



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS
DE UNA SERIE DE CASOS PEDIÁTRICOS CON
HEPATITIS AUTOINMUNE**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. GILBERTO HERNANDEZ MARTINEZ.

TUTOR:

DR. RODRIGO VÁZQUEZ FRÍAS.

**Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Hospital Infantil de México “Federico Gómez”**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Febrero 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS
DE UNA SERIE DE CASOS PEDIÁTRICOS CON
HEPATITIS AUTOINMUNE

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. GILBERTOHERNANDEZ MARTINEZ.

TUTORES:

DR. RODRIGO VÁZQUEZ FRÍAS

Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Hospital Infantil de México “Federico Gómez”



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Febrero 2010

I. ÍNDICE GENERAL

1.- Marco Teórico.....	1
1.1 Introducción.....	2
1.2 Marco teórico.....	3
1.3 Etiología.....	2
1.4 Etiopatogenia.....	2
1.4.1 Moléculas HLA clase I y clase II.....	3
1.4.2 Autoantígenos.....	3
1.4.3 Moléculas de adhesión celular.....	4
1.4.4 Citocinas.....	5
1.4.5 Nuevos factores patogénicos.....	5
1.4.6 Bases genéticas de la hepatitis autoinmune	5
1.4.7 Predisposición femenina a la HAI.....	6
1.4.8 Haplotipos de riesgo en la HAI.....	6
1.4.9 Hipótesis del promotor autoinmune.....	6
1.5 Manifestaciones Clínicas.....	7
1.6 Clasificación.....	8
1.7 Histopatología.....	12
1.8 Diagnóstico diferencial.....	13
1.9 Tratamiento.....	13

2. Planteamiento del problema.....	16
3. Justificación.....	16
4. Objetivos.....	16
5. Metodología.....	17
6. Análisis estadístico.....	19
7. Consideraciones éticas.....	19
8. Consideraciones de bioestadística.....	19
9. Resultados.....	20
10. Discusión.....	23
11. Conclusiones.....	26
12. Bibliografía.....	27

1.4.3 Moléculas de adhesión celular 5

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE UNA SERIE DE CASOS PEDIÁTRICOS CON HEPATITIS AUTOINMUNE

1.1 INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una inflamación hepatocelular que se presenta cuando el sistema inmunológico actúa frente a los hepatocitos y se caracteriza por hallazgos histológicos (Hepatitis de interfase con afección periportal, infiltración de células plasmáticas y necrosis), bioquímicos (incremento de aminotransferasas e hipergammaglobulinemia) y autoinmune (presencia de autoanticuerpos).^{1, 2, 3, 7,9, 13,15, 33}

Se clasifica de acuerdo a su perfil serológico en tipo 1 con positividad para anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (AML) o ambos y tipo 2, con positividad para anticuerpos antimicrosoma de hígado-riñón (LKM -1).^{1, 4, 5,20, 33}

El tipo 1 es más frecuente en mujeres jóvenes en la tercera y cuarta década de la vida. La tipo 2 es más frecuente en la edad pediátrica y suele tener peor pronóstico por evolucionar de forma más rápida a cirrosis.^{1, 2, 5,33}

1.2 MARCO TEÓRICO

Epidemiología

La incidencia anual en Europa es de 1,9/100.000 habitantes y su prevalencia de 16,9/100.000 Habitantes. Es responsable del 2,6% de los trasplantes hepáticos en Europa y del 5,9% en E.U. La incidencia es mayor en mujeres que en hombres (3,6:1) y se produce en todas las edades y grupos étnicos.^{4, 6.} No existen datos sobre la incidencia y prevalencia en nuestro país.

1.3 Etiología

Actualmente se desconoce la etiología de la enfermedad, Se sospecha que en individuos genéticamente predispuestos algún agente ambiental activa el sistema inmune contra antígeno hepático, provocando una inflamación progresiva crónica. El mimetismo molecular con proteínas virales o con otros autoantígenos podría tener un papel clave en el desarrollo de la HAI.^{18.}

La HAI se ha asociado con diferentes infecciones virales: herpes virus, virus del sarampión, virus de la hepatitis A y B. También el virus de la hepatitis C (VHC) se ha relacionado con el fenómeno, pero los estudios realizados con análisis de PCR sólo han detectado genoma viral en una minoría de los pacientes. Igualmente, se ha descrito que el citocromo CYP450 2D6, uno de los autoantígenos reconocidos por los anticuerpos anti-LKM-1 presentes en la HAI tipo II, comparte similitudes antigénicas con el VHC y el HSV tipo I. Fármacos como la isoniazida, alfa-metildopa, hidralazina y nitrofurantoina, así como diversas toxinas y aditivos alimentarios también podrían desencadenar la HAI. En mujeres con hepatitis C crónica (HCC) y susceptibilidad genética, una HAI latente podría desarrollarse por los efectos inmunoestimuladores de la terapia con interferón-a (IFN-a). La inducción o exacerbación de enfermedades autoinmunes hepáticas o extra-

hepáticas por esta terapia se conoce desde hace tiempo y podría estar relacionada con la citotoxicidad celular dependiente o por la expresión aberrante de antígenos HLA con la consiguiente citotoxicidad mediada por linfocitos T.^{19, 22,32.}

1.4 Etiopatogenia

El principal hallazgo histológico en el hígado de los pacientes con HAI, es el infiltrado mononuclear en las zonas de lesión, principalmente de linfocitos T CD8 en el tracto portal inflamatorio. Esto sugiere que tienen un papel patogénico en las áreas de daño o necrosis hepática.^{2, 21}

Además, hay numerosos datos que indican que moléculas clave de la interacción entre la célula efectora y la diana, con el subsiguiente proceso citolítico, tienen una expresión diferente en el hígado de los pacientes de HAI, lo que implica un claro origen inmunorreactivo de la enfermedad.^{18,21,22,32.}

1.4.1 Moléculas HLA clase I y clase II

Las moléculas HLA A1, HLA (Antígeno leucocitario humano) DR3 (DRB1*0301) y DR4 (DRB1*0401) se ha demostrado que se expresan en los hepatocitos tanto en hígados normales como en dañados por diferentes enfermedades. Las moléculas HLA clase II se expresan de un modo aberrante en los hepatocitos de los pacientes con HAI, y potencialmente podrían contribuir a la patogénesis de la enfermedad.^{11, 22,32}

1.4.2 Autoantígenos

La expresión hepatocelular de moléculas HLA I y II no es suficiente para iniciar una respuesta inmune; es necesaria la expresión de un autoantígeno en la membrana de los hepatocitos para que sean reconocidos por las células T. Se han descrito hasta la fecha dos posibles antígenos de superficie:

- a) CYP450 2D6, reconocido por los anti-LKM-1(anticuerpo antimicrosoma de hígado-riñón).

b) receptor de asialoglucoproteínas unido a membrana, específico de los hepatocitos, que se expresa preferentemente en las zonas periportales y que está asociado con títulos altos de anticuerpos circulantes en la HAI.

También se ha demostrado la participación de anticuerpos frente al antígeno soluble hepático (anti-SLA) y frente a un antígeno citoplasmático compartido por el hígado y el páncreas (anti-LP). Se ha visto que ambos anticuerpos son el mismo y que éste es muy específico de la HAI; teniendo como diana autoantigénica la proteína asociada a t-ARN UGA-supresora.

Otro anticuerpo estudiado ha sido el anti-LC1 que reacciona con antígenos citosólicos hepatoespecíficos: la argininosuccinato liasa y la ciclodeaminasa formiminotransferasa.^{6, 10, 22, 30,32.}

1.4.3 Moléculas de adhesión celular

En condiciones basales, las moléculas de adhesión responsables de la interacción inicial antígeno-independiente entre las células T citotóxicas y las células dianas se expresan a niveles muy bajos. Sin embargo, los mediadores de la inflamación, incluyendo a las citocinas, causan una fuerte inducción de estas moléculas, lo que se ha demostrado claramente en el caso de la HAI. ICAM-1/CD54 se induce en los pacientes con HAI especialmente en áreas de inflamación periportal. ICAM-1 es el contrarreceptor de la célula diana del antígeno de función leucocitaria (LFA-1, CD11c/CD18).^{6, 22,23}

La interacción entre las dos moléculas es crucial en el desencadenamiento de la respuesta inmune. De un modo similar, LFA-3/CD58 (contrarreceptor en la célula diana de LFA-2/CD2 presente en las células T) se expresa en la membrana de los hepatocitos de los pacientes con HAI y no en la de los sanos.^{23, 24}

La sobreexpresión de antígenos de activación linfocitaria y de las moléculas de adhesión celular en la HAI, es una evidencia clara de que los mecanismos

inmunes mediados por células T están implicados en la patogénesis de la HAI.^{2, 6, 32,33.}

1.4.4 Citocinas

No se conoce cuál es el repertorio de citocinas implicadas en la HAI. Una excesiva o desequilibrada producción de citocinas podría ser un mecanismo por el que se produzca una estimulación anormal de los linfocitos. Varias citocinas están implicadas en la patogénesis de enfermedades hepáticas caracterizadas por la inflamación y la fibrosis. Se ha descrito en la HAI una elevada producción de IL-4 por los linfocitos T infiltrados. También existen evidencias de otras citocinas implicadas como el TGF- β 1 o CIIP-10; sin embargo estos fenómenos no son específicos de la HAI.^{2, 6, 22,23, 29, 32,33}

1.4.5 Nuevos factores patogénicos

En pacientes con HAI se ha observado un incremento en la expresión de enzimas implicadas con el daño oxidativo a estructuras celulares por lo que también podría estar relacionado con la patogénesis de la HAI.

Otro hallazgo interesante es la formación de nueva vasculatura en las áreas de inflamación portal de los pacientes de HAI, lo cual indica que la angiogénesis como respuesta adaptativa al daño hepático también se encuentra presente en esta enfermedad.^{2, 22, 23, 24,25, 32,33}

1.4.6 Bases genéticas de la hepatitis autoinmune

La presentación del autoantígeno, la activación del sistema inmune, la diferenciación de la célula efectora y el daño hepático están influenciados por factores genéticos.^{22, 26,33}

1.4.7 Predisposición femenina a la HAI

La mujer tiene una mayor predisposición a padecer HAI, pero se desconoce la causa de este hecho, especulándose sobre si los mecanismos inmunomoduladores están controlados por genes ligados al sexo u hormonas sexuales que actuarían sobre el sistema inmunitario y/o los alelos de susceptibilidad. Un gen inmunomodulador en el cromosoma X podría ser la causa, por el efecto doble dosis que se daría en la mujer, de la mayor inmunorreactividad. Otra posibilidad sería que los estrógenos y otras hormonas sexuales tuvieran influencia en el vigor de la respuesta facilitando, mediante algún mecanismo, el procesado y reconocimiento del antígeno.^{2, 8, 10,12, 25,26.}

1.4.8 Haplotipos de riesgo en la HAI

En la HAI tipo 1 el alelo HLA DRB1*0301; que codifica para el antígeno HLA DR3. Un factor de riesgo secundario e independiente es el DRB1*0401, que codifica el antígeno HLA DR4.^{10,12,,22,25,32,33}

En la HAI tipo 2 los alelos de susceptibilidad encontrados son el DRB1*07, HLA B14, DR3 y C4A-QO como contribuyentes a una mayor susceptibilidad en el portador.¹⁰

1.4. 9 Hipótesis del promotor autoinmune

Esta hipótesis propone que la susceptibilidad y la expresión clínica de una enfermedad autoinmune son el reflejo de un efecto compuesto entre unos factores primarios de riesgo y/o promotores autoinmunes no específicos. Múltiples promotores podrían facilitar la aparición o afectar a la evolución de la enfermedad en ausencia/presencia de factores de riesgo primarios.

Los polimorfismos en el promotor del gen factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y del gen del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) en pacientes de HAI tipo 1 apoyan esta idea. Los pacientes portadores presentan la enfermedad a una

edad más temprana, fallan más con el tratamiento y progresan a cirrosis con mayor frecuencia.^{10, 26}

También se ha descrito otro polimorfismo (G) del gen CTLA-4 presente con mayor frecuencia en los pacientes de HAI tipo 1, y que se asocia con unos mayores niveles séricos de aspartato aminotransferasa y de anticuerpos microsomales tiroideos.^{22, 23, 25, 27,28, 32,33}

Estos polimorfismos actuarían de un modo sinérgico con los alelos HLA que originan susceptibilidad. Podrían existir, de este modo, múltiples promotores no específicos de autoinmunidad de los que no se conoce prácticamente nada, sólo hay publicados trabajos sobre el alelo nulo C4 del complemento que se ha demostrado que actúa de un modo sinérgico con el alelo HLA DRB1*0301.^{2, 10, 12, 22, 25, 27,28, 32,33}

1.5 Manifestaciones Clínicas

No existe una presentación clásica de la HAI. Esta se caracteriza por una amplia variedad de síntomas o en ocasiones puede presentarse asintomática con el hallazgo de hepatomegalia durante el examen físico.

De acuerdo a los estudios realizados en la unidad pediátrica de hígado en el “King’s Collage Hospital” en Londres con un seguimiento de 20 años (52 pacientes), el 62% fue clasificado como tipo I y el 38% como tipo II. 56% se presentaron como hepatitis aguda y el 12% como falla hepática fulminante.^{1, 2,11.}

La sintomatología se caracterizaba por ictericia, debilidad generalizada, dolor de cabeza, falta de apetito y pérdida de peso. El 12% se caracterizó por la ictericia. Dos de los pacientes con sangrado de tubo digestivo y 4 de ellos fueron diagnosticados debido a hepatomegalia y subsecuentemente elevación de enzimas hepáticas. El

60% de los pacientes presentaban cirrosis al momento del diagnóstico de HAI, 23 de 31 con HAI tipo I y 8 de 18 con HAI tipo II. ^{1, 11,14}

Una sospecha diagnóstica de hepatitis autoinmune es la presencia de otras enfermedades de presentación autoinmune como tiroiditis, Colitis Ulcerativa, Diabetes mellitus tipo 1, Artritis reumatoide y Enfermedad Celiaca, Se puede encontrar anticuerpos antiendomiso, anticuerpos antiglutamina y Anticuerpos tisulares antitransglutaminasa los cuales se pueden encontrar en pacientes con HAI. ^{1, 2, 20,33}

1.6 Clasificación

Se han identificado distintos tipos de HAI basándose en la positividad en el suero para unos patrones definidos de autoanticuerpos. ^{TABLA II Y III.}

La HAI tipo 1 se caracteriza por la presencia de ANA's y AML, siendo, en estos últimos más específicos los anticuerpos antiactina F. La HAI tipo 2 viene determinada por la presencia de anticuerpos anti-LKM 1. ^{1, 2,33}

Existe una forma distinta de hepatitis autoinmune antiLKM1 asociada a distrofia ectodérmica-candidiasis y poliendocrinopatía autoinmune (APECED). Se debe a un defecto único en un gen (regulador autoinmune tipo 1: AIRE 1) en el cromosoma 21q22.3 que puede alterar la supresión tímica de las células T autoreactivas. Se caracteriza por distrofia ectodérmica, candidiasis mucocutánea, fallo de múltiples glándulas endocrinas (paratifoidea, ovarios, adrenales), producción de autoanticuerpos y hepatitis autoinmune en varias combinaciones sintomáticas. ^{1, 2, 11,12}

En 1993 los Criterios diagnósticos del grupo internacional sobre la hepatitis autoinmune estableció el diagnóstico de la HAI basándose en un sistema de puntuación sobre características clínicas, anatomopatológicas, bioquímicas y serológicas. Los cuales fueron revisados y actualizados en 1999.²¹ Ver tabla 1.

TABLA 1. Sistema de puntuación para el diagnóstico de hepatitis autoinmune basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.

CATEGORIA	FACTOR	PUNTACIÓN
Sexo	Femenino	+2
Cociente FA/AST (o ALT)	<1.5	+2
	1.5-3.0	0
	>3.0	-2
Valor por encima de referencia de Inmunoglobulinas o IgG	>2.0	+3
	1.5-2.0	+2
	1.0-1.5	+1
	<1.0	0
Títulos de ANA,AML o anti LKM 1	>1.80	+3
	1:80	+2
	1.40	+1
	<1.40	0
AMA	Positivos	-4
Marcadores de infección viral	Positivo	-3
	Negativo	+3
Fármacos Hepatotóxicos	Si	-4
	No	+1
Alcohol	< 25g/día	+2
	>60g/día	-2
HLA	DR3 o DR4	+1
Otras enfermedades autoinmunes	Tiroiditis	+2
	Colitis	
	Sinovitis, otras.	
Otros autoanticuerpos	Anti-SLA/LP, LC1, ASGPR,Panca, antiactina	+2

Hallazgos Histológicos	Hepatitis de interfase	+3
	Células plasmáticas	+1
	Rosetas	+1
	Nada de lo previo	-5
	Cambios biliares	-3
	Otros cambios	-3
Respuesta al tratamiento	Completa	+2
	Recaída	+3
Puntos antes del tratamiento	Diagnostico definitivo	>15
	Diagnostico probable	10-15
Puntos posterior al tratamiento	Diagnostico definitivo	>17
	Diagnostico probable	12-17

Tabla 2. Criterios diagnósticos de hepatitis autoinmune. Basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune

Parámetros	Diagnostico definitivo	Diagnostico probable
Histología hepática	Hepatitis de interfase con actividad moderada o grave	Igual que para definida
Autoanticuerpos	ANA,SMA o Anti-LKM1 = o > 1.80 en adultos e = o > 1:20 en niños	ANA,SMA o Anti-LKM1 = o < 1:40 en adultos e = o > 1:10 en niños Otros autoanticuerpos
Inmunoglobulinas	Inmunoglobulinas séricas o cifra IgG mayor de 1.5 veces su valor normal.	Cualquier elevación de gammaglobulina o IgG por encima de la normalidad
Índices Inflamatorios	Elevación de aminotransferasas	Elevación de aminotransferasas
Exclusión de infección viral	No transfusión No anti-VHC (o HCV RNA) Negativo HBsAg,IgM anti	Transfusión previa sin daño hepático. Falso positivo anti-HCV Infección pasada HBV

	HbC, IgM anti-HAV, Epstein Barr y CMV.	
Exclusión de daño toxico	No exposición a drogas hepatotóxicas Consumo de alcohol (< 35g en hombres; < 25g en mujeres	No exposición a drogas hepatotóxicas Consumo de alcohol (35-50g en hombres; 25-40g en mujeres
Exclusión de enfermedades genéticas	Concentraciones normales de cobre, ceruloplasmina y alfa 1-antitripsina	Pacientes con alteraciones en cobre o ceruloplasmina pero en los que se ha excluido enfermedad de Wilson

Tabla 3. Características de los tipos de hepatitis autoinmune. Basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.

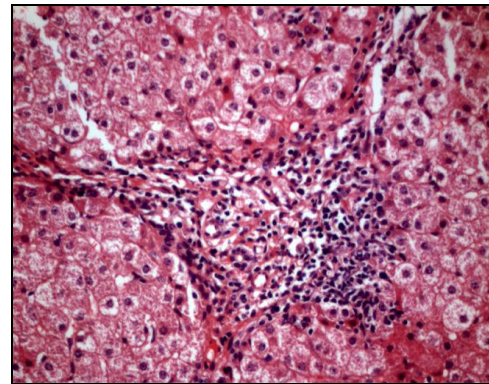
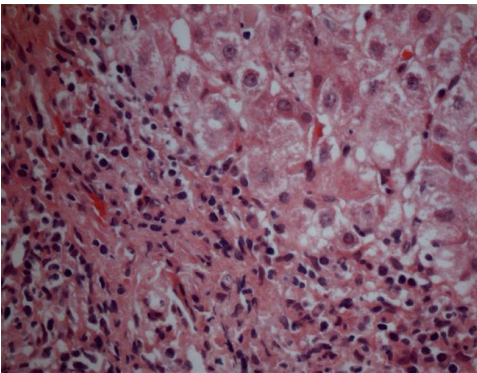
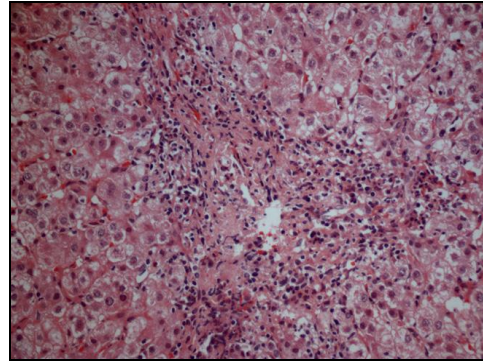
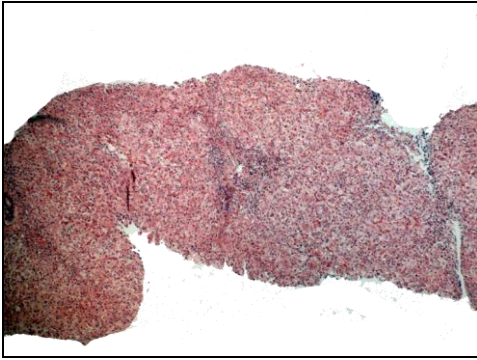
Características Clínicas	Tipo 1	Tipo 2
Autoanticuerpos	Anticuerpos antinucleares(ANA) Anticuerpos antimúsculo liso (AML)	Anticuerpos antimicrosoma de hígado-riñón (LKM-1)
Edad	Niños - Ancianos	2-14 años
Femenino (%)	78%	89%
Enfermedad autoinmune asociada (%)	41%	34%
Tipos comunes de enfermedad autoinmune	Tiroiditis autoinmune Enfermedad de Grave Colitis Ulcerativa	Vitiligo Diabetes mellitus tipo 1 Tiroiditis autoinmune APECED
Autoanticuerpos simultaneos	Anti-actin Anti-SLA/LP Anti-ASGPR pANCA	Anti-LC 1 Anti-ASGPR
Elevación de Inmunoglobulina	Notable	Leve

Niveles bajos de IgA	No	Ocasional
HLA	B8,DR3,DR4 A1-B8-DR3	B14,DR3,C4A-QO DR7
Respuesta a esteroide	Excelente	Buena
Desarrollo de cirrosis (%)	45	82

ASGPR= anticuerpos frente a receptores de asialoglicoproteínas. AntiLC1= antiantígeno tipo 1 de citosol específico de hígado. AntiSLA/LP= antiantígeno soluble de hígado/hígado páncreas. Anti-actin= antiactina. p ANCA= anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilo perinucleares. ANA= anticuerpos antinucleares. AML= antimúsculo liso. Anti-LKM1= anticuerpos antimicrosoma de hígado-riñón.

1.7 Histopatología

La biopsia hepática continua siendo esencial en el diagnóstico y tratamiento de la Hepatitis autoinmune.¹ La Hepatitis autoinmune (HAI) se caracteriza por un infiltrado inflamatorio portal y periportal con la presencia de células plasmáticas. La presencia de eosinófilos es frecuente. 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. Así ruptura de la placa limitante (hepatitis de interfase) .Es muy característica la formación de rosetas hepatocitarias. En las formas más avanzadas, encontraremos regeneración nodular y/o fibrosis.^{1, 2,16, 21, 31,33}



1.8 Diagnóstico diferencial

Se debe excluir procesos virales crónicos (Hepatitis B y C), otras enfermedades autoinmunes (Colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria), Hepatitis crónica secundaria a fármacos, tóxicos, esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, enfermedades metabólicas (Enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, hemocromatosis) o enfermedad sistémica que involucra hígado (Lupus eritematosos sistémico, colangiopatía en relación al SIDA).^{1, 2, 17,18.}

1.9 Tratamiento

La HAI tiene una respuesta favorable a los inmunosupresores. La respuesta al tratamiento depende de la gravedad de presentación de la enfermedad.

El tratamiento estándar para la HAI es a base de prednisolona a 2mg/kg/ día (máximo 60 mg / d), el cual se disminuye de forma gradual en un periodo de 4 a 8 semanas valorando la normalización de las aminotransferasas, hasta llegar a una dosis a dosis basal de 5mg/m²sc7día. Durante las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento las pruebas de función hepática se deben monitorizar semanalmente y de esta manera permite ajustar la dosis de la prednisolona.^{1, 2,33}

Se prefiere el tratamiento de mantenimiento diario con corticosteroides con dosis mínima, dado la mala cumplimentación de los pacientes, especialmente de los adolescentes. Debido a los efectos secundarios del tratamiento con corticosteroides sobre el crecimiento óseo es aconsejable una pronta asociación con azatioprina a dosis inicial de 5mg/kg/día, lo que en ausencia de signos de toxicidad, se incrementa hasta dosis máxima de 2 a 2.5mg/kg7día hasta lograr el control bioquímico.^{1, 2, 13,14}

No se recomienda la Azatioprina como tratamiento de primera línea debido a su hepatotoxicidad en pacientes con ictericia grave.¹

En una serie del King's College, la normalización de aminotransferasas se produjo en promedio a 6 meses de tratamiento en pacientes con ANA/SMA positivo y en meses en pacientes con LKM -1 positivo.^{1, 2,33}

La recaída durante el tratamiento ocurre alrededor del 40% de los pacientes, por lo que se requiere un aumento temporal de la dosis de esteroide. Se recomienda que los pacientes que se encuentran en dosis basal esta se administrarse diario, ya que reduce el riesgo de recaída en comparación con dosis alterna.¹

La interrupción del esteroide se debe hacer después de un año de pruebas de función hepática normales,

En pediatría juega un papel importante en la vigilancia de la respuesta al tratamiento, la monitorización de los títulos de los anticuerpos ANA/SMA y LKM 1, niveles séricos de IgG los cuales están correlacionados con la actividad de la enfermedad.^{1,22,32} 2,33

En pediatría, un papel importante en la supervisión de la respuesta al tratamiento es la medida de autoanticuerpos los títulos y niveles de IgG, los cuales se correlacionan con actividad de la enfermedad.¹

Todos los pacientes que están bajo tratamiento con esteroide desarrollan un aumento transitorio del apetito y alto riesgo de síndrome de Cushing.^{1, 2,33}

Después de cinco años de tratamiento con esteroide, el 56% de los pacientes se mantuvieron con una talla dentro de la percentil 50, el 38% se redujo una línea de la percentil y sólo el 6% se redujo dos percentilas. Recientemente se ha demostrado que a largo plazo el tratamiento diario con esteroide en niños con HAI no afecta en su talla adulta final en función a la talla de sus padres.¹

Los tratamientos con otros inmunosupresores asociados con la ciclosporina deben reservarse para pacientes que debutan con falla hepática, refractarios a tratamiento convencional o presentan complicaciones graves secundarias al tratamiento con esteroides.^{1, 33}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de ser una entidad que se ve con relativa frecuencia en nuestro hospital, desconocemos cuales son las principales manifestaciones clínicas, paraclínicas e histopatológicas de nuestro grupo de pacientes pediátricos con HAI. Por lo anterior nos hacemos las siguientes preguntas de investigación:

En los pacientes pediátricos con diagnóstico de HAI que se atienden en nuestra institución HIMFG...

- 1. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas iniciales?*
- 2. ¿Cuáles son los hallazgos laboratoriales iniciales?*
- 3. ¿Cuáles son los hallazgos histopatológicos y con qué frecuencia se encuentran?*

3. JUSTIFICACIÓN

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es un instituto nacional de salud, hospital de referencia a nivel nacional para este tipo de padecimientos, por lo que conocer las características clínicas, paraclínicas y laboratoriales incidirá en una mejor sospecha diagnóstica y la realización oportuna de los diversos exámenes con el objetivo de proporcionar el tratamiento óptimo para la curación de estos pacientes.

4. OBJETIVOS

General:

1. Enumerar las características clínicas, laboratoriales e histopatológicas iniciales de los pacientes con diagnóstico de HAI que se atienden en el HIMFG.

5. METODOLOGÍA

Diseño de estudio:

Observacional, descriptivo, retrolectivo: Serie de casos.

Universo de estudio:

Pacientes pediátricos con diagnóstico establecido de HAI que son o han sido vistos en nuestra institución

Muestreo:

por conveniencia

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Edad entre 0 y 18 años.

2. Diagnóstico de HAI mediante los criterios del Sistema de puntuación para el diagnóstico de hepatitis autoinmune basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune.
3. Que cuenten con biopsia hepática (por Tru-Cut o en Cuña) al momento del diagnóstico

Criterios de exclusión:

1. Expediente incompleto

Variables:

Edad: cuantitativa discreta

Sexo: cualitativa nominal dicotómica

Estado nutricional: cualitativa ordinal

Manifestaciones clínicas: cualitativa nominal dicotómica

Fatiga

Malestar General

Anorexia

Nausea

Dolor abdominal

Artralgia

Acolia

Coluria

Melena

Hematoquezia

Hematemesis

Hepatomegalia

Esplenomegalia

Ictericia

Ascitis

Red venosa

Albúmina: cuantitativa continua

Globulinas: cuantitativa continua

IgG: cuantitativa continua

Alaninoaminotrasnferasa (ALT): cuantitativa continua

Bilirrubina Directa: cuantitativa continua

Serología para CMV: cualitativa nominal dicotómica: positiva o negativa

Serología para VEB: cualitativa nominal dicotómica: positiva o negativa

Serología para VHA: cualitativa nominal dicotómica: positiva o negativa

Serología para VHB: cualitativa nominal dicotómica: positiva o negativa

Serología para VHC: cualitativa nominal dicotómica: positiva o negativa

Anticuerpos antinucleares: cualitativa nominal dicotómica: positiva o negativa

Anticuerpos anti-músculo liso: cualitativa nominal dicotómica: positiva o negativa

Anticuerpos anti LKM-1: cualitativa nominal dicotómica: positiva o negativa

Hallazgos histopatológicos: cualitativa nominal dicotómica: positiva o negativa

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva mediante frecuencias para variables cualitativas y medidas de centralización y dispersión para variables cuantitativas.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a la naturaleza retrolectiva del estudio, de que no se realizará ninguna maniobra que pudiera representar un perjuicio al paciente y de que en todo momento se mantendrá la confidencialidad de los datos de los pacientes ingresados, es un estudio sin riesgo, por lo que no requiere cartas de consentimiento y asentimiento por parte de los familiares o el paciente.

8. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

No aplican

9. RESULTADOS

Se lograron identificar 30 casos de pacientes pediátricos que fueron atendidos en el HIMFG en los últimos 15 años. El 80% corresponde al sexo femenino. La edad media al diagnóstico fue de 6.6 años (rango 1 – 13.6 años). En cuanto al estado nutricional solo 3 pacientes presentaban peso bajo para la talla, dos de ellos con desnutrición crónica agudizada de intensidad leve y el otro con una desnutrición aguda. Otros 9 pacientes presentaban una talla baja al momento del diagnóstico con peso para la talla dentro de rangos normales.

El 10% de los pacientes tienen antecedente de familiar con enfermedad autoinmune. Tienen antecedente personal patológico de varicela 26.7% (n=8), CMV 13.3% (n=4), VEB 13.3% (n=4), VHA 46.7% (n=14), VHB y VHC ninguno. En 3 pacientes existe antecedente de enfermedad inmunológica, dos con artritis reumatoide juvenil y otro con diabetes mellitus tipo 1. En un paciente se tiene el diagnóstico concomitante de enfermedad inflamatoria intestinal.

En la tabla 4 se enumeran las características clínicas de presentación y sus frecuencias.

En cuanto a los estudios de laboratorio se encuentra que 16 pacientes presentaban hipoalbuminemia, la media y DE de la albúmina fue de 3.08 ± 0.72 g/dL (Rango 1.8 – 4.7) y 26 pacientes presentaba hiperglobulinemia, con media y DE de las globulinas de 5.37 ± 1.13 (Rango 3.3 – 7.3). Existe inversión de la relación albúmina/globulina en todos los pacientes con una media y DE de 0.60 ± 0.23 , salvo en 2 en que se mantiene la relación por arriba de 1. El 90% presentó hipergammaglobulinemia al momento del diagnóstico; la media de la IgG sérica fue de 2525.17 ± 1114.74 , con un rango de 883-5780. Diecinueve (63.3%) pacientes presentaron patrón colestásico al diagnóstico. El 83.3% de los pacientes se presentó elevación de la alaninoaminotransferasa 1.5 veces el valor límite superior (VLS), con una media de 649 ± 730 (mediana 277; rango 21-2487). Tres pacientes presentaron elevación de la ALT de menos de 1.5 veces VLS

Tabla 4. Signos y síntomas presentes al momento del diagnóstico de HAI.

SIGNO O SINTOMA	n	Porcentaje
Fatiga	15	50
Malestar General	19	63.3
Anorexia	19	63.3
Nausea	7	24.1
Dolor abdominal	11	36.7
Artralgia	10	33.3
Acolia	12	41.4
Coluria	15	50
Melena	4	13.3
Hematoquezia	0	0
Hematemesis	3	10
Hepatomegalia	22	73.3
Esplenomegalia	9	30
Ictericia	28	93.3
Ascitis	7	23.3
Red venosa	4	13.3

El 36.6% presentó elevación de la fosfatasa alcalina, sin existir correlación entre elevación de la FAIk y la BD. El 23.3% presentó prolongación del tiempo de protrombina. Presentaron serología para CMV positiva 5 de los 27 pacientes a los que se les realizó, y para VEB 2 de 27.

El 96.7% presentó anticuerpos anti nucleares positivos, todos ellos con diluciones por arriba de 1:40 (Rango 1:40 – 1:5120), y el 93.4% lo presentan por arriba de 1:80. Los patrones expresados: moteado fino (86.7%), moteado grueso y homogéneo (6.7% cada uno). Nueve (30%) pacientes presentaron anti-músculo liso positivo, pero solo 6 por arriba de 1:140. Ocho (26.7%) presentaron anti-LKM-1 positivos. Un paciente presentó anticuerpos antimitocondriales positivos con

diagnostico de colangitis esclerosante concomitante. Siete pacientes presentaron anti-DNA positivos.

Solo a 9 pacientes se les realizó determinación de ceruloplasmina siendo negativa en todos ellos. Ninguno de los 19 pacientes valorados por oftalmología presentó embriotoxon posterior. Uno de cinco pacientes presentó elevación de cobre urinario, pero resultando negativa el reto a la D-Penicilamina y descartándose por histología el diagnóstico de enfermedad de Wilson.

La tabla 5 muestra los hallazgos histopatológicos y la frecuencia de los mismos.

Tabla 5. Hallazgos histopatológicos de HAI.

HALLAZGO	n	Porcentaje
Infiltrado periportal	30	100
Invasión de la placa limitante	20	66.6
Células plasmáticas	21	70
Eosinófilos	9	30
Infiltrado lobulillar	23	76.7
Fibrosis	16	53.3

La graduación de la actividad inflamatoria fue: 46.7% grado I, 36.7% grado II y 16.7% grado III. El estadio I de fibrosis se encontró en el 46.7%, estadio II en el 40% y estadio III en el 13.3%.

En cuanto a su forma de presentación el 10% fue de cómo hepatitis aguda, 6.7% fulminante y el 83% como hepatitis crónica.

El 26.7% de los pacientes presentó HAI tipo 2 y el resto HAI tipo 1. Tres pacientes presentaban diagnóstico asociado de lupus eritematoso sistémico y se descartó que la hepatitis fuera asociada a LES por los hallazgos histopatológicos.

10. DISCUSIÓN

De acuerdo a nuestros resultados existe una preponderancia del sexo femenino en una relación 4:1 sobre el sexo masculino, de forma similar a lo reportado por otros autores, siendo en algunos casos superior al 90%.^{1,34} La edad media al diagnóstico fue durante la edad escolar similar a lo reportado en otros artículos.

Existen pocos artículos que evalúen el estado nutricional de los pacientes al momento del diagnóstico en el cual encontramos que una gran proporción de pacientes tiene talla baja por debajo de su percentila, pero sin poder hacer por el momento alguna consideración sobre la etiología de la misma, ya que si bien puede deberse a una hepatopatía crónica, existen otras variables confusoras que no se tomaron en cuenta al momento de analizar a los pacientes, tales como talla al nacimiento, talla blanco familiar, estado socioeconómico, etc. Al contrario de los reportes de los pacientes pediátricos con HAI en otros países de tercer mundo en que aparentemente no presentan desnutrición o retardo en el crecimiento.^{14,34}

Una proporción importante de pacientes (cerca de la mitad) tienen serología positiva para VHA IgM muy por arriba de lo reportado en la literatura médica. Está bien establecido la asociación de infección por VHA y el desencadenamiento de fenómenos autoinmunes, principalmente con hepatitis autoinmune.

Las manifestaciones clínicas son similares a las reportadas en otras series., sin embargo la presentación de HAI de tipo hepatitis aguda está muy por debajo de lo referido. Quizás esto derivado de que no se hace un diagnóstico oportuno en el momento en que debuta el paciente con la sintomatología y se refiere de forma tardía, una vez que ha pasado la fase aguda, no fulminante, de la enfermedad y cumple criterios para hepatopatía crónica, la cual es la principal forma de presentación vista en nuestra serie de casos (casi el doble de lo reportado en la literatura).¹

La frecuencia de inversión de la relación albúmina/globulina fue alta, incluso por arriba de lo referido en la literatura. Aunque no sabemos la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de la hiperglobulinemia y de la inversión de la relación albúmina/globulina, estos dos hallazgos son muy sugestivos de HAI, por lo que se deben de tomar en cuenta en el momento de

evaluar a un paciente con hepatopatía. De forma concomitante la hipergammaglobulinemia también es un hallazgo muy común en este grupo de pacientes.

A pesar de que en los primeros reportes de esta enfermedad se mencionaba que la presencia de colestasis debería hacer dudar del diagnóstico de HAI, se ha visto cada vez más frecuente la presentación con elevación de la bilirrubina directa sin correlación con elevación de la fosfatasa alcalina.

Los estudios inmunológicos son parte esencial en el abordaje diagnóstico de los pacientes con HAI, a pesar de que representan autoanticuerpos contra ciertos componentes del cuerpo humano, no todos representan autoanticuerpos contra componentes del tejido hepático, de hecho solo una baja proporción de antígenos blanco se conocen en la HAI. De todas formas, la determinación de anticuerpos es necesaria para el diagnóstico de HAI y útil para clasificarla en sus dos formas principales. En nuestra serie llama la atención la alta prevalencia de ANA's positivos, casi en la totalidad de los pacientes, lo que representa que se encuentran positivos en el 100% de los pacientes con HAI tipo I, similar a lo encontrado en otros estudios. Sin embargo es de hacer notar la alta prevalencia de estos en la HAI tipo 2, cerca del 90%, que contrasta con el 25-30% referido en la literatura.¹ Esto pudiera deberse al valor de corte que se utilice para definir la positividad de los ANA, ya que lo que está descrito, es que valores de dilución tan bajos como 1:40 e incluso 1:20 pueden ser considerados positivos, al contrario de lo que sucede en otros padecimientos reumatológicos como el lupus eritematoso sistémico. Sin embargo cuando elevamos el umbral de positividad a 1:80, persiste la alta prevalencia de ANA's positivos.

La positividad de AML fue baja cuando se compara con otras series internacionales, sin embargo en esas series no se hace una clara separación de los ANA's y los AML, ya que siempre los identifican juntos. De tal forma que si se hace la determinación de la prevalencia de positividad de ANA/AML, encontramos que es del 100%, tanto en pacientes con HAI tipo I como tipo II. Esto debe hacernos llamar la atención, ya que a diferencia de otros lugares países, nuestros pacientes con HAI tipo II, clasificados así por la positividad a anti-LKM-1,

presentan también ANA's y AML positivos. Sólo a 3 pacientes se les hizo la determinación de ANCAs, 2 con patrón pANCA y uno con cANCA, por lo que no es posible establecer la prevalencia de positividad de estos autoanticuerpos.

Es importante hacer mención que un diagnóstico diferencial importante de la HAI es la enfermedad de Wilson, si bien es cierto que no se les realizó todos los estudios para diagnosticarla a todos los pacientes y que este diagnóstico no es tan frecuente en nuestra población, ninguna de estas es causa suficiente para no hacer el mayor de los esfuerzos para descartarlo, ya que puede mimetizarse con la HAI. Esta descrito la presencia de autoanticuerpos positivos en pacientes con enfermedad de Wilson.

Los hallazgos histológicos encontrados son similares a los reportados en la literatura médica.^{1,14,34} Sin embargo llama la atención la baja prevalencia de ruptura de la placa limitante. La presencia de células plasmáticas en el 70% de las biopsias coincide con lo reportado en la literatura de cerca del 60%, por lo que se corrobora que la ausencia de células plasmáticas no descarta el diagnóstico de HAI. El diagnóstico de HIA no solo se debe de hacer en base a uno de los criterios histológicos, sino al conjunto, ya que la sensibilidad y especificidad de cada uno de los marcadores histológicos no es del 100%.

11. CONCLUSIONES

1. La HAI se presenta preponderantemente en el sexo femenino.
2. Al momento del diagnóstico una proporción importante de pacientes se encuentra con algún grado de emaciación o desmedro.
3. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con HAI que se atienden en el HIMFG no difieren de las de otros países
4. La hiperglobulinemia, la inversión de la relación albúmina/globulina y la hipergammaglobulinemia, cada uno por si solos, son hallazgos sugestivos de HAI.
5. Existe una alta prevalencia de positividad de ANA/AML en los pacientes con HAI tipo II.
6. Lo hallazgos histológicos mas frecuentemente encontrados son el infiltrado periportal y lobulillar.
7. Sólo el 70% de las biopsias presentan positividad para células plasmáticas.

12. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mieli-Vergani, Diego Vergani. Autoimmune pediatric liver disease. *World Journal of Gastroenterology* 2008.14-21: 3360-3367.
- 2.- Edward L. Krawitt. Autoimmune Hepatitis. *The new england journal of medicine* 2006. 345:54-66.
- 3.- Paulo Lisboa Bittencourt, MD, PhD, Alberto Queiroz Farias. Frequency of Concurrent Autoimmune Disorders in Patients With Autoimmune Hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:300–305.
- 4.- Diego Vergani¹, Fernando Alvarez. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group *Journal of Hepatology* 41 (2004) 677–683.
- 5.- Kalliopi Zachou, Eirini Rigopoulou Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease *Journal of Autoimmune Diseases* 2004, 1:2,1740-2557.
- 6.- Jameela Abdullab al-khalidi. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and treatment of autoimmune hepatitis. *Mayo clinic proceedings* .Dec 2001; 76: 1237-1252.
- 7.- Omar I Saadah, Arnold L Smith, Long-term outcome of autoimmune hepatitis in children *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2001) 16, 1297-1302.
- 8.- Albert J. Czaja, peter T, Donaldson. Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis. *Immunological Reviews* 2000. Vol 174: 250-259.
- 9.- Mandana Rafeey, Muhammad Kianrad. Autoimmune hepatitis in Iranian children *Indian Journal of gastroenterology* 2007. Vol 26. January.
- 10.- Paolo Muratori, Albert J. Czaja, Luigi Muratori, Georgios Pappas. Genetic distinctions between autoimmune hepatitis in Italy and North America. *World J Gastroenterol* March 28, 2005 Volume 11 Number 12 1862-1866.

- 11.- Albert J. Czaja. Autoimmune liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2008, 24:298–305.
- 12.- Pietro Invernizzi, MD; Ian R Mackay. Autoimmune pediatric liver disease. *World J Gastroenterol* 2008. June 7; 14 (21): 3360-3367.
- 13.- Bruce A. Luxon, Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hepatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2008) 461-478.
- 14.- R. García Romero, J. Martín de Carpi. Autoimmune hepatitis in pediatric patients. *Rev esp enferm dig (Madrid)*. Vol. 99. N.º 5, pp. 255-258, 2007.
- 15.- B De Biasio, N Periolo, A Avagnina, Liver infiltrating mononuclear cells in children with type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2006;59:417–423.
- 16.- Pietro Invernizzi, MD; Ian R Mackay. Historical reflections on autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008 June 7; (21): 3292-3300.
- 17.- Pietro Invernizzi, MD; Ian R Mackay. Clinical features and management of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008 June 7 ; 14 (21): 3301-3305.
- 18.- L. Krawitt, M.D. Autoimmune Hepatitis *The new england journal o f medicine* 2006; 354:54-66.
- 19.- Ruiz Extremera and J, Salmerón. How does autoimmune hepatitis behave in children? *Rev esp enferm dig (Madrid)* Vol. 99, N.º 5, pp. 249-254, 2007
- 20- Alastair D. Burt. *Pathology of the liver*, Fifth edition pag 495-510.
- 21.- Prandota J. Possible pathomechanism of autoimmune hepatitis. *Am J ther* 2003; 10:

51-57.

22.- Stockert RJ. The asialoglycoprotein receptor: relationships between structure, function and expression. *Physiol Rev* 1995; 75: 591-609.

23.- Nishioji k, Okanoue T, Itoh Y, et al. Increase of chemokine interferoninducible protein-10 (IP-10) in the serum of patients with autoimmune liver diseases and increase of its mRNA expression in hepatocytes. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 271-279.

24.- Sanz-Cameno P, Medina J, Garcia-Buey L, et al. Enhanced intrahepatic inducible nitric oxide synthase expression and nitrotyrosine accumulation in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37: 723-729.

25.- Czaja AJ, Santrach PJ, Moore SB. Shared genetic risk factors in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 140-147.

26.- Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic Bases of Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2139-2150.

27.- Czaja AJ. Understanding the pathogenesis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1224-1231.

28.- Cookson S, Constatini PK, Clare M, et al. Frequency and nature of cytokine gene polymorphisms in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 851-856.

29.-. Agarwal K, Jones DE, Daly AK, et al. CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 32: 538-541

30.- Walker's, *Pediatric gastrointestinal disease*. Fifth edition, volumen two, chapter 32, 885-892.

31.- García Romero, Ji. Martín de Carpi. Autoimmune Hepatitis in pediatric patients. *Revista española de enfermedades digestivas* 2007, 99; 255-258.

- 32.- Diego Vergani, Biorgina Mieli. Mechanisms of autoimmune hepatitis pediatric transplantation 2004.255-258.
- 33.- Dwain L. Thiele. Autoimmune hepatitis. Clinic in liver disease 2005, 635-646.
- 34.- Rafeey M, Kianrad M, Hasani A. Autoimmune hepatitis in Iranian children. Indian J Gastroenterol 2007;26;11-13