

Hepatitis autoinmune. Análisis de una serie pediátrica

J. Prados, M. Antonaya, V. del Rey, P. Urruzuno, E. Medina, A.J. Carbajo,
J.M. Moreno y J. Manzanares

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54 [Supl 3]: 17-20)

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatopatía inflamatoria fibrosante progresiva, con o sin fibrosis establecida en el momento del diagnóstico, y que dejada a su evolución natural progresa a cirrosis y fallo hepático. Se caracteriza por una alteración de las aminotransferasas, una hipergammaglobulinemia, aumento de las inmunoglobulinas séricas, principalmente de tipo IgG, y por la presencia en suero de autoanticuerpos no-órgano e hígado específicos, en función de los cuales se establece su clasificación. Habitualmente responde al tratamiento inmunosupresor, el cual debe instaurarse lo más pronto posible tras su diagnóstico¹⁻³.

La etiología es desconocida, habiéndose implicado factores inmunológicos como causantes del daño tisular en hígado y otros tejidos⁴, alteraciones en los genes inmunoreguladores y factores genéticos, asociación con determinados antígenos del sistema HLA de clase I como A1 y B8 y de clase II como el DR3, se ha descrito también una asociación secundaria con el DR4 en poblaciones caucásicas⁵. Los pacientes con el alelo DR3 son más jóvenes y tienen al diagnóstico formas más graves de enfermedad que los pacientes con otros alelos HLA, en ellos es menos probable conseguir la remisión con el tratamiento inmunosupresor y suelen tener más recaídas al disminuir o suspender los corticosteroides, por lo que en ellos es más frecuente la indicación de trasplante hepático. Los pacientes DR4 positivos responden mejor al tratamiento aunque tienen mayor probabilidad de desarrollar otras enfermedades autoinmunes extrahepáticas⁶. Los pacientes con HAI tipo 1 tienen una alta prevalencia de positividad frente a DRB1*0301-DRB3*0101 y DQB1*0201-DQA1*0501 y una importante asociación secundaria con DRB1*0401, como se ha señalado anteriormente, especialmente la población adulta. Se ha descrito una fuerte asociación de la HAI, principalmente el tipo 1, con DRB1*1301 (DR6) sobre todo en la edad pediátrica⁷ y secundariamente con DQB1*0603⁸ hallazgo que concuerda con los datos obtenidos en nuestros pacientes (datos no publicados). Los genes DRB se asocian con la enfermedad más significativamente que los DQA o DQB.

La HAI es más frecuente en el sexo femenino (70% de los pacientes). La edad de presentación es muy variable, pudiendo presentarse en cualquier etapa de la vida con una incidencia máxima en la segunda y tercera décadas de la vida. Aunque es infrecuente en los menores de 6 años y el pico de máxima incidencia es en la edad prepuberal se han diagnosticado pacientes a edades tan precoces como los 6 meses. La HAI debe considerarse una enfermedad pediátrica, ya que el 40% de los pacientes con HAI tipo 1 y el 80% de las HAI tipo 2 se diagnostican en la infancia⁹.

La clasificación de la HAI se establece según la positividad en suero de determinados autoanticuerpos no órgano-específicos^{1,3}. La HAI tipo 1 se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y/o antimúsculo liso (AML), siendo, en estos últimos más específicos los anticuerpos antiactina F¹⁰. El tipo 1 es más frecuente en mujeres jóvenes en la tercera y cuarta década de la vida. La HAI tipo 2 viene determinada por la presencia de anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón tipo 1 (a-LKM 1)¹¹. Este tipo es más frecuente en la edad pediátrica y se asocia con más frecuencia a otras enfermedades autoinmunes. Suele tener peor pronóstico por evolucionar de forma más rápida a cirrosis³ y por presentarse frecuentemente como hepatitis fulminante sobre todo en el lactante pequeño^{12,13}. Estos autoanticuerpos se han considerado siempre marcadores de la enfermedad sin ningún papel patogénico en el desarrollo de ésta, aunque recientemente se ha descrito la presencia o expresión en la membrana del hepatocito de un receptor que actuaría de diana para los anticuerpos a-LKM 1 con lo que estos dejarían de ser marcadores de enfermedad para adquirir, posiblemente, connotaciones patogénicas en el daño tisular¹⁴.

El daño tisular se desencadena por la activación de los linfocitos T cooperadores (CD4+), que reconocen un autoantígeno, posiblemente derivado del receptor de la asialoglucoproteína (ASGPR) unido a moléculas HLA clase II presentado a los linfocitos T cooperadores por las células presentadoras de antígeno. La activación de los linfocitos T cooperadores provocaría la liberación de linfocinas, ini-

ciando una reacción inmunológica en cascada causante del daño tisular. Una vez que se ha iniciado la respuesta autoinmune los hepatocitos pueden ser destruidos por diferentes mecanismos^{2,4}.

La HAI no posee características histológicas propias, habitualmente corresponden a hepatitis crónicas con intensos infiltrados inflamatorios portales y periportales en los que abundan las células plasmáticas. No existen hallazgos histológicos patognomónicos de esta entidad. Suele encontrarse una hepatitis periportal con infiltrado linfoplasmocitario con o sin necrosis lobulillar o puentes de necrosis entre espacios porta o entre vena central lobulillar y espacios porta. Es muy característica la formación de roseas hepatocitarias. En las formas más avanzadas, encontramos regeneración nodular y/o fibrosis.

Clínicamente, la HAI puede manifestarse como una hepatitis aguda, con ictericia, coluria, acolia, anorexia, náuseas o como una hepatitis crónica con hepatomegalia y esplenomegalia. Puede iniciarse también como una hepatitis fulminante, siendo esta forma clínica más frecuente en la población infantil que en los adultos⁹.

El tratamiento médico se basa en el uso de inmunomoduladores-inmunosupresores, siendo los corticoesteroides, a menudo en combinación con la azatioprina, el tratamiento de elección para inducir y mantener la remisión^{1,3,7,14,15}. Otros inmunosupresores como la ciclosporina¹⁶⁻¹⁸, el tacrolimus¹⁹ o el micofenolato mofetil²⁰ pueden estar indicados en casos de no respuesta al tratamiento clásico²¹⁻²³ o de efectos adversos del mismo²⁴. En el momento actual no existe un criterio único sobre cual es la duración óptima del tratamiento en la hepatitis autoinmune²⁵.

OBJETIVOS

Realizamos un estudio descriptivo de los pacientes diagnosticados, según los criterios aceptados internacionalmente, de hepatitis autoinmune^{14,28} y seguidos en nuestro servicio. Las variables analizadas en el trabajo que presentamos son: edad, sexo, forma de presentación clínica al diagnóstico, parámetros bioquímicos de función hepática, niveles de inmunoglobulinas séricas, marcadores de autoinmunidad, análisis genético del sistema HLA, histopatología, tratamiento seguido, evolución clínica de los pacientes y asociación con otras enfermedades autoinmunes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Para evaluar las variables anteriormente citadas, efectuamos un análisis descriptivo, retrospectivo de los 25 pacientes diagnosticados y seguidos en nuestro servicio de HAI durante el período de 1980-2000. Los parámetros de función hepática: bilirrubina, aminotransferasas, GOT, GPT y GGT, fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina y gammaglobulina se han determinado según las técnicas habituales de laboratorio de nuestro centro. Las inmunoglobulinas de clase IgG, IgA e IgM se determinaron por nefelometría y los autoanticuerpos ANA, AML, anticuerpos

antimitocondriales (AMT) y a-LKM 1 por inmunofluorescencia indirecta. El estudio de los antígenos del sistema HLA clase I se hizo por microlinfotoxicidad y los de clase II por dot blot reverso. Las biopsias hepáticas se analizaron con las técnicas habituales. Para la interpretación del grado de actividad necroinflamatoria y del estadio (extensión de la fibrosis y de la distorsión arquitectural) se ha utilizado el índice de Scheuer²⁶. En el estudio estadístico se han utilizado el test de chi cuadrado o test exacto de Fisher y la comparación de medias (t de Student).

RESULTADOS

De los 25 pacientes estudiados, 19 fueron mujeres (76%) y 6 varones (24%). La edad media al diagnóstico fue de 6,8 años (rango, 0,4-12,7). Por sexos, la edad media en el grupo de sexo femenino fue de 6,2 años (rango, 0,4-12,7) y en el grupo de varones 8,5 años (rango, 1,5-11,6). Con respecto al tipo de HAI no se encontraron diferencias significativas, siendo la edad media de presentación de 6,8 años en el tipo 1 y de 6,6 años en el tipo 2.

Diecisiete pacientes (68%) correspondieron al grupo HAI tipo 1, el 76,4% (13 mujeres) y el 23,5% varones. Quince pacientes (88%) tenían anticuerpos AML con títulos entre 1/20-1/2560; los anticuerpos ANA fueron positivos en 11 pacientes (64,7%) con títulos entre 1/40-1/640. Nueve pacientes (53%) eran positivos frente a AML y ANA. Uno de los pacientes ANA positivo tenía asociados AMT positivos con títulos que han oscilado entre 1/40 y 1/640 a lo largo del seguimiento²⁷. Ocho pacientes (32%) se encuadraron en el grupo HAI tipo 2 con títulos de a-LKM 1 de 1/40-1/1280, siendo su distribución según el sexo, 5 mujeres (62,5%) y 3 varones.

Atendiendo a la forma de presentación clínica, 12 pacientes (48%) debutaron con elevación persistente de transaminasas, 7 (41%) de los cuales correspondían al tipo 1 y 5 (62,5%) al tipo 2. Clínica de hepatitis aguda, con signos de citólisis y/o colestasis, en 10 pacientes (40%) correspondiendo ocho de ellos (47%) al tipo 1 y 2 pacientes (25%) al tipo 2. Por último, en 3 de los pacientes (12%) se inició con un fallo hepático, dos del tipo 1 (11,7%) y uno (12,5%) en el grupo de HAI tipo 2. No hemos encontrado diferencias entre ambos tipos de HAI respecto al modo de manifestación de la enfermedad.

Los valores de los parámetros bioquímicos determinados en cada uno de los tipos de hepatitis autoinmunes se recogen en la tabla 1. Únicamente se ha encontrado significación estadística con una $p < 0,05$ en los valores de IgG.

El tiempo medio de elevación de transaminasas previo al diagnóstico fue de 8,9 meses (rango, 7 días-48 meses); siendo de 6,2 meses (1-24 meses) en el tipo 1 y de 12,6 meses (7días-48 meses) para el tipo 2.

Los hallazgos histopatológicos pusieron de manifiesto una hepatitis crónica en 18 pacientes (75%) de las cuales un 33% mostraban signos de cirrosis. Se identificó hepatitis crónica periportal en el 41,6% de los pacientes y sólo

2 pacientes (8%) tenían una afectación hepática más leve, hepatitis crónica portal. Ambos enfermos se trataron con prednisona en monoterapia. En cinco de los pacientes (21%) se evidenció una necrosis confluyente en puentes con fibrosis, asociando uno de ellos signos de transformación gigantomcelular, este paciente asociaba una anemia hemolítica autoinmune. Los resultados del estudio histopatológico se recogen en la tabla 2.

El análisis de los antígenos del sistema HLA realizado en el 88% de los pacientes ha demostrado que en nuestro grupo no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la distribución de DRB1*03, DRB1*04, DRB1*15 y DQB1*02. El 17,4% de los pacientes (4 de 23) tenían el haplotipo A1-B8-DR3 y ninguno el A30-B18-DR3. Se ha encontrado asociación significativa respecto a la presencia de HLA DRB3*01 (DR52a) con una $p < 0,05$ entre el tipo 1 y el tipo 2 de hepatitis autoinmune y de $p < 0,001$ entre la HAI tipo 1 y el grupo control. Llama la atención la asociación en el grupo de las HAI tipo 1 con DRB1*13 (DR6) (71,4%) y DQ B1*06 (92,8%) con unas diferencias estadísticamente significativas de $p < 0,001$, en ambos alelos, con respecto a los controles y una $p < 0,01$ del DQB1*06 y de $p < 0,05$ del DRB1*13 con respecto al grupo de las hepatitis autoinmunes tipo 2.

Desarrollaron otras enfermedades autoinmunes 4 de los 25 pacientes estudiados (16%), diagnosticándose anemia hemolítica en 2 pacientes, tiroiditis autoinmune en otros 2 y un paciente a-LKM 1 positivo manifestó DMID con acantosis *nigricans*, alopecia, déficit de IgA y poliendocrinopatía múltiple. Un paciente ha desarrollado a lo largo de la evolución enfermedad hepática una colitis ulcerosa. Dos pacientes han manifestado otros fenómenos de autoinmunidad, como positividad en suero de los anticuerpos antiterocito (GECA).

El análisis del tratamiento médico indicado en nuestros pacientes ha puesto de manifiesto los siguientes resultados: 14 pacientes (64%) se trataron inicialmente con prednisona y azatioprina, 8 pacientes (36%) recibieron al inicio tratamiento sólo con prednisona y 3 pacientes no se han tratado por normalización espontánea de la función hepática. El tiempo medio de normalización de la función hepática una vez iniciado el tratamiento fue de 23,3 meses, (rango, 1,5-96 meses). Hubo recaída al disminuir la dosis o retirarse los corticosteroides en 9 pacientes (41%). El tratamiento en el momento actual es: prednisona + azatioprina 5 pacientes, prednisona 1 paciente, azatioprina 7 pacientes y ciclosporina + esteroides 2 pacientes. En un paciente se ha retirado el tratamiento y cuatro de los pacientes han recibido un trasplante hepático²⁹.

Se ha indicado trasplante hepático en 7 pacientes de los 25 de nuestra serie (28%), cuatro de ellos han sido trasplantados (16%), uno de ellos está actualmente en lista de espera, un paciente no se trasplantó por responder al tratamiento inmunosupresor (prednisona y azatioprina) y otro falleció antes de obtenerse un donante adecuado. Las in-

TABLA 1. Parámetros bioquímicos de la HAI

	HAI tipo 1	HAI tipo 2
Bilirrubina total (mg/dl)	3,12 (0,2-9,48)	4,66 (0,4-11,2)
GOT (U/l)	521 (52-1.749)	838 (96-2.290)
GPT (U/l)	583 (17-1.719)	745 (122-1.688)
GGT (U/l)	75 (6-136)	71 (9-180)
Fosfatasa alcalina (U/l)	516 (180-1.097)	932 (197-1.992)
Proteínas totales (g/dl)	7,4 (3,6-10,3)	7,1 (5,2-8,4)
Albumina (g/dl)	3,8 (2,7-5)	4,1 (2,8-5,7)
IgG (mg/dl)	2.261 (837-5.640)	1.583 (608-3.050)
IgA (mg/dl)	229 (59-1.030)	129 (84-333)
IgM (mg/dl)	233 (82-987)	199 (92-433)

TABLA 2. Resultados histopatológicos

HAI tipo 1	HAI tipo 2	Total	
Necrosis confluyente en puentes + fibrosis	3 (12,5%)	2 (25%)	4 (16,64%)
Ídem + transformación gigantomcelular	1 (6,25%)		1 (4,16%)
Cirrosis	5 (31,25%)	1 (12,5%)	6 (25%)
Hepatitis crónica periportal	7 (42,75%)	3 (37,5%)	10 (41,6%)
Hepatitis crónica portal	1 (6,25%)	1 (12,5%)	2 (8,33%)
Fibrosis portal + eosinofilia		1 (12,5%)	1 (4,16%)
No biopsia	1 (6,25%)		1 (4,16%)

dicciones de trasplante han sido: hepatopatía crónica descompensada en 4 pacientes (57%), todos con HAI tipo 1 y fallo hepático subagudo en tres (43%), un paciente con HAI tipo 2 y dos con HAI tipo 1, siendo uno de ellos el lactante con hepatitis con transformación gigantomcelular y anemia hemolítica^{30,31}. La edad media de los pacientes candidatos a trasplante fue 8,13 años (rango, 5 meses-14 años) y la de los pacientes trasplantados de 10,3 años (5,5-14 años). El tiempo de seguimiento postrasplante ha oscilado entre 24 días y 8,8 años (media, 5,3 años). El número de episodios de rechazo de estos pacientes ha sido de $3,25 \pm 2,06$ (rango, 1-6). Un paciente fue retrasplantado por rechazo crónico y en su segundo injerto también desarrolló rechazo crónico, siendo rescatado el injerto tras cambiar su inmunosupresión a tacrolimus y esteroides. La supervivencia global de los pacientes trasplantados es del 50%, un paciente ha fallecido en accidente de tráfico a los 10,5 años del trasplante y otro de infección fúngica sistémica a los 24 días postrasplante.

La mortalidad global en nuestra serie es del 16%, dos de los cuales fallecieron por aspergilosis sistémica, uno en lista de espera y el otro paciente tras el trasplante, relacionada posiblemente con la inmunosupresión a que estaban sometidos, y dos por causas ajenas a la hepatopatía, una por miocardiopatía en el seno de una afectación autoin-

mune multisistémica y otra paciente, como ya se ha señalado, en accidente de tráfico.

CONCLUSIONES

1. La hepatitis autoinmune es una causa frecuente de hepatopatía crónica en la infancia, aunque excepcional en menores de 6 años se han descrito casos en el período de lactante.

2. El diagnóstico y tratamiento precoces son muy importantes dado el alto porcentaje de respuesta al tratamiento médico, siendo el objetivo del mismo el detener o prolongar en el tiempo la evolución a una hepatopatía crónica con cirrosis.

3. Las indicaciones de trasplante hepático coinciden en nuestra serie con lo publicado por otros autores y fueron el fracaso del tratamiento médico, con progresión de la enfermedad a una hepatopatía crónica descompensada y el fallo hepático subfulminante.

4. Consideramos que debe evitarse una inmunosupresión excesiva del paciente en el que se ha establecido indicación de trasplante dado el riesgo de infecciones oportunistas graves que existe previa y posteriormente al procedimiento quirúrgico.

Agradecimientos

Al Dr. F.J. Colina Delgado del Departamento de Anatomía Patológica y a los Dres. Estela Paz Artal, J Martínez Laso y Antonio Arnaiz Villena del Servicio de Inmunología del Hospital 12 de Octubre por su ayuda técnica y asesoramiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996; 334: 897-903.
- Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Arch Dis Child* 1996; 76: 2-5.
- Obermayer-Straub P, Strassburg ChP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl. 1): 181-197.
- Mieli-Vergani G, Lobo-Yeo A, McFarlane BM, McFarlane IG, Mowat AP, Vergani D. Different immune mechanism leading to autoimmunity in primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis of childhood. *Hepatology* 1989; 9: 198-203.
- Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, McFarlane IG, Johnson PJ, Williams R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology* 1991; 13: 701-706.
- Czaja AJ, Strettell MD, Thompson LJ et al. Associations between alleles of the major histocompatibility complex and type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997; 25: 317-323.
- Pando M, Larriba J, Fernández G C et al. Pediatric and adult forms of type 1 autoimmune hepatitis in Argentina: Evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology* 1999; 30: 1374-1380.
- Fainboim L, Marcos Y, Pando M et al. Chronic active hepatitis in children. Strong association with a particular HLA-DR6 (DR01*1301) haplotype. *Human Immunol* 1994; 41: 146-150.
- Gregorio GV, Portmann B, Reid F et al. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20 years experience. *Hepatology* 1997; 25: 541-547.
- Maggiore G, Veber F, Bernard O et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescent. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 376-381.
- Maggiore G, Bernard O, Homberg JC et al. Liver disease associated with anti-liver kidney microsome antibody in children. *J Pediatr* 1986; 108: 399-404.
- Maggiore G, Porta G, Bernard O et al. Autoimmune hepatitis with initial presentation as acute hepatic failure in young children. *J Pediatr* 1990; 116: 280-282.
- Porta G, Gayotto LC, Alvarez F. Anti liver kidney microsome antibody positive autoimmune hepatitis presenting as fulminant liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 138-140.
- Vergani D. LKM antibody: getting in some target practice. *Gut* 2000; 46: 449-450.
- Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 958-963.
- Hyams JS, Ballou M, Leichtner AM. Cyclosporine treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987; 93: 890-893.
- Alvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco C et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999; 30: 222-227.
- Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999; 135: 111-114.
- Van Thiel DH, Wright H, Carroll P et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 771-776.
- Dhavan A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil – a new treatment for autoimmune hepatitis? *J Hepatol* 2000; 33: 480-481.
- Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type I autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994; 21: 1040-1047.
- Jackson LD, Song E. Cyclosporin in the treatment of corticosteroid-resistant autoimmune chronic active hepatitis. *Gut* 1995; 36: 459-461.
- Schuppan D, Herold C, Strobel D, Schneider HT, Hahn EG. Successful treatment of therapy-refractory autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil. *Hepatology* 1998; 28: A1960.
- Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000; 33: 371-375.
- Kanzler S, Gerken G, Lörh H et al. Duration of immunosuppressive therapy in autoimmune hepatitis, [carta]. *J Hepatol* 2001; 34: 354-355.
- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for a reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-374.
- Gregorio GV, Portmann B, Mowat AP, Vergani D, Mieli-Vergani G. A 12 year-old girl with antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1997; 27: 751-754.
- Johnson PG, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
- Reich DR, Fie I, Guarrera JV et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2000; 32: 693-700.
- Vilca Melendez H, Rela M, Baker AJ et al. Liver transplantation for giant cell hepatitis with autoimmune haemolytic anaemia. *Arch Dis Child* 1997; 77: 249-251.
- Durand F, Degott C, Sauvanet A et al. Subfulminant syncytial giant cell hepatitis: recurrence after liver transplantation treated with ribavirin. *J Hepatol* 1997; 26: 722-726.