




**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Tesis doctoral

**Enfermedad relacionada con la IgG4 y toxicidad por  
inhibidores de checkpoint: nuevas perspectivas en  
patología autoinmune hepática**

Doctoranda:

**ANA BARREIRA DÍAZ**

Directores:

María del Mar Riveiro Barciela

Fernando Martínez Valle

Tutora:

María Asunción Buti Ferret

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona 2024



## **AGRADECIMIENTOS**

---

Gracias a Mar por ser la impulsora de esta tesis, por enseñarme y ayudarme con paciencia y transmitirme su pasión y dedicación. A Ferrán, por su disponibilidad y su ayuda siempre amable y constructiva. A María, que de forma tan cercana me ha inculcado la exigencia y el buen hacer.

Agradezco a Maite Salcedo todo el tiempo que me ha dedicado, con su simpatía imperturbable y el amor que transmite por su trabajo.

Gran parte de esta tesis se la debo a mis compañeras y amigas Adriana, Luisa, Susana, Nieves y Elena, que han sido un gran apoyo para mí y me han regalado momentos inolvidables.

Quiero dedicar especialmente este trabajo a mis amigos incondicionales Joan, Patri, Paula y Cris, por apoyarme, escucharme y demostrarme que la amistad no entiende de distancias.

A Sergio.



## ABREVIATURAS

---

### A

---

ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
AMA	Anticuerpos antimitocondriales
ANA	Anticuerpos antinucleares
ANCA	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
ATG	Globulina antitimocítica

### C

---

CHC	Carcinoma hepatocelular
CTCAE	Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos
CTLA-4	Antígeno-4 del linfocito T citotóxico

### D

---

DILI	Daño hepático inducido por fármacos
------	-------------------------------------

### E

---

ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
------	--------------------------------------

## **F**

---

FA	Fosfatasa alcalina
FAME	Fármaco modificador de la enfermedad

## **G**

---

GGT	Gamma-glutamyltransferasa
-----	---------------------------

## **H**

---

HAI	Hepatitis autoinmune
HLA	Antígeno leucocitario humano
H&E	Hematoxilina eosina

## **I**

---

IAIHG	Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune
ICI	Inhibidor de checkpoint inmunológico
IFN- $\gamma$	Interferón gamma
IG	Inmunoglobulina
IGG4-RD	Enfermedad relacionada con la IgG4
IL-2	Interleucina-2
IL-10	Interleucina-10
IQR	Rango intercuartílico
IRAE	Evento adverso inmunomediado

## **L**

---

LC1	Anticuerpos anticitosol hepático de tipo 1
LKM-1	Anticuerpos microsomales renales de tipo 1
LSN	Límite superior de la normalidad

## **M**

---

MMF	Micofenolato de mofetilo
-----	--------------------------

## **N**

---

NK	Células natural killer
----	------------------------

## **P**

---

PAI	Pancreatitis autoinmune
PD1	Proteína de muerte celular programada 1
PD-L1	Ligando de proteína de muerte celular programada 1
PET	Tomografía por emisión de positrones
PCR	Proteína C reactiva
P-ANCA	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón perinuclear

## **R**

---

RD	Reacción ductular
RUCAM	Rousel Uclaf Causality Assessment Method



## **S**

---

SLA                      Anticuerpos contra el antígeno hepático soluble

SMA                      Anticuerpos antimúsculo liso

## **T**

---

Th                        Células T helper

TNF                      Factor de necrosis tumoral

Treg                      Células T reguladoras

## **V**

---

VS                        Versus

VSG                      Velocidad de sedimentación globular

# ÍNDICE

---

SUMMARY .....	11
RESUMEN.....	13
1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1. Hepatitis autoinmune.....	17
1.1.1. Definición y epidemiología .....	17
1.1.2. Etiopatogenia .....	17
1.1.3. Manifestaciones clínicas.....	20
1.1.4. Diagnóstico.....	20
1.1.5. Tratamiento.....	24
1.2. Enfermedad relacionada con la IgG4 .....	25
1.2.1. Definición y principales características .....	25
1.2.2. Diagnóstico.....	27
1.2.3. Tratamiento.....	29
1.2.4. Asociación entre hepatitis autoinmune y enfermedad relacionada con la IgG4 .....	30
1.3. Inmunoterapia oncológica .....	32
1.3.1 Hepatitis inmunomediada .....	34
1.3.1.1. Definición .....	34
1.3.1.2. Fisiopatología .....	34
1.3.1.3. Diagnóstico.....	35
1.3.1.4. Tratamiento.....	35
2. HIPÓTESIS .....	37

3. OBJETIVOS.....	41
4. COMPENDIO DE ARTÍCULOS.....	45
4.1. Resumen de la metodología.....	47
4.1.1. Evaluación histológica.....	48
4.2. Artículo 1.....	51
4.3. Artículo 2.....	59
5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS.....	71
5.1. Características de los pacientes.....	73
5.2. Diferencias en función de la presencia de infiltrado significativo por IgG4 en el tejido hepático.....	73
5.3. Características de los pacientes en el momento del primer episodio de hepatitis inmunomediada grave.....	75
5.4. Retratamiento con inhibidores de checkpoint.....	76
6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN.....	79
6.1. Limitaciones.....	87
7. CONCLUSIONES.....	89
8. LÍNEAS DE FUTURO.....	93
8.1. Estudio prospectivo de la relación entre HAI y enfermedad relacionada con IgG4.....	95
8.2. Búsqueda de marcadores predictores de corticoterapia en hepatitis inmunomediada.....	95
9. BIBLIOGRAFÍA.....	97
10. ANEXO.....	119
10.1. Artículo 3.....	121

## SUMMARY

---

Autoimmune hepatitis (AIH) is a relatively infrequent chronic liver disease that can debut at any age, with a wide spectrum of severity in its presentation. Its mainstay of treatment are corticosteroids and azathioprine, being one of the few chronic liver diseases with an effective treatment. Analytically, it is characterized by autoantibody positivity and high levels of immunoglobulin G (IgG). Its good response to corticosteroid treatment, as well as its histological characterization by the presence of IgG-bearing plasma cells, have led some authors to postulate a possible relationship between AIH and IgG4-related disease (IgG4-RD), a rare disease of unknown etiology characterized by the presence of a lymphoplasmacytic histologic infiltrate with IgG4 expression, as well as abundant storiform fibrosis, and a clinical tendency to form pseudo-tumorous lesions of subacute evolution.

However, to date, data on the possible role that IgG4 infiltrate, a defining histological feature of IgG4-RD, might play in patients with AIH are scarce. The first study of the present doctoral thesis focuses on the study of IgG4 plasma cell expression in patients with AIH and its association with both baseline and prognostic characteristics of these patients. The study concludes that significant IgG4 liver infiltrate in patients with AIH is associated with greater ductular reaction and more advanced liver disease.

Although liver toxicity associated with oncologic immunotherapy was initially thought to be similar to AIH, subsequent studies have shown that immune checkpoint inhibitor (ICI)-related hepatitis represents a special case of liver toxicity. In severe cases of immune-related hepatitis, clinical practice guidelines recommend permanent discontinuation of immunotherapy. However, these treatments are in many cases the last therapeutic option for patients with metastatic tumors and, in addition, patients with severe adverse events often have a greater response to immunotherapy.

The second article presented in this doctoral thesis is a prospective study that analyzed the efficacy and safety of retreatment with ICI in patients with a history of prior severe immune-related hepatitis. It was found that almost two thirds of the patients retreated with immunotherapy did not have recurrence of immune-related hepatitis, suggesting that retreatment with immunotherapy may be a safe option in these patients.



## RESUMEN

---

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica poco prevalente, que puede debutar a cualquier edad, con una forma de presentación muy variable. El tratamiento de primera línea son los corticoides y la azatioprina, siendo una de las pocas enfermedades hepáticas con una terapia efectiva. Analíticamente se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos y niveles elevados de inmunoglobulina G (IgG). Su buena respuesta al tratamiento corticoideo, así como su caracterización histológica mediante la presencia de células plasmáticas productoras de IgG, han derivado en que algunos autores hayan postulado una posible relación entre la HAI y la enfermedad relacionada con la IgG4 (IgG4-RD), patología rara de etiología desconocida caracterizada por la presencia de un infiltrado histológico linfoplasmocitario con expresión de IgG4, así como de abundante fibrosis en banda (fibrosis estoriforme) y que clínicamente tiene tendencia a formar lesiones pseudo-tumorales de evolución subaguda.

Sin embargo, hasta la fecha, son escasos los datos sobre el posible papel que el infiltrado por IgG4, característica histológica definitoria de la IgG4-RD, podría tener en los pacientes con HAI. El primer estudio de la presente tesis doctoral se centra en el estudio de la expresión de células plasmáticas IgG4 en pacientes con HAI y su asociación con las características tanto basales como pronósticas de estos pacientes. El estudio concluye que el infiltrado hepático significativo por IgG4 en pacientes con HAI se asocia con una mayor reacción ductular y enfermedad hepática más avanzada.

Si bien inicialmente se creyó que la toxicidad hepática asociada a la inmunoterapia oncológica era similar a la HAI, trabajos posteriores han mostrado que las hepatitis inmunomediadas por inhibidores de checkpoint inmunológico (ICI) representan un caso especial de toxicidad. En los casos graves de hepatitis inmunomediada las guías de práctica clínica recomiendan la suspensión permanente de la inmunoterapia. Sin embargo, estos tratamientos son en muchos casos la última opción terapéutica de los pacientes con tumores metastásicos, y además, los pacientes con eventos adversos graves suelen tener una mayor respuesta a la inmunoterapia.

El segundo artículo de esta tesis doctoral es un trabajo prospectivo que analizó la eficacia y seguridad del retratamiento con ICI en pacientes con antecedente de una hepatitis inmunomediada grave. Se objetivó que casi dos tercios de los pacientes retratados con

inmunoterapia no presentaron recurrencia de la hepatitis inmunomediada, dato que sugiere que el retratamiento con inmunoterapia puede ser una opción segura en estos pacientes.

---

# 1. INTRODUCCIÓN

---





## **1.1. HEPATITIS AUTOINMUNE**

---

### **1.1.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA**

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática crónica relativamente infrecuente, catalogada como enfermedad “rara” dada su prevalencia estimada de 16-18 casos por 100.000 habitantes en Europa(1), si bien se ha descrito un incremento de su incidencia y prevalencia en los últimos años(2).

La HAI se da en todas las razas y en todas las zonas geográficas, aunque su prevalencia y expresión clínica parecen variar según la etnia(3), lo que puede significar el reflejo de distintos factores como la predisposición genética, agentes etiológicos autóctonos y/o mecanismos farmacogenómicos o incluso razones socioeconómicas(4).

La hepatitis autoinmune afecta principalmente a mujeres, presentándose sólo aproximadamente el 25% de los casos en varones(5). La mayor afectación del sexo femenino se ha confirmado en la mayoría de los estudios con una proporción de mujeres a hombres de alrededor de 3:1 en todo el mundo(6).

La edad más frecuente de presentación es en la adolescencia, si bien hay un segundo pico de incidencia entre los 40-60 años(7,8). Varios estudios han mostrado que un número cada vez mayor de pacientes son diagnosticados también a edades más avanzadas (por encima de los 65 años)(9,10).

### **1.1.2. ETIOPATOGENIA**

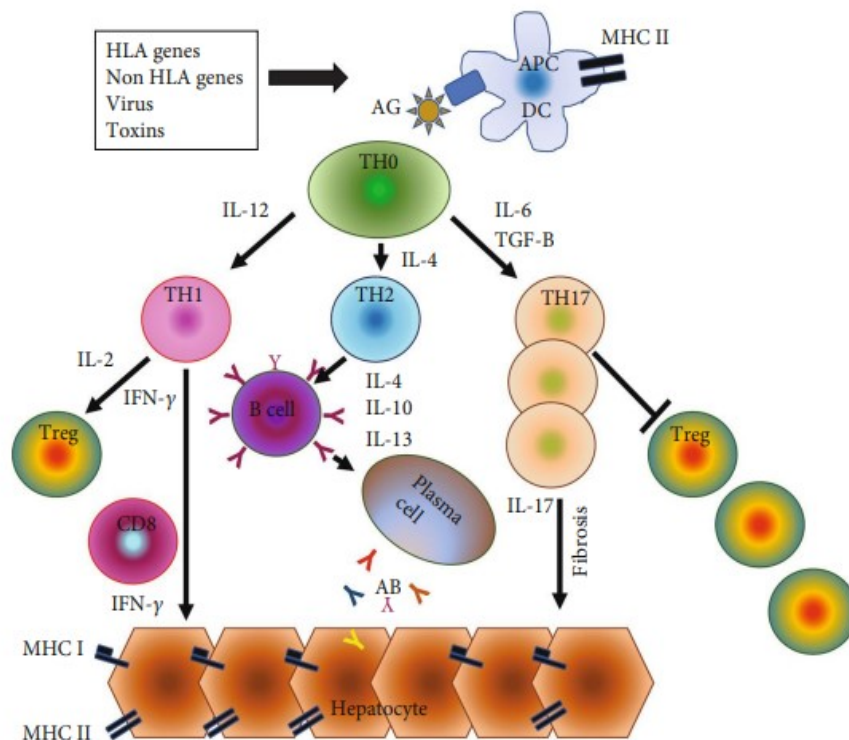
Se trata de una enfermedad idiopática, de etiología desconocida(11), caracterizada por la lesión inmunomediada de los hepatocitos, lo que se asocia a la destrucción de células hepáticas, que provoca inflamación y fibrosis(12).

Sus principales características definitorias son la presencia analítica de hipergammaglobulinemia, incluso en ausencia de cirrosis hepática, autoanticuerpos circulantes, asociación con los antígenos leucocitarios humanos (HLA) DR3 o DR4,

hepatitis de interfase en la histología hepática y respuesta favorable a la inmunosupresión(13).

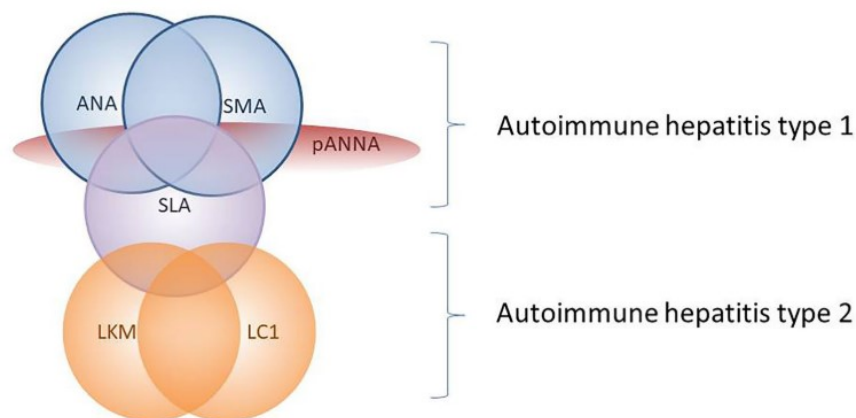
Las principales hipótesis etiológicas sugieren que el desarrollo de la enfermedad se produce en individuos genéticamente predispuestos tras su exposición a factores desencadenantes(14) y que la presencia de fenómenos autoinmunes contra el hígado estaría relacionada con un mecanismo de "mimetismo molecular" o similitud antigénica entre células propias y ajenas, favorecido por la disminución del control de las células T reguladoras (Treg)(15), produciendo un desequilibrio entre la inmunidad efectora y la reguladora(16).

La presencia de anticuerpos específicos frente a autoantígenos hepáticos estaría implicada en la patogénesis de la enfermedad mediante la inducción de lisis celular mediada por el complemento(17). Las células T reguladoras CD4+ desempeñan un papel esencial en la prevención de la activación inapropiada de las células T efectoras en respuesta a antígenos propios o a antígenos no propios inocuos(14). Estudios recientes sugieren que el número de células T reguladoras se encuentra disminuido en el infiltrado inflamatorio de la hepatitis autoinmune en comparación con otras enfermedades hepáticas(18).



**Figura 1.** Patogénesis de la HAI(16)

La HAI típicamente se asocia a autoanticuerpos, presentes hasta en el 95% de los casos(19), y que permiten clasificar la enfermedad en HAI tipo 1, caracterizada por la positividad de anticuerpos antinucleares (ANA) y/o antimúsculo liso (SMA); y la HAI tipo 2, caracterizada por anticuerpos antimicrosomales renales de tipo 1 (LKM-1) y/o anticitosol hepático de tipo 1 (LC1)(20). El anticuerpo contra el antígeno hepático soluble (SLA) es el único autoanticuerpo específico de la HAI tipo 1 y se encuentra en el 20-30% de los casos de HAI de tipo 1 y tipo 2(21). Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) se detectan frecuentemente en pacientes con HAI, especialmente los ANCA con patrón perinuclear (p-ANCA)(22). Los p-ANCA atípicos presentan una prevalencia del 65% en pacientes con HAI tipo 1 y suelen ser negativos en la HAI tipo 2(23,24). Los p-ANCA atípicos no son específicos de HAI, pero pueden ayudar a establecer el diagnóstico, especialmente en ausencia de autoanticuerpos convencionales(25).



**Figura 2.** Resumen de autoanticuerpos en la hepatitis autoinmune tipo 1 y 2(19)

Entre los hallazgos analíticos es característico el patrón predominantemente hepatocelular, con elevación variable de transaminasas y bilirrubina, siendo las enzimas de colestasis prácticamente normales(26). El aumento de los niveles séricos de gammaglobulina, con elevación más específica y típicamente selectiva de inmunoglobulina G (IgG), con niveles de IgA e IgM habitualmente normales, se encuentra en aproximadamente el 85% de los pacientes, siendo un hallazgo muy distintivo de esta patología(27).

### **1.1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La HAI presenta un amplio espectro clínico en su presentación, pudiendo ser desde asintomática hasta debutar como hepatitis fulminante(6), siendo característica la fluctuación de la actividad de la enfermedad.

La HAI aguda se presenta en aproximadamente el 25% de los casos, siendo los signos y síntomas similares a los de los pacientes que sufren una hepatitis aguda de etiología vírica o tóxica(28). En esta forma de presentación aguda se distinguen dos entidades clínicas: la exacerbación aguda de la HAI crónica y la verdadera HAI aguda sin hallazgos histológicos de hepatopatía crónica(29,30).

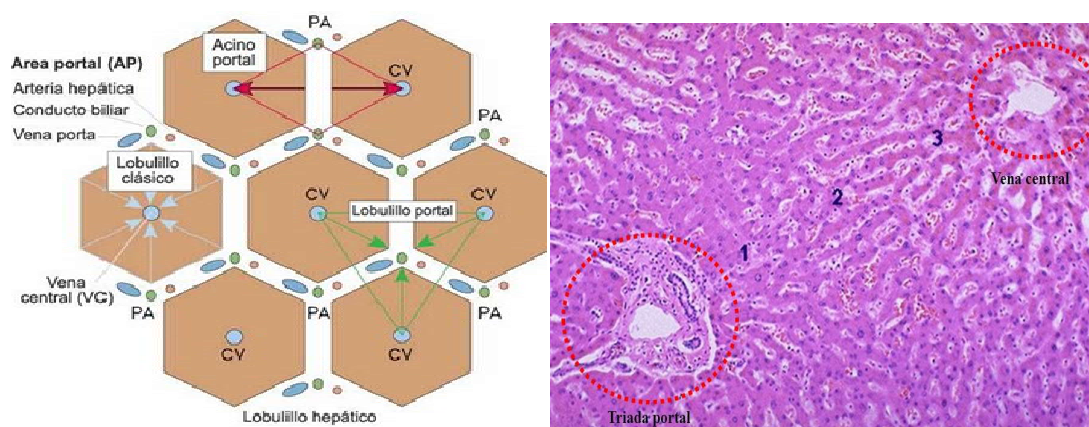
El fenotipo clínico más común de la enfermedad (presente en dos tercios de los pacientes)(20) se caracteriza por un inicio insidioso con síntomas inespecíficos como astenia, dolor abdominal, malestar, anorexia, náuseas, prurito, ictericia fluctuante y poliartralgias sin artritis, que a veces se remontan a años atrás(31). Un tercio de los pacientes presentan cirrosis en el momento del diagnóstico, independientemente de la presencia o no de síntomas(32).

### **1.1.4. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la HAI es fundamentalmente clínico y se basa en la presencia de los autoanticuerpos anteriormente mencionados, hipergammaglobulinemia con predominio de elevación de IgG (especialmente en ausencia de elevación de IgA e IgM) y para su confirmación requiere la demostración de histología típica o compatible, por lo que la biopsia hepática es esencial para establecer el diagnóstico(33). Se deben excluir otras causas de enfermedad hepática crónica realizando un adecuado diagnóstico diferencial(5).

Histológicamente son características la hepatitis de interfase o necrosis erosiva, consistente en infiltración por linfocitos y células plasmáticas en el borde del tejido fibroso del espacio porta y las trabéculas de la zona acinar (suponiendo una extensión de la inflamación portal más allá de la placa limitante hacia el lobulillo adyacente), la emperipolesis y la formación de rosetas de hepatocitos(34). El número de células plasmáticas que infiltran el hígado puede ser variable y producen diferentes subclases de inmunoglobulinas (IgM, IgG, IgA, IgD e IgE)(35), siendo la IgG la más frecuente en la HAI(14).

El infiltrado linfoplasmocitario característico de la HAI se compone de grupos de células plásmáticas y linfocitos, definiéndose un clúster de células plasmáticas como una agrupación de las mismas en número superior o igual a 5 en un foco, lo que se considera altamente sugestivo de HAI(36). El daño necroinflamatorio es variable, desde afectación parcheada a la necrosis confluyente. La necrosis en puente (de portal a portal y de portal a central) no es infrecuente y representa la extensión de la afectación de la hepatitis de interfase a los lobulillos. También puede observarse necrosis confluyente e inflamación en las zonas perivenulares(20).



**Figura 3.** Histología hepática

Las rosetas se definen como hepatocitos dispuestos alrededor de un lumen central y representan una respuesta regenerativa al daño necroinflamatorio(37). La emperipolesis se caracteriza por la presencia de una célula inflamatoria mononucleada (linfocito o célula plasmática) en el citoplasma de los hepatocitos y se observa en el 65-78% de los casos de HAI(38).

A pesar de que la lesión de la vía biliar no es una característica de la hepatitis autoinmune clásica(39), se ha descrito un infiltrado linfocítico inflamatorio de los conductos biliares hasta en el 10% de los casos, produciendo hallazgos histológicos compatibles con daño biliar, incluyendo colangitis no destructiva o destructiva y pérdida de los ductos biliares (ductopenia)(40). Esta lesión del árbol biliar puede dar lugar a una reacción ductular (RD),

consistente en la proliferación celular como respuesta al daño biliar y que se asocia a fibrosis hepática progresiva(41).

Para una adecuada evaluación las biopsias hepáticas deben tener una longitud mínima de 1,5 cm(42) y, dado que la afectación hepática en la HAI puede ser parcheada, las biopsias más largas reducen el riesgo de error de muestreo, especialmente en la clasificación y estadificación de la enfermedad(43).

Dado que no existe ningún dato patognomónico de la enfermedad, en el año 1993 el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG) estableció unos criterios diagnósticos de HAI mediante un sistema de puntuación(44), incluyendo parámetros histológicos, analíticos y clínicos(36), que fueron revisados posteriormente(45).

Parameters	Score
Gender	
Female	+ 2
Male	0
Serum biochemistry	
Ratio of elevation of serum alkaline phosphatase vs. aminotransferase	
> 3.0	- 2
< 3.0	+ 2
Total serum globulin, $\gamma$ -globulin or IgG	
Times upper normal limit	
> 2.0	+ 3
1.5-2.0	+ 2
1.0-1.5	+ 1
< 1.0	0
Autoantibodies (titers by immunofluorescence on rodent tissues)	
Adults	
ANA, SMA or LKM-1	
> 1:80	+ 3
1:80	+ 2
1:40	+ 1
< 1:40	0
Children	
ANA or LKM-1	
> 1:20	+ 3
1:10 or 1:20	+ 2
< 1:10	0
or SMA	
> 1:20	+ 3
1:20	+ 2
< 1:20	0
Antimitochondrial antibody	
Positive	- 2
Negative	0

<b>Viral markers</b>	
IgM anti-HAV, HBsAg or IgM anti-HBc positive	- 3
Anti-HCV positive by ELISA and/or RIBA	- 2
Anti-HCV positive by PCR for HCV RNA	- 3
Positive test indicating active infection with any other virus	- 3
Seronegative for all of the above	+ 3
<b>Other etiological factors</b>	
History of recent hepatotoxic drug usage or parenteral exposure to blood products	
Yes	- 2
No	+ 1
Alcohol (average consumption)	
Male < 35 gm/day; female < 25 gm/day	+ 2
Male 35-50 gm/day; female 25-40 gm/day	0
Male 50-80 gm/day; female 40-60 gm/day	- 2
Male > 80 gm/day; female > 60 gm/day	- 1
<b>Genetic factors</b>	
Other autoimmune diseases in patient or first-degree relatives	+ 1

**“Interpretation of aggregate scores:** definite AIH, greater than 15 before treatment and greater than 17 after treatment; probable AIH, 10 to 15 before treatment and 12 to 17 after treatment.

**Figura 4.** Criterios diagnósticos clásicos de hepatitis autoinmune(44)

Más recientemente, el IAIHG propuso una forma simplificada de estos criterios para su uso en la práctica clínica rutinaria que incluye 4 parámetros: autoanticuerpos, histología, exclusión de hepatitis vírica y niveles de IgG(46). Se establece el diagnóstico de HAI probable con un punto de corte superior o igual a 6 puntos y de HAI definitiva con 7 puntos o más. Esta puntuación ha demostrado tener un alto grado de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HAI(47–50).

Variable	Cutoff	Points
ANA or SMA	≥ 1:40	1
ANA or SMA or LKM or SLA	≥ 1:80 ≥ 1:40 Positive	2*
IgG	>Upper normal limit >1.10 times upper normal limit	1 2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH Typical AIH	1 2
Absence of viral hepatitis	Yes	2

≥6: probable AIH  
≥7: definite AIH

\*Addition of points achieved for all autoantibodies (maximum, 2 points).

**Figura 5.** Criterios diagnósticos simplificados de hepatitis autoinmune(46)



### 1.1.5. TRATAMIENTO

El tratamiento de la HAI está indicado en todos los pacientes que presenten enfermedad activa o fibrosis avanzada/cirrosis(5). El esquema de primera línea se basa en la administración de corticoides, siendo la predniso(lo)na el fármaco de elección(51), con o sin azatioprina(52). Otras líneas de tratamiento incluyen como fármacos inmunosupresores el micofenolato de mofetilo (MMF)(53) o los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, ciclosporina)(54,55).

El objetivo del tratamiento es alcanzar la respuesta bioquímica completa, definida como niveles de transaminasas e IgG por debajo del límite superior de la normalidad (LSN) a los 6 meses del inicio del tratamiento(56).

La HAI es una de las pocas enfermedades hepáticas crónicas en las que se ha demostrado que el tratamiento farmacológico mejora la supervivencia(57). De hecho, presenta una excelente respuesta a la terapia inmunosupresora basada en corticoides, con una tasa de respuesta del 75%-90%(58).

El tratamiento inmunosupresor mejora la supervivencia global y el pronóstico de la enfermedad(59), pero puede suponer un tratamiento de por vida. La inmunosupresión debe continuarse durante al menos tres años y durante al menos 24 meses tras alcanzar la remisión bioquímica completa(5).

Si bien el porcentaje es muy diverso entre las diferentes series publicadas, se estima que aproximadamente el 20% de los pacientes pueden lograr una remisión sostenida tras la retirada del tratamiento inmunosupresor, sin presentar rebrote de la enfermedad(60). Durante muchos años se aconsejó la realización de una biopsia hepática antes de retirar el tratamiento, ya que la presencia histológica de actividad necroinflamatoria se asociaba a alto riesgo de recidiva al suspender la inmunosupresión(61). Sin embargo, las últimas guías han retirado dicha recomendación, abogando por un seguimiento estrecho en aquellos sujetos que, tras al menos 2 años de remisión bioquímica, se les suspende el tratamiento(33).

Los regímenes de tratamiento deben individualizarse en función de la respuesta del paciente y de la tolerancia al mismo(52). Se define como fracaso terapéutico el empeoramiento de los hallazgos de laboratorio o histológicos a pesar del cumplimiento de

la terapia estándar; y la respuesta incompleta consiste en una mejoría de los hallazgos de laboratorio e histológicos que resulta insuficiente para satisfacer los criterios de remisión(33). En ambas situaciones, así como en el caso de intolerancia a algún fármaco o aparición de efectos secundarios, debe considerarse la administración de fármacos de segunda línea, que incluyen el MMF, inhibidores de la calcineurina o rituximab(57). Una identificación precoz de la falta de respuesta puede permitir identificar antes a los pacientes que se beneficiarían de una terapia de segunda línea(62).

La recaída o exacerbación de la actividad de la enfermedad tras la inducción de la remisión y la retirada del fármaco(63) ocurre hasta en un 50%-87% de los pacientes(33,64) y responden casi siempre al retratamiento con el régimen original(65).

## **1.2. ENFERMEDAD RELACIONADA CON LA IGG4**

---

### **1.2.1. DEFINICIÓN Y PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS**

La enfermedad relacionada con la IgG4 (IgG4-RD) es una patología rara, descrita durante la primera década del siglo XXI y cuya fisiopatología sigue siendo desconocida(66,67).

Debido a su reciente reconocimiento los datos epidemiológicos son difíciles de estimar, existiendo información insuficiente sobre la incidencia y prevalencia de la enfermedad(68). La mayoría de los datos epidemiológicos proceden de series asiáticas(69,70), reportándose en una de estas series una incidencia de 0,28–1,08 casos por cada 100.000 habitantes y una prevalencia de 62 casos por cada millón de habitantes(71).

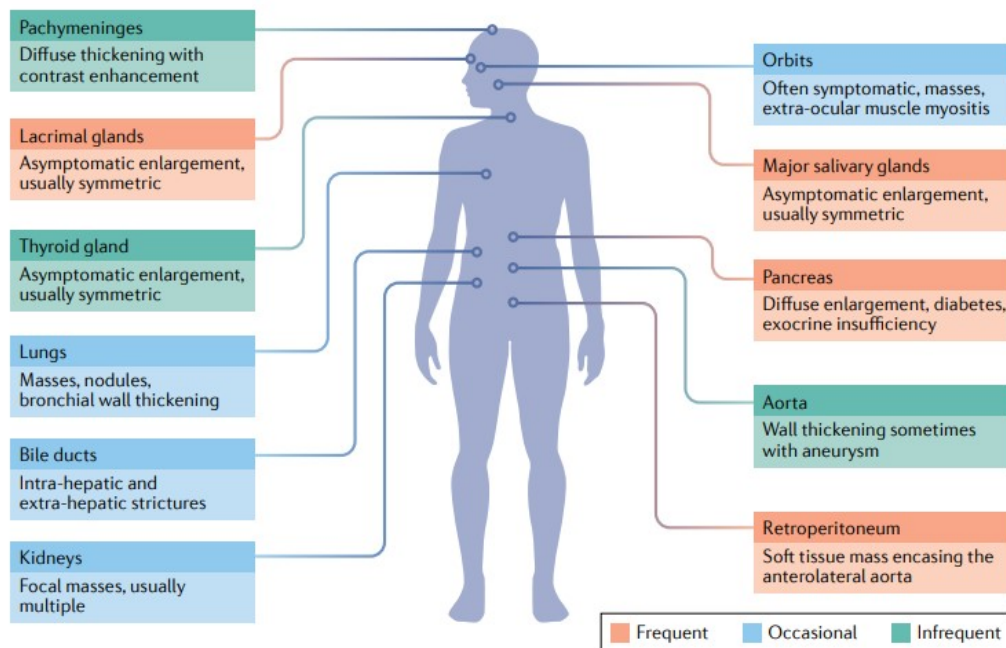
La IgG4-RD afecta principalmente a individuos de mediana y avanzada edad, con un predominio en varones y con un inicio más frecuente entre los 50 y los 70 años(72).

En la fisiopatología de la enfermedad participan diversas interacciones entre los sistemas inmunitarios adaptativo e innato, activando linfocitos B y T, especialmente un subtipo de estos últimos, los linfocitos T CD4+ citotóxicos, que presentan una expansión policlonal e infiltran los tejidos afectados, produciendo la activación crónica del sistema inmunitario que culmina en la fibrosis de los órganos afectados(67,73).

## Introducción

Histológicamente se caracteriza por la presencia de un infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas que expresan IgG4, siendo característica la presencia de un ratio IgG4/IgG mayor del 40%(74), acompañado de fibrosis estoriforme y flebitis obliterativa. Esta inflamación persistente da lugar a lesiones pseudo-tumorales de evolución subaguda que pueden afectar potencialmente a cualquier órgano o tejido, produciendo la disfunción del órgano afecto debido a la presencia de fibrosis(75,76).

Las manifestaciones clínicas suelen presentarse de forma indolente y en ocasiones el diagnóstico es incidental. Puede existir afectación aislada de un solo órgano o afectación de varios órganos al mismo tiempo, lo que se denomina patrón metacrónico(77). Cuando se presentan, los síntomas suelen atribuirse al efecto de masa causado por las lesiones pseudotumorales o al daño producido por las lesiones inflamatorias(68). También pueden aparecer síntomas constitucionales, como astenia y artralgias, pero suelen ser sutiles e insidiosos(78).



**Figura 6.** Manifestaciones de la IgG4-RD(73)

En base al tipo de afectación orgánica, se han identificado cuatro fenotipos distintivos de IgG4-RD(79): afectación hepato-bilio-pancreática; afectación retroperitoneal y aórtica; enfermedad limitada a cabeza y cuello y, por último, síndrome de Mikulicz (afectación de

glándulas salivales y/o lacrimales) con afectación sistémica. La afectación más frecuente es la hepato-bilio-pancréatica, en especial la afectación pancreática por IgG4-RD denominada pancreatitis autoinmune (PAI)(80).

La afectación pancreato-biliar predomina en poblaciones no asiáticas (predominantemente caucásicas), mientras que en las asiáticas predomina el fenotipo de cabeza y cuello(79). A pesar de ello, la primera descripción de la enfermedad hepato-biliar asociada a la IgG4-RD se produce en Japón(81).

La afectación hepatobiliar incluye la colangitis esclerosante secundaria, que se clasifica en cuatro subtipos en función de las regiones de estenosis objetivadas en la colangiografía(82), y el pseudotumor inflamatorio hepático(83).

### 1.2.2. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la IgG4-RD se realiza mediante la correlación de datos clínicos, serológicos, radiológicos e histológicos(74). Se han llevado a cabo diversos criterios diagnósticos, entre los que destacan el *Comprehensive Criteria (2011)*, liderado por el grupo japonés(84), el *Consensus Criteria (2015)*, realizado por un grupo internacional(85) y finalmente los *Criterios Clasificatorios ACR/EULAR 2019*(74). Estos últimos criterios se basan en un algoritmo de tres niveles, en el cual el primero consiste en criterios de entrada (manifestaciones típicas sugestivas de la enfermedad), unos criterios de exclusión (clínicos, de laboratorio, de imagen y analíticos), y por último, unos criterios clasificatorios. Estos últimos están ponderados mediante puntos, y si se alcanza una puntuación superior a 20, se puede establecer un diagnóstico de IgG4-RD (con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 98,9%). Estos criterios clasificatorios permiten llevar a cabo el diagnóstico de IgG4-RD sin necesidad de confirmación histológica y obtener cohortes de pacientes homogéneas que permitan ser incluidas en ensayos clínicos.

La elevación sérica de IgG4, definida por unos niveles superiores a 135mg/dL e inicialmente considerada como criterio diagnóstico principal(84), está presente en un 50-60% de los pacientes, por lo que su detección no es decisiva para establecer el diagnóstico(85) al no ser lo suficientemente sensible ni específica. Se ha sugerido que la mayor producción de IgG4 en la IgG4-RD representa más bien un fenómeno secundario,

dado el papel antiinflamatorio de esta inmunoglobulina, y no un factor causal(86), aunque su papel en la IgG4-RD aún es controvertido(78).

Criteria	Diagnosis of IgG4-RD
1. Clinical and radiological features: One or more organs show diffuse or localized swelling or a mass or nodule characteristic of IgG4-RD.	A. Definitive IgG4-RD: 1+2+3 B. Probable IgG4-RD: 1+3 C. Possible IgG4-RD: 1+2
2. Serological diagnosis: Elevated serum IgG4 concentrations (greater than 135 mg/dL).	
3. Pathological diagnosis: Positivity for two of the following three criteria: a. Lymphoplasmacytic infiltration with fibrosis b. Ratio of IgG4 +/ IgG + cells greater than 40% and greater than 10 IgG4 + plasma cells/ high-powered field c. Typical tissue fibrosis, particularly storiform fibrosis, or obliterative phlebitis	

**Figura 7.** Criterios diagnósticos revisados de 2020 para la IgG4-RD(87)

No existe ninguna alteración analítica definitoria de esta patología, aunque el aumento en los niveles de plasmablastos es altamente característico de la IgG4-RD(67). Los plasmablastos son los precursores de las células plasmáticas productoras de anticuerpos. Su determinación se lleva a cabo mediante técnicas de citometría de flujo, que han puesto de manifiesto la presencia de expansiones oligoclonales de plasmablastos CD19<sup>low</sup>, CD20<sup>-</sup>, CD38<sup>+</sup> y CD27<sup>+</sup> en pacientes con IgG4-RD(88). Si bien sus niveles parecen relacionarse muy estrechamente con la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, al no tratarse de una técnica estandarizada, sus niveles no están disponibles en todos los laboratorios.

Dado que la principal característica clínica de la IgG4-RD es la presentación de lesiones pseudo-tumorales(89), con frecuencia se debe realizar el diagnóstico diferencial con procesos neoplásicos, aunque en la IgG4-RD es infrecuente el desarrollo de síntomas constitucionales(90).

### 1.2.3. TRATAMIENTO

El tratamiento de esta patología, al igual que en la HAI, se basa en la administración de corticoides asociados a otros inmunosupresores, siendo escasa la evidencia disponible en la literatura sobre el tratamiento de esta enfermedad(91).

Los corticoides constituyen el tratamiento de primera línea, ya que la mayoría de las manifestaciones clínicas de la enfermedad relacionada con la IgG4 responden a su administración(92,93).

La depleción de células B inducida por rituximab se ha observado que favorece la remisión en la enfermedad resistente a los corticoides y también se ha empleado como tratamiento ahorrador de esteroides en la enfermedad recidivante(94).

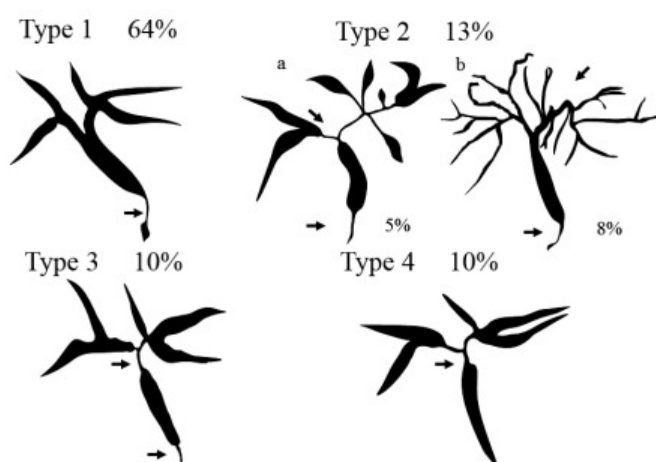
Aunque los corticoides y el rituximab son los fármacos que han demostrado mayor evidencia en esta patología(95), en la actualidad existen múltiples ensayos clínicos que evalúan la eficacia de diversas dianas terapéuticas en el tratamiento de esta enfermedad(96). Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), principalmente la azatioprina(97) y el metotrexate(98), han demostrado tener un papel en el tratamiento de la IgG4-RD, aunque la mayoría de datos se basan en estudios observacionales(99), siendo el único ensayo clínico randomizado realizado con MMF(100).

En líneas generales, está indicado iniciar el tratamiento en los pacientes sintomáticos y con afectación orgánica grave(85), si bien en los pacientes asintomáticos sin compromiso del órgano afecto se puede contemporizar el inicio del tratamiento en función de la evolución.

Se ha propuesto el IgG4 Responder Index(101) como herramienta para evaluar la respuesta al tratamiento, si bien se trata de una escala de actividad de la enfermedad pendiente de validación. Inicialmente se utilizaba un Responder Index que tenía en cuenta los niveles de IgG4 sérica, pero dado que tan sólo un 50% aproximadamente de los pacientes presentan niveles elevados, como se ha demostrado en las series de pacientes, se llevó a cabo un Responder Index modificado, que no tenía en cuenta estos valores. En esta escala modificada se añadió el concepto de daño orgánico y el de necesidad de tratamiento urgente de una manifestación, que hace que se multiplique por dos el valor dicha afectación.

### 1.2.4. ASOCIACIÓN ENTRE HEPATITIS AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD RELACIONADA CON LA IGG4

Se ha descrito la presencia del pseudotumor inflamatorio(102) como manifestación hepática de la IgG4-RD, aunque la afectación típica de la IgG4-RD en el hígado es la colangitis esclerosante secundaria(103), que habitualmente se encuentra asociada a la afectación pancreática por IgG4-RD denominada pancreatitis autoinmune(104). La colangitis esclerosante secundaria asociada a IgG4-RD se clasifica en cuatro tipos en función de la zona de afectación de la vía biliar objetivada en la colangiografía(105).



**Figura 8.** Clasificación colangiográfica de la colangitis esclerosante secundaria asociada a IgG4-RD (106)

Existe escasa evidencia sobre el papel del infiltrado hepático por IgG4 en pacientes con hepatitis autoinmune(107). Algunos autores han asociado la HAI con la IgG4-RD, pero sólo en pequeñas series de pacientes asiáticos, y son escasos los estudios realizados en Europa(108). Se ha sugerido que la presencia de células plasmáticas que expresan IgG4 en el tejido hepático de pacientes con HAI podría estar relacionada con una mayor y más precoz respuesta al tratamiento con corticoides(109).

*Umemura et al.* describieron en 2007 el primer caso de hepatitis autoinmune asociada a IgG4-RD(110), en una paciente que presentaba criterios clínicos e histológicos definitorios de hepatitis autoinmune y abundantes células plasmáticas IgG4 en la biopsia hepática. Este mismo grupo realizó un estudio sobre la histología hepática en 17 pacientes con PAI, objetivando que la mayoría presentaban infiltración hepática por células plasmáticas

portadoras de IgG4, lo que se correlacionaba con niveles elevados de IgG4 sérica y buena respuesta a tratamiento corticoideo(111). *Chung et al.* publicaron en 2009 un estudio que concluía que la HAI puede clasificarse en función de la asociación o no con IgG4-RD(112), basándose en la expresión de IgG4 en la biopsia hepática de 39 pacientes con patología hepática autoinmune (incluyendo 26 pacientes con HAI, 10 pacientes con colangitis biliar primaria y 3 con colangitis esclerosante primaria) y 20 pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C. En este estudio observaron que sólo los pacientes con HAI presentaban expresión hepática de IgG4 (considerada como 5 o más células plasmáticas IgG4 por campo de gran aumento), correlacionándose también con niveles elevados de IgG sérica y una mejor respuesta a la corticoterapia en este grupo de pacientes.

En línea con estos hallazgos, *Umemura et al.* estudiaron las características clínicas, niveles séricos de IgG4 e infiltrado hepático por células plasmáticas IgG4 positivas en 60 pacientes con HAI de tipo 1 y en 22 pacientes con PAI(113). Objetivaron que sólo el 3% de los pacientes con HAI cumplían criterios de HAI asociada a IgG4-RD (que definieron como criterios definitorios de HAI, IgG4 sérica mayor o igual a 135mg/dL y 10 o más células plasmáticas por campo de gran aumento en la bipsia hepática). De este modo concluyeron que la HAI asociada a IgG4-RD forma parte del espectro de la enfermedad por IgG4, por lo que debería ser diferenciada de la HAI clásica.

Estos estudios coinciden en que algunos pacientes con HAI presentan hallazgos compatibles con IgG4-RD y responden eficazmente al tratamiento con corticoides, pero no se dispone de criterios diagnósticos unificados que permitan establecer unas características definitorias(109). Por este motivo, y basándose en los estudios previos, *Nakanuma et al.* propusieron unos criterios diagnósticos para la HAI asociada a IgG4-RD(114). Estos criterios no han sido validados y se basan en el estudio de un escaso número de pacientes.

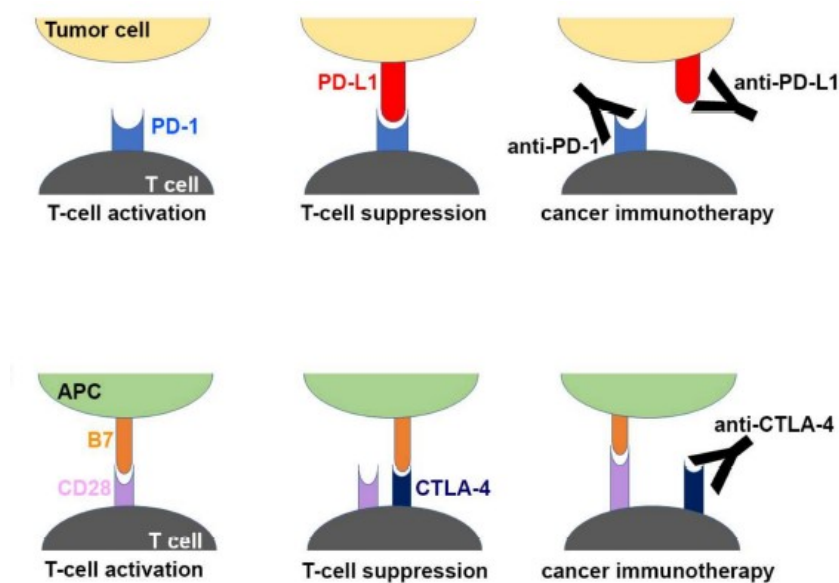
Por tanto, debido a la baja prevalencia y la falta de datos que nos permitan confirmar estos hallazgos, no es posible determinar si existe un subtipo de HAI con infiltrado por IgG4 o si la HAI con expresión de IgG4 podría formar parte del espectro de la IgG4-RD(115).



### 1.3. INMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA

El sistema inmunitario presenta una compleja serie de mecanismos para detectar y eliminar la gran mayoría de las células con potencial riesgo de desarrollar cáncer de forma incipiente(116). Estas vías protegen contra el desarrollo de malignidad, pero, al mismo tiempo, pueden favorecer la selección de células tumorales que pueden evitar la respuesta inmunitaria del huésped, escapando así a los mecanismos de control(117). Uno de los mecanismos de las células tumorales para evitar la destrucción celular, y con ello favorecer la proliferación tumoral, es evadir estos mecanismos de destrucción inmune(118) mediante la sobreexpresión de proteínas que inhiben y regulan el sistema inmune y que se denominan puntos de control inmune o checkpoint inmunológicos. Estas proteínas que actúan como puntos de control inmune, que incluyen el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y la proteína de muerte celular programada-1 (PD-1) o su ligando (PD-L1), inician vías de señalización que suprimen la función de las células T evitando así la destrucción de células tumorales(119).

El bloqueo de estos puntos de control inmunitario aumenta la inmunidad antitumoral y, con ello, la eliminación de células neoplásicas. La inmunoterapia consiste en la administración de anticuerpos dirigidos contra puntos de control inmunitario, denominados inhibidores de checkpoint inmunológicos (ICI)(120).



**Figura 7.** Esquema del mecanismo molecular del bloqueo de puntos de control por ICI(121)

Desde la aprobación del primer ICI en 2010(122), la inmunoterapia se ha convertido en el pilar de tratamiento de muchos tipos de tumores avanzados, como el melanoma, el cáncer de pulmón no microcítico y el carcinoma de células renales(123).

Aunque la terapia con ICI ha mejorado notablemente la supervivencia de estos pacientes(124), también se ha asociado al desarrollo de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAEs) en una elevada proporción de sujetos, sobre todo los tratados con una terapia combinada de anti-PD1 y anti-CTLA-4(125). Estos irAEs pueden afectar a cualquier órgano, con una gravedad que varía desde leve a potencialmente mortal(120).

Se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto por el cual se producen los irAEs(120), pero la teoría más extendida postula que podrían estar en relación con una activación generalizada del sistema inmune, con una inhibición de los mecanismos de control de la respuesta inflamatoria y, por ende, también una inhibición de los mecanismos implicados en la inmunotolerancia, con el consiguiente aumento de la autoreactividad(126).

Así, se han descrito varios mecanismos inmunopatogénicos que estarían implicados en el desarrollo de los irAE, como la autoinmunidad celular, anticuerpos, activación del complemento, liberación de citocinas, factores genéticos o alteraciones del microbioma intestinal(127).

Actualmente, el tratamiento de las toxicidades de la inmunoterapia se basa en las recomendaciones propuestas en ensayos clínicos(128,129). Sin embargo, el uso cada vez más extendido de ICI en la práctica clínica diaria ha puesto de manifiesto la creciente necesidad de un enfoque multidisciplinar para mejorar el manejo de los pacientes con irAEs graves(130). Los corticoides se emplean habitualmente como primera línea de tratamiento(128), a pesar de que la administración de los mismos a altas dosis se ha asociado en algunos casos a empeoramiento del pronóstico(131,132), así como a efectos secundarios importantes(133). En pacientes que no responden al tratamiento inicial con corticoides o presentan efectos secundarios debe considerarse un tratamiento inmunosupresor de segunda línea con fármacos como anticuerpos anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF), micofenolato de mofetil, tacrolimus o globulina antitímocítica (ATG)(134).

### 1.3.1. HEPATITIS INMUNOMEDIADA

#### 1.3.1.1. DEFINICIÓN

La hepatitis inmunomediada se define como una elevación de transaminasas y/o bilirrubina tras la administración de inmunoterapia. Se clasifica según su gravedad de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAEv4), de grado 1 a 4(135). Se considera que una hepatitis inmunomediada es grave cuando es de grado 3 o más, definido como elevación de transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad.

	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Transaminasas</b>	>LSN-3 xLSN	3-5 xLSN	5-20 xLSN	>20 xLSN

**Tabla 1.** Gravedad de la hepatitis inmunomediada según CTCAEv4(135)

La importancia de la hepatitis inmunomediada radica tanto en su alta frecuencia como en su potencial gravedad, ya que su forma de presentación varía desde un aumento asintomático de los niveles de transaminasas hasta una hepatitis fulminante(136,137). La incidencia de la hepatitis inmunomediada varía entre el 3% y el 9% para el anti-CTLA-4, y entre el 0,7% y el 1,8% para los anti-PD-1/PD-L1(138).

#### 1.3.1.2. FISIOPATOLOGÍA

Si bien inicialmente se consideró que esta patología era una entidad superponible a la HAI(139), trabajos posteriores han mostrado que las hepatitis inmunomediadas representan un caso especial de toxicidad.

Datos recientes sugieren varios mecanismos fisiopatológicos implicados en la hepatitis inmunomediada. En primer lugar, la expansión de las células T helper (Th) en la terapia con ICI, como las células Th1 y Th17, son responsables del aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias, incluyendo interleucina-2 (IL-2), interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral (TNF), que pueden activar los linfocitos T citotóxicos, así como células inmunitarias innatas como los macrófagos y las células natural killer (NK).

En segundo lugar, los ICI inducen la activación de monocitos y conducen a la formación de un entorno pro inflamatorio. Finalmente, la reducción de las células Treg causada por los ICI puede reducir las citocinas antiinflamatorias como la interleucina-10 (IL-10) y el factor de crecimiento transformador-beta (TGF- $\beta$ ) y modular la interacción entre la inmunidad adaptativa e innata(140).

### **1.3.1.3. DIAGNÓSTICO**

La hepatitis inmunomediada habitualmente es asintomática y se diagnostica mediante la realización de análisis de sangre rutinarios previos a la infusión del siguiente ciclo de inmunoterapia(128).

El papel de la biopsia hepática en la hepatitis inmunomediada es aún controvertido. Según las directrices de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), puede ser útil en el diagnóstico diferencial de hepatitis graves o en aquellos casos refractarios al tratamiento(141). La presentación histológica más común es la hepatitis lobular con necrosis y existen características diferenciales en función del tipo de ICI. Así, los anti-PD-1/PD-L1 se asocian a daño hepático heterogéneo que incluye actividad lobular y periportal(142), mientras que la administración de anti-CTLA-4 se asocia más comunmente a histiocitosis sinusoidal, depósito de fibrina y endotelitis(143). Existen estudios en vida real que aportan datos sobre la utilidad de la biopsia hepática en la hepatitis inmunomediada, sugiriendo una relación entre el grado de actividad lobular y la necesidad de tratamiento con corticoides(144).

### **1.3.1.4. TRATAMIENTO**

La mayoría de los pacientes con hepatitis inmunomediada leve pueden recuperarse espontáneamente o tras la administración de corticoides a bajas dosis (145). Las directrices internacionales recomiendan la interrupción permanente de la inmunoterapia después de una hepatitis inmunomediada de grado 3 o 4, así como la administración de corticoterapia a altas dosis(128,129). Sin embargo, cada vez hay más estudios que apoyan la reintroducción de la inmunoterapia, especialmente en aquellos pacientes sin opciones alternativas de tratamiento oncológico(146,147). Algunas series también han demostrado

## Introducción

que la interrupción de la inmunoterapia tras una hepatitis inmunomediada grave sin adición de fármacos inmunosupresores puede ser una alternativa segura en el 38-50% de los pacientes(144).

---

## **2. HIPÓTESIS**

---



## 2. HIPÓTESIS

---

La relación entre hepatitis autoinmune y enfermedad por IgG4 no está bien establecida, existiendo únicamente datos de series cortas en pacientes asiáticos, siendo anecdóticos los estudios realizados en Europa.

La mayor presencia de células plasmáticas que expresan IgG4 en el tejido hepático de los pacientes con HAI se ha relacionado en algunas de estas series con mayor respuesta al tratamiento corticoideo y de forma más precoz que los casos de HAI no asociada a IgG4.

La hepatitis inmunomediada es un efecto adverso frecuente y potencialmente grave de la inmunoterapia utilizada en el tratamiento de neoplasias, en muchos casos avanzadas. Las guías actuales recomiendan la suspensión permanente de la inmunoterapia tras un episodio de hepatitis inmunomediada grave (grado 3 o 4).

El primer estudio de la presente tesis plantea que la expresión hepática de IgG4 podría identificar a un subgrupo de pacientes con HAI con características clínicas, analíticas o pronósticas diferentes.

El segundo es un estudio multicéntrico prospectivo de vida real que evalúa la seguridad y eficacia del retratamiento con inhibidores de checkpoint inmunológico en pacientes que ya habían presentado una hepatitis inmunomediada grave.

Se proponen las siguientes hipótesis:

- La cuantificación de células plasmáticas que expresan IgG4 en la biopsia hepática realizada al diagnóstico de los pacientes con HAI podría ser útil para identificar un subgrupo de pacientes con características específicas, como una mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor.
- Los pacientes con hepatitis inmunomediada grave podrían beneficiarse de la reintroducción de la inmunoterapia.





---

## **3. OBJETIVOS**

---



### 3. OBJETIVOS

---

El objetivo principal de la presente tesis doctoral es valorar la frecuencia de expresión significativa de células plasmáticas IgG4 en el tejido hepático de pacientes con hepatitis autoinmune y correlacionar si dicha expresión se asocia a características clínicas, analíticas y pronósticas en estos pacientes y analizar la eficacia y seguridad del retratamiento con inmunoterapia en pacientes con antecedente de hepatitis inmunomediada grave.

Los objetivos secundarios son:

- Correlacionar la expresión significativa de IgG4 en tejido hepático con los hallazgos histológicos típicos de HAI, así como con alteraciones a nivel ductular.
- La búsqueda de factores predictores de recidiva de hepatitis inmunomediada en pacientes tratados con inmunoterapia oncológica.



---

## **4. COMPENDIO DE ARTÍCULOS**

---



#### 4.1. RESUMEN DE LA METODOLOGÍA

---

El primer estudio es retrospectivo e incluyó a todos los pacientes diagnosticados de HAI en nuestro centro mediante biopsia hepática entre enero de 2009 y junio de 2021. En estos pacientes se recogieron datos analíticos, clínicos y terapéuticos. Se registraron variables demográficas y clínicas en el momento del diagnóstico de la hepatitis autoinmune: sexo, edad, raza, antecedentes de otros trastornos autoinmunes y fecha del diagnóstico. Los parámetros de laboratorio consistieron en hemograma, tiempo de protrombina, bilirrubina, creatinina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma-glutamilttransferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), albúmina, gammaglobulina, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y niveles de inmunoglobulinas (Igs) (IgG, IgM, IgA y subtipos de IgG). La evaluación de autoanticuerpos incluyó anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (SMA) y antimitocondriales (AMA), mediante inmunofluorescencia indirecta en secciones congeladas de hígado, riñón y estómago de rata(148). También se determinaron los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y sus subtipos.

Se registraron el tipo de tratamiento, la duración y la necesidad de fármacos de segunda línea (azatioprina, MMF, tacrolimus, ciclosporina o rituximab). La respuesta al tratamiento se definió como la respuesta bioquímica completa (normalización de transaminasas e IgG) y el tratamiento de segunda línea se inició entre los pacientes con respuesta subóptima a pesar de dosis elevadas de azatioprina más corticoides. La interrupción de los corticoides se llevó a cabo por decisión del médico tratante, basándose principalmente en la respuesta terapéutica. Así, los pacientes que no lograban una respuesta bioquímica completa con azatioprina y corticoides fueron tratados con fármacos de segunda línea. Sin embargo, los que lograron una respuesta completa pero recayeron tras la interrupción de los corticoides se mantuvieron con azatioprina más dosis bajas de corticoides.

La hepatitis aguda se definió como un aumento de transaminasas 10 veces por encima del LSN, la hepatitis aguda grave como hepatitis aguda asociada a ictericia y/o INR >1,5 y el fallo hepático agudo como hepatitis aguda grave más encefalopatía(149)(150).



#### 4.1.1. EVALUACIÓN HISTOLÓGICA

La evaluación histológica se realizó en tinción de hematoxilina y eosina (H&E) e incluyó la inflamación lobular, la fibrosis y el daño del conducto biliar. Se evaluaron varios parámetros histológicos en la tinción de H&E según los criterios simplificados para el diagnóstico de la HAI (infiltrado linfoplasmocitario, emperipolesis y transformación rosetoide)(46), según la puntuación de Ishak (necrosis hepatocelular erosiva y proliferación ductular con los mismos criterios)(151), y según la declaración de consenso sobre la patología de la IgG4-RD (presencia de fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa e infiltrado linfoplasmocitario denso, así como el número de células plasmáticas IgG4+ y cuantificación del cociente IgG4+/células plasmáticas IgG)(75). Estas evaluaciones se basaron en al menos 10 espacios porta en cada biopsia hepática. Todas las biopsias fueron revisadas por el mismo patólogo.

Siguiendo la declaración de consenso sobre la patología de la IgG4-RD se realizó un estudio inmunohistoquímico para IgG e IgG4. Se cuantificó en al menos 5 tractos portaes, y se puntuó de la siguiente manera: 0-1 ninguna o células plasmáticas ocasionales; 2-3 (>10 y 20 células plasmáticas IgG4+ por campo de gran aumento, respectivamente). Se consideró un infiltrado significativo por IgG4 la expresión leve o moderada (2-3) de IgG4(75,152). La fibrosis estoriforme se registró como presente o ausente. El estadio de la fibrosis se clasificó según la puntuación de Ishak.

El grado de inflamación portal y de hepatitis de interfase se adaptó de la modificación de Ishak para el índice de actividad hepática para la puntuación de la actividad necroinflamatoria en la hepatitis crónica y se puntuó en una escala de 0-4. La reacción ductular (RD) se evaluó en inmunotinción para citoqueratina 7 y se clasificó en una escala de 0-3, basándose en la publicación de *Gadd et al*(153). La RD se consideró significativa si era al menos moderada ( $\geq 2$ ). El infiltrado de células plasmáticas se evaluó mediante inmunotinción para la citoqueratina CD138 y su gravedad se basó en la proporción aproximada de células plasmáticas con respecto al resto del infiltrado inflamatorio y se graduó de 0 a 3(154).

El segundo estudio se trata de un proyecto multicéntrico y prospectivo que incluyó de forma consecutiva a todos los pacientes que desarrollaron una hepatitis inmunomediada grave y que fueron tratados de nuevo con ICI en 3 hospitales académicos españoles entre enero de 2016 y noviembre de 2020.

El diagnóstico de hepatitis inmunomediada grave se definió de acuerdo con los criterios CTCAEv4 como un aumento de la ALT entre 5 a 20 veces el LSN (grado 3) o un nivel de ALT superior a 20 veces el LSN (grado 4) en sujetos con pruebas de función hepática previamente normales, definidas como transaminasas y bilirrubina normales. Todos los pacientes fueron remitidos a la unidad de hepatología y se les realizó un estudio para descartar otras causas de elevación de las enzimas hepáticas, incluyendo hepatitis víricas, progresión de la enfermedad oncológica y otros posibles tratamientos responsables del daño hepático inducido por fármacos (DILI)(155). Se determinaron los autoanticuerpos en el momento de la hepatitis inmunomediada y en caso de recurrencia, e incluían ANA, SMA, AMA, anti-LKM1 y anti-LC1.

Se empleó el método Roussel Uclaf para evaluar la relación causal (RUCAM) entre la inmunoterapia y la hepatitis inmunomediada(156). El tipo de lesión hepática se definió como hepatocelular, mixta o colestásica según los criterios del grupo de trabajo DILI(157).

La decisión de retratamiento con ICI se dejó a discreción del oncólogo tratante de acuerdo con la la unidad de hepatología. En los pacientes que fueron retratados con inmunoterapia, se realizó un análisis de sangre adicional entre 7 y 10 días después de la administración de cada ciclo de inmunoterapia para descartar el desarrollo de hepatitis inmunomediada asintomática. Además, se realizaron visitas periódicas antes de la administración de cada nuevo ciclo de ICI para evaluar el desarrollo de irAEs de otra localización y de cualquier grado.

Se registraron variables demográficas y clínicas en el momento del desarrollo de la hepatitis inmunomediada grave: sexo, edad, raza, antecedentes de trastornos autoinmunes, tipo de neoplasia incluyendo afectación hepática, tratamientos oncológicos previos y concomitantes. Los parámetros de laboratorio consistieron en hemograma, tiempo de protrombina, bilirrubina, creatinina, ALT, AST, GGT, FA, albúmina, gammaglobulina, niveles de IgG, autoanticuerpos y el tipo de lesión hepática.

En los pacientes que no estaban en tratamiento con corticoides en el momento de su derivación a la unidad de hepatología por la hepatitis inmunomediada grave se les realizó una biopsia hepática, basándose en la potencial utilidad del grado de inflamación para la selección de pacientes que pudieran beneficiarse del tratamiento con corticoides(144), o en aquellos casos que requirieran descartar diagnósticos alternativos como la infiltración tumoral(128).

La gravedad de la hepatitis inmunomediada se evaluó tanto mediante los criterios CTCAEv4 como por el índice de gravedad DILI (leve si bilirrubina  $< 2$  LSN, moderada si bilirrubina  $\geq 2$  LSN y grave si bilirrubina  $\geq 2$  LSN más INR  $> 1,5$ /ascitis/encefalopatía hepática/otro fallo orgánico)(157).

Se suspendieron los ICI en todos los casos de hepatitis inmunomediada grave. Algunos pacientes también recibieron corticoides a criterio de los médicos tratantes. Se registraron los datos sobre el tumor, tiempo de suspensión del ICI, administración de corticoides/quimioterapia concomitantes y parámetros de laboratorio, tanto en el momento del retratamiento con ICI como en la recidiva de la hepatitis inmunomediada.

---

## 4.2. ARTÍCULO 1

---

---

### **The significant IgG4 infiltrate in autoimmune hepatitis is associated with a greater ductular reaction and more advanced liver disease**

---

Ana Barreira-Díaz | María Teresa Salcedo-Allende | Fernando Martínez-Valle | Olimpia Orozco-Gálvez | María Buti | Mar Riveiro-Barciela

Barreira-Díaz A, Salcedo-Allende MT, Martínez-Valle F, Orozco-Gálvez O, Buti M, Riveiro-Barciela M. The significant IgG4 infiltrate in autoimmune hepatitis is associated with a greater ductular reaction and more advanced liver disease. Dig Liver Dis. 2023 May 30:S1590-8658(23)00609-6.



doi: 10.1016/j.dld.2023.05.001

Artículo 1

doi: 10.1016/j.dld.2023.05.001

doi: 10.1016/j.dld.2023.05.001



Artículo 1

doi: 10.1016/j.dld.2023.05.001

doi: 10.1016/j.dld.2023.05.001

Artículo 1

doi: 10.1016/j.dld.2023.05.001

---

## 4.3. ARTÍCULO 2

---

---

### **Retreatment With Immune Checkpoint Inhibitors After a Severe Immune-Related Hepatitis: Results From a Prospective Multicenter Study**

---

Mar Riveiro-Barciela\* | Ana Barreira-Díaz\* | Ana Callejo-Pérez | Eva Muñoz-Couselo |  
Nely Díaz-Mejía | Álvaro Díaz-González | María-Carlota Londoño |  
Maria-Teresa Salcedo | María Buti

Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Callejo-Pérez A, et al. Retreatment With Immune Checkpoint Inhibitors After a Severe Immune-Related Hepatitis: Results From a prospective Multicenter Study. *ClinGastroenterolHepatol.* 2023;21(3):732-740.



doi:10.1016/j.cgh.2022.03.050

Artículo 2

doi:10.1016/j.cgh.2022.03.050

doi:10.1016/j.cgh.2022.03.050



Artículo 2

doi:10.1016/j.cgh.2022.03.050

doi:10.1016/j.cgh.2022.03.050

Artículo 2

doi:10.1016/j.cgh.2022.03.050

doi:10.1016/j.cgh.2022.03.050

Artículo 2

doi:10.1016/j.cgh.2022.03.050

doi:10.1016/j.cgh.2022.03.050



---

## **5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS**

---





## 5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

---

En el primer estudio se evaluó la incidencia y posible impacto clínico, analítico y pronóstico del infiltrado significativo por IgG4 en el tejido hepático de pacientes con hepatitis autoinmune.

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se incluyeron un total de 85 pacientes con HAI, la mayoría (50, 58,8%) eran mujeres, con una mediana de edad de 54 años. Entre sus comorbilidades, 19 (22,4%) presentaban una enfermedad autoinmune concomitante, 16 (18,8%) hipertensión arterial y 7,1% (6/85) diabetes mellitus tipo 2. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes (60, 70,6%) presentaban hepatitis aguda, el 33,3% (20/60) de ellos cumplían criterios de hepatitis aguda grave y uno (1,7%) de hepatitis fulminante. Del total de pacientes, 9 (10,6%) debutaron con cirrosis hepática, 8 (9,4%) estaban compensados y 1 (1,2%) descompensado en el momento del diagnóstico. Los títulos de ANA fueron superiores a 1/80 en el 84,1% (69/82) de los pacientes.

En el tejido hepático, la hepatitis de interfase al menos moderada-grave y el infiltrado linfoplasmocitario estaban presentes en el 60,0% (51/85) de los pacientes. Aproximadamente la mitad de los pacientes (44/85, 51,8%) presentaban infiltrado inflamatorio portal, 24/85 (28,2%) tenían eosinófilos en el tejido hepático y cinco (5,9%) presentaban rosetas hepáticas. Se detectó actividad perivenular en 28/85 (32,9%) de las biopsias y más de un tercio de los pacientes presentaban reacción ductular (31/85, 36,5%). Sólo el 14,3% (12/85) de los pacientes presentaban agregados linfoides.

### 5.2. DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE INFILTRADO SIGNIFICATIVO POR IGG4 EN EL TEJIDO HEPÁTICO

El infiltrado de células plasmáticas IgG4 fue significativo en 15 (17,6%) pacientes. En la cohorte general, la mediana de la ratio de células plasmáticas IgG4/IgG fue de 42,6 (IQR 34,3-53,4).

Los sujetos con infiltrado significativo por IgG4 (denominado en lo sucesivo, para simplificar, "infiltrado por IgG4") eran de mayor edad (60 vs. 53 años,  $p=0,021$ ), más

propensos a la hipertensión arterial (40,0% vs. 14,3%,  $p=0,031$ ) y a presentar prurito en el momento del diagnóstico (20,0% vs. 2,9%,  $p=0,037$ ), aunque tenían una menor tasa de patologías autoinmunes concomitantes (6,7% vs. 25,7%,  $p=0,097$ ). El infiltrado por IgG4 también se asoció a enfermedad hepática más avanzada, presentando un 33,3% (5/15) de los sujetos cirrosis hepática, en contraste con el 5,7% (4/70) entre los que no presentaban infiltrado por IgG4 ( $p=0,007$ ).

En cuanto a los parámetros analíticos, los niveles de IgG fueron más elevados en presencia de infiltrado por IgG4 (2048 vs. 1576 UI/mL,  $p=0,008$ ), los niveles de albúmina más bajos (3,3 vs. 3,8 mg/dL,  $p=0,009$ ) y la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), principalmente ANCA atípicos, más frecuente (26,7% vs. 10,0%,  $p=0,086$ ). Todos los pacientes con infiltrado IgG4 presentaban títulos de ANA  $\geq 1/80$  (100%) frente al 77,1% (54) de los sujetos sin infiltrado IgG4 ( $p=0,057$ ).

En las muestras hepáticas, ningún paciente presentó fibrosis estoriforme. La presencia de un infiltrado de células plasmáticas al menos moderado fue similar independientemente de la presencia de infiltrado por IgG4 (64,3% vs. 50,0%,  $p=0,248$ ). Además, no se encontraron diferencias en cuanto a la gravedad de la hepatitis de interfase, la presencia de agregados linfoides o el hallazgo de eosinófilos (73,3% vs. 57,1%,  $p=0,193$ ; 20,0% vs. 13,0%,  $p=0,364$ ; y 33,3% vs. 27,1%,  $p=0,422$ , respectivamente). No obstante, la reacción ductular moderada o grave se describió con mayor frecuencia en los pacientes con infiltrado por IgG4 (66,7% vs. 30,0%,  $p=0,009$ ).

Respecto al tratamiento, no hubo diferencias en la tasa de pacientes que alcanzaron respuesta completa según la presencia de IgG4 (73,3% vs. 88,6%,  $p=0,131$ ) o el tiempo (meses) hasta alcanzarla (9,7 vs. 13,0 meses,  $p=0,593$ ). Los pacientes con infiltrado por IgG4 fueron menos propensos a requerir terapia de segunda línea (13,3% vs. 28,6%,  $p=0,187$ ), aunque el tiempo hasta la interrupción de los corticoides fue mayor (22 vs. 15 meses,  $p=0,068$ ). La tasa de profilaxis antibiótica con cotrimoxazol fue similar independientemente de la presencia de infiltrado por IgG4 (13,3% vs. 10,0%,  $p=0,498$ ). No se observaron diferencias en cuanto a complicaciones infecciosas entre los dos grupos (0,0% vs. 4,3%,  $p=0,554$ ).

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 55 meses (IQR 31-83), sin diferencias independientemente de la presencia de infiltrado IgG4 (59 vs. 54 meses,  $p=0,700$ ). Durante

el seguimiento, el 13,3% de los pacientes con infiltrado por IgG4 presentaron descompensación hepática frente al 7,1% de los pacientes sin IgG4 ( $p=0,359$ ). Un individuo (1,2%) desarrolló carcinoma hepatocelular (CHC). En total, 6 (7,1%) pacientes fallecieron durante el seguimiento, sin diferencias en función de la presencia de infiltrado por IgG4 (2 vs. 4,  $p=0,285$ ). De ellos, 3 fueron muertes de causa hepática, con tasas similares entre los dos grupos (0,0% vs. 75,0%,  $p=0,200$ ). Las muertes se debieron a un caso de fallo hepático agudo, progresión de CHC y desarrollo de insuficiencia hepática aguda sobre crónica en un receptor de trasplante hepático.

En el segundo estudio se evaluó la eficacia y seguridad del retratamiento con inmunoterapia en una cohorte de pacientes con antecedente de hepatitis inmunomediada grave.

### **5.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN EL MOMENTO DEL PRIMER EPISODIO DE HEPATITIS INMUNOMEDIADA GRAVE**

Se incluyeron en el estudio 23 sujetos con hepatitis inmunomediada grave. Once de los 23 (47,8%) eran mujeres, con una mediana de edad de 65 años (IQR, 56-75 años) y 4 de los 23 (17,4%) tenían antecedentes de enfermedad autoinmune subyacente (3 artritis reumatoide y uno hipotiroidismo). Ninguno de ellos recibía tratamiento inmunosupresor en el momento de iniciar los ICI. El cáncer de pulmón no microcítico y el de vías urinarias fueron los más frecuentes en nuestra cohorte (7 y 6 casos, respectivamente). Catorce de los 23 (60,9%) pacientes presentaban metástasis, y 5 de 23 (21,7%) tenían afectación metastásica hepática. Tres de los 23 (13,0%) pacientes tenían enfermedad hepática previa (2 relacionada con el alcohol y 1 por hígado graso no alcohólico), pero sólo 1 tenía cirrosis hepática compensada.

Los 23 sujetos presentaron un episodio de hepatitis inmunomediada grave. La mayoría de los pacientes (19/23; 82,6%) recibían monoterapia, principalmente con un anti-PD1 o anti-PD-L1 (18/23; 78,3%), y 4 de 23 (17,3%) recibieron un anti-PD1 más un anti-CTLA-4. Seis de 23 (26,1%) recibían quimioterapia concomitante.

La escala RUCAM para evaluar la relación causal entre la inmunoterapia y la hepatitis inmunomediada resultó muy probable en 14 de 23 (60,9%) pacientes, probable en 8 de 23

(34,8%) pacientes y posible en sólo 1 de 23 pacientes (4,3%). La gravedad de la hepatitis inmunomediada según la clasificación CTCAEv4 fue de grado 3 en 19 de 23 (82,6%) pacientes y grado 4 en los 4 restantes (17,4%). Según la clasificación DILI, 19 de 23 (82,6%) casos fueron leves y 4 de 23 (17,4%) fueron moderados. La mediana del número de ciclos de ICI en el momento de la hepatitis inmunomediada grave fue de 2 (rango, 1-27 ciclos), y la mediana del tiempo de tratamiento fue de 8 semanas (rango, 0,5-51 semanas).

Siete (30,4%) pacientes presentaron títulos de ANA  $\geq 1/80$ , 2 (8,7%) SMA, 2 (8,7%) AMA, 1 (4,3%) ANCA y 1 (4,3%) anticuerpos anti-LKM1, lo que supone un total de 10 de 23 (43,5%) individuos con al menos un autoanticuerpo positivo, ya que 2 sujetos con ANA también presentaban AMA o anti-LKM positivos.

Los ICI se suspendieron de forma temporal en todos los casos. Además, 19 de 23 (82,6%) recibieron corticoides: 12 recibieron prednisona y 7 metilprednisolona. Sólo 2 de 23 (8,7%) sujetos requirieron micofenolato de mofetil como segundo agente inmunosupresor. El tiempo transcurrido hasta la normalización de las transaminasas fue más corto entre los pacientes (n=4) que no recibieron corticoides en comparación con los que sí los recibieron (3 vs. 7 semanas; p=0,007), a pesar de que la mediana de los valores de ALT era similar entre los que recibieron corticoides y los que no (284 vs. 277 UI/L; p=0,768).

La biopsia hepática en ausencia de tratamiento corticoideo sólo se realizó en 4 de 23 sujetos (17,4%). El principal hallazgo en las muestras de biopsia hepática fue hepatitis lobular sin granulomas. Se observó fibrosis avanzada en 1 paciente con antecedente conocido de cirrosis hepática, mientras que no se observaron indicios de fibrosis en los demás casos. La situación de la enfermedad oncológica en el momento de la hepatitis inmunomediada grave era estable en 4 de 23 (17,4%) sujetos, enfermedad progresiva en 11 de 23 (47,8%) y respuesta parcial en 7 de 23 (30,4%).

#### **5.4. RETRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE CHECKPOINT**

La mediana de tiempo transcurrido desde la hepatitis inmunomediada grave y el retratamiento con ICI fue de 10 semanas (rango, 1,1-53,5 semanas). Dieciocho de los 23 (78,3%) sujetos fueron tratados de nuevo con el mismo ICI: 17 con un anti-PD1 o un anti-PD-L1 y 1 fue tratado con un anti-PD1 más un anti-CTLA-4. En 5 de 23 pacientes (21,7%)

se modificó el esquema de inmunoterapia, principalmente como consecuencia de progresión de la enfermedad oncológica (4 de 5; 80%): de combo de ICI (n=2) o un anti-CTLA-4 (n=1) a monoterapia con un anti-PD1, de un anti-PD1 a un anti-CTLA-4 (n=1), y de un anticuerpo agonista anti-CD40 a combo de ICI (n=1). En el momento del retratamiento, 8 de 23 (34,8%) pacientes recibían una dosis baja de corticoides (5-10 mg de prednisona) y 4 de 23 (17,4%) estaban recibiendo quimioterapia concomitante (2 cabozantinib, 1 tesetaxel y 1 carboplatino). Once de 23 (47,8%) sujetos presentaban niveles de ALT normales. Seis de 23 (26,1%) sujetos presentaron metástasis hepáticas (1 más que en el primer tratamiento con ICI).

En conjunto, 10 de 23 (43,5%) sujetos presentaron algún irAE durante el retratamiento con inmunoterapia: 8 de 23 (34,8%) desarrollaron una recidiva de hepatitis inmunomediada, 2 de ellos con una colitis concomitante, y 2 hipofisitis como nuevo irAE. Los 8 pacientes con recurrencia de la hepatitis inmunomediada tenían una puntuación RUCAM superior a 8, lo que sugiere una relación causal entre la inmunoterapia y la recidiva. La gravedad según la CTCAEv4 fue grado 3 en 5 de 8 (62,5%) casos, y grado 4 en 3 de 8 (37,5%) casos, y la puntuación de gravedad según la escala DILI fue leve en 4 de 8 (50,0%), moderada en 3 de 8 (37,5%) y grave en 1 de 8 (12,5%). Los pacientes con recidiva de la hepatitis inmunomediada presentaron una hepatitis previa más grave según la puntuación de gravedad DILI (hepatitis moderada 37,5% frente a 6,7%;  $p=0,103$ ). Sin embargo, en general, la gravedad de la recurrencia de la hepatitis tendía a ser similar a la del episodio anterior.

El tiempo desde el inicio del retratamiento con inmunoterapia hasta la reaparición de la hepatitis inmunomediada fue de 16,4 semanas (rango, 1-66 semanas), y la mediana del número de ciclos de ICI fue de 5 (rango, 1-29 ciclos). Cabe destacar que ningún paciente con hepatitis inmunomediada grado 4 presentó recurrencia de la hepatitis después de una mediana de 9 ciclos (rango, 3-16 ciclos).

Ninguno de los 4 pacientes que no recibieron corticoides recayó cuando fueron tratados de nuevo con inmunoterapia, en contraste con 8 de 19 (42,1%) entre aquellos previamente expuestos a prednisona ( $p=0,154$ ).

La tasa de recurrencia de la hepatitis inmunomediada fue similar entre los pacientes que se retrataron con un anti-PD1 o un régimen que incluía anti-CTLA-4 (87,5% vs. 12,5%,

p=0,731). La presencia de metástasis hepáticas o la gravedad de la hepatitis inmunomediada previa no afectó a la probabilidad de recurrencia (14,3% vs. 26,3%, p=0,477 y CTCAEv4 grado 4 0,0% vs. 26,7%, p=0,154, respectivamente). El tiempo transcurrido desde la hepatotoxicidad previa al retratamiento con ICI (13,6 vs. 8,8 semanas) o los niveles de ALT al reinicio de los ICI (59,7 vs. 44,5 mg/dL) fueron similares independientemente de la recurrencia posterior de la hepatitis inmunomediada (p=0,342 y p=0,447, respectivamente). Ni el tratamiento simultáneo con corticoides (37,5% vs. 33,3%) ni la dosis acumulada de corticoides (1056 vs. 1176 mg) modificó el riesgo de recurrencia (p=0,596 y p=0,726, respectivamente).

La tasa de sujetos con ANA significativos ( $\geq 1:80$ ) tendió a ser mayor entre los pacientes con recurrencia de hepatitis inmunomediada (4/8 vs. 3/15; p=0,156), especialmente en títulos superiores a 1:640 (3 de 8 vs. 1 de 15; p=0,103). El “sustrato inmunológico” definido como títulos de ANA y/o patología autoinmune subyacente fue estadísticamente mayor entre los sujetos que presentaron recurrencia de hepatitis inmunomediada. En relación con esto último, se repitieron los títulos de ANA, obteniendo resultados similares a los reportados durante la hepatitis inmunomediada grave previa. En general, 6 de los 8 (75,0%) sujetos con recurrencia de hepatitis presentaba un “sustrato inmunológico” (p=0,037), con un odds ratio de recurrencia entre estos pacientes de 8,25 (intervalo de confianza del 95%, 1.16–59.0; p=0,036). Los 3 pacientes con enfermedad hepática subyacente presentaron recurrencia de la hepatitis inmunomediada, siendo ésta leve según la puntuación de gravedad DILI. Los pacientes con recurrencia de hepatitis inmunomediada presentaron un mejor pronóstico en términos de respuesta tumoral, alcanzando la mayoría de los sujetos enfermedad estable o respuesta parcial (7 de 8; 87,5%) en comparación con sólo el 40% (6 de 15) entre aquellos sin recurrencia del daño hepático (p=0,038).

En general, la mediana del número de ciclos de retratamiento con ICI fue de 9 (rango, 1-45). Hasta 19 (82,6%) sujetos requirieron interrupción permanente de la inmunoterapia, siendo la progresión del cáncer la causa más común (47,8%). En los 8 pacientes con recurrencia la inmunoterapia fue suspendida, en 6 de forma permanente y en 2 temporalmente. Las razones para la interrupción permanente de los ICI entre estos 6 pacientes fueron la recurrencia de la hepatotoxicidad en 4 casos y progresión de la neoplasia en los 2 restantes.

---

## **6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN**

---





## 6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

---

En el primer estudio se presentan datos de una cohorte de 85 pacientes con hepatitis autoinmune y sus características según la expresión hepática de IgG4. Se detectó un infiltrado significativo de IgG4 en el 17,6% de los sujetos. Los pacientes con infiltrado significativo de IgG4 presentaban una enfermedad hepática más avanzada, con un 33,3% de ellos en estadio de cirrosis hepática en el momento del diagnóstico. Además, la expresión hepática de IgG4 también se asoció con una edad más avanzada, niveles plasmáticos de IgG más elevados y una reacción ductular más marcada.

La IgG4 es una subclase de inmunoglobulina G poco prevalente (alrededor de un 5% de las IgG) cuyo papel en los procesos inflamatorios aún se está definiendo(158). Estudios *in vitro* han demostrado que la IgG4 posee actividad antiinflamatoria, a diferencia de los otros subtipos de IgG, debido a su particular estructura y su incapacidad para activar el complemento y desencadenar una respuesta inflamatoria(76). Sin embargo, se ha sugerido que el desequilibrio entre la IgG4 y otras clases o subclases de inmunoglobulinas puede dar lugar a diversos resultados clínicos que pueden ir hacia la inhibición de la inflamación o su activación. Así, en la IgG4-RD este anticuerpo desempeña un papel patogénico en la activación de la fibrinogénesis y del proceso inflamatorio y también se ha sugerido que puede ser un marcador de una respuesta inflamatoria anormal(158).

Los resultados del primer estudio pueden sugerir que la mayor expresión de IgG4 a nivel hepático, junto con unos niveles elevados de IgG plasmática, secundaria a probablemente a una mayor activación de linfocitos B y de células plasmáticas, puede resultar en un estadio más avanzado de la enfermedad hepática, resultando en un subgrupo de pacientes con enfermedad hepática más grave. En este caso, al igual que ocurre en la IgG4-RD, la mayor expresión de IgG4 podría jugar un papel en la activación de la inflamación y la fibrosis. Por otro lado, un diagnóstico más tardío, sugerido por la mayor edad de este grupo de pacientes y, por tanto, una exposición más prolongada a un determinado antígeno, también podría mediar una mayor producción de células plasmáticas IgG4 y un mayor grado de fibrosis hepática(159).

Por tanto, la relación entre la expresión significativa de IgG4 y la mayor gravedad de la enfermedad hepática no puede establecerse, por lo que no podemos afirmar si la expresión de IgG4 es causa o consecuencia de una enfermedad hepática más avanzada.

Los pacientes con infiltrado por IgG4 también presentaban con mayor frecuencia positividad para ANCA atípicos, que se han señalado como altamente específicos de la HAI, aunque hasta la fecha su expresión no se ha asociado con resultados específicos en pacientes con enfermedades hepáticas(22,24). Si bien el valor pronóstico de la positividad de ANCA atípicos en la HAI sigue siendo controvertido, existen dos estudios que sugieren que podría estar asociada a una actividad inflamatoria necrotizante más grave y, por tanto, a peor pronóstico(160,161). Esto último concuerda con el hecho de que, en nuestra serie, la mayor positividad de ANCA atípicos, asociada a la expresión hepática de IgG4, se asoció a enfermedad más avanzada.

Sin embargo, el hallazgo más interesante de este estudio es la asociación entre el infiltrado significativo por IgG4 y la presencia de reacción ductular en las muestras hepáticas. La reacción ductular es una lesión reactiva a algún tipo de daño en los pequeños conductos biliares de los compartimentos portal y parenquimatoso.

La lesión biliar desencadena la proliferación de células bipotentes similares a los colangiocitos, que pueden diferenciarse en colangiocitos o hepatocitos, lo que favorecería la regeneración del hígado(162). Por este motivo se ha descrito la RD como un factor para la regeneración hepática en la HAI aguda(163), aunque los estudios son controvertidos dependiendo de las condiciones experimentales y debido a la complejidad del estudio de la RD(164).

Aún así, la importancia de la reacción ductular radica en su correlación con el empeoramiento del estadio de las hepatopatías crónicas mediado por la inducción de la fibrogénesis(165–167). La expansión de células reactivas ductulares, incluyendo colangiocitos, hepatocitos y células progenitoras hepáticas, induce infiltración portal por células inmunitarias, como macrófagos y neutrófilos, lo que provoca inflamación portal. Además, la reacción ductular se asocia a la activación de las células estrelladas hepáticas, lo que provoca la secreción de matriz extracelular y fibrosis hepática. Los colangiocitos se transdiferencian en células similares a los miofibroblastos, lo que también contribuye a la fibrogénesis hepática(168).

Estas reacciones ductulares observadas en pacientes con un infiltrado significativo de IgG4 podrían explicar la mayor proporción de pacientes con cirrosis hepática en el momento del diagnóstico de la enfermedad autoinmune. No obstante, queda por determinar si este

infiltrado por IgG4 o los mayores niveles plasmáticos de IgG, o incluso la presencia de un autoantígeno desconocido manifestado como ANCA atípico, pueden ser los causantes de este daño ductular o bien ser sólo consecuencia.

Aunque también se ha descrito el pseudotumor inflamatorio relacionado con IgG4, la colangitis esclerosante relacionada con IgG4 es la manifestación típica de la enfermedad por IgG4 en el hígado(114). Hay pocos datos sobre la posible afectación hepática en pacientes con IgG4-RD. En una serie de Japón que incluía a 17 pacientes con pancreatitis autoinmune, también se realizó una biopsia hepática. En consonancia con los hallazgos de este estudio, una tasa importante de casos presentaron reacción ductular (7/17), y esto se asoció con la presencia de fibrosis hepática en todos los sujetos menos uno, mostrando 7/17 puentes de fibrosis. Además, en esta cohorte, los pacientes con patrón de daño ductular presentaban una mediana significativamente mayor de células plasmáticas que expresaban IgG. En conjunto, estos datos sugieren que el infiltrado de IgG4 puede ser el desencadenante o la causa de la reacción ductular, que conduce al desarrollo de fibrosis hepática. Cabe destacar que en este estudio la mayor infiltración hepática por células plasmáticas que expresaban IgG se correlacionó con mejor respuesta a tratamiento corticoideo.

En relación a la respuesta terapéutica, *Chung et al* evaluaron el posible impacto del infiltrado de IgG4 en un pequeño grupo de muestras hepáticas de HAI (112). Nueve de los 26 pacientes mostraron tinción positiva para IgG4 y, al igual que en nuestro estudio, este hallazgo histológico se asoció a niveles plasmáticos de IgG más elevados. Además, los sujetos con infiltrado por IgG4 presentaban un mejor pronóstico, con una respuesta más rápida a los corticoides en términos de normalización de la ALT.

En nuestra cohorte, no se observaron diferencias en la tasa ni en el tiempo hasta el logro de una respuesta completa, aunque a diferencia del manuscrito mencionado, evaluamos tanto las transaminasas como los valores de IgG. Sin embargo, nuestros pacientes con infiltrado por IgG4 eran menos propensos a requerir terapia de segunda línea ( $p=0,187$ ), aunque en la cohorte de *Chung* no se mencionó ninguna inmunosupresión más allá de la prednisolona.

Ninguno de los pacientes de nuestro estudio con infiltrado significativo por IgG4 presentó fibrosis estoriforme en la biopsia hepática, lo que constituye un hallazgo altamente característico de la IgG4-RD(169), que también puede observarse en enfermedades

neoplásicas pero no suele estar presente en patologías inflamatorias(170). Este hecho podría concordar con la hipótesis de que la HAI con mayor expresión de células plasmáticas IgG4 no forma parte del espectro de la IgG4-RD, si no que se trata de un subtipo de HAI. Sin embargo, la afectación típicamente parcheada de la fibrosis estoriforme(171), que puede contribuir al infradiagnóstico de la misma ya que el diagnóstico de HAI se realiza por biopsia y no por necropsia o extracción de todo el órgano, y la falta de estudios de extensión que permitan identificar otras características de la IgG4-RD constituyen importantes limitaciones para establecer dicha relación.

En el segundo estudio se incluyeron 23 pacientes con hepatitis inmunomediada grave que fueron retratados con ICI. El principal hallazgo de este estudio prospectivo fue que el retratamiento con ICI fue bien tolerado en el 65% de los pacientes con un episodio previo de hepatitis inmunomediada grave. Por lo tanto, la mayoría permanecieron con niveles normales de transaminasas tras el retratamiento con ICI. Sólo el 35% de los pacientes tratados de nuevo presentaron una recidiva del daño hepático, con una tasa más elevada entre los que presentaban “sustrato inmunológico”.

En general, entre los pacientes retratados el motivo más frecuente de interrupción definitiva de los ICI fue la progresión del cáncer, no la recurrencia de la hepatitis inmunomediada.

Se trata de una cohorte prospectiva que reporta la tolerancia y seguridad de la re-exposición a la inmunoterapia tras una hepatitis inmunomediada grave. Las recomendaciones actuales de las principales guías internacionales de oncología establecen la suspensión permanente del tratamiento con ICI en caso de irAEs graves, incluida la hepatotoxicidad(128,129). Sin embargo, en el presente estudio de práctica clínica real aportamos nuevos datos que muestran que sólo un tercio de los pacientes presentan recurrencia de hepatitis inmunomediada tras la reexposición a los ICI, siendo la recurrencia leve en la mayoría de ellos. De hecho, cabe destacar que ningún sujeto de los cuatro con hepatitis inmunomediada previa grado 4 presentó recurrencia tras el retratamiento con ICI, y la gravedad de la hepatitis en el momento de la recidiva, según la puntuación de gravedad CTCAEv4 y DILI, parecía ser similar al episodio inicial de hepatitis inmunomediada.

Observamos un caso de hepatitis fulminante en una mujer diagnosticada de un melanoma y retratada con el mismo anti-PD1 en el episodio previo de hepatitis de grado 3, sin recurrencia de la hepatotoxicidad en los 4 primeros ciclos y, posteriormente, por progresión del melanoma, se le volvió a administrar un agente anti-CTLA-4 desarrollando insuficiencia hepática aguda tras un solo ciclo. Fue tratada con éxito con recambio plasmático y, sorprendentemente, alcanzó la remisión completa del melanoma cuando se evaluó el estado de la neoplasia tras la recidiva grave de la hepatitis inmunomediada(172).

En esta línea, en el global de nuestra cohorte los pacientes con recurrencia de la hepatitis inmunomediada presentaron un mejor pronóstico oncológico, logrando la gran mayoría de estos pacientes una respuesta estable o parcial en el momento de la recurrencia de la hepatitis (7/8 sujetos;  $p=0,038$ ). Estos resultados concuerdan con estudios que reportan que la presencia de irAEs y la mayor gravedad de los mismos se asocia con mejor respuesta tumoral y, por tanto, mejor pronóstico oncológico de los pacientes(173,174).

Un tiempo más corto entre la hepatitis inmunomediada grave y el retratamiento y/o el uso concomitante de corticoides no se asoció a una menor tasa de recurrencia. Sin embargo, un sustrato inmunológico definido por la presencia de ANA  $\geq 1:80$  o antecedentes de enfermedades autoinmunes se asoció a una mayor tasa de recidiva, ya que 6 de los 8 pacientes presentaban alguna de estas características. A este respecto, un estudio retrospectivo que incluía a sujetos tratados con anti-PD1 mostró que los anticuerpos preexistentes se asociaban de forma independiente con el riesgo de irAE (OR= 3,25)(175). En particular, en esta cohorte, el desarrollo de irAEs se relacionó con una mejor respuesta a la inmunoterapia, lo que concuerda con nuestros hallazgos.

En los estudios reportados sobre pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes tratados con ICI, la incidencia de irAEs no puede evaluarse con precisión dado que la mayoría son retrospectivos(176–178). La mayoría de estos estudios concluyen que la presencia de patología autoinmune preexistente no debe considerarse una contraindicación para el tratamiento con ICI, pero los pacientes deben ser vigilados estrechamente ya que existe un riesgo elevado de reagudización de la enfermedad autoinmune y/o de desarrollar un irAE(179).

Los 3 pacientes de nuestra cohorte con enfermedad hepática subyacente, 1 con cirrosis compensada y 2 sin fibrosis avanzada, presentaron recidiva de la hepatitis con el

retratamiento con inmunoterapia, tratándose en todos ellos de toxicidad leve según la puntuación de gravedad DILI.

Los pacientes con cirrosis hepática o enfermedad hepática subyacente en tratamiento con inmunoterapia representan un escenario particular ya que su función hepática puede estar alterada antes de iniciar los ICI(179), por lo que la gravedad de la toxicidad y la decisión terapéutica se basa en la tasa gradual de elevación de las transaminasas o en la presencia de signos de insuficiencia hepática(180).

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron previamente una hepatitis inmunomediada grave. Aunque el número de individuos que no recibieron corticoides en ese momento fue limitado, curiosamente, el tiempo hasta la normalización de los niveles de transaminasas fue menor en los pacientes que no recibieron corticoides en comparación con los que sí los recibieron. Además, ninguno de estos pacientes recayó en el retratamiento con inmunoterapia. Estos hallazgos necesitan confirmación en una cohorte mayor, ya que se basan en los resultados de sólo 4 pacientes. Sin embargo, esta observación concuerda con estudios recientes que reportan que la interrupción de los ICI es suficiente para el tratamiento de la hepatitis inmunomediada grave, presentando normalización de las transaminasas sin necesidad de corticoides en el 38% al 50% de los pacientes(144,145).

Una de las fortalezas de este estudio, aparte del seguimiento prospectivo de los pacientes, fue la adecuada caracterización de la hepatotoxicidad, ya que todos los pacientes fueron evaluados por un hepatólogo según el mismo protocolo exhaustivo, incluida la exclusión de la progresión del cáncer, que se ha subrayado como una de las principales causas de lesión hepática en pacientes tratados con inmunoterapia(155,181). Además, en nuestra cohorte la relación causal entre inmunoterapia y lesión hepática se ha evaluado mediante la escala RUCAM y la gravedad se evaluó mediante la escala CTCAEv4 y la puntuación de gravedad DILI.

## 6.1. LIMITACIONES

En el primer estudio, la correlación entre la presencia de infiltrado por IgG4 y cirrosis no puede establecerse dado el diseño retrospectivo del mismo. Por tanto, no podemos determinar si la mayor presencia de IgG4 es una entidad distintiva dentro del espectro de las hepatitis autoinmunes que podría relacionarse con un peor pronóstico, o si su presencia puede ser un hallazgo relacionado con la propia cirrosis. Además, el carácter retrospectivo de este estudio también justifica la falta de algunos datos relevantes como los valores plasmáticos de IgG4 o la posible afectación por IgG4 de órganos diferentes al hígado.

Sin embargo, hasta donde sabemos, ésta es la mayor cohorte de pacientes con hepatitis autoinmune en la que se evalúa la presencia de IgG4 en el tejido hepático y su relación con los resultados clínicos y pronósticos.

La principal limitación del segundo estudio, además del relativo bajo número de pacientes incluidos, es la heterogeneidad en el manejo de la hepatitis inmunomediada inicial. El tratamiento de la hepatotoxicidad inducida por inmunoterapia ha variado en los últimos años, con una evidencia creciente sobre la posibilidad de manejar este evento adverso sin necesidad de tratamiento con corticoides, así como la posible utilidad de la biopsia hepática como indicación de corticoterapia(144,145). Por estos motivos, sólo en los pacientes incluidos más recientemente se realizó una biopsia hepática y se valoró la posibilidad de manejo sin corticoides.

Además, los pacientes presentaban diferentes tipos de neoplasias y, por tanto, diferentes esquemas de terapia, incluyendo algunos en tratamiento con quimioterapia concomitante. Otro aspecto relevante es que la decisión de retratar con ICI y administrar tratamiento con corticoides quedaron a discreción del equipo oncológico tratante.





---

## **7. CONCLUSIONES**

---



## 7. CONCLUSIONES

---

1. El 17,6% de pacientes con hepatitis autoinmune presenta infiltrado significativo por IgG4 en tejido hepático.
2. El infiltrado hepático significativo por IgG4 en pacientes con hepatitis autoinmune se asocia con enfermedad hepática más avanzada en el momento del diagnóstico, niveles plasmáticos más elevados de IgG, presencia de ANCA atípicos y proliferación ductular.
3. La presencia de reacción ductular mediada por el infiltrado de IgG4 podría ser la causa de una enfermedad hepática más avanzada en este subgrupo de pacientes con hepatitis autoinmune.
4. El retratamiento con inmunoterapia tras un episodio de hepatitis inmunomediada grave se puede considerar una opción terapéutica, siendo la tasa de recurrencia de la hepatitis inmunomediada del 35%, y en la mayoría de los casos de presentación leve.
5. La presencia de ANAs o antecedentes de patología sistémica se asocia a un mayor riesgo de recurrencia de la hepatitis inmunomediada.



---

## **8. LÍNEAS DE FUTURO**

---



## **8. LÍNEAS DE FUTURO**

---

### **8.1. ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA RELACIÓN ENTRE HAI Y ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4**

El papel de la presencia de células plasmáticas IgG4 en pacientes con HAI está poco estudiado, siendo escasos los estudios reportados y la mayoría realizados en población asiática, lo que hace difícil determinar si se trata de una entidad que forma parte de espectro de la IgG4-RD con afectación hepática o si constituye un subtipo de HAI con mayor expresión de células IgG4(107).

La realización de estudios prospectivos que incluyan una valoración sistémica, mediante pruebas de imagen como tomografía por emisión de positrones (PET) o colangiografía resonancia magnética, así como determinación sérica de IgG4, ayudaría a establecer si se cumplen otros criterios diagnósticos de IgG4-RD y, por tanto, ampliaría el conocimiento de la relación existente entre estas dos entidades.

Estudios multicéntricos que incluyan población caucásica contribuirían a un mayor conocimiento de la distribución epidemiológica global de esta patología.

### **8.2. BÚSQUEDA DE MARCADORES PREDICTORES DE CORTICOTERAPIA EN HEPATITIS INMUNOMEDIADA**

El tratamiento de elección de la hepatitis inmunomediada según las guías de práctica clínica actuales son los corticoides. Sin embargo, trabajos recientes han mostrado que un porcentaje importante de sujetos con hepatitis inmunomediada no requeriría tratamiento corticoideo, presentando mejoría analítica tan sólo con la suspensión temporal de la inmunoterapia(144,145).

A día de hoy se desconoce qué factores se asocian a mal pronóstico y, por tanto, a la necesidad de tratamiento con corticoides. La biopsia hepática ha permitido identificar diferentes patrones histológicos según el tipo de ICI administrado, pero hay escasos datos sobre la posible relación entre los hallazgos histológicos y el pronóstico de la hepatitis inmunomediada, existiendo en algunos una posible relación entre un menor grado de



necroinflamación y la recuperación espontánea de una hepatitis inmunomediada grave sin corticoides(144).

La búsqueda de marcadores analíticos, inmunológicos o histológicos que ayuden a predecir qué sujetos van a presentar buen pronóstico sin necesidad de corticoterapia podría impactar beneficiosamente en el manejo terapéutico de estos pacientes y en la homogeneización del manejo global de esta complicación de la inmunoterapia.

---

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

---



## 8. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a norwegian population. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(1):99–103.
2. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Recent advances in clinical practice: Epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut.* 2021;(table 1):1989–2003.
3. Verma S, Torbenson M, Thuluvath PJ. The impact of ethnicity on the natural history of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2007 Dec;46(6):1828–35.
4. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in diverse ethnic populations and geographical regions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 May;7(4):365–85.
5. Lohse AW, Chazouillères O, Dalekos G, Drenth J, Heneghan M, Hofer H, et al. EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971–1004.
6. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2011;55(1):171–82.
7. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(10):1232–40.
8. Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2011 Sep;46(9):1136–41.
9. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol.* 2006 Oct;45(4):575–83.
10. Schramm C, Kanzler S, zum Büschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol.* 2001 May;96(5):1587–91.

11. Liberal R, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(6):653–64.
12. Sirbe C, Simu G, Szabo I, Grama A, Pop TL. Pathogenesis of autoimmune hepatitis—Cellular and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24).
13. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis - Update 2015. *J Hepatol*. 2015;62(S1):S100–11.
14. Webb GJ, Hirschfield GM, Krawitt EL, Gershwin ME. Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Hepatitis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2018;13:247–92.
15. Ehser J, Holdener M, Christen S, Bayer M, Pfeilschifter JM, Hintermann E, et al. Molecular mimicry rather than identity breaks T-cell tolerance in the CYP2D6 mouse model for human autoimmune hepatitis. *J Autoimmun*. 2013;42:39–49.
16. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune hepatitis - Immunologically triggered liver pathogenesis - Diagnostic and therapeutic strategies. *J Immunol Res*. 2019;2019.
17. Christen U, Hintermann E. Autoantibodies in autoimmune hepatitis: Can epitopes tell us about the etiology of the disease? *Front Immunol*. 2018;9(FEB):1–10.
18. Ferri S, Longhi MS, De Molo C, Lalanne C, Muratori P, Granito A, et al. A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):999–1007.
19. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune Hepatitis: Serum Autoantibodies in Clinical Practice. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(2):124–37.
20. 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.
21. Johanet C, Ballot E. Auto-antibodies in autoimmune hepatitis: Anti-soluble liver antigen (SLA). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(3):244–6.

22. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Bogdanos DP, Csernok E, Damoiseaux J, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102618.
23. Zauli D, Ghetti S, Grassi A, Descovich C, Cassani F, Ballardini G, et al. Anti-neutrophilcytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 1997;25(5):1105–7.
24. Terjung B, Bogsch F, Klein R, Söhne J, Reichel C, Wasmuth J-C, et al. Diagnostic accuracy of atypical p-ANCA in autoimmune hepatitis using ROC- and multivariate regression analysis. *Eur J Med Res.* 2004 Sep;9(9):439–48.
25. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:1–22.
26. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: Autoimmune hepatitis - Current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(8):887–913.
27. Floreani A, Restrepo-Jiménez P, Secchi MF, De Martin S, Leung PSC, Krawitt E, et al. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2018;95(October):133–43.
28. Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatol Res.* 2011 Jun;41(6):498–504.
29. Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, Muratori P, Muratori L, Lenzi M, et al. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the “acute” type. *QJM.* 2004 Jul;97(7):407–12.
30. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PSC, Sterling RK, et al. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology.* 2011 Feb;53(2):517–26.
31. Chen J, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: Clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(2):117–24.

32. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: Effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology*. 2005;42(1):53–62.
33. 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.
34. Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, Clouston AD, Dienes HP, Jain D, et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group. *Liver Int*. 2022;42(5):1058–69.
35. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: An odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(4):469–77.
36. Covelli C, Sacchi D, Sarcognato S, Cazzagon N, Grillo F, Bacciorri F, et al. Pathology of autoimmune hepatitis. *Pathologica*. 2021;113(3):185–93.
37. Gurung A, Assis DN, McCarty T, Mitchell KA, Boyer JL, Jain D. Histologic features of autoimmune hepatitis: a critical appraisal. *Hum Pathol*. 2018;82:51–60.
38. de Boer YS, van Nieuwkerk CMJ, Witte BI, Mulder CJJ, Bouma G, Bloemena E. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis. *Histopathology*. 2015 Feb;66(3):351–62.
39. Czaja AJ, Muratori P, Muratori L, Carpenter HA, Bianchi FB. Diagnostic and therapeutic implications of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2004;24(4):322–9.
40. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology*. 2001;34(4 Pt 1):659–65.
41. Pinzani M, Luong TV. Pathogenesis of biliary fibrosis. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2018;1864(4):1279–83.
42. Crawford AR, Lin XZ, Crawford JM. The normal adult human liver biopsy: a quantitative reference standard. *Hepatology*. 1998 Aug;28(2):323–31.

43. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol.* 2003 Aug;39(2):239–44.
44. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology.* 1993;18(4):998–1005.
45. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, 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(5):929–38.
46. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008 Jul;48(1):169–76.
47. Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P, Koukoulis GK, Gabeta S, Dalekos GN, et al. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: A new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis.* 2010;42(11):807–12.
48. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology.* 2009;50(2):538–45.
49. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48(5):1540–8.
50. Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G, Jiang H, et al. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol.* 2011;54(2):340–7.
51. Díaz-González Á, Hernández-Guerra M, Pérez-Medrano I, Sapena V, Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, et al. Budesonide as first-line treatment in patients with autoimmune hepatitis seems inferior to standard prednisolone administration. *Hepatology.* 2023 Apr;77(4):1095–105.
52. Lohse AW, Sebode M, Jørgensen MH, Ytting H, Karlsen TH, Kelly D, et al.



- Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2020;73(6):1496–506.
53. Yu Z-J, Zhang L-L, Huang T-T, Zhu J-S, He Z-B. Comparison of mycophenolate mofetil with standard treatment for autoimmune hepatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jul;31(7):873–7.
54. Nasser-Moghaddam S, Nikfam S, Karimian S, Khashayar P, Malekzadeh R. Cyclosporine-A Versus Prednisolone for Induction of Remission in Auto-immune Hepatitis: Interim Analysis Report of a Randomized Controlled Trial. *Middle East J Dig Dis.* 2013 Oct;5(4):193–200.
55. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodriguez-Rilo H, McMichael J, et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol.* 1995 May;90(5):771–6.
56. Pape S, Snijders RJALM, Gevers TJG, Chazouilleres O, Dalekos GN, Hirschfield GM, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2022;76(4):841–9.
57. Beretta-Piccoli BT, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol.* 2017;23(33):6030–48.
58. 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.
59. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet.* 2013;382(9902):1433–44.
60. Czaja AJ, Menon KVN, Carpenter HA. Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis. *Hepatology.* 2002 Apr;35(4):890–7.

61. Lüth S, Herkel J, Kanzler S, Frenzel C, Galle PR, Dienes HP, et al. Serologic markers compared with liver biopsy for monitoring disease activity in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(8):926–30.
62. Medas R, Liberal R, Cardoso H, Macedo G. 2022 International Autoimmune Hepatitis Group non-response criteria in autoimmune hepatitis: A too early endpoint? *J Hepatol*. 2022;77(5):1461–2.
63. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol*. 2007 May;102(5):1005–12.
64. Hegarty JE, Nouri Aria KT, Portmann B, Eddleston AL, Williams R. Relapse following treatment withdrawal in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1983;3(5):685–9.
65. Gerven NMF Van, Verwer BJ, Witte BI, Hoek B Van, Coenraad MJ, Erpecum KJ Van, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol*. 2013;58(1):141–7.
66. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):982–4.
67. Mattoo H, Stone JH, Pillai S. Clonally expanded cytotoxic CD4(+) T cells and the pathogenesis of IgG4-related disease. *Autoimmunity*. 2017 Feb;50(1):19–24.
68. Wallace ZS, Perugino C, Matza M, Deshpande V, Sharma A, Stone JH. Immunoglobulin G4-related Disease. *Clin Chest Med*. 2019 Sep;40(3):583–97.
69. Floreani A, Okazaki K, Uchida K, Gershwin ME. IgG4-related disease: Changing epidemiology and new thoughts on a multisystem disease. *J Transl Autoimmun*. 2021;4(November 2020):100074.
70. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: Dataset of 235 consecutive patients. *Med (United States)*. 2015;94(15):1–8.

## Bibliografía

71. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int J Rheumatol.* 2012;2012.
72. Lang D, Zwerina J, Pieringer H. IgG4-related disease: Current challenges and future prospects. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:189–99.
73. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(12):702–14.
74. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):77–87.
75. Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25(9):1181–92.
76. Martínez-Valle F, Orozco-Gálvez O, Fernández-Codina A. Update in etiopathogeny, diagnosis and treatment of the IgG4 related disease. *Med Clin (Barc).* 2018;151(1):18–25.
77. Kawa S. Immunoglobulin G4-related Disease: An Overview. *JMA J.* 2019 Mar;2(1):11–27.
78. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012 Feb;366(6):539–51.
79. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):406–12.
80. Rebours V, Lévy P. Pancreatic and biliary tract involvement in IgG4-related disease. *Press Medicale.* 2020;49(1):1–5.
81. Aithal GP, Breslin NP, Gumustop B. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. Vol. 345, *The New England journal of medicine.* United States; 2001. p. 147–8.
82. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Miyabe K, Simizu S, Joh T. Diagnosis of IgG4-

- related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7661–70.
83. Joshi D, Webster GJM. Review article: Biliary and hepatic involvement in IgG4-related disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(11–12):1251–61.
84. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):21–30.
85. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015 Jul;67(7):1688–99.
86. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol*. 2015;181(2):191–206.
87. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2021 May;31(3):529–33.
88. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):679–87.
89. Yadlapati S, Verheyen E, Efthimiou P. IgG4-related disease: a complex under-diagnosed clinical entity. *Rheumatol Int*. 2018;38(2):169–77.
90. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2014;9:315–47.
91. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B, López C, De Torres I, Solans-Laqué R, et al. IgG4-related disease: Results from a multicenter Spanish registry. *Med (United States)*. 2015;94(32):1–5.
92. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385(9976):1460–71.
93. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment.

- Gut. 2007;56(12):1719–24.
94. Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: A clinical perspective. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59:iii123–31.
  95. Fernández-Codina A, Pinilla B, Pinal-Fernández I, López C, Fraile-Rodríguez G, Fonseca-Aizpuru E, et al. Treatment and outcomes in patients with IgG4-related disease using the IgG4 responder index. *Jt bone spine*. 2018 Dec;85(6):721–6.
  96. Lanzillotta M, Fernández-Codina A, Culver E, Ebbo M, Martínez-Valle F, Schleinitz N, et al. Emerging therapy options for IgG4-related disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 May;17(5):471–83.
  97. Kamisawa T, Okazaki K. Diagnosis and Treatment of IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;401:19–33.
  98. Della-torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, Dagna L, Scotti R, Nicoletti R, et al. Methotrexate for maintenance of remission in igg4-related disease. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54(10):1934–6.
  99. Martínez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, Orozco-Gálvez O, Vilardell-Tarrés M. IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017 Feb;16(2):168–72.
  100. Yunyun F, Yu P, Panpan Z, Xia Z, Linyi P, Jiabin Z, et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan;58(1):52–60.
  101. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD responder index. *Int J Rheumatol*. 2012;2012.
  102. Jang SY, Han YS, Lee SY, Han JR, Kweon YO, Tak WY, et al. A Case of Hepatic Immunoglobulin G4-Related Disease Presenting as an Inflammatory Pseudotumor and Sclerosing Cholangitis. *Diagnostics*. 2022;12(6).
  103. Tanaka A. IgG4-related sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Gut Liver*. 2019;13(3):300–7.
  104. Okazaki K, Uchida K, Ikeura T, Takaoka M. Current concept and diagnosis of

- IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *J Gastroenterol.* 2013;48(3):303–14.
105. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019;26(1):9–42.
  106. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography [6]. *Pancreas.* 2006;32(2):229.
  107. Minaga K, Watanabe T, Chung H, Kudo M. Autoimmune hepatitis and IgG4-related disease. *World J Gastroenterol.* 2019;25(19):2308–14.
  108. Canivet CM, Anty R, Patouraux S, Saint-Paul MC, Lebeaupin C, Gual P, et al. Immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis may be found in Western countries. *Dig Liver Dis.* 2016;48(3):302–8.
  109. Yada N, Kudo M, Chung H, Watanabe T. Autoimmune hepatitis and immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *Dig Dis.* 2013;31(5–6):415–20.
  110. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Ichijo T, Kawa S, Nakanuma Y, et al. IgG4 associated autoimmune hepatitis: A differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis [2]. *Gut.* 2007;56(10):1471–2.
  111. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Immunoglobulin G4-hepatopathy: Association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology.* 2007;46(2):463–71.
  112. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2010;30(2):222–31.
  113. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol.* 2011;46(SUPPL. 1):48–55.

## Bibliografia

114. Nakanuma Y, Ishizu Y, Zen Y, Harada K, Umemura T. Histopathology of IgG4-Related Autoimmune Hepatitis and IgG4-Related Hepatopathy in IgG4-Related Disease. *Semin Liver Dis.* 2016;36(3):229–41.
115. Tanaka A, Notohara K. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related autoimmune hepatitis and IgG4-hepatopathy: A histopathological and clinical perspective. *Hepatol Res.* 2021 Aug;51(8):850–9.
116. LV B, Wang Y, Ma D, Cheng W, Liu J, Yong T, et al. Immunotherapy: Reshape the Tumor Immune Microenvironment. *Front Immunol.* 2022;13(July):1–15.
117. Bhatia A, Kumar Y. Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014 Jan;10(1):41–62.
118. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–74.
119. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(2):86–104.
120. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158–68.
121. Lee HT, Lee SH, Heo YS. Molecular interactions of antibody drugs targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in immuno-oncology. *Molecules.* 2019;24(6):1–16.
122. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2019;10(December).
123. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug;363(8):711–23.
124. Gauci M-L, Lanoy E, Champiat S, Caramella C, Ammari S, Aspeslagh S, et al. Long-Term Survival in Patients Responding to Anti-PD-1/PD-L1 Therapy and Disease Outcome upon Treatment Discontinuation. *Clin Cancer Res.* 2019 Feb;25(3):946–56.
125. Nivolumab C, Dementia A, Ventilation NP. Combined Nivolumab and Ipilimumab

- or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1270–1.
126. Weinmann SC, Pisetsky DS. Mechanisms of immune-related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58:vii59–67.
  127. Poto R, Troiani T, Criscuolo G, Marone G, Ciardiello F, Tocchetti CG, et al. Holistic Approach to Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events. *Front Immunol*. 2022;13(March):1–21.
  128. Haanen J, BLAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Supplement 4):iv119–42.
  129. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline summary. *J Oncol Pract*. 2018;14(4):247–9.
  130. Riveiro-Barciela M, Trallero-Araguás E, Martínez-Valle F. Toxicities from immunotherapy: From clinical trials to real-world clinical practice. *Med Clin (Barc)*. 2020 Dec;155(12):541–7.
  131. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, Freedman C, Fadden R, Rubin K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer*. 2018 Sep;124(18):3706–14.
  132. Fucà G, Galli G, Poggi M, Lo Russo G, Proto C, Imbimbo M, et al. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO open*. 2019;4(1):e000457.
  133. Sarnes E, Crofford L, Watson M, Dennis G, Kan H, Bass D. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther*. 2011 Oct;33(10):1413–32.



134. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563–80.
135. Miller TP, Fisher BT, Getz KD, Sack L, Razzaghi H, Seif AE, et al. Unintended consequences of evolution of the Common Terminology Criteria for Adverse Events. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jul;66(7):e27747.
136. Bhave P, Buckle A, Sandhu S, Sood S. Mortality due to immunotherapy related hepatitis. *J Hepatol*. 2018;69(4):976–8.
137. O’Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, Gajewski TF, Pehamberger H, Bondarenko IN, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol*. 2010;21(8):1712–7.
138. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int*. 2018;38(6):976–87.
139. Kleiner DE, Berman D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma. *Dig Dis Sci*. 2012;57(8):2233–40.
140. Liu Z, Zhu Y, Xie H, Zou Z. Immune-mediated hepatitis induced by immune checkpoint inhibitors: Current updates and future perspectives. *Front Pharmacol*. 2023;13(January):1–17.
141. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1217–38.
142. Zen Y, Yeh MM. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: A histology study of seven cases in comparison with autoimmune hepatitis and idiosyncratic drug-induced liver injury. *Mod Pathol*. 2018;31(6):965–73.
143. Johncilla M, Misdraji J, Pratt DS, Agoston AT, Lauwers GY, Srivastava A, et al. Ipilimumab-associated Hepatitis: Clinicopathologic characterization in a series of 11

- cases. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(8):1075–84.
144. De Martin E, Michot JM, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*. 2018;68(6):1181–90.
  145. Gauci ML, Baroudjian B, Zeboulon C, Pages C, Poté N, Roux O, et al. Immune-related hepatitis with immunotherapy: Are corticosteroids always needed? *J Hepatol*. 2018;69(2):548–50.
  146. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors after Immune-Related Adverse Events in Patients with Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1310–7.
  147. Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2018;29(1):250–5.
  148. Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Muratori P, Giostra F, Francesconi R, et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: Comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology*. 1997;26(3):561–6.
  149. Association E. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017;66(5):1047–81.
  150. Zachou K, Arvaniti P, Azariadis K, Lygoura V, Gatselis NK, Lyberopoulou A, et al. Prompt initiation of high-dose i.v. corticosteroids seems to prevent progression to liver failure in patients with original acute severe autoimmune hepatitis. *Hepatol Res*. 2019;49(1):96–104.
  151. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431–5.
  152. Culver EL, Chapman RW. IgG4-related hepatobiliary disease: An overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(10):601–12.

153. Gadd VL, Skoien R, Powell EE, Fagan KJ, Winterford C, Horsfall L, et al. The portal inflammatory infiltrate and ductular reaction in human nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59(4):1393–405.
154. M. Isabel Fiel. Posttransplant Plasma Cell Hepatitis (De Novo Autoimmune Hepatitis) Is a Variant of Rejection and May Lead to a Negative Outcome in Patients with Hepatitis C Virus. *Liver Transplant*. 2008;(14):861–71.
155. Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Vidal-González J, Muñoz-Couselo E, Martínez-Valle F, Viladomiu L, et al. Immune-related hepatitis related to checkpoint inhibitors: Clinical and prognostic factors. *Liver Int*. 2020;40(8):1906–16.
156. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323–30.
157. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):806–15.
158. Maslinska M, Dmowska-Chalaba J, Jakubaszek M. The Role of IgG4 in Autoimmunity and Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 2022;12(January):1–13.
159. Bianchini R, Karagiannis SN, Jordakieva G, Jensen-Jarolim E. The role of IgG4 in the fine tuning of tolerance in ige-mediated allergy and cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):1–15.
160. Roozendaal C, De Jong MA, Van Den Berg AP, Van Wijk RT, Limburg PC, Kallenberg CGM. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol*. 2000;32(5):734–41.
161. Valentina DR, Marilena C, Marina P, Mario P, Angeli P. What is behind the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in chronic liver disease? *Liver Int*. 2009;29(6):865–70.
162. Zhang Z, Zhong X, Shen H, Sheng L, Liangpunsakul S, Lok AS, et al. Biliary NIK promotes ductular reaction and liver injury and fibrosis in mice. *Nat Commun*. 2022;13(1):5111.

163. Verdonk RC, Lozano MF, van den Berg AP, Gouw ASH. Bile ductal injury and ductular reaction are frequent phenomena with different significance in autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2016;36(9):1362–9.
164. Fujiwara K, Nakano M, Yasui S, Yokosuka O, Kato N. Letter to the Editor: Ductular Reaction in Acute Onset Autoimmune Hepatitis. *Hepatology.* 2019;70(2):756–7.
165. Clouston AD, Powell EE, Walsh MJ, Richardson MM, Demetris AJ, Jonsson JR. Fibrosis correlates with a ductular reaction in hepatitis C: Roles of impaired replication, progenitor cells and steatosis. *Hepatology.* 2005;41(4):809–18.
166. Craig CEH, Quaglia A, Selden C, Lowdell M, Hodgson H, Dhillon AP. The Histopathology of Regeneration in Massive Hepatic Necrosis. *Semin Liver Dis.* 2004;24(1):49–64.
167. Falkowski O, An HJ, Ianus IA, Chiriboga L, Yee H, West AB, et al. Regeneration of hepatocyte “buds” in cirrhosis from intrabiliary stem cells. *J Hepatol.* 2003;39(3):357–64.
168. Sato K, Pham L, Glaser S, Francis H, Alpini G. Pathophysiological Roles of Ductular Reaction in Liver Inflammation and Hepatic Fibrogenesis. *Cmgh.* 2023;15(3):803–5.
169. Sánchez-Oro R, Alonso-Muñoz EM, Martí Romero L. Review of IgG4-related disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2019;42(10):638–47.
170. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, et al. European guideline on igg4-related digestive disease — ueg and sfg evidence-based recommendations. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctology.* 2021;31(1):80–114.
171. Corradi D, Nicastro M, Vaglio A. Immunoglobulin G4-related disease: Some missing pieces in a still unsolved complex puzzle. *Cardiovasc Pathol.* 2016;25(2):90–2.
172. Riveiro-Barciela M, Muñoz-Couselo E, Fernandez-Sojo J, Diaz-Mejia N, Parra-López R, Buti M. Acute liver failure due to immune-mediated hepatitis successfully

- managed with plasma exchange: New settings call for new treatment strategies? *J Hepatol.* 2019;70(3):564–6.
173. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, Veillon R, Martin F, Dutriaux C, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer - Clinical aspects and relationship with tumour response: A single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):393–8.
174. Liew DFL, Leung JLY, Liu B, Cebon J, Frauman AG, Buchanan RRC. Association of good oncological response to therapy with the development of rheumatic immune-related adverse events following PD-1 inhibitor therapy. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(2):297–302.
175. Toi Y, Sugawara S, Sugisaka J, Ono H, Kawashima Y, Aiba T, et al. Profiling Preexisting Antibodies in Patients Treated with Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(3):376–83.
176. Danlos F-X, Voisin A-L, Dyevre V, Michot J-M, Routier E, Taillade L, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer.* 2018 Mar;91:21–9.
177. Kähler KC, Eigentler TK, Gesierich A, Heinzerling L, Loquai C, Meier F, et al. Ipilimumab in metastatic melanoma patients with pre-existing autoimmune disorders. *Cancer Immunol Immunother.* 2018 May;67(5):825–34.
178. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018 Jan;168(2):121–30.
179. De Martin E, Michot JM, Rosmorduc O, Guettier C, Samuel D. Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors. *JHEP Reports.* 2020;2(6):100170.
180. Sangro B, Chan SL, Meyer T, Reig M, El-Khoueiry A, Galle PR. Diagnosis and management of toxicities of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2020 Feb;72(2):320–41.

181. Tsung I, Dolan R, Lao CD, Fecher L, Riggerbach K, Yeboah-Korang A, et al. Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(7):800–8.



---

## **10. ANEXO**

---





---

## 10.1. ARTÍCULO 3

---

---

### **An algorithm based on immunotherapy discontinuation and liver biopsy spares corticosteroids in two-thirds of cases of severe checkpoint inhibitor-induced liver injury**

---

Mar Riveiro-Barciela | Ana Barreira-Díaz | María-Teresa Salcedo | Ana Callejo-Pérez | Eva Muñoz-Couselo | Patricia Iranzo | Carolina Ortiz-Velez | Susana Cedrés | Nely Díaz-Mejía | Juan Carlos Ruiz-Cobo | Rafael Morales | Juan Aguilar-Company | Ester Zamora | Mafalda Oliveira | María-Teresa Sanz-Martínez | Lluís Viladomiu | Mónica Martínez-Gallo |  
Enriqueta Felip | María Buti

Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Salcedo MT, et al. An algorithm based on immunotherapy discontinuation and liver biopsy spares corticosteroids in two thirds of cases of severe checkpoint inhibitor-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther.*

2024;00:1–12.



doi: 10.1111/apt.17898

Artículo 3

doi: 10.1111/apt.17898

doi: 10.1111/apt.17898

Artículo 3

doi: 10.1111/apt.17898

doi: 10.1111/apt.17898



Artículo 3

doi: 10.1111/apt.17898

doi: 10.1111/apt.17898

Artículo 3

doi: 10.1111/apt.17898

doi: 10.1111/apt.17898

Artículo 3

doi: 10.1111/apt.17898

doi: 10.1111/apt.17898

Artículo 3

doi: 10.1111/apt.17898

