



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

## *REVISIÓN DE LA LITERATURA DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS*


TRABAJO DE TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA  
P R E S E N T A :  
DR. MAYRA VANESSA VERDIGUEL OYOLA

TUTOR DE TESIS:  
DR. ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE  
DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS



MÉXICO, D.F.

2007



---

DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

---

DR. JOSE REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANAZA



---

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



---

DR. ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE  
TUTOR



---

DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS  
TUTOR

## ***INDICE***

	Página
1.- INTRODUCCIÓN .....	1
2.- CLASIFICACIÓN .....	3
3.- DIAGNÓSTICO .....	4
4.- CONCLUSIONES .....	15
5.- BIBLIOGRAFÍA .....	17

## **AGRADECIMIENTOS**

A DIOS por permitirme llegar a este punto de mi vida, dándome todas las armas necesarias para cumplir este sueño.

A mi ABUELA que siempre me apoyo teniendo la palabra exacta para enseñarme y guiarme con su ejemplo y ayudarme a ser quien soy.

A mis PADRES, ya que sin ellos no estaría en este punto, por apoyarme, quererme y ser mi motor.

A mis hermanos, KITA y JORGITO, por su apoyo, comprensión y amor.

A PACO, por su amor y por haber llegado en el momento adecuado para emprender una vida juntos,

A toda mi familia, por su cariño y apoyo, por que me entendieron en mis momentos buenos y malos.

A mis amigos por todos los momentos juntos, por las sonrisas y por el cansancio que compartimos, y lo mejor la gran amistad que encontré en ustedes.

A Ericka Montijo porque en ella encontré una amiga, apoyo y complicidad y sin ella no hubiera logrado esto.

Al INP por que me dio la oportunidad de cumplir mi sueño y por haberme dado los elementos necesarios para crecer personal y profesionalmente, encontrando en el conocimientos y personas invaluable e inolvidables (profesores, amigos, enfermeras y NIÑOS).

# REVISIÓN DE LA LITERATURA DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA LA HEPATITIS AUTOINMUNE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

## INTRODUCCIÓN

El término autoinmunidad, hace referencia a aquella condición en la que se producen anticuerpos contra las células del propio organismo.<sup>1</sup>

La Hepatitis Autoinmune (HAI) fue descrita por primera vez por Waldenström en Suecia en 1950 en un grupo de jóvenes con hepatopatía crónica, hipergamaglobulinemia e infiltrado hepático por células plasmáticas. En 1956 Mackay encontró células LE en algunos pacientes, denominándola hepatitis crónica lupoide. Whittingham en 1966 reportó anticuerpos antimúsculo liso (SMA) y designó el término hepatitis crónica activa autoinmune y lo estableció como una enfermedad diferente.<sup>2</sup>

En Inglaterra, en 1992 un grupo de 40 expertos en el tema establecieron los criterios diagnósticos y se denominó finalmente Hepatitis Autoinmune, como se le conoce actualmente.<sup>2</sup>

La HAI se define como la inflamación hepatocelular persistente de causa desconocida que se caracteriza por la presencia de hepatitis interfase e infiltración periportal de células plasmáticas a nivel histológico, con destrucción progresiva del parénquima hepático y por la presencia de anticuerpos séricos e hipergammaglobulinemia.<sup>1,3,4,5,6,7,8</sup>

La incidencia y prevalencia de las distintas formas de enfermedades autoinmunes hepáticas aún queda por definirse a nivel mundial, sin embargo de la información con que se cuenta, se refiere que en el Norte de Europa, tienen una incidencia anual 1.9 por cada 100 000 habitantes<sup>3</sup> y una prevalencia de 16.9 por 100 000 habitantes.<sup>3</sup>

Actualmente en México no contamos con una incidencia y prevalencia definida. Sin embargo en una serie publicada en el INP se reportaron 36 casos en un periodo de 10 años, donde la media de edad fue de 81.08 meses +/- 48.06, siendo el 66% del género femenino.<sup>2</sup>

Afecta a todas las edades y grupos étnicos, con un pico de incidencia en la etapa preadolescente. Entre un 40 a 80% de los casos de HAI son diagnosticados en la edad pediátrica, el sexo femenino es el más frecuentemente afectado en un 70 a 90 %.<sup>5</sup> Se puede presentar en mujeres de más de 65 años aunque su frecuencia es baja y generalmente su pronóstico es bueno con tratamiento inmunosupresor.<sup>9</sup>

La patogénesis de la HAI es multifactorial: predisposición genética, factores virales, auto antígenos y respuesta inmunoreguladora.<sup>8,10.</sup>

Dentro de los factores genéticos se han encontrado que un 20 a 40% de los familiares de primer grado presentan enfermedades autoinmunes, mientras que los mismos pacientes tienen asociadas las mismas hasta en un 40 a 60% de los casos, predominando en ambos casos el sexo femenino.<sup>10</sup>

El tipo 1 de HAI esta asociado con HLA-A1 DR3 y DR4 y en forma mas específica con los códigos DRB1\*0301 ( DR3) y DRB1\*0401 ( DR4), los cuales se encuentran presentes en el 80% de los pacientes con descendencia del norte de Europa y Norteamérica.<sup>10,11,12.</sup>

En el tipo 2 de HAI se asocian los alelos DRB1\*07, HLA-B14, DR3.<sup>10,13.</sup>

Dentro de los factores virales se han implicado los siguientes virus: hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, EBV y sarampión; como causantes de HAI ya que estos pueden romper la tolerancia de los propios antígenos al mimetizarse, modificando proteínas, a través de reacciones cruzadas entre los virus y los propios antígenos; activación de los linfocitos T y de las citocinas.<sup>1,4,6.</sup>

En el Instituto Nacional de Pediatría se reportaron 2 pacientes del género femenino de 5 y 9 años de edad con HAI asociado a parvovirus B19 (anticuerpos IgM para parvovirus B19 positivos) los cuales iniciaron con una hepatitis aguda, cuya evolución clínica y bioquímica fue a la cronicidad, en quienes la biopsia hepática mostró una gran actividad inflamatoria de linfocitos y células plasmáticas, con invasión de la placa limitante, fibrosis en puentes; con una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor.<sup>14</sup>

Ferrerio et al. reportaron que en el 7.9% de los pacientes estudiados, tuvieron anticuerpos IgM para virus de hepatitis A positivos, por lo cual puede ser considerado como un factor desencadenante de HAI.<sup>2</sup>

Respecto a la respuesta inmunoreguladora, existen varias enzimas citosólicas y proteínas de membrana que han sido consideradas como auto antígenos, como lo es el citocromo P450 (que se encuentra involucrado con anticuerpos microsomales hígado/riñón, LKM1); la expresión del CYP2D6, (epítipo del citocromo P450); en la superficie de los hepatocitos jugando un papel importante en la patogenia del daño hepático ocasionado por LKM1. De la misma forma la enzima hepática ciclodeamino-forminotransferasa se ha identificado como el auto antígeno del anticuerpo del citosol del hepatocito (anti-LC1). Mas recientemente se ha encontrado que la proteína kDa es el auto antígeno de los autoanticuerpos contra el autoantígeno soluble hepático/páncreas (anti-SLA/LP).<sup>10,11</sup>

Estos auto antígenos mencionados, al ser expresados en la superficie celular son reconocidos por los CD4 y/o CD8, ocasionando la citotoxicidad al hepatocito.<sup>10</sup>

## CLASIFICACIÓN

La HAI se clasifica según el tipo de auto anticuerpos identificados:

Tipo 1.- Representa el 80% de las HAI, con predominio en mujeres 3:1.5 con respecto a los hombres, con una media a los 10 años.

Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) o anticuerpos anti-músculo liso (SMA), otros anticuerpos asociados son anti-actina.

En un 20% de los pacientes se asocia a otras enfermedades autoinmunes como colitis ulcerativa, colangitis esclerosante, tiroiditis, sinovitis, artritis y vasculitis.

El 40% de los casos tienen una evolución aguda.

Se ha observado IgG elevada en el 97% de estos pacientes.<sup>1,4,7,10,11.</sup>

Tipo 2.-Aproximadamente el 95% de los casos son en el sexo femenino, predominantemente en niños y adultos jóvenes.<sup>7</sup> Se presenta en pacientes con una media de edad de 6.5 años.

Caracterizado por la presencia de anticuerpos microsomales hígado/riñón (Anti-LKM1); otros anticuerpos que se han asociado son anti-citosol (Anti-LC1) y anticuerpos contra el receptor asialoglicoproteína (anti-ASGPR).<sup>10</sup>

Se relaciona en un 20 a 40% con otras enfermedades autoinmunes como vitiligo, poliendocrinopatías, alopecia, DM y tiroiditis.

Su evolución puede ser en algunos casos fulminante y hasta un 45% en forma aguda.

Se ha reportado los niveles de IgA disminuidos en pacientes con este tipo de HAI.<sup>1,4,7.</sup>

Tipo 3.-Se encuentran positivos los auto anticuerpos ANA y SMA; siendo diferente del tipo 1, en que se presenta positivo el auto anticuerpo contra el auto antígeno soluble hepático/páncreas (anti-SLA/LP).

Aún se encuentra en debate ya que clínicamente es similar al tipo 1.<sup>1,4.</sup>

En un estudio realizado por Giorgina y Diego Vergani, en 52 niños estudiados de 1973 a 1993, reportaron que 32 de ellos (61.5%) presentaban ANA/SMA positivos y 20 (38.5%) presentaban LKM1.<sup>15</sup>

En este mismo estudio observaron que los pacientes que presentaban ANA/SMA positivos se relacionaban con otras patologías de origen autoinmune, como enfermedad de Behcet, colitis ulcerativa, diabetes insulínica independiente y urticaria pigmentaria. En los pacientes con LKM1 positivo se encontraron asociados con enfermedades autoinmunes como: tiroiditis, vitiligo, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison.<sup>15</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico, sigue siendo motivo de controversia, ya que a pesar de que se cuenta con criterios, clínicos, bioquímicos e histológicos; aún no son del todo precisos para los pacientes pediátricos.

Clínicamente presentan síntomas inespecíficos, como fatiga, anorexia, náusea y vómito, ictericia intermitente a pesar de que las bilirrubina se encuentra elevada durante toda la enfermedad, se ha reportado que los pacientes pediátricos pueden presentar la enfermedad en forma anictérica.<sup>17</sup> Puede encontrarse hepatomegalia, así como en muy raras ocasiones ascitis, estigmas de patología hepática crónica y en algunos casos sangrado de tubo digestivo secundario a hipertensión portal.<sup>11</sup>

Ferreiro et al. encontraron en el INP que los pacientes pediátricos que estudiaron presentaban ictericia en un 63.8%, coluria 38.8%, acolia 36%, epistaxis 13.8%, equimosis 5.5%, sangrado de tubo digestivo 2.7%, hepatomegalia 16.6%, esplenomegalia 11.1%, telangiectasias 22.2%, red venosa colateral 19.4%, palma hepática 13.8% y ascitis 2.7%.<sup>2</sup> ( Cuadro 1)

En el estudio de Giorgina y Diego Vergani encontraron que el 11.5% de sus pacientes desarrollaron insuficiencia hepática con encefalopatía II-IV, desarrollada un mes después de haber iniciado los síntomas.<sup>15</sup> Se observó en este estudio asociación con exposición previa al virus de Influenza.<sup>15</sup>

Cuadro 1: MANIFESTACIONES CLÍNICAS MAS FRECUENTES <sup>11</sup>

Manifestaciones Clínicas	Pacientes n=36 %
Ictericia	63.8
Coluria	38.8
Acolia	36
Epistaxis	13.8
Equimosis	5.5
Sangrado de tubo digestivo	2.7
Hepatomegalia	16.6
Esplenomegalia	11.1
Telangiectasias	22.2
Red venosa colateral	19.4
Palma hepática	13.8
Ascitis	2.7



Previo a 1992 los criterios diagnósticos para HAI incluían los siguientes tópicos: género, alteraciones bioquímicas; involucrando aminotransferasas, niveles de IG, títulos de anticuerpos, haciendo mención de la diferencia de estos en niños y adultos, 1:20 y 1:80 respectivamente; marcadores virales especificando a cada uno de los virus hepatotrófos: virus de hepatitis A(HAV), virus de hepatitis B(HAB). Considerando otros factores etiológicos como es la historia de consumo de drogas hepatotóxicas e ingesta de alcohol, haciendo diferencia en los gramos de consumo entre hombres y mujeres, (factor que en lo criterios diagnósticos actuales no se toma en cuenta); y factores genéticos.<sup>18</sup>(Cuadro 2)

Es importante mencionar que en dicha clasificación no se utilizan características histológicas. Siendo hasta la reunión realizada en 1992 por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (GIHAI), quienes agregaron a los criterios previamente mencionados, las características histológicas de la biopsia hepática, así como la influencia de los aspectos genéticos referente a la asociación con HLA específicos; además se agregó la relación con otros auto anticuerpos contra distintos antígenos: antígeno soluble del hígado (SLA), lipoproteína específica de la membrana del hígado (LSP), antígeno contra el citosol (LC1), antígeno hígado/páncreas (LP) y contra el receptor hepático específico contra la asialoglicoproteína (ASGP-R); así también tomaron en cuenta la respuesta al tratamiento. Dando un puntaje a cada característica previamente mencionada.<sup>18</sup>(Cuadro 3)

La interpretación del puntaje para realizar el diagnóstico definitivo es de 15 puntos antes del tratamiento y 17 después del mismo; diagnóstico probable cuando se cuenta con 10 a 15 puntos antes del tratamiento y de 12 a 17 puntos después del mismo. Esta escala no presentó cambio al introducir las características mencionadas.<sup>18</sup>

En 1993 Mulder; realizó un estudio retrospectivo con 73 pacientes adultos, donde detectaron en 88% de ellos la relación de la HAI con anticuerpos-anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) determinado por fluorescencia.<sup>19</sup>

En este mismo año, se encontró por Maggiore G. et al., la asociación de anticuerpos SMA con anticuerpos anti-actina en 14 pacientes pediátricos (media de edad 9.8años) con HAI tipo1.<sup>20</sup>

Cuadro 2: SCORE DIAGNÓSTICO PARA HEPATITIS AUTOINMUNE REALIZADO POR GIAHI EN1992<sup>39</sup>

PARÁMETRO	SCORE
<b>GENERO</b>	
Femenino	+2
Masculino	0
<b>BIOQUÍMICA</b>	
Elevación de la relación Fosfatasa alcalina Vs aminotransferasas	
>3	-2
<3	+2
<b>GLOBULINAS O IgG (número de veces por arriba del limite normal)</b>	
>2	+3
1.5-2	+2
1-1.5	+1
<1	0
<b>TITULOS DE ANTICUERPOS</b>	
<b>ADULTOS: ANA, SMA O LMK1</b>	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
<b>NIÑOS: ANA O LKM1</b>	
>1:20	+3
1:10-1:20	+2
<1:10	0
<b>SMA</b>	
>1:20	+3
1:20	+2
>1:20	0
<b>ANCITUERPOS ANTIMITOCONDRIALES: Positivo</b>	-2
Negativo	0
<b>MARCADORES VIRALES</b>	
IgM anti HAV, HbsAg o IgM anti-HBc positivo	-3
Anti-HCv positivo por ELISA y/o RIBA	-2
Test positivo para cualquier otro virus	-3
Serología viral negativa	+3
<b>OTROS FACTORES ETIOLÓGICOS</b>	
Historia de drogas hepatotóxicas: Positivo	-2
Negativo	+1
<b>INGESTA DE ALCOHOL</b>	
<b>MASCULINO</b> <35mg/d <b>Femenino</b> <25gr/d	+2
35-50gr/d                      25-40gr/d	0
50-80gr/d                      40-60gr/d	-2
>80gr/d                          >60gr/d	-1
<b>FACTORES GENÉTICOS</b>	
Otras enfermedades autoinmunes en el paciente o familiares de primer grado	+1

Cuadro 3 :PARÁMETROS ADICIONALES PARA EL SCORE DIAGNOSTICO DE HEPATITIS AUTOINMUNE AGREGADOS EN 1992 POR EL GIHAJ<sup>39</sup>

PARÁMETRO	SCORE
<b>HISTOLOGIA</b>	
Hepatitis crónica activa	
-Con necrosis con afección lobular y bandas de necrosis.	+3
-Sin afección lobular ni bandas de necrosis.	+2
Formación de rosetas	+1
Infiltrado predominantemente por células plasmáticas	+1
Cambios biliares	- 1
Cualquier otro cambio sugestivo de otra etiología (granulomas, depósito de cobre, siderosis)	- 3
<b>AUTOANTICUERPOS RELACIONADOS EN PACIENTES CON ANA, SMA Y LKM1 NEGATIVOS</b>	
Cualquiera que se defina como autoanticuerpo del hígado (SLA,ASGP-R,LSP,LC1, LP,HHPM y sulfatide)	
Positivo	+2
Negativo	0
<b>FACTORES GENETICOS</b>	
HLA B8 O DR4	+1
<b>RESPUESTA AL TRATAMIENTO</b>	
Respuesta completa	+2
Respuesta parcial	0
Falla de tratamiento	0
Sin respuesta	- 2
Respuesta durante y después del tratamiento pero reinicio de actividad.	+3

Hans S. et al. en 1995, realizaron un estudio retrospectivo con 95 pacientes adultos, con hepatopatía crónica, aplicaron el score establecido en 1992 y encontraron 28 pacientes con HAI, de estos 4 con HAI tipo 1 presentaban LC1 positivos y 2 con HAI tipo 2 , concluyendo que los LC1 pueden encontrarse en los dos tipos de HAI y por lo tanto no son útiles para definir el subtipo de HAI.<sup>21</sup>

Otro aspecto importante fue el impacto causado por lo establecido en la reunión de 1992 por el GIHAJ en otros países, en Italia en 1996 Bianchi et al. realizó un estudio para valorar dicho impacto en su población en pacientes con hepatopatías crónicas sin un diagnóstico exacto; estudiaron 110 pacientes en un lapso de 5 años, donde aplicaron lo señalado en el cuadro 2 y 3, obteniendo como resultados que el 50% de estos pacientes cumplían con puntaje para realizar el diagnóstico definitivo de HAJ; 41.8% con ANA/SMA positivos y el resto con LKM1 positivos.<sup>22</sup>

Czaja A. realizó una revisión en 1996 sobre las variantes de HAJ, donde las define como aquellas que no cumplen con todos los criterios requeridos o están asociados a otra patología hepática crónica. Dentro de estas asociaciones se encuentran cirrosis biliar primaria en un 8% (CBP), colangitis autoinmune 10%, Hepatitis C crónica 11%, criptogénica 13% y colangitis esclerosante primaria 6% (CEP).<sup>23</sup> (Figura 1)

En 1997 Gregorio Germana V. et al. reportaron el primer caso de una niña de 12 años con HAJ (por clínica, bioquímica e histología); asociado con anticuerpos antimitocondriales positivos, en donde a nivel histológico contaba con características de infiltrado mononuclear portoseptal que se extendía a la interfase con necrosis periportal; con respuesta favorable tanto clínica como de laboratorio al tratamiento con prednisolona y aziatropina.<sup>24</sup>

Los mismos autores reportaron en un estudio de 56 pacientes pediátricos que el 56% de ellos presentó un cuadro de hepatitis aguda prolongada. En el 69% de los casos que presentaban ANA/SMA positivos desarrollaban cirrosis, comparado con un 38% de los pacientes con LKM1 positivos.

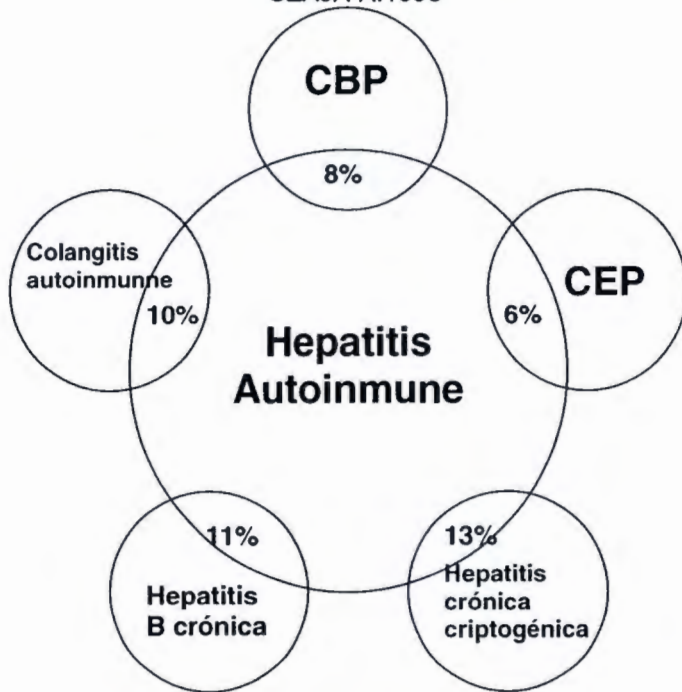
En cuanto a los factores genéticos se encontró una mayor asociación con los haplotipos A1/B8/DR3/DR52a en pacientes con ANA/SMA positivos que en los pacientes con LKM1 positivos, 53% contra un 14% respectivamente. Así también observó que en pacientes con ANA/SMA el nivel de albúmina era menor y por el contrario en pacientes con LKM1 aumentaban más la bilirrubina que en los otros. Por último concluyó que los niveles de bilirrubina y el INR son factores independientes con respecto al mal pronóstico.<sup>25</sup>

Zauli D. et al. en 1997 reportó que en el 65% de los casos de HAJ tipo 1 estuvieron asociados pANCA positivos; mientras que en la HAJ tipo 2 estuvieron ausentes.<sup>26</sup>

En 1998 Czaja A. realizó un estudio con 225 pacientes con hepatopatía crónica, aplicando los criterios diagnósticos de los cuadros 2 y 3, así también como la realización de colangiografía, medición de anticuerpos antimitocondriales y respuesta al tratamiento; diagnosticando a 162 pacientes (72%) con HAJ, 37 (16.4%) con cirrosis biliar primaria y 26 (11.6%) con colangitis esclerosante primaria. Observando respuesta favorable con tratamiento inmunosupresor para HAJ y cirrosis biliar primaria.<sup>13</sup>

Mc Farkebe I.G. en 1998 realizó un reporte sobre la relación de los distintos marcadores autoinmunes y el tipo de HAJ. Reportando que los tres tipos de HAJ se subdividían como se muestra en el Cuadro 4.<sup>27</sup>

Figura 1: VARIANTES DE HEPATITIS AUTOINMUNE REALIZADO POR CZAJA A.1996



Cuadro 4: SUBDIVISIÓN DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE SEGÚN ANTICUERPOS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS<sup>45</sup>

TIPO Y SUBTIPO	CARACTERÍSTICA DEFINITORIA DEL TIPO/SUBTIPO	OTRAS CARACTERÍSTICAS
1		
a	ANA positivo +/- SMA	LKM-1 negativo
b	Anti-actina positivo	ANA y LKM1 negativo
c	No anti-actina/SMA positivo	+/-ANA pero LKM1 negativo
2		
a	LKM1 positivo (títulos altos)	Joven, femenino, enfermedad severa, HCV negativo y LC1 positivo
b	LKM1 positivo (títulos bajos)	Adultos, ambos sexos, enfermedad moderada, HCV positivo, anti-LC1 negativo
3		
a	Anti-SLA positivo	ANA/SMA/LKM1 negativo
b	Anti-LP positivo	+/-ANA/SMA/LKM1
c	Negativo todos los anteriores	Anti-ASGP-R positivo

Czaja A. en 1999, reportó 107 pacientes con HAI tipo 1 evaluados durante 128 meses, donde correlacionaba la presencia de ANA/SMA con los valores de inmunoglobulinas, aminotransferasas y características de las biopsias. Los resultados arrojados en este seguimiento, reportan que el 76% de los pacientes presentaban ambos anticuerpos positivos, estos pacientes contaban con las características de ser adultos mayores, con títulos altos de gammaglobulina y de IgG, en comparación con aquellos que solo tenían uno de los anticuerpos positivos. En cuanto al aspecto histológico no encontró ninguna diferencia entre aquellos que tenían ambos anticuerpos positivos con aquellos que solo tenían uno positivo, los dos grupos presentaban, hepatitis interfase, zonas de necrosis ya sea en bandas o a nivel multilobular. Los anticuerpos disminuyeron en un periodo de 57+/-9 meses al inicio del tratamiento en aquellos con ANA/SMA y en 27+/-5 meses en aquellos con solo uno de los anticuerpos.<sup>28</sup>

Marcelo Pando et al. en Argentina, realizó un estudio, donde su objetivo era comparar el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II susceptible a HAI en niños y adultos en el mismo grupo étnico, encontrando que en lo referente a la población pediátrica se relacionaba el HLA DR13, DR3 y DRB1 en un 68%, 46.1 y 66.4% respectivamente.<sup>29</sup>

En 1999 Kanzler S et al., realizó un estudio donde comparó las características de aquellos pacientes con ANA/SMA positivos contra aquellos que tienen SLA positivos, con el fin de buscar diferencias entre el tipo 1 y 3 de la HAI; reportando que los casos que presentan SLA positivos tenían menor nivel de transaminasas un 25% contra 31%, y menor nivel de bilirrubinas 1.8% contra 3.3%. Así también que el HLA tipo A1 B8 se asociaba más frecuentemente a estos pacientes.<sup>30</sup>

En 1999, en la reunión del GIAHI, se revisaron los criterios diagnósticos, donde utilizaron 600 artículos, basados en 3 grandes estudios, realizados por Czaja, Bianchi y Toda et al.; para valorar la eficacia de los criterios diagnósticos existentes, reportando una sensibilidad de 97 al 100% en adultos; una especificidad, evaluada por 6 estudios de 96 a 100%; aunque tomando en cuenta a aquellos pacientes que se encuentran con diagnóstico probable la especificidad se reduce hasta un 45 a 92%.<sup>31</sup>

En el aspecto clínico y bioquímico no refieren ningún cambio, sino reafirman lo ya establecido.<sup>31</sup>

En cuanto al aspecto histológico lo característico es la presencia de hepatitis interfase (periportal o periseptal) con un infiltrado linfoplasmocitario, con o sin afección lobular y necrosis en bandas a nivel porto-portal o porto-central.<sup>31</sup>

En lo referente a los anticuerpos, confirman que el 70 a 80% de los pacientes cuentan con ANA y/o SMA positivos, 3 a 4% con anti-LKM1 positivos y el 20% restante sin ninguno de los anticuerpos antes mencionado. Así también reportaron que cerca del 90% de los pacientes con HAI cuentan con pANCA positivos.<sup>31</sup>

Mencionan que la utilidad de la subclasificación de la HAI todavía es incierta.

En cuanto a otros aspectos de la etiología se reporta que la presencia de ingesta de alcohol y de drogas hepatotóxicas, no excluyen completamente a la HAI, sobre todo si ya cuenta con un periodo de abstinencia y a pesar de eso continúan con daño hepático progresivo.<sup>31</sup> Así también simplifican el puntaje para la ingesta de alcohol.<sup>31</sup>

Con esta reunión concluyen que los criterios de la revisión de 1992 continúan siendo vigentes para el diagnóstico de HAI.<sup>31</sup> (Cuadro 2)

Gregorio German V. et al. realizaron un estudio prospectivo en el 2001, con 55 niños con enfermedad hepática en donde se hizo el diagnóstico de HAI con los mismos criterios ya comentados en el cuadro 5, encontrándose con HAI a 28 pacientes, de estos 8 con LKM1 + y 20 con ANA/SMA +. Además 27 pacientes con colangitis esclerosante primaria requiriendo la colangiografía para realizar el diagnóstico diferencial. En cuanto al aspecto de la biopsia se encontraron que los 28 pacientes con HAI presentaban hepatitis periportal con infiltración por linfocitos en 65%, biliar 4% y 19% mixta, y el restante 12 % solo con actividad inflamatoria inespecífica.<sup>32</sup>

Otro de los estudios prospectivos en niños fue el realizado por Yacha Surender K. et al. en donde se reportó el diagnóstico a 3.9% (6 de 153) de los pacientes estudiados con hepatopatía crónica, este fue realizado con los mismos criterios establecidos por el grupo internacional tanto en el aspecto serológico, laboratorio e histopatológico, sin ningún cambio en específico, solo señalando que a partir de títulos de anticuerpos 1:40 se consideró positivo. La forma de presentación de la HAI fue como una hepatitis aguda con ictericia prolongada ( de 10 días hasta 4 meses de duración) en 4 de los 6 pacientes con HAI.<sup>33</sup>

Saadah Omar I. et al. realizó un estudio retrospectivo con 30 pacientes pediátricos, encontrando que la forma de presentación clínica en el 86% de los casos fue con hepatomegalia, 66% ictericia y esplenomegalia en un 50%. En cuanto a datos de laboratorio, los niveles de bilirrubina en promedio fue de 55mcmol/L y la media de AST fue de 678IU. Otro dato relevante fue que en el 36% de los pacientes encontraron datos de cirrosis. Con respecto a su estilo de vida el 80% realizaban sus actividades cotidianas sin ser afectadas por la patología.<sup>34</sup>

Gish Robert et al., realizaron un artículo de revisión, sobre hepatitis autoinmune sin embargo en cuanto a los criterios diagnósticos no se reportó ningún tipo de cambio, solo se mencionarán algunos puntos relevantes: los títulos de ANA  $\geq$  1:640 y de SMA 1:80 son muy sugestivos de HAI, las globulinas se presentan con niveles de más de 4.5 a 5g/dl. Hacen hincapié en 5 puntos importantes para el diagnóstico de la HAI: a) Incremento de globulinas  $>$ 5g/dl, b) auto anticuerpos positivos, c) enfermedad multisistémica, d) HLA A1, B8 y/o DR3; y e) respuesta favorable a esteroides. En cuanto al pronóstico refieren que puede progresar a cirrosis, hepatitis fulminante o subfulminante, con una mortalidad a 6 meses del 40%, a 3 años 50% y a 10 años 90% en pacientes sin tratamiento. En aquellos que cuentan con datos de necrosis en la biopsia a los 5 años presentan cirrosis el 82% de los casos.<sup>35</sup>

En el 2002 Baeres M. et al., en un estudio prospectivo realizado en adultos con 200 pacientes sanos y 1026 con hepatopatías, lograron encontrar 419 pacientes con HAI de acuerdo al score establecido en el cuadro 6. Así también confirmó la eficacia de la técnica de inmunoensayo basado en la recombinación de antígeno para la determinación de SLA/LP.<sup>36</sup>

Mieli-Vergani en un artículo de revisión "Autoimmune Hepatitis in Children", utilizó los criterios diagnósticos ya establecidos previamente, cuadro 2. Sin embargo hace una aportación importante donde menciona tres diferentes patrones de presentación de la HAI en niños, este estudio fue realizado en la Universidad de Londres en el Instituto de Hepatología, con 52 pacientes, de 1973 a 1993.<sup>15</sup>

Se encontraron 32 pacientes con ANA y/o SMA y 20 pacientes con LKM1. En este estudio se excluyeron otras patologías hepáticas agregadas.

Predominó el sexo femenino en un 75%, la edad se encontró en un rango de 7.4 a 10.5 años.<sup>15</sup>

Patrón 1: Correspondió al 50% de los pacientes con ANA/SMA y 65% con LKM1, la presentación fue indistinguible de la hepatitis aguda viral, presentando síntomas no específicos como malestar general, náusea, vómito, anorexia y dolor abdominal, seguido de ictericia, coluria y acolia.

En 6 pacientes, incluyendo 5 con LKM1, desarrollaron falla hepática aguda con encefalopatía grado II-IV, presentándose de 2 semanas a 2 meses después del inicio de los síntomas.

El inicio de la enfermedad antes del diagnóstico fue de 10 días a 5 meses con una media de 1.8 meses.<sup>15</sup>

Patrón 2: 38% de los pacientes con ANA/SMA y 25% con LKM1, presentaron un cuadro insidioso caracterizado por fatiga progresiva, ictericia leve, cefalea, anorexia y pérdida de peso, la enfermedad inicio de 6 meses a 2 años antes del diagnóstico, con una media de 9 meses.<sup>15</sup>

Patrón 3: Presentado en 6 niños, 2 con LKM1, sin historia de ictericia, se presentaron con complicaciones de insuficiencia hepática crónica, con hematemesis, varices esofágicas, alteraciones de la coagulación, diarrea crónica, pérdida de peso y vómito.<sup>15</sup>

Uno de los estudios más importantes para nuestra población, es el realizado también en el 2002, en el INP por Ferreiro A. et al., donde se reportó la experiencia de esta institución en 10 años con 36 pacientes con una media de edad de 81.08, utilizando los criterios diagnósticos ya establecidos, arrojando como datos de gran importancia lo referente a lo expresado por los pacientes pediátricos: predominio en el sexo femenino en un 66.6%, tiempo de evolución desde el inicio de los signos y síntomas hasta el diagnóstico de 16 meses. Las manifestaciones clínicas más frecuentes ya mencionadas en el cuadro 1. En el aspecto bioquímico se encontró elevada ALT en el 94.7% de ellos, AST 94.7%, bilirrubina directa 63.8%, tiempo de protrombina prolongado 52.7%, albúmina disminuida 44.4% y GGT elevada 41.6%. En lo referente a anticuerpos el 63.8% se diagnosticó como HAI tipo 1. Dentro de los factores infecciosos virales se encontró que 7.9% de los pacientes presentaron IgM para virus de hepatitis A positivos.<sup>2</sup>

Se encontraron datos de falla hepática en 63% de los casos al momento del diagnóstico<sup>2</sup>

De los aspectos más importantes demostrados son las características histológicas reportándose, actividad necroinflamatoria leve 52.7%, moderada 33.3% y severa 14%. Tipo de infiltrado; linfocitario 44.4%, plasmocitario 11.1%, células gigantes 8.3% y mixto 36.2%. Estado de fibrosis; leve 44.4%, moderado 16.6% y severo 39%.<sup>2</sup>



Dentro de los artículos encontrados el de mayor nivel de evidencia, es la única guía clínica realizada en el 2002 para el diagnóstico y tratamiento de la HAI en adultos, no encontrando ninguna guía para pacientes pediátricos.

Cabe mencionar la relevancia de algunos datos reportados en dicha guía: los aspectos histológicos, siendo característicos la hepatitis interfase y la infiltración de células plasmáticas a nivel portal.<sup>3</sup> Los niveles de aminotransferasas y de gama-globulina no predicen un patrón histológico, ni la presencia o no de cirrosis.<sup>3</sup>

Los criterios diagnósticos establecidos en esta guía fueron los concordados por el panel internacional de expertos, con estos se definió el diagnóstico definitivo y probable de HAI, así también la diferencia con o sin tratamiento previo siendo esto lo mencionado previamente en el cuadro 2.<sup>3</sup>

En cuanto a los pacientes pediátricos, solo hace mención que los títulos de anticuerpos son menores que en los adultos, 1:20 y 1:80 respectivamente, demostrando la intensidad de la respuesta inmune.<sup>3</sup>

Una de las patologías que se refiere que hay que descartar en los niños es la colangitis esclerosante primaria que puede ser clínica y serológicamente similar a la HAI por lo cual deberá realizarse una colangiografía para realizar el diagnóstico diferencial.<sup>3</sup>

Hacen mención que en todos los pacientes con características sugestivas, ya sea clínicas, laboratorio y/o histológicas, deberán determinarse los títulos de anticuerpos(ANA, SMA y LKM-1).<sup>3</sup>

Reporta que los ANA pueden presentarse solo en un 13% y junto con SMA en un 54%, estos son determinados por inmunofluorescencia o por inmunoensayos. Los ANA no son exclusivos de presentarse en la HAI, también pudiéndose encontrar en colangitis esclerosante primaria, hepatitis crónica viral, hepatitis secundaria a drogas y hepatopatía secundaria a ingestión de alcohol.

Los SMA se presentan en un 87% de los pacientes con HAI.

Los ANTI-LKM1 se presentan en ausencia de ANA y SMA, se presentan solo en el 4% de los adultos con HAI.

Así también en esta guía, se hace referencia a otros anticuerpos involucrados en la HAI: Anti-ASGPR pueden coexistir con ANA, SMA y LKM-1, relevante en cuanto a los anti-ASGPR, es que su presencia se relaciona con pobre respuesta al tratamiento inmunosupresor o persistencia de la actividad a pesar del tratamiento.

Los anti-SLA/P, no determinan un subtipo específico de HAI, sin embargo se utiliza para aquellos pacientes con HAI criptogénica y pueden reclasificarse.<sup>3</sup>

Anti-LC1 es frecuente en pacientes con un promedio de 20 años, siendo raro en personas mayores de 40 años. En el 32% de los individuos con Anti-LC1 se asocian con LKM1.<sup>3</sup>

Estos fueron de los datos mas relevantes en esta guía clínica única en adultos.

En el 2004 Vergani et al., realizó un consenso en donde se revisaron las técnicas de laboratorio con la cuales se determinaban los títulos de anticuerpos, concluyendo que para la determinación de ANA y SMA deberá ocuparse la inmunofluorescencia indirecta, para anti-LKM1, anti-LC1 y SLA/LP inmunofluorescencia indirecta, ELISA, inmunoblot e inmunoprecipitación.<sup>5</sup>

Dwain L. Thiele; realizó un artículo de revisión en el 2005, donde refiere los datos generales sobre HAI, y para nuestro interés de métodos diagnósticos continua refiriéndose a los criterios diagnósticos establecidos por el GIHAI y en la guía clínica, mostrados en el cuadro 2.<sup>6</sup>

Hace referencia que con este score puede identificarse hasta el 97% de los casos. Confirma que del 60 al 70% de los pacientes con HAI presenta ANA positivos. Reporta que aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis biliar primaria presentan ANA positivos con títulos altos y el 25% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria presentan ANA positivos en títulos bajos.<sup>6</sup>

En otras patología autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico podría dar un puntaje positivo para diagnóstico definitivo o probable de HAI, excluyendo las características histológicas, ya que pueden presentarse también con hipergamaglobulinemia, ANA positivos y elevación transitoria de transaminasas, dando un falso positivo.

En este artículo mencionan que los pacientes con LKM1 son más jóvenes y con un curso más agresivo.<sup>6</sup>

Actualmente en el 2006, se continua ocupando los mismos criterios establecidos, en la última reunión de 1999 del GIHAI.

Krawitt E. realizó una revisión publicada en enero 2006, donde los puntos nuevos fueron: drogas que ocasionan daño hepático, como es la metildopa, oxifenisato, nitrofurantoína, diclofenaco, interferon, minociclina y atorvastatina, pueden simular una HAI. Así también se reportan que algunas hierbas pueden desencadenar HAI o mimetizarla, tales como *cohosh negro* y *dai-saiko-to*.<sup>7</sup>

En algunos casos que presentan patrón colestásico, con niveles altos de bilirrubina conjugada y fosfatasa alcalina, deberá considerarse obstrucción extrahepática y colestasis por distintas patologías como hepatitis viral, inducida por drogas, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria entre otros.<sup>7</sup>

Fernando Álvarez, en febrero del 2006 publica un artículo de revisión sobre HAI y colangitis esclerosante primaria, sobre la información hasta el momento obtenida, sin embargo en cuanto a los métodos diagnósticos no hay ningún cambio con lo ya establecido. Hacen referencia a la predominancia del sexo femenino en esta patología, 3-4:1 en el tipo 1 y 8 a 9:1 en el tipo 2.<sup>8</sup>

Los niveles de IgG en los pacientes con HAI tipo 1 es en promedio de 30g/dl contra 20g/dl en el tipo 2.<sup>8</sup>

LC1 es frecuentemente asociado con LKM1 en el 40% de los casos y como marcador único de HAI tipo 2 solo en el 10% de los casos.<sup>8</sup>

Así también hacen referencia de los aspectos histológicos característicos, mencionando que del 10 al 40% de los casos las biopsias pueden presentar solo cambios leves o incluso ausentes y no por eso se descartará dicho diagnóstico.<sup>8</sup>

## CONCLUSIONES

1.- En todo paciente con hepatitis fulminante aguda, subaguda y crónica deberá descartarse HAI.

2.- La HAI es una enfermedad hasta la fecha de causa desconocida. Se propone que es una enfermedad multifactorial donde participan: predisposición genética, factores virales, auto antígenos y respuesta inmunoreguladora.

3.- Debe buscarse como etiología en todo paciente con hepatitis aguda o crónica en quienes se descartó la etiología viral, errores innatos del metabolismo o intoxicación.

4.- Debe considerarse el diagnóstico de HAI en pacientes con enfermedades autoinmunes extrahepáticas con hepatitis aguda o crónica.

5.- Se cuenta con los criterios diagnósticos establecidos por el Grupo Internacional de HAI en 1999, que hasta la fecha siguen vigentes.

6.- No se cuenta con criterios diagnósticos específicos para pacientes pediátricos.

7.- Aproximadamente del 40 al 80% de los pacientes con HAI son diagnosticados durante la edad pediátrica.

8.- Cerca del 80% de los pacientes con HAI presentan hipergamaglobulinemia (IgG particularmente), sin embargo los niveles normales de globulinas no excluye el diagnóstico.

9.- La biopsia hepática es sugestiva cuando se encuentra un infiltrado linfoplasmocitario, sin embargo, su ausencia no descarta la etiología autoinmune como se ha demostrado en los distintos estudios.

10.- Se reportó que en los pacientes pediátricos al momento del diagnóstico el 63.8% de ellos ya cuentan con insuficiencia hepática.

11.- La mortalidad es del 40% a los 6 meses, 50% a los 3 años y del 90% a los 10 años, sin tratamiento.

12.- Se reportan cambios cirróticos en el 63 a 80% de los pacientes pediátricos.

13.- Debido a lo referido anteriormente es de gran importancia conocer el comportamiento de la HAI en los pacientes pediátricos para ofrecerles una mejor atención y calidad de vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Victor Idrovo C. Hepatitis Autoinmune. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2000; 15:179-182.
2. Ferreiro., Cervantes R. Hepatitis Autoinmune, experiencia de 10 años en el INP (reporte preliminar). Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 2002; 16:30-36.
3. Czaja A. Freese D. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis Practice guidelines. Hepatology. 2002; 36:479-496.
4. Czaja A. Diagnosis and therapy of autoimmune liver disease. Medical Clinics of North America. 1996; 80:973-994.
5. Vergani D. Alvarez F. et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the international autoimmune hepatitis group. Journal of Hepatology. 2004; 41:677-683.
6. Dwain I. Thiele. Autoimmune hepatitis. Clinics in Liver Disease. 2005; 9:635-646.
7. Krawit Edward I. Autoimmune Hepatitis. The New England Journal of Medicine. 2006; 3:54-66.
8. Alvarez Fernando. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. Clinics in Liver Disease. 2006;10:89-107.
9. Schramm C., Kanzler S., et al. Autoimmune hepatitis in the elderly. The American Journal of Gastroenterology. 2001; 96:1587-1591.
10. Ding-you Li. Kathleen B. Autoimmune Hepatitis. Adolescent Medicine Clinics 2004; 15:131-143.
11. Eve A. Roberts. Autoimmune Hepatitis. Indian Journal of Pediatric. 1995; 62:525-531.
12. Donaldson P. et al. The molecular genetics of autoimmune liver disease. Hepatology. 1994; 20:225-239.
13. Czaja A. J. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. Hepatology. 1998; 28:360-365.
14. Cervantes B., Montijo E., et al. Hepatitis autoinmune asociado a anticuerpos IgM contra parvovirus B19. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 2003; 16:142-146.
15. Mieli-Vergani G. et al. Autoimmune Hepatitis in Children. Clinics in Liver Disease. 2002; 6:623-634.
16. Stefan G. Hübscher. Recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation: diagnostic criteria, risk factors and outcome. Liver Transplantation. 2001; 7:285-291.
17. Mc Farlane I. Autoimmune Hepatitis: diagnostic criteria, subclasificación and clinical features. Clinics in Liver Disease. 2002; 6:605-621.
18. Johnson P.J. et al. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology. 1993; 18: 998-1005.
19. Mulder A. Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver disease. Hepatology. 1993; 17:411-417.
20. Maggiore G. et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1993;17:376-381.

21. Han S. et al. Anti-liver cytosolic antigen type 1 (LC1) antibodies in childhood autoimmune liver disease. *Hepatology*. 1995; 21:58-62.
22. Bianchi F.B. et al. Impact of International Autoimmune Hepatitis Group scoring system in definition of autoimmune hepatitis. *Digestive disease and sciences*. 1996; 41:166-171.
23. Czaja Albert. The various forms of autoimmune hepatitis. *Annals of Internal Medicine*. 1996; 125:588-598.
24. Germana G. Portmann B. et al. A 12-year-old girl with antimitochondria antibody-positive autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1997; 27:751-754.
25. Germana G. Portmann B. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology*. 1997; 25:541-548.
26. Zauli D. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 1997; 25:1105-1107.
27. Mc Farlane I. The relationship between autoimmune markers and different clinical syndromes in autoimmune hepatitis. *Gut*. 1998; 42:599-602.
28. Czaja A. J. Behaviour and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1999; 30:394-401.
29. Pando M. et al. Pediatric and adult forms of type 1 autoimmune hepatitis in argentina:evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology*. 1999; 30 :1374-1380.
30. Kanzler S. et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1999; 31:635-640.
31. Alvarez F., Berg P.A., et al. International Autoimmune Hepatitis Group report. Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1999; 31:929-938.
32. Germana G., Portmann B., et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001; 33: 544-553.
33. Surender K Yachha. Anshu Srivastava.,et al. Autoimmune liver disease in children. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2001; 16:674-677.
34. Saadah O. Smith A. Long-term outcomes of autoimmune hepatitis in children. *Journal of Gastroenterology Hepatology*. 2001; 16: 1297-1302.
35. Gish R. et al. Autoimmune liver disease. *Clinics in Liver Disease*. 2001; 5:485-492.
36. Baeres M. et al. Establishment of standardized SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut*. 2002; 51:259-264.