

En definitiva, ambos sistemas de puntuación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune tienen una sensibilidad y especificidad alta para el diagnóstico de HAI y el sistema de puntuación simplificado tiene una especificidad y predictibilidad superior. Los sistemas no son intercambiables y cada uno puede tener valor en ciertas situaciones clínicas. El sistema revisado original tiene mayor valor en el diagnóstico de pacientes con pocos hallazgos o hallazgos atípicos de HAI, especialmente en pacientes con hepatitis crónica criptogénica o hepatitis crónica con autoanticuerpos negativos, mientras que el sistema simplificado permite excluir el diagnóstico de HAI mejor en pacientes con otras hepatopatías con procesos autoinmunes asociados. Cada sistema se ha validado frente a criterios clínicos codificados para el diagnóstico y cada uno puede apoyar pero no sustituir el diagnóstico clínico.

## LIMITACIONES

Una de las limitaciones del sistema simplificado es que, hasta la fecha, se ha validado sólo retrospectivamente<sup>4-7</sup>. Existen cuatro estudios retrospectivos en los que la sensibilidad media del sistema simplificado para el diagnóstico de HAI probable ( $\geq 6$  puntos) fue del 91% (límites entre el 65 y el 95%) y la especificidad media fue del 94% (límites entre el 90 y el 98%). Para los casos clasificados como HAI definitiva ( $\geq 7$  puntos), la sensibilidad media fue del 75,5% (límites entre el 15 y el 87%) y la especificidad global del 100%<sup>8</sup>. Estos estudios sugieren que el sistema de puntuación simplificado es útil en la práctica clínica habitual, pero sería importante poder evaluar a los pacientes de forma prospectiva y comparar el sistema de puntuación original revisado con el sistema de puntuación simplificado.

Otro inconveniente es que ambos sistemas son menos fiables en pacientes con colestasis, hepatopatía grasa asociada, en hepatitis fulminante y en pacientes pediátricos<sup>8</sup>. En los pacientes con cirrosis secundaria a NASH, especialmente mujeres de mediana edad, puede existir fácilmente una puntuación de 15 o más, en ausencia de HAI, pues con frecuencia presentan gammaglobulinas elevadas y elevación de los anticuerpos antimusculo liso y/o ANA, y sólo una evaluación cuidadosa de la biopsia hepática puede distinguir claramente esta entidad de una HAI con títulos bajos de autoanticuerpos. Muratori et al<sup>8</sup> también destacaron el problema diagnóstico que puede existir en los pacientes con hepatitis C y anticuerpos LKM-1 positivos. Hennes et al<sup>3</sup> no incluyeron un número suficiente de pacientes con HAI-LKM1 positivos y con hepatitis C-LKM1 positivos para poder aclarar esta cuestión, y el papel exacto de los anticuerpos LKM1 en este nuevo sistema de puntuación debe evaluarse mejor. Da la impresión que el estado de los anticuerpos LKM1 puede utilizarse en el sistema de puntuación simplificado únicamente en ausencia de infección por el virus de la hepatitis, pero esto debería evaluarse en estudios con un mayor número de pacientes.

Otros subgrupos de pacientes que requieren una mayor evaluación son los pacientes con síndromes de solapamiento y también los niños con HAI. A diferencia de los adultos, la reactividad de los autoanticuerpos es infrecuente en los niños sanos y los títulos bajos de ANA y anticuerpos AML son clínicamente re-

**Tabla 2.** Criterios simplificados para el diagnóstico de hepatitis autoinmune

Variable	Valor	Puntos
ANA o AML	$\leq 1:40$	1
ANA o AML	$\leq 1:80$	
o anti-LKM	$\leq 1:40$	2*
o anti-ALS	Positivo	
IgG	> límite superior normal	1
	> 1,1 límite superior normal	2
Histología (es necesaria la presencia de datos de hepatitis)	Compatible con HAI	1
	HAI típica	2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	2

HAI: hepatitis autoinmune.

\*Máximo 2 puntos en relación con los autoanticuerpos.

$\geq 6$  puntos: hepatitis autoinmune probable;  $\geq 7$  puntos: hepatitis autoinmune definitiva.



levantes. Por ello, algunos autores proponen utilizar el sistema de puntuación simplificado en los niños de la misma forma que en los adultos, excepto para los anticuerpos en los que la puntuación sería 1 punto para títulos de 1/10 y 2 puntos para títulos de 1/20<sup>8</sup>, pero éste requiere más estudios. Finalmente, tampoco está claro si el sistema de puntuación simplificado es válido para los pacientes con hepatitis fulminante, por lo que también debería validarse este sistema de puntuación en los pacientes que se presentan con una insuficiencia hepática aguda fulminante de etiología desconocida.

## CONCLUSIONES

Dadas las frecuentes dificultades para el diagnóstico de HAI y la presencia de síndromes de solapamiento, en 1993 se reunió un panel de expertos para valorar criterios diagnósticos, con puntuaciones positivas o negativas, con el objetivo principal de poder aplicarlos a cada caso individual. La especificidad de este sistema va del 45 al 90%. Por ello, en una nueva reunión de los expertos en 1999 se modificó la puntuación de algunos de los parámetros que se debían considerar. Siguiendo este sistema de clasificación, la sensibilidad del diagnóstico es del 97-100% y la especificidad varía entre el 66 y el 92%. Debido a lo complejo de este sistema y las limitaciones que presenta al aplicarlo de forma individual en cada paciente, en el 2008, Hennes et al<sup>3</sup> desarrollaron un nuevo sistema de puntuación más simplificado, que utiliza un número limitado de variables y son más fácilmente aplicables en la práctica clínica habitual. Este sistema simpli-

ficado presenta una sensibilidad diagnóstica del 95%, con una mayor especificidad (el 90 frente al 73%) y predictibilidad (el 92 frente al 82%) que el sistema revisado original, al tiempo que es más eficaz para excluir el diagnóstico de otras hepatopatías con procesos autoinmunes asociados (el 83 frente al 64%).

## BIBLIOGRAFÍA



● Importante ●● Muy importante

1. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993;18:998-1005.
2. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FE, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report. Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31:929-38.
3. ●● Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169-76.
4. ●● Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:1540-8.
5. Choi G, Peters MG. Autoimmune hepatitis: effect of age on severity of disease and use of new scoring system. 2008 American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, CA; October 31-November 4, 2008.
6. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Portmann BC, Heneghan MA. Validation and utility of the new simplified international autoimmune hepatitis group (IAIHG) criteria: an assessment of sensitivity and specificity. 2008 American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, CA; October 31-November 4, 2008.
7. Muratori P, Granito A, Pappas G, Muratori L. Validation of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in Italian patients. *Hepatology*. 2009;49:1782-83.
8. ● Wiegand C, Schramm C, Lohse AW. Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: Past, present, and future. *Semin Liver Dis*. 2009;29:254-61.