

Hepatitis autoinmune seronegativa, descripción de 2 casos en edad pediátrica



Seronegative autoimmune hepatitis: Description of two paediatric cases

Sr. Editor:

La hepatitis autoinmune (HAI) clásica es una hepatitis crónica progresiva, de causa desconocida, ocasionada por la acción del sistema inmunitario sobre el hepatocito. Su diagnóstico se basa en hallazgos analíticos (hipertransaminasemia, hipergammaglobulinemia y presencia de autoanticuerpos) y en una biopsia hepática compatible: hepatitis de interfase, infiltración de células plasmáticas, formación de rosetas (transformación microacinar de los hepatocitos) y/o fibrosis, necrosis y cirrosis.

En los últimos años se ha descrito una nueva entidad, la HAI seronegativa, de la que existen pocas publicaciones en pediatría^{1,2}. Se trata de una entidad similar a la HAI clásica, pero con la ausencia de autoanticuerpos y que puede aparecer asociada a otras enfermedades autoinmunes^{2,3}. Cursa con signos clínicos y bioquímicos de hepatitis crónica, sin datos de otras posibles etiologías (infecciosa, metabólica, tóxicos, etc.). En los hallazgos analíticos se suele encontrar hipertransaminasemia y autoanticuerpos negativos, y

en un 25% de los casos puede no aparecer hipergammaglobulinemia. La biopsia hepática debe ser compatible con HAI y estos pacientes presentan una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor, al igual que en la HAI clásica^{4,5}.

A propósito de esta nueva entidad descrita revisamos 2 casos de hepatitis crónica de causa desconocida con presencia de fibrosis en la biopsia hepática controlados en nuestra consulta de gastroenterología pediátrica, con el fin de establecer si podían ser compatibles con una HAI seronegativa.

Se trataba de un paciente varón de 12 años derivado a nuestra consulta por presentar hipertransaminasemia persistente de 2 años de evolución (GOT 62-325 U/l, GPT 100-430 U/l), detectada de manera casual en una analítica de rutina, y de una paciente mujer de 6 años diagnosticada de enfermedad celiaca 3 años antes, que presentaba hipertransaminasemia previa al diagnóstico, y la cual persistía posteriormente en las analíticas sanguíneas realizadas de control (GOT 80-630 U/l, GPT 90-820), a pesar de la normalización de los marcadores de enfermedad celiaca.

En ambos casos se había realizado el estudio de hipertransaminasemia persistente sin poder establecer una etiología: bioquímica general con metabolismo del hierro normal, marcadores de enfermedad celiaca negativos (en el segundo caso normalizados desde el inicio de la dieta sin gluten). Coagulación sin alteraciones, función tiroidea normal, inmunoglobulinas normales. No existía ingesta de fármacos

Tabla 1 Características clínicas y hallazgos anatomopatológicos de nuestros 2 pacientes

	Caso 1	Caso 2
<i>Edad</i>	12 años	6 años
<i>Sexo</i>	Varón	Mujer
<i>Antecedentes personales</i>	-	Enfermedad celiaca
<i>Clínica</i>	Asintomático	Asintomática
<i>Autoanticuerpos</i>	Negativos	Negativos
Ac. antinucleares		
Ac. antimitocondriales		
Ac. anti músculo liso		
Ac. anti células parietales		
Ac. anti-DNA		
Ac. anti LKM 1 (microsomas hígado/riñón)		
Ac. anti LC1 (citosol hepático)		
Ac. anti AMA-M2		
Ac. anti F-actina		
Ac. SLA (antígeno soluble hepático)/LP		
Ac. anti gp210		
Ac. anti sp100		
<i>IgG</i>	En rango de normalidad	En rango de normalidad
<i>Anatomía patológica</i>		
Hepatitis de interfase	Sí	No
Infiltrado células plasmáticas	Sí	Sí
Formación de rosetas	No	No
Fibrosis, cirrosis	Sí	Sí
Necrosis	No	Sí

Tabla 2 Evolución de las transaminasas en nuestros 2 pacientes

		Previa realización de la biopsia hepática	Inicio del tratamiento	A los 3 meses de inicio del tratamiento	A los 6 meses de inicio del tratamiento
Caso 1	GOT (U/l)	62-325	89	31	40
	GPT (U/l)	100-430	163	58	35
Caso 2	GOT (U/l)	80-630	82	26	33
	GPT (U/l)	90-820	93	22	18

hepatotóxicos previa y se descartó etiología infecciosa, HAI clásica (autoanticuerpos negativos), déficit de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Wilson, deficiencia de lipasa ácida lisosomal, enfermedad muscular y metabólica. Se realizaron ecografías abdominales seriadas y una colangiografía RMN en las que no se objetivaron hallazgos patológicos. En ambos casos tras la negatividad de todos estos estudios, y ante la persistencia de la hipertransaminasemia, se realizó biopsia hepática describiéndose como fibrosis hepática idiopática.

Tras contactar con el servicio de anatomía patológica se planteó la posibilidad de HAI seronegativa y se procedió a la realización de una revisión enfocada de la histología de ambos casos. Esta mostró cirrosis e infiltración de células plasmáticas, hepatitis de interfase en el primer caso y necrosis en el segundo caso. No se observó formación de rosetas. En función de estos hallazgos descritos se comunica como compatible con HAI seronegativa. En la [tabla 1](#) se detallan los hallazgos anatomopatológicos y las características clínicas de estos 2 pacientes.

Dados estos hallazgos en la revisión anatomopatológica, y habiéndose descartado previamente otras etiologías, se plantea la posibilidad de HAI seronegativa, por lo que, de acuerdo con la familia, se decide iniciar en ambos casos tratamiento corticoideo a 2 mg/kg/día con pauta descendente hasta 2,5 mg a días alternos, y se añade azatioprina a los 15 días a 0,5 mg/kg/día con pauta ascendente hasta alcanzar los 2 mg/kg/día.

A los 3 meses del inicio del tratamiento se observó normalización de las transaminasas (GOT y GPT), que se mantiene a los 6 meses, con dosis mínimas de tratamiento corticoideo. En la [tabla 2](#) se detalla la evolución de las transaminasas en ambos casos.

Conclusiones

En nuestra experiencia la revisión histológica con el patólogo dirigida a la HAI seronegativa en casos de fibrosis no filiadas condujo a un nuevo diagnóstico y permitió un tratamiento eficaz para estos pacientes.

La HAI seronegativa es una entidad nueva poco descrita en edad pediátrica. Actualmente, ante una hepatitis crónica de causa inexplicable, se debe plantear una posible etiología autoinmune, sobre todo si existen antecedentes

de otra enfermedad autoinmune como la enfermedad celíaca^{2,3}, a pesar de encontrar los autoanticuerpos negativos. En estos casos se recomienda realización de biopsia hepática, y si esta es compatible con enfermedad autoinmune, inicio de tratamiento inmunosupresor de manera precoz, para evitar la progresión de la enfermedad hepática.

Bibliografía

1. Maggiore G, Socie G, Sciveres M, Roque-Afonso AM, Nastasio S, Johanet C, et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children: Spectrum of disorders. *Dig Liver Dis.* 2016;48:785–91.
2. Quail MA, Russell RK, Bellamy C, Mieli-Vergani G, Gillett PM. Seronegative autoimmune hepatitis presenting after diagnosis of coeliac disease: A case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21:576–9.
3. Caprai S, Vajro P, Ventura A, Sciveres M, Maggiore G, and the SIGENP Study Group for Autoimmune Liver Disorders in Celiac Disease. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: A multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:803–6.
4. Czaja A. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57:610–24.
5. Maggiore G, Nastasio S, Sciveres M. Juvenile autoimmune hepatitis: Spectrum of the disease. *World J Hepatol.* 2014;6:464–76.

Lorena Lahilla Cuello^{a,*}, Ignacio Ros Arnal^b, Ruth García Romero^b y Carlos Hörndler Argarate^c

^a Servicio de Pediatría, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Pediatría, Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lorenalahilla@hotmail.com (L. Lahilla Cuello).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.09.004>
1695-4033/

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.