

Hepatitis autoinmune. Revisión de una serie de 11 casos pediátricos

M.D. García Novo^a, D. Acuña^a, J. Martínez Gómez^a, C. Pedrón^a,
A. Martínez Pérez^a e I. de Vicente Prada^b

^aUnidad de Gastroenterología y Nutrición. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Niño Jesús. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54 [Supl 3]: 21-25)

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria del hígado caracterizada por un denso infiltrado linfoplasmocitario de los espacios porta, que se acompaña de autoanticuerpos y elevación de las inmunoglobulinas séricas. La evolución se caracteriza por su rápida progresión a cirrosis hepática o fracaso hepático, a menos que se instaure tratamiento inmunosupresor¹.

La etiología es desconocida. La patogenia está mediada por un trastorno de la inmunorregulación, mediada por susceptibilidad genética^{2,3}, que origina la producción de autoanticuerpos frente a antígenos hepatocelulares. Los anticuerpos sirven como marcadores de la enfermedad, aunque no parecen intervenir en la patogenia. Según la clase existente se diferencian dos subtipos: HAI tipo I con anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) y/o antinucleares y HAI tipo II con anticuerpos antimicrosomales de hígado riñón (LKM)⁴. Se ha propuesto un tercer subtipo con anticuerpos frente a antígeno soluble hepático (SLA), antihígado páncreas (LP) o reactividad sérica frente al receptor de la asialo glucoproteína hepática para los casos con negatividad de los anteriores^{5,6}, aunque su utilidad clínica en niños no está probada⁷.

El tratamiento inmunosupresor inhibe la respuesta inflamatoria, pero no corrige el trastorno inmunorregulador primario, por lo que las recaídas son frecuentes al retirar éste.

OBJETIVOS

Revisar las características, clínicas, histológicas, de respuesta al tratamiento y la evolución de nuestra serie de pacientes con hepatitis autoinmune de tipo I y II.

PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos revisado, retrospectivamente, las historias de 11 pacientes diagnosticados en nuestra unidad de HAI, en un período de 12 años, seguidos por un tiempo medio de 5 años (0,12-11 años). En todos se ha valorado la existencia de antecedentes de enfermedades autoinmunes, en los familiares y en el paciente, la forma clínica de presentación y los signos de la exploración física.

Se realizó a todos estudio de función hepática (aminotransferasas, bilirrubina, gammaglutamiltranspeptidasa, actividad de la protrombina, colinesterasa, proteínas y albúmina) por técnicas automatizadas habituales de laboratorio. Las inmunoglobulinas por nefelometría cinética. Autoanticuerpos:antinucleares (ANA) por ELISA, antimitocondriales (AMA), ASMA y Ac LKM por inmunofluorescencia indirecta. Se realizó a todos cuantificación de alfa-1-antitripsina (α_1 -AT) y ceruloplasmina por nefelometría cinética y serología frente a virus A, B y C de la hepatitis, herpes, Epstein-Barr y citomegalovirus. Se determinó el RNA de VHC por PCR.

Se practicó biopsia hepática al diagnóstico en los 11 pacientes y de control a 7 de ellos entre uno y tres años post-tratamiento.

Todos los pacientes fueron tratados con corticoides de 1-2 mg/kg, máximo 60 mg/día y azatioprina de 1-2 mg/kg, máximo 100 mg/día, con dosis decrecientes a partir de las 4-6 semanas, manteniendo pauta en días alternos a la mínima dosis necesaria para mantener las enzimas de citólisis en rango de normalidad, o similar al obtenido al comienzo del tratamiento.

RESULTADOS

11 pacientes: 10 mujeres y 1 varón. Cinco pacientes tenían HAI tipo I: (4 mujeres, 1 varón). Los que presentaban Ac LKM, eran todas mujeres.

HAI tipo I

La edad media al diagnóstico fue de 8,9 años (2,7-14 años). No existían antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes. Una niña de este grupo presentaba desde los 7 meses de edad enteropatía autoinmune con anticuerpos antienterocito, a los 2,5 años presentó colitis hemorrágica, con histología compatible con colitis ulcerosa, y neutropenia autoinmune a los 4 años. Otro paciente padecía una DMID de comienzo neonatal, a los 7 años desarrolló una gastritis atrófica con anticuerpos positivos frente a célula parietal, a los 8 años tiroiditis autoinmune y simultáneamente con el inicio de la hepatitis un síndrome nefrótico

con anticuerpos antimembrana basal glomerular posteriormente desarrolló neutropenia autoinmune.

La forma de comienzo fue aguda tipo hepatitis icterica en 4 de ellos, 2 de los cuales cursaron con signos de insuficiencia hepatocelular. Únicamente una niña estaba asintomática. A la exploración presentaban hepatoesplenomegalia 2 niños, con cirrosis comprobada posteriormente.

Las características bioquímicas e histológicas de este grupo quedan reflejadas en la tabla 1.

El estudio virológico demostró en una niña (paciente n.º 5) infección reciente por VHA, al inicio del cuadro. En los restantes no se encontraron datos de infección por virus hepatotropos. Dos pacientes de este grupo presentaron anticuerpos antinucleares.

La biopsia hepática demostró cirrosis activa en dos; transformación gigantomocelular en dos (pacientes n.º 4 y 5), en ambos el estudio por microscopia electrónica no reveló partículas virales tipo paramixovirus. Solamente una niña (n.º 3) tenía lesiones leves de hepatitis lobulillar.

Evolución postratamiento

Normalizaron las aminotransferasas en 4 casos en un tiempo medio de 8 meses (1 mes-14 meses) descendieron, sin llegar a normalizarse en el paciente 5, que presentaba cirrosis. Los anticuerpos antimúsculo liso se han negativizado en 3 casos en un tiempo medio de 19 meses (3 me-

ses-3 años), y han disminuido significativamente en todos (tabla 2). La paciente n.º 3, con lesiones leves en la biopsia hepática fue clasificada como probable HAI, según el Grupo de Trabajo de HAI⁸. Tratada inicialmente con corticoides durante un año, normalizó las transaminasas y desaparecieron los anticuerpos, reapareciendo a los 8 meses de retirada del tratamiento.

Se ha realizado biopsia de control en 4 casos, (uno por necropsia), en todos había desaparecido la inflamación persistiendo dos con cirrosis inactiva, en el caso n.º 5 persistía la transformación gigantomocelular a los 2 años.

De este grupo han fallecido 2 niños: casos n.º 1 y 4, ambos con patología autoinmune compleja, por causas no relacionadas con el hígado. La causa de muerte fue en la niña con enteropatía autoinmune por una encefalitis subaguda postsarampionosa y el varón con DMID, gastritis, tiroiditis y neutropenia por una neumonía intersticial a citomegalovirus.

Hepatitis autoinmune tipo II (tabla 3)

La edad media de inicio fue de 6,4 años (0,5-12 años). Una niña presentaba antecedentes de madre (con tiroiditis autoinmune) y dos niñas presentaban asociadas otras enfermedades autoinmunes (casos n.º 8 y 11).

La forma de inicio fue aguda tipo hepatitis en 3 casos, el paciente n.º 11, presentó al inicio anemia hemolítica con

TABLA 1. Características clínicas, bioquímicas e histológicas de la HAI tipo 1

Paciente n.º	Sexo	Edad (años)	Bilirrubina total (mg/dl)	ALAT	γGT	Activación protrombina (%)	Albumina (g/dl)	Ig totales (mg/dl)	ASMA	Biopsia hepática	Enfermedad autoinmune asociada
				x valores normales	x valores normales						
1	Mujer	2,7	3,7	x 64	x 28	80%	2,8	1.581	1/320	Hepatitis periportal, puentes p.p. p.c.	Sí
2	Mujer	9	4,8	x 22	N	46%	3,2	5.294	1/640	Cirrosis activa	No
3	Mujer	9	0,8	x 4	N	95%	3,5	1.960	1/80	Hepatitis lobulillar, fibrosis leve	No
4	Varón	10	2,7	x 35	x 4	60%	1,6 (con síndrome nefrótico)	1.138	1/160	Hepatitis periportal. Células gigantes. Puentes p.p.	Sí
5	Mujer	14	4,5	x 108	x 1,5	25%	2,8	2.632	1/160	Cirrosis activa. Hepatitis de células gigantes	No

p-p, portoportales; p-c, portocentrales.

TABLA 2. Evolución postratamiento de las HAI tipo 1

Paciente n.º	ALAT normal	Ac negativos	Recaídas	Biopsia (control)	Tiempo seguimiento	Fallecimiento
1	Sí (13 meses)	No (1/40)	Sí	Necropsia: inflamación leve fibrosis	2 años	Sí
2	Sí (14 m)	Sí (3 a)	Sí	Cirrosis inactiva	9 años	No
3	Sí (1 m)	Sí (3 m)	Sí	No	2 años	No
4	Sí (5 m)	No (1/40)	Sí	Mínimos cambios	4,5 años	Sí
5	No	No (1/80)	Sí	Cirrosis inactiva	7 años	No

*Cumple mal el tratamiento.

TABLA 3. Características clínicas, bioquímicas e histológicas de la HAI tipo 2

Paciente n.º	Sexo	Edad (años)	Bilirrubina total (mg/dl)	ALAT γ GT		Activación protrombina (%)	Albumina (g/dl)	Ig totales (mg/dl)	LKM	ASMA	Biopsia hepática	Enfermedad autoinmune asociada
				x valores normales	x valores normales							
6	Mujer	4	4,2	x 18	x 1,3	60%	3,1	2,465 déficit IgA	1/320	1/320	Hepatitis periportal p.p.	No
7	Mujer	8	0,9	x 6	N	100%	4,6	1.800	1/640	–	Hepatitis periportal necrosis en puentes	No
8	Mujer	12	0,8	x 18	x 1,5	85%	3,9	3.277	1/10.240	–	Hepatitis periportal. Puentes fibrosis p.p.	Diabetes mellitus. Tiroiditis
9	Mujer	10	17,5	x 36	x 3,8	69%	4,3	1.427 déficit IgA	1/1.280	–	Cirrosis activa	No
10	Mujer	4	0,8	x 2,8	N	100%	4,2	1.112	1/640	–	Hepatitis portal	No
11	Mujer	0,5	17,5	x 24	x 4	40%	1,9	3.770	1/80	–	Hepatitis células gigantes necrosis y fibrosis extensa	A. hemolítica con Ac panaglutinina, clase IgG

N, valores normales; p.p., portoportales; p.c., portocentrales.

TABLA 4. Evolución postratamiento de las HAI tipo 2

Paciente n.º	ALAT normal	Ac negativos	Recaídas	Biopsia (control)	Tiempo seguimiento	Fallecimiento
1	Sí (13 meses)	No (1/40)	Sí	Necropsia: inflamación leve fibrosis	2 años	Sí
6	Sí (10 meses)	Sí (1 año)	Sí	Hepatitis portal, fibrosis leve	10 años	No
7	No	No	No	No	2 años	No
8	Sí (1 año)	Sí (1,5 años)	No	Septos fibrosos, nódulos	7 años	No
9	Sí (5 meses)	No (1/80)	No	No	1 año	No
10	Sí (3 meses)	No (1/80)	Sí	No	3 años	No
11	No	Sí	Fallo hepático subagudo	No*	1 mes	No

*En lista de espera de trasplante.

prueba de Coombs positiva; los otros casos corresponden a la paciente n.º 5 que presentaba desde 14 meses antes ictericia y transaminasas elevadas y el caso n.º 9 que en tan sólo un mes de evolución presentó cirrosis activa en la biopsia. Fue asintomática en el resto; uno de ellos corresponde a la paciente con diabetes y tiroiditis, en la que se descubrieron la hipergammaglobulinemia y las transaminasas elevadas en un control rutinario por su patología de base.

Existía aumento de gammaglobulinas séricas en todos los casos, excepto la paciente la paciente n.º 9. Esta niña presentaba desde hacía un año elevación de las aminotransferasas con anti-LKM a título elevado, es la única de este grupo con lesiones más leves en la biopsia, tratada con corticoides normalizó las transaminasas, presentando un brote al suspenderlo. Dos niñas de este grupo tienen deficiencia de IgA sérica La paciente n.º 6 presentaba además anticuerpos antimitocondriales sin demostrarse en las biopsias hepáticas posteriores lesiones en los canalículos biliares.

El estudio virológico fue negativo en todos, excepto la niña n.º 11 que presentó al inicio del cuadro IgM VCA, frente a virus de Epstein-Barr, confirmándose mediante técnicas de amplificación el DNA viral, posteriormente en la biopsia hepática no se han detectado antígenos virales, por inmunohistoquímica.

La evolución de los anticuerpos y la biopsia de control quedan reflejadas en la tabla 4. En este grupo no ha fallecido ningún paciente, aunque una niña se encuentra en lista de espera de trasplante hepático por fracaso hepático subagudo (paciente n.º 11).

COMENTARIOS

La hepatitis autoinmune en niños tiene un amplio espectro clínico en el que los síntomas iniciales varían de una forma grave de enfermedad progresiva hepática a elevación asintomática de las transaminasas, lo cual ha ocurrido en ambos grupos de nuestra serie.

La predominancia del sexo femenino, ampliamente documentada en las series de adultos y en las más escasa in-

fantiles se ha observado también en la nuestra. La existencia de enfermedades autoinmunes es un hecho frecuente en esta patología⁹, una tercera parte de los niños lo presentaban, existiendo por igual en ambos grupos. Hemos observado una tendencia a menor edad de presentación en el grupo de hepatitis tipo 2 sin significación estadística, por el bajo número de pacientes. En el grupo de HAI tipo 2, dos niñas tenían déficit de IgA sérica, lo que está descrito en otras series^{9,10}.

Se ha descrito que infecciones virales por virus hepatotropos (VHA, Epstein-Barr) pueden actuar como disparador del proceso autoinmune^{11,12}. Una paciente del grupo 1 (caso n.º 6) presentó hepatitis por VHA, al inicio del cuadro, el cual cursó con gran afectación del estado general, encefalopatía grado 2 y sangrado por mucosas secundaria a alteración de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. La persistencia de la ictericia, elevación de las transaminasas y el aumento de las inmunoglobulinas séricas orientaron al diagnóstico de HAI. En la biopsia hepática realizada a los 7 meses existía cirrosis activa con hepatitis a células gigantes. En el grupo de HAI de tipo 2, el caso n.º 11 presentó al comienzo infección por virus Epstein-Barr. Esta niña presentó inicialmente, a los 5 meses, anemia hemolítica, con anticuerpos panaglutinina de clase IgG, asociado a elevación de aminotransferasas y aumento de las inmunoglobulinas séricas. Tratada inicialmente con dosis muy altas de corticoides, para control de la hemólisis, fue al pasar a dosis de 1 mg/kg, cuando se detectaron anticuerpos LKM. La retirada de corticoides originó aumento de la bilirrubina, de las transaminasas y descenso de los factores de coagulación, desarrollando encefalopatía grado 1. La biopsia realizada a los 2 meses demostró hepatitis a células gigantes asociada a necrosis y fibrosis extensa.

La anemia hemolítica asociada a hepatitis a células gigantes constituye una patología extraordinariamente infrecuente. Los escasos casos clínicos publicados son muy similares en los hallazgos clínicos, histológicos y su mala evolución, con muerte por fracaso hepático, en la mayoría de los pacientes, aunque en algunos casos el tratamiento inmunosupresor ha logrado controlar el cuadro¹³⁻¹⁵. A pesar de existir datos de autoinmunidad, esta entidad se considera distinta de la HAI, al no haberse encontrado asociados autoanticuerpos órgano o no órgano específicos hepáticos. Esta paciente ha sido incluida, por la existencia de anticuerpos LKM.

La transformación gigantocelular de los hepatocitos es un hallazgo frecuente en las biopsias hepáticas en el período neonatal, su presencia es constante en las hepatitis neonatales idiopáticas y pueden observarse en las hepatitis virales neonatales, en las colestasis intrahepáticas y extrahepáticas y enfermedades metabólicas. Fuera de este período es infrecuente. Se ha descrito asociado a paramixovirus¹⁶ y también a hepatitis por virus A y B, y Epstein-Barr, hepatitis autoinmune y drogas¹⁷. La frecuencia de

este hallazgo asociado a hepatitis autoinmune ha sido descrito por Maggiore et al en 3 pacientes de una serie de 31 con HAI tipo 1¹⁸ y Gregorio et al en 6 de 21 pacientes ASMA positivos y 5 de 27 anti-LKM¹⁹. Se ha descrito que independientemente de la etiología el curso clínico de estos casos es más grave, con frecuente evolución a cirrosis²⁰. No hemos detectado infección por paramixovirus en los 3 pacientes que presentaban transformación sincitial de los hepatocitos. La evolución de nuestros enfermos ha sido la siguiente: la paciente con anemia hemolítica (n.º 11) se encuentra en lista de espera de trasplante hepático; la niña con HAI tipo 1 y HVA con cirrosis activa (n.º 5), ha llegado a la edad adulta y hace vida normal, aunque precisa tratamiento inmunosupresor. Otro paciente del grupo 1 (n.º 4) con un síndrome autoinmune complejo, con el tratamiento desapareció la actividad inflamatoria hepática. Este paciente ha fallecido por causa no relacionada con el hígado.

Para el diagnóstico de HAI se exige descartar infección crónica por VHB y VHC, enfermedades metabólicas (Wilson) o genéticas (deficiencia de α_1 -AT); sin embargo, la HAI puede coexistir con otras enfermedades hepáticas, como se demostró en la paciente n.º 6 que fue diagnosticada a los 4 años de edad de HAI tipo 2 con buena respuesta al tratamiento inmunosupresor. A partir de los 9 años, en los controles rutinarios, se detectaron valores muy aumentados de hierro sérico y de la capacidad de saturación de la transferrina. Una nueva biopsia realizada a los 10 años de edad demostró ausencia de actividad inflamatoria y siderosis hepática en grado II en hepatocitos periportales. El contenido en hierro del tejido hepático fue muy alto (8.860 $\mu\text{g/g}$ de tejido seco). El estudio genético demostró que la paciente era portadora de la mutación C282Y del gen de la hemocromatosis hereditaria.

Las HAI pueden evolucionar en brotes y los enfermos en esa fase pueden estar asintomáticos, detectándose solamente las alteraciones bioquímicas. Esta situación ocurrió en 3 pacientes. Aunque no existe un hallazgo patognomónico, en la biopsia hepática de HAI, la presencia de infiltrado inflamatorio portal o periportal, sobre todo si existen necrosis en puentes, unido a los hallazgos de anticuerpos y el aumento de las gammaglobulinas pueden orientar al diagnóstico, si bien esto último puede no observarse (lo cual sucedió en dos pacientes de la serie). En estos casos es especialmente útil aplicar el sistema de puntuación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune. Si la puntuación alcanza el diagnóstico de "probable hepatitis autoinmune", se debe iniciar el tratamiento con corticoides, valorando la respuesta al mismo. La recaída al suspenderlo permite confirmar la HAI⁸.

Con el tratamiento entraron en remisión todos los pacientes del grupo 1, y en 5 del grupo 2, definida según criterios del Grupo Internacional de HAI⁸. Los que no normalizaron las transaminasas, las presentan en menos de dos veces el rango de normalidad. Las biopsias de control han demostrado ausencia de inflamación. Hemos obser-

vado un alto índice de recaída: en 2 pacientes al suspender la prednisona y en los restantes, en la fase de días alternos, cuando se encontraban con dosis muy bajas (entre 0,3-0,2 mg/kg) por mal cumplimiento de la pauta, por los que quizá en adolescentes sea preferible la pauta continua a la menor dosis posible.

La duración óptima del tratamiento no está definida. Se ha descrito que en una cuarta parte de los pacientes pediátricos con HAI tipo 1 se pudo retirar la medicación después de un año de función hepática normal, previa biopsia hepática, no ocurriendo lo mismo en las del grupo 2¹⁹. En adultos han demostrado, mediante estudio controlado, remisión a largo plazo aumentando la dosis de azatioprina al retirar los corticoides^{22,23}; por desgracia, no existen estudios controlados en niños, por lo que la decisión de retirada del tratamiento debe ser valorada cuidadosamente en cada caso, con monitorización de la función hepática, por largos períodos de tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Eng J Med* 1996; 334: 857-903.
2. Pando M, Larriba J, Fernández GC et al. Pediatric and adult forms of type 1 autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology* 1999; 30: 1374-1380.
3. Donaldson PT, Doherty DG, Hayler KM et al. Susceptibility in autoimmune chronic active hepatitis human leucocyte antigens DR 4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology* 1991; 13: 701-706.
4. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O et al. Chronic active hepatitis associated with anti liver-kidney microsome antibody type: A second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1333-1339.
5. Manns M, Gerken G, Kyolatsoulis A et al. Heterogeneity of autoimmune type chronic active hepatitis. Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987; 1: 292-294.
6. Treicher V, Poralla T, Hess et al. Autoantibodies to human asialoglycoprotein receptor (ASGPR) in autoimmune type chronic hepatitis. *Hepatology* 1990; 11: 606-612.
7. Mieli-Vergani G, Vergani D. Progress in pediatric autoimmune hepatitis. *Sem Liv Dis* 1994; 14: 282-288.
8. International Autoimmune Hepatitis Group Report. Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.
9. 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.
10. Maggiore G, Veber F, Bernard O et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 376-381.
11. Vento S, Guelle L, Mirándola F et al. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet* 1995; 346: 608-609.
12. Vento S, Garofano T, Di Perri G et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991; 331: 1183-1187.
13. Bernard O, Hadchouel M, Scotto J et al. Severe giant cell hepatitis with autoimmune haemolytic anemia in early childhood. *J Pediatr* 1981; 99: 704-711.
14. Camarero Salces C, Vasconez Muñoz F, San Jose Hernando D et al. Anemia hemolítica autoinmune y hepatitis severa con transformación gigante celular. *An Esp Pediatr* 1991; 34: 149-151.
15. Weistein T, Valderrama E, Patte I et al. Early steroid therapy for the treatment of giant cell with auto-immune haemolytic anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 313-316.
16. Phillips MJ, Blendis LM, Poucell S et al. Syncytial giant-cell hepatitis. sporadic hepatitis with distinctive pathological features, a severe clinical course and paramyxoviral features. *N Eng J Med* 1991; 324: 455-460.
17. Johnson Yn, Koukoulis G, Mieli-vergano G et al. Syncytial giant-cell hepatitis a specific disease entity? *J Hepatol* 1992; 15: 216-219.
18. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M et al. Treatment of autoimmune chronic active hepatitis in childhood. *J Pediatr* 1984; 104: 835-844.
19. Gregorio G, Portmann B, Reid F et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997; 25: 541-547.
20. Devaney K, Zachary D, Goodman K, Ishak G. Postinfantile giant-cell transformation in hepatitis. *Hepatology* 1992; 16: 327-333.
21. Johnson PJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Gut* 1997; 91: 3-4.
22. Johnson P, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Eng J Med* 1995; 333: 958-963.