

Hepatitis autoinmune en pediatría

María Cristina Galoppo, MD*

Resumen

La hepatitis autoinmune es una enfermedad de etiología desconocida que implica un proceso inflamatorio severo del hígado con progresión a la cirrosis e insuficiencia hepática. El presente artículo presenta los aspectos relevantes de la enfermedad, así como la experiencia de la autora en el Hospital de Niños "R.Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina.

[Galoppo MC. Hepatitis autoinmune en pediatría. MedUNAB 2005; 8 (1 Supl 1):S43-44]

Palabras clave: Hepatitis, hepatitis autoinmune.

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad de etiología desconocida que implica un proceso inflamatorio severo del hígado con progresión a la cirrosis e insuficiencia hepática. Se caracteriza por la presencia de hipergamaglobulinemia policlonal marcada, altos títulos séricos de autoanticuerpos no órgano específicos y específicos del hígado, en ausencia de otra causa de enfermedad hepática conocida y, respuesta al tratamiento inmunosupresor.¹⁻³ Se desconoce la acción que desempeñan estos autoanticuerpos en la patogenia de la enfermedad, pero su presencia en suero es de gran valor para el diagnóstico.

El tipo de autoanticuerpos no órgano específico define dos diferentes subgrupos de la enfermedad: tipo 1, con la presencia de anticuerpo anti músculo liso (SMA) y/o anticuerpo antinúcleo (ANA) y tipo 2 caracterizado por la presencia de anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón (LKM1).^{1, 2} Hay un grupo de pacientes que presenta todas las características clínicas, bioquímicas e histológicas indistinguibles de la HAI, excepto por la ausencia de autoanticuerpos en suero. Estos pacientes además responden bien al tratamiento con corticoides. Este grupo de pacientes se los clasifica por ahora como HAI autoanticuerpos negativos o HAI inclasificables, es probable que en un futuro puedan conformar un grupo más definido.⁴

Histológicamente se caracteriza por lesiones morfológicas de hepatitis crónica: hepatitis de interfase, con o sin necrosis en puente y/o necrosis multilobulillar.⁵⁻⁷

Clínicamente, la HAI en niños y adolescentes se presenta con un cuadro "símil hepatitis aguda" con ictericia prolongada, algunas veces con una presentación fulminante, aunque en otros casos puede tener un comienzo inespecífico.^{2, 8-10}

* Jefa, Unidad 4 – Hepatología; Jefa, Departamento de Docencia e Investigación Hospital de Niños "R.Gutiérrez"; Directora Asociada, Carrera de Médico Especialista en Hepatología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

La HAI está asociada con los haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) A1, B8, DR3, haplotipo característicamente asociado con otras condiciones autoinmunes tales como tirititis autoinmune, LES, diabetes insulino dependiente y otras en las cuales hay una excesiva producción de anticuerpos a antígenos extrínsecos y a autoantígenos; más recientemente con el HLA DR4 en adultos.^{11, 12} Los niños argentinos con HAI tipo 1 presentan una fuerte asociación con el HLA DR6 con el haplotipo DRB1 1301.¹³ Además, la HAI del adulto en Argentina está asociada con el HLA DR3 y DR4 pero no con el HLA DR6, esta diferente asociación en adultos y niños podría sugerir que la HAI en la infancia representa una entidad clínica diferente a la del adulto lo que explicaría la diferencia clínico bioquímica, en la evolución y en la respuesta al tratamiento.

Se considera una entidad heterogénea que se superpone frecuentemente con otras enfermedades autoinmunes que incluyen a la colangitis esclerosante.^{3, 14-17} La fisiopatogenia es similar a otras hepatitis crónicas, la diferencia radica en que la etiología o noxa es desconocida lo que implica que no existen marcadores específicos de diagnóstico.

La HAI es una enfermedad progresiva, más de la mitad de los pacientes no tratados fallecen dentro de los tres a cinco años de evolución desde el diagnóstico. El tratamiento inmunosupresor es altamente efectivo.^{18, 19} La HAI constituye la causa más frecuente de hepatitis crónica en niños, en Argentina. Durante los últimos 24 años, en la Unidad 4- Hepatología del Hospital de Niños "R. Gutiérrez" de Buenos Aires, hemos asistido a 174 niños con HAI; de tipo 1: 147 (84.5%), 18 pacientes tipo 2 (10.3%) y 9 niños (5.2%) auto anticuerpos negativos. Todos cumplieron con los criterios del Grupo Internacional de HAI (Brighton, 1992-1999) para efectuar el diagnóstico.^{1, 2} El tiempo de seguimiento fue de 6 meses a 18 años 10 meses (X: 5 años), 142 fueron niñas (81.6%). La edad mediana al diagnóstico fue de 10 años 5 meses (Rango 16 meses a 17 años 10 meses).

Desde el punto de vista clínico, lo característico es el comienzo aparentemente agudo, con un cuadro "similar hepatitis" y aún en forma fulminante. En los niños, en la mayoría de los casos (73.5% en nuestra experiencia en el tipo 1), la enfermedad comienza con un cuadro que aparenta una hepatitis aguda, que a menudo se prolonga y es motivo de la consulta al especialista. Esta sintomatología expresa en realidad una "poussée" de una enfermedad crónica, que ha pasado inadvertida. Con menos frecuencia, el comienzo puede ser insidioso, con síntomas inespecíficos tales como astenia, anorexia, adinamia, pérdida de peso y febrícula (13.6 % en el tipo 1).

En algunas ocasiones el diagnóstico se realiza por un hallazgo casual de hepatomegalia o hepatoesplenomegalia o elevación de las transaminasas en un examen de control (6.8 %). En estadios avanzados de la enfermedad, cuando el paciente llega a la consulta luego de un largo

período de evolución, sin tratamiento, puede existir compromiso del estado general, ictericia marcada, ascitis, síndrome hemorrágico, signos que ponen de manifiesto el fallo hepatocelular subyacente (6.1%).

En el examen físico, en la primera consulta, habitualmente se observa hepatomegalia y los estigmas de enfermedad hepática crónica (telangiectasias, arañas vasculares, eritema palmar etc.) están presentes en más del 85% de los niños. La ictericia en más del 60% y en nuestro grupo, los tres niños menores de 2 años presentaron colestasis prolongada y severa. La esplenomegalia, está presente en la mitad de los pacientes en la primera consulta.

Las alteraciones bioquímicas características son: aumento de transaminasas con hipergamaglobulinemia policlonal con predominio de IgG y prolongación del tiempo o disminución de la concentración de protrombina.

En nuestros pacientes del tipo 1 el 95.2% tuvo aumento de transaminasas. Lo mismo vemos en los otros dos grupos de tipo 2 y sin clasificar donde no adquiere relevancia por lo escaso de la muestra. La gamaglobulina es mayor de 2 gm/dL en la mayoría de los casos (92.5%), en nuestro grupo la cifra máxima fue de 11.8 gm/dL, con media de 4.3 gm/dL. El tiempo de Quick está prolongado, con una concentración menor a 60% en el 46% de los niños. De los 147 niños con HAI tipo 1, 98 (66.6%) fueron positivos para anticuerpos ASMA y ANA, 44 (30%), positivos sólo para ASMA y sólo 5 niños (3.4%) presentaron anticuerpos antinúcleo como único marcador.

La histología en la primera biopsia hepática demostró la presencia de hepatitis crónica activa severa en el 60% de los casos y moderada en el 30%, lo que sumadas, representa lesión grave en el 90% de los pacientes. El 53.4% de las muestras demostró cirrosis establecida.

El tratamiento inmunosupresor utilizado con mejores resultados hasta hoy es la combinación de corticoides y azatioprina. El objetivo del tratamiento está dirigido a mejorar los síntomas clínicos, normalizar los tests de función hepática y la histología, lo que llevaría a una mayor sobrevida. Todos los pacientes fueron tratados con prednisona a una dosis de ataque de 0.5-1 mg/kg/día (máximo, 40 mg/día) y azatioprina 1mg/kg/día. Se consideró:

- Remisión o respuesta total al tratamiento: desaparición de los síntomas clínicos, normalización de las transaminasas y de la concentración de protrombina con mejoría en la calidad de vida.
- Respuesta parcial: mejoría sin normalización de los parámetros bioquímicos.
- Recaída intratratamiento: aumento de las transaminasas por lo menos 2 veces por encima del valor normal con o sin síntomas clínicos.²⁰

En los pacientes respondedores la prednisona fue gradualmente disminuída hasta llegar a la dosis mínima

para mantener la remisión mientras que la azatioprina no fue modificada. El 81.6% de los pacientes fueron respondedores totales al tratamiento instituido con una dosis media de ataque de prednisona de 0.07 mg/kg/día. En nuestra experiencia, la respuesta al tratamiento no depende de la presencia de cirrosis ni de la gravedad de los síntomas, excepto en estadio terminal.

Es importante destacar que en nuestra serie la respuesta al tratamiento no estuvo en relación estadísticamente significativa con la dosis de ataque de corticoides con lo cual al utilizar dosis más bajas los efectos colaterales disminuyeron francamente. Este aspecto es fundamental en la aceptación y cumplimiento del tratamiento en niños y adolescentes lo que conlleva a obtener mejores resultados.

Bibliografía

1. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18:998-1005.
2. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report : review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-38.
3. Alvarez F. Autoimmune hepatitis. En: Suchy FJ, Sokol R, Balistreri W (ed). *Liver diseases in children*. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001:429-41.
4. Czaja AJ, Bianchi FB, Carpenter HA, et al. Treatment challenges and investigational opportunities in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2005; 41:207-15.
5. De Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, et al. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968; 2:626-8.
6. Bianchi L, de Groote J, Desmet VJ, et al. Acute and chronic hepatitis revisited. *Lancet* 1977; 2: 914-9.
7. Leevy CM, Poper H, Sherlock S. Disease of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and diagnostic methodology. Fogarty International Centre Proceedings N22. Government Printing Office, Washington DC, 1976.
8. 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.
9. Maggiore G, Veber F, Bernard O, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:376-81.
10. Larcher V. Chronic active hepatitis and related disorders. *Clin Gastroenterol* 1986; 15:173-98.
11. Mackay IR. Genetic aspects of immunologically mediated liver disease. *Semin Liver Disease* 1984; 4:13-25.
12. Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, et al. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology* 1991; 13:701-6.
13. Fainboim L, Marcos Y, Pando M, et al. Chronic active autoimmune hepatitis in children. Strong association with a particular HLA-DR6 (DRB1 1301) Haplotype. *Human Immunol* 1994; 41: 146-50.
14. Alvarez F, Schwarz K. Immune disease of the liver and biliary tract. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:539-43.
15. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16 year prospective study. *Hepatology* 2001; 33:544-53.
16. Mieli-Vergani G, Lobo-Yeo A, McFarlane BM, et al. Different immune mechanisms leading to autoimmunity in primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis of childhood. *Hepatology* 1989; 9:198-203.
17. Gohlke F, Lohse AW, Dienes HP, et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996; 24:699-705.
18. Soloway RD, Summerskill WHJ, Baggenstoss AH, et al. Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatment and early prognosis. *Gastroenterology* 1972; 63:820-33.
19. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: A 20-year experience. *Hepatology* 1997; 25:541-7.
20. Badía I, Ferro A, Galoppo C, et al. Autoimmune hepatitis type 1: experience with 107 pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31 (Suppl 2): S203.