



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

**CORRELACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE GLOBULINAS E  
INMUNOGLOBULINA G EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
HEPATITIS AUTOINMUNE**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

**PEDIATRÍA**

P R E S E N T A:

Dr. Alfredo Martínez Vázquez.



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

TUTOR DE TESIS  
DR. RODRIGO VÁZQUEZ FRIAS  
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE  
GASTROENTEROLOGIA DEL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Febrero 2012





Universidad Nacional  
Autónoma de México

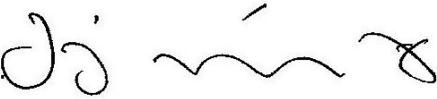


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

VoBo. 

Dr. Rodrigo Vázquez Frias

Medico Adscrito al Servicio de Gastroenterología

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Tutor de Tesis



Dr. Alfredo Martínez Vázquez

Residente de Tercer año de Pediatría Médica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mis padres por su apoyo incondicional durante toda mi vida.

A mis abuelos por ser mi inspiración y ejemplo a seguir.

A mis hermanos por estar conmigo en los momentos menos esperados.

A dios por haberme permitido estar con estas personas tan importantes para mi

Y por haberme permitido ayudar a contribuir a la salud de los niños, espero poder seguir  
haciéndolo cada día mejor.

A la familia Ortal Vite por abrirme las puertas de su casa y confiarme uno de sus dos  
grandes tesoros, les prometo no les fallare.

A Penélope x regalarme su sonrisa, confió en que seguirá por mucho tiempo haciéndome  
feliz y alentándome a ser mejor.

## **AGRADECIMIENTO ESPECIAL**

Al Dr. Rodrigo Vázquez Frías por enseñarme con su ejemplo, el pediatra que un día me gustaría ser, gracias amigo por haberme apoyado durante mi formación.

## ÍNDICE

<b>SECCIÓN</b>	<b>PÁGINA</b>
ANTECEDENTES	7
INTRODUCCIÓN	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
JUSTIFICACIÓN	24
OBJETIVOS	25
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
HIPÓTESIS	25
LINEAMIENTOS	25
MATERIAL Y MÉTODOS	26
A) DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	26
B) POBLACIÓN Y MUESTRA	26
C) VARIABLE INDEPENDIENTE	26
D) VARIABLE DEPENDIENTE	26
E) CRITERIOS DE INCLUSIÓN-EXCLUSIÓN	26

CONSIDERACIONES ÉTICAS	27
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	27
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	35
REFERENCIAS	36

## ANTECEDENTES

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).<sup>1-3</sup>

Se clasifica de acuerdo a su perfil serológico en tipo 1 con positividad para anticuerpos antinucleares (ANA), anti-músculo liso (AML) o ambos y tipo 2, con positividad para anticuerpos anti-microsoma de hígado-riñón (LKM -1).

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.<sup>1-3</sup>

## INTRODUCCIÓN

La Hepatitis autoinmune es una inflamación del hígado que afecta pacientes de todas las edades, sexo y rasas. El diagnóstico y la terapia inmunosupresora controla la actividad de la enfermedad en casi todos los pacientes afectados reportándose en varias series de casos una expectativa de vida normal o casi normal, con un adecuado diagnóstico y tratamiento. Sin embargo en pacientes no tratados se presenta una mortalidad a 5 años del 50%. Actualmente no se ha establecido un sistema simple para diagnosticarla. En 1993 el Grupo Internacional de Hepatitis autoinmune propuso criterios diagnósticos de los cuales se realizó una revisión en 1999. Sin embargo estos criterios eran complejos e insuficientemente validados ya que incluían una variedad de parámetros con escaso valor diagnóstico. Por esto el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune decidió realizar un

sistema simple el cual se aplicara de rutina en la práctica clínica basado en datos obtenidos de pacientes con diagnostico bien establecido.<sup>5</sup>

Es un desorden inflamatorio progresivo caracterizado por elevación de transaminasas e inmunoglobulina G (IgG) con presencia de autoanticuerpos con características histológicas de hepatitis en ausencia de una etiología establecida. Se asocia a enfermedades de las vías biliares típicamente colangitis esclerosante (conocido en conjunto como síndrome de colangitis esclerosante autoinmune).<sup>10</sup>

La Hepatitis autoinmune se divide en 2 tipos de acuerdo al tipo de anticuerpos presentes. Tipo 1 con ANA (antinucleares) o SMA (anti-músculo liso) positivos. Y tipo 2 el cual es positivo para anti-LKM-1 (anticuerpos contra hígado y riñón). De no ser tratado progresa rápidamente a cirrosis e insuficiencia hepática. La mayoría de los pacientes son diagnosticados antes de los 18 años, 75% son niñas, el pico de incidencia es antes de la pubertad. La epidemiología es desconocida sin embargo la HAI tipo 1 representa dos tercios de los casos y se presenta en jóvenes y durante la infancia.<sup>10</sup>

Tiene un predominio por sexo femenino en ambos tipos (HAI tipo 1 y tipo 2). Los pacientes con LKM1 (HAI tipo 2) positivo la enfermedad se presenta de manera más aguda y a una edad más joven y comúnmente presentan deficiencia parcial de IgA, larga duración de síntomas antes del diagnostico, signos clínicos, historia familiar de autoinmunidad, presencia de desordenes autoinmunes asociados. Los desordenes autoinmunes del hígado se caracterizan histológicamente por un denso infiltrado no nuclear en el tracto portal y serológicamente por la presencia de anticuerpos específicos y niveles elevados de transaminasas e IgG en ausencia de etiología conocida. En niños la presentación por lo común es aguda y mas agresiva que en adultos.<sup>7</sup>

La Hepatitis autoinmune tipo 1 representa dos tercios de los casos y es una enfermedad que afecta a niños y adultos, mientras que la HAI tipo 2 afecta principalmente a niños, la severidad es similar en los dos tipos de HAI así como en ambos hay un predominio del

sexo femenino (75-85%). Anti LKM-1 los pacientes son mas jóvenes con tendencia a presentar insuficiencia hepática aguda, sin embargo la duración de síntomas antes del diagnostico, frecuencia de hepatoesplenomegalia son similares en ambos grupos. Ambos presentan una alta frecuencia de desordenes autoinmunes asociados (20%) y una historia familiar de enfermedades autoinmunes (40%), Desordenes autoinmunes asociados incluyen tiroiditis, CUCI, Crohn, vitíligo, diabetes insulino dependiente, síndrome nefrótico. Hepatitis autoinmune tipo 2 puede ser asociada a poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis, distrofia ectodérmica (APECED).<sup>7</sup>

APECED: es un desorden monogénético con un fenotipo variable. Alrededor del 20% de los pacientes debutan con AHI (generalmente tipo 2). Esta condición también se conoce como síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1, que es un desorden autosómico recesivo caracterizado por mutación en el gen AIRE1 caracterizado por una variedad de enfermedades autoinmunes la mas común es el hipoparatiroidismo e insuficiencia adrenocortical la cual se acompaña de candidiasis mucocutánea.<sup>7</sup>

La HAI deberá ser sospechada y buscada en todos los niños con evidencia de enfermedad hepática después de la exclusión de etiologías metabólicas e infecciosas. La HAI tiene una respuesta adecuada al tratamiento inmunosupresor y el tratamiento deberá de ser iniciado pronto para prevenir la progresión de la enfermedad, la meta del tratamiento es reducir o eliminar la inflamación hepática, inducir remisión mejorar los síntomas y prolongar la supervivencia. La remisión y rapidez de respuesta al tratamiento depende de la severidad de la enfermedad y presentación. Aunque se encuentra cirrosis entre el 44 y 80% de los niños al momento del diagnostico la mortalidad es baja y la mayoría de los niños a su remisión se encuentran clínicamente estables con un adecuado estilo de vida. Con excepción de la presentación fulminante con encefalopatía. Hepatitis autoinmune responde satisfactoriamente a el tratamiento inmunosupresor con un reporte de remisión superior al 80%.<sup>10</sup>

## ETIOLOGÍA Y PATOGENESIS

La etiología de la HAI es desconocida por lo que se entiende que factores genéticos y ambientales se encuentran presentes en su expresión.

### **Potenciales desencadenantes:**

La patogénesis de hepatitis autoinmune postula un agente ambiental que desencadena una cascada de eventos mediados por células T convirtiendo los antígenos hepáticos en un huésped genéticamente predispuesto a esta enfermedad llevando a una progresiva necroinflamación y proceso fibrótico en el hígado.

Los agentes ambientales que se asume inducen hepatitis autoinmune no han sido identificados completamente pero incluyen virus. El hallazgo molecular de reactividad cruzada entre epítopes de virus y ciertos antígenos hepáticos suma créditos a esta hipótesis de ser ciertos virus potenciales desencadenantes, esto puede ser parte de un fenómeno llamado “hit and run” en el cual la inducción ocurre muchos años antes de que se presente la hepatitis autoinmune, el identificar el agente infeccioso puede resultar imposible. Se ha encontrado evidencia que implica herpes virus, hepatitis virus, citomegalovirus y VEB como iniciadores de la enfermedad, la evidencia mas convincente se relaciona con virus de hepatitis.<sup>8</sup>

Ciertos medicamentos que incluyen oxifenistatina, metildopa, nitrofurantoina, diclofenaco, interferon, femolina, minociclina y atrovastatina pueden inducir daño hepático que simula hepatitis autoinmune. También se ha sugerido que ciertos agentes herbales como “black cohosh” y “dai-saiko-to” pueden desencadenar la enfermedad. Aun se desconoce si los medicamentos y hierbas desenmascaran o inducen hepatitis autoinmune o simplemente

causan una hepatitis inducida por medicamentos acompañado de características autoinmunes.<sup>8</sup>

## CUADRO CLÍNICO

Existen tres presentaciones clínicas:

- 40% de los pacientes la presentación es indistinguible de la presentación de una hepatitis viral (síntomas inespecíficos de malestar, náusea, vómito, anorexia, dolor abdominal seguido por ictericia, coluria y acolia), algunos niños particularmente anti LKM-1 positivos inician con una insuficiencia hepática aguda grado II a IV cursando con encefalopatía 2 a 8 semanas posterior al inicio de los síntomas.
- 25-40% de los pacientes el inicio es insidioso con inicio de síntomas progresivos, fatiga, ictericia, cefalea, anorexia, pérdida de peso con una duración de meses hasta a años previo a su diagnóstico.
- 10% de pacientes no existe historia de ictericia y el diagnóstico se realiza por la presencia de complicaciones de hipertensión portal como esplenomegalia, hematemesis secundaria a varices esofágicas, sangrado de diátesis, diarrea crónica y pérdida de peso.

Sin embargo el curso de la enfermedad puede ser fluctuante con recaídas y remisión espontánea cursando con un patrón que puede resultar en un diagnóstico difícil.<sup>7</sup>

## DIAGNÓSTICO

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. Ver tabla 1.

La biopsia hepática es necesaria para establecer el diagnóstico. En adición a la histología típica otro criterio positivo incluye transaminasas elevadas, niveles de IgG y presencia de ANA, SMA o anti LKM-1. Se ha realizado un score simplificado más fácil de usar en la práctica clínica con base a autoanticuerpos, IgG, histología y exclusión de hepatitis viral.<sup>xx</sup>

(Ver tabla 2) Los anticuerpos detectados en HAI tipo 1 y tipo 2 son mutuamente excluyentes y en las raras ocasiones en las que se presentan simultáneamente el curso es parecido para aquellos de HAI tipo 2. Es importante recalcar que los anticuerpos positivos no son suficientes para el diagnóstico de HAI ya que pueden estar presentes usualmente en títulos menores en otros desórdenes hepáticos como hepatitis viral, enfermedad de Wilson y esteatohepatitis.<sup>10</sup>

Los pacientes pediátricos con HAI con anti LKM-1 o ANA/SMA positivos, se ha detectado deficiencia parcial del componente de complemento C3 de HLA III lo cual se encuentra genéticamente determinado. Los pacientes con Anti LKM-1 positivo presentan niveles más elevados de bilirrubina y transaminasas a la presentación que aquellos en los que son ANA/SMA positivos y se presentan significativamente más frecuente con insuficiencia hepática fulminante.<sup>7</sup>

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	
	Diagnostico probable	>15 10-15
Puntos posterior al tratamiento	Diagnostico definitivo	
	Diagnostico probable	>17 12-17

A excepción de la insuficiencia hepática fulminante que es mas común en pacientes con anti LKM-1 positivo, los pacientes con ANA/SMA positivos es mas frecuente encontrar en ellos las funciones de síntesis hepática implicadas como son el tiempo de protrombina prolongado e hipoalbuminemia. La gran mayoría de pacientes presentan niveles de IgG elevados sin embargo el 20% de ellos no lo presentan lo que nos indica que la presencia de valores normales de IgG no excluye el diagnostico de HAI. La deficiencia parcial de IgA es significativamente más común en pacientes con LKM positivos que en los ANA/SMA positivos.

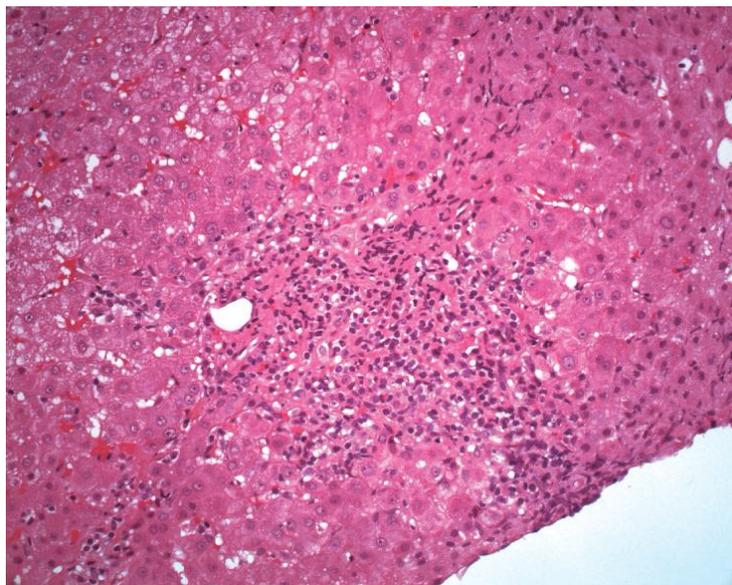
*TABLA 2. Sistema de puntuación simplificado para el diagnóstico de hepatitis autoinmune*

Variable	Punto de corte	Puntos
ANA o SMA	≥1:40	1
ANA o SMA	≥1:80	
o LKM	≥1:40	2
o SLA	Positivo	
IgG	> Limite normal superior	1
	>1.10 veces arriba del limite normal	2
Histología hepática (evidencia de hepatitis es una condición necesaria)	Compatible con HAI	1
	Típico de HAI	2
Ausencia de hepatitis viral		2

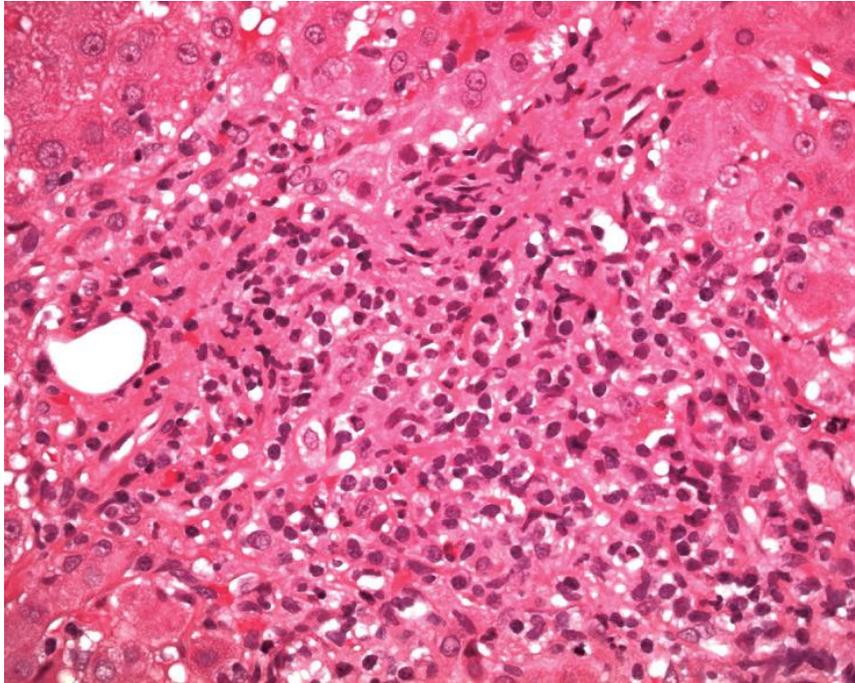
Puntuación ≥6: Diagnostico probable; ≥7: Diagnostico definitivo.

## HISTOLOGÍA

La biopsia hepática es necesaria para establecer el diagnóstico de HAI, la histología típica incluye un denso infiltrado mononuclear y de células plasmáticas en las áreas porta que se expanden en los lóbulos hepáticos, destrucción de hepatocitos en la periferia del lóbulo con erosión de la placa limitante, con tejido conectivo colapsado que resulta de la muerte de hepatocitos y expansión de áreas portales en el lóbulo, con regeneración hepática formando "rosetas".<sup>7</sup> (Ver figura 1 y 2)



*Figura 1. Infiltrado mononuclear a nivel del área periportal y ruptura de la placa limitante*



*Figura 2. Microfotografía de luz a mayor aumento en la que se observa Infiltrado mononuclear a nivel del área periportal y ruptura de la placa limitante*

La técnica básica para la prueba de rutina de autoanticuerpos relevantes para la HAI es la inmunofluorescencia indirecta en un substrato preparado de roedor que puede incluir riñón, hígado y estomago para permitir la detección de ANA, SMA anti LKM-1 así como anti citosol tipo1.<sup>7</sup> (Figura 3 y 4)

El reconocimiento e interpretación de los patrones de inmunofluorescencia para reconocer los anticuerpos no siempre es confiable ya que es un reporte operador dependiente. Aunado a esto la relativa rareza de HAI ocasionalmente lleva a errores en el reporte de anticuerpos particularmente para esos menos frecuentemente encontrados como anti LKM-1, los que son regularmente confundidos con AMA. Los problemas en el reporte de laboratorio y la interpretación de resultados no solo dependen de la insuficiente estandarización de la prueba si no también de la poca familiarización de algunos clínicos

con la enfermedad. Un importante concepto es que los títulos diagnósticos difieren en adultos y niños.<sup>10</sup> (Figura 5 y 6)

En los niños sanos la reactividad de anticuerpos es infrecuente por lo que los títulos de 1/20 para ANA y SMA y 1/10 para anti-LKM-1 son clínicamente relevantes.

ANA es detectable en la mayor parte de los casos para HAI pero no en todos el patrón es homogéneo. Para una clara y fácil definición de el patrón nuclear, las células HEp2 que tienen un núcleo prominente pueden ser utilizados, sin embargo estas células no deben usarse para propósitos de tamizaje ya que ya reactividad nuclear de las células HEp2 es frecuente a baja dilución sérica (1/40) en la población normal. La reactividad de anticuerpos ANA es no específica a HAI ya que es detectable en hepatitis B crónica y especialmente en hepatitis C en bajos títulos así como en enfermedades autoinmunes no hepáticas.

SMA es detectada en riñón estomago e hígado, en el substrato renal es posible visualizar reactividad a nivel de vasos (V), glomérulo (G) y túbulos (T). Los patrones VG y VGT son los patrones más frecuentemente detectados en HAI. El patrón VGT corresponde al también llamado patrón "F actina" o microfilamento observado usando cultivo de fibroblastos como substrato.<sup>7</sup>

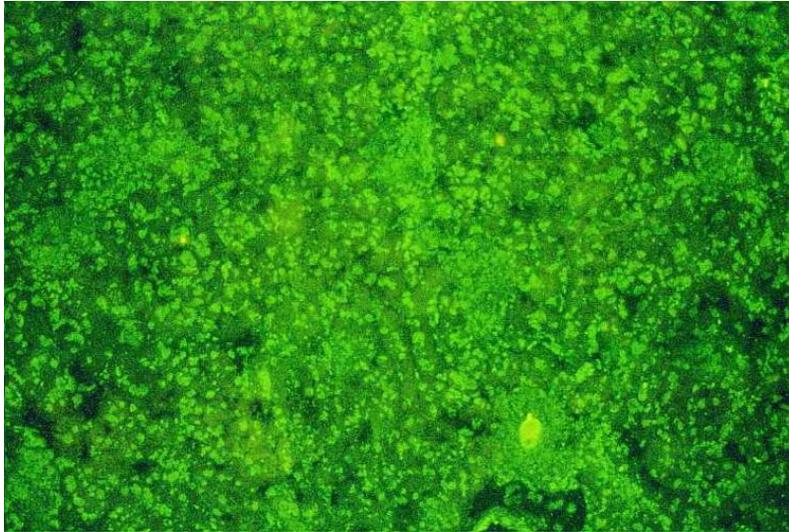


Figura 3: Imagen típica de autoanticuerpos antinucleares en suero de un paciente con hepatitis autoinmune tipo 1 (40x)

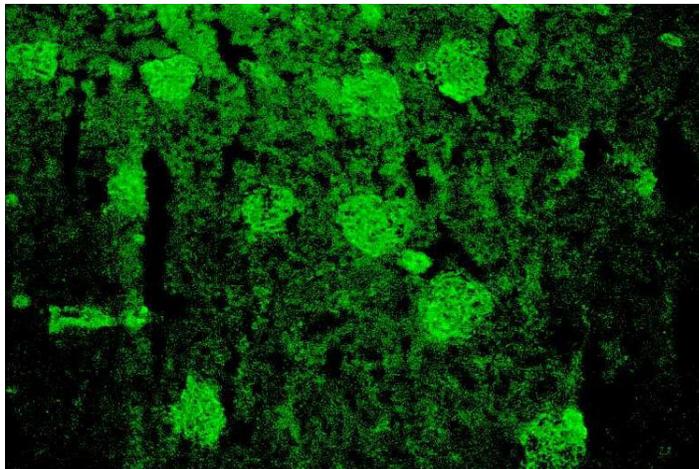


Figura 4: Anticuerpos contra musculo liso en inmunofluorescencia indirecta en riñón de rata (de una paciente con HAI tipo 1), la inmunofluorescencia envuelve fibras de musculo liso en vasos sanguíneos (40x').

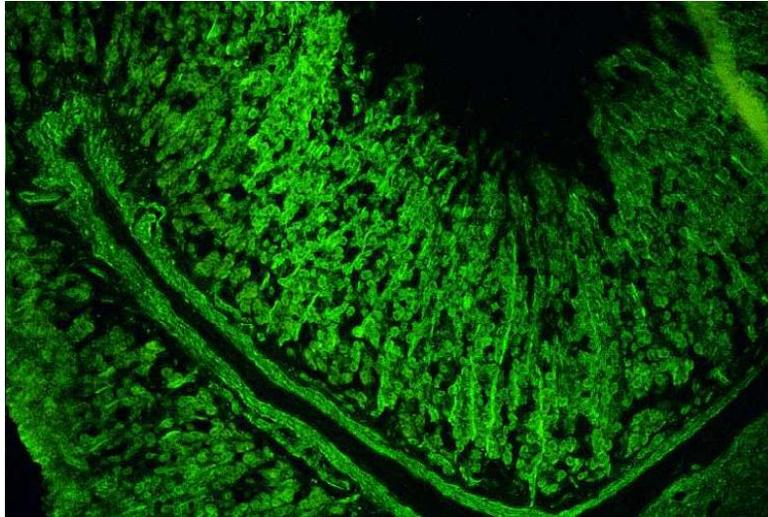


Figura 5: Autoanticuerpos de musculo liso por inmunofluorescencia indirecta en estomago de rata (suero de una paciente con HAI tipo 1) la inmunofluorescencia envuelve fibras de musculo liso en vasos sanguíneos (40x').

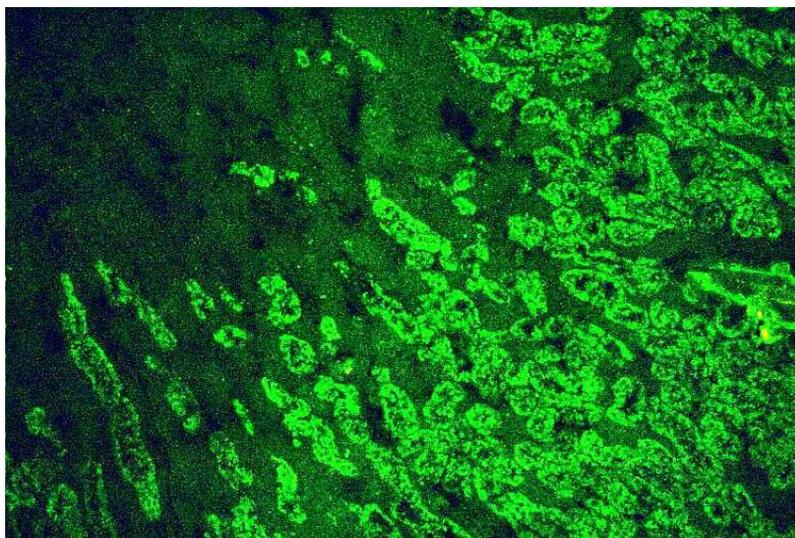


Figura 6: Anticuerpos Anti LKM-1 en túbulo proximal de riñón de rata. La ausencia de reactividad contra el túbulo distal de riñón de rata y contra células parietales de estomago de rata distinguen los anticuerpos anti LKM-1 autoanticuerpos de los anticuerpos anti-mitochondrial.

Existen otros autoanticuerpos menos utilizados pero con importancia diagnóstica en HAI pediátrica los cuales incluyen LC-1 (citoplasma hepático tipo 1) ANCA (anti citoplasma de neutrófilo) y SLA (antígeno soluble hepático).

Existe una pequeña proporción de niños con HAI sin autoanticuerpos detectables, la prevalencia y las características clínicas de estas formas raras seronegativas que responden de igual manera al tratamiento inmunosupresivo aún está por definirse.

Encontrar al diagnóstico cirrosis en la toma de biopsia inicial es más frecuente en HAI tipo 1 que en la HAI tipo 2 lo que sugiere un curso más crónico. Encontrar un patrón multiacinar o con colapso panacinar sugiere un daño hepático agudo lo cual se observa más frecuentemente en HAI tipo 2. La progresión a cirrosis durante el tratamiento es más frecuente en HAI tipo 1.<sup>7</sup>

## TRATAMIENTO

### Tratamiento estandarizado

La respuesta al tratamiento depende de la severidad de la enfermedad a la presentación, todos los tipos de presentación excepto la insuficiencia hepática fulminante con encefalopatía responden al tratamiento con prednisolona con o sin azatioprina.<sup>7</sup>

El tratamiento convencional consiste en prednisolona a 2mg/kg/día (máximo 40 a 60mg/día) se deberá realizar un decremento gradual en un periodo de 4 a 8 semanas con un decremento de niveles de transaminasas con una dosis de mantenimiento de 2.5 a 5mg/día. En la mayoría de pacientes se detecta un 80% de decremento en los niveles de aminotransferasas, pero su completa normalización puede llevar varios meses. Durante las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento se deberá tomar PFH semanalmente para realizar ajustes en la dosis evitando así efectos adversos severos de los esteroides.

El tiempo de uso de azatioprina como potencializador de esteroide varía de acuerdo a los protocolos usados en diferentes centros de estudio. En algunos casos se utiliza solo en presencia de serios efectos adversos de esteroide o si los niveles de transaminasas dejan de disminuir con el tratamiento esteroide solo, empezando con una dosis de 0.5mg/kg/di la cual se incrementa en ausencia de signos de toxicidad con una dosis máxima de 2 a 2.5mg/kg/di. En otras ocasiones la azatioprina se administra a una dosis de 0.5 a 2mg/kg/di después de pocas semanas de tratamiento esteroideo cuando los niveles séricos de aminotransferasas comienzan a disminuir. No importando que protocolo se siga, el 85% de los pacientes eventualmente requieren la adición de azatioprina. En algunos centros de estudio se utiliza la combinación de esteroides con azatioprina desde el inicio de diagnóstico, esta combinación se recomienda que se utilice con precaución ya que la azatioprina puede ser hepatotóxica particularmente en pacientes severamente ictericos. La medición de los niveles séricos de tiopurinametiltransferasa antes del inicio de la terapia con azatioprina ha sido utilizada para predecir el metabolismo y toxicidad de esta. La medición de metabolitos de azatioprina como 6 tioguanina y 6 methilmercaptapurina ha sido reportado en ayudar a identificar la toxicidad.<sup>10</sup>

#### Tratamiento alternativo

La Inducción a la remisión ha sido obtenida en el tratamiento con Ciclosporina A sola, por seis meses posteriormente se adiciona al tratamiento prednisona y azatioprina, un mes después la ciclosporina se suspende. La ciclosporina A se usa a dosis de 4mg/kg/di en 3 dosis incrementando la dosis cada 2 a 3 días hasta obtener una concentración de 250+/-50ng/mL por los siguientes 3 meses antes de discontinuarlo. Sin embargo esta modalidad de tratamiento tiene que ser aun evaluado en estudios controlados.

#### Tratamiento en casos refractarios

Micofenolato mofetil es la prodroga del ácido micofenólico. Su efecto en la síntesis de purinas lleva a un decremento en la proliferación de linfocitos T y B. Esta se utiliza en pacientes en los cuales no se puede llevar a cabo una remisión estable (10%) o en los pacientes que son intolerantes a la azatioprina a dosis de 20mg/kg/di en conjunto con prednisolona. Si no hay respuesta o se encuentra intolerancia a micofenolato mofetil (diarrea, cefalea, náusea, pérdida de cabello y neutropenia) se debe considerar el uso de inhibidores de calcineurina. Como medicamento de segunda línea se debe valorar el uso de tacrolimus en combinación con prednisolona.<sup>10</sup>

#### Duración de tratamiento y pronóstico

La duración óptima del tratamiento inmunosupresivo, el retiro de tratamiento es exitoso solo si existe resolución histológica de la inflamación. La suspensión del tratamiento es necesario considerarlo si la biopsia hepática muestra cambios mínimos o no muestra cambios inflamatorios después de 1 a 2 años de presentar PFH normales o niveles normales de IgG y niveles negativos o disminuidos de autoanticuerpos. Sin embargo es recomendable no suspender el tratamiento antes de 3 años del diagnóstico o durante o inmediatamente después de la pubertad cuando la recaída es más común. Se ha reportado que el 20% de los pacientes con HAI tipo 1 se ha retirado exitosa y permanentemente el tratamiento, lo cual se ha reportado raramente en la Hepatitis autoinmune tipo 2. El tratamiento prolongado se requiere en la mayoría de los pacientes.

El pronóstico para los pacientes con HAI que responden al tratamiento inmunosupresivo es generalmente bueno con una supervivencia prolongada con excelente calidad de vida y bajas dosis de esteroide. El desarrollo de insuficiencia hepática que requiere trasplante a pesar del tratamiento se ha reportado después de 8 a 14 años después del diagnóstico en 8.5% de los niños con HAI.

El trasplante hepático está indicado en pacientes que debutan con hepatitis fulminante (con encefalopatía) y aquellos que desarrollan hepatitis en último estadio. Aproximadamente el 10 al 20% de niños con HAI requieren trasplante; después del trasplante la recurrencia de HAI se desarrolla en 20% de los casos, lo cual puede suceder años después por lo que es recomendable el uso de esteroides de mantenimiento a altas dosis.<sup>10</sup>

La remisión se define como la recuperación clínica completa, niveles normales de transaminasas, IgG y niveles negativos o muy bajos de autoanticuerpos y resolución histológica de inflamación. Después de una media de 4 años de tratamiento mejora la inflamación porta la cual es observada en 95% de los casos y es acompañada por una mejoría en los niveles de fibrosis. La recaída es caracterizada por un incremento de niveles de aminotransferasas después que se ha documentado la remisión. La remisión durante el tratamiento es común ocurriendo en aproximadamente 40% de pacientes requiriendo un incremento temporal de esteroide. La no adherencia a tratamiento juega un importante papel en la remisión la cual es común en adolescentes. Otra causa de recaídas sucede cuando los esteroides se administran en días alternados, lo cual se realiza en casos en los cuales se quiere tener menos efectos negativos en el crecimiento del niño, con respecto a esto es mejor otorgar dosis pequeñas diario las cuales no afectan la talla final.<sup>10</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La HAI es una entidad que se ve con relativa frecuencia en nuestro hospital. Se conocen las manifestaciones clínicas, paraclínicas e histopatológicas de nuestro grupo de pacientes pediátricos con HAI. A pesar de ser una enfermedad autoinmune que cursa con títulos de autoanticuerpos elevados, estos no son responsables del daño celular que existe. Debido a que los autoanticuerpos representan un grupo de las globulinas determinadas en el suero, específicamente las gammaglobulinas, nos hacemos la siguiente pregunta de investigación:

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

- 1. ¿Existe correlación entre los niveles de globulinas con el de IgG total al momento de su diagnóstico?*
- 2. ¿Existe diferencia entre los niveles de IgG entre los subtipos de HAI tipos 1 y 2?*

## **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. El diagnóstico de HAI involucra una gran cantidad de estudios, muchos de ellos especializados, los cuales no contamos con ellos en nuestra institución y se tienen que solicitar a laboratorios externos, generando esto mayores costos en el diagnóstico y retraso en el mismo. Debido a que los autoanticuerpos representan un tipo de gammaglobulina, específicamente del tipo IgG, que forma parte de las globulinas en suero, que de forma rutinaria se determinan en nuestra institución, el conocer si existe correlación entre estas, niveles de globulinas y de

IgG, podría obviar la toma de IgG séricas y únicamente tomar el valor de las globulinas totales.

## **HIPOTESIS**

### **Principal**

Los niveles séricos de globulinas se correlacionan directamente con los niveles séricos de IgG total al momento del diagnóstico de pacientes pediátricos con HAI.

### **Secundaria**

Los niveles de séricos de IgG al diagnóstico son mayores en los pacientes pediátricos con HAI tipo I.

## **OBJETIVOS**

Generales:

En los pacientes con Hepatitis Autoinmune vistos en el HIMFG, al momento del diagnóstico:

1. Correlacionar los niveles séricos de globulinas totales con los niveles séricos de inmunoglobulina G total.
2. Comparar los niveles de globulinas y de IgG entre los tipos 1 y 2.
3. Correlacionas los niveles séricos de IgG con los de los diferentes tipos de autoanticuerpos.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño de estudio:**

Observacional, analítico, transversal, retrolectivo.

### **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 determinación de globulinas, inmunoglobulina G total y autoanticuerpos al momento del diagnóstico.
4. Que cuenten con biopsia hepática (por Tru-Cut o en Cuña) al momento del diagnóstico

*Criterios de exclusión:*

1. Expediente incompleto

**Variables:**

**I. DEMOGRÁFICAS**

**Edad:** expresada en meses de vida. Variable cuantitativa discreta.

**Sexo:** cualitativa nominal dicotómica.

**Estado nutricional:** cualitativa ordinal.

**II. DE ESTUDIO**

**Hepatitis autoinmune:** Cualitativa

**Albúmina:** corresponde a los niveles de albúmina sérica expresada g/dL.

Variable cuantitativa continua.

**Globulinas:** cuantitativa continua.

**IgG:** cuantitativa continua.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

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

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Debido a la naturaleza retrolectiva del estudio, de que no se realizó ninguna maniobra que pudiera representar un perjuicio al paciente y de que en todo momento se mantuvo 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 del paciente.

## **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

No aplican.

## **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 la tabla 3 se enumeran las características clínicas de presentación y sus frecuencias.

Tabla 3: Características clínicas de presentación y sus frecuencias

Parámetro \ Tipo de HAI	1 (n=22)	2 (n=8)	p
Edad al Diagnóstico (meses) <sup>*2</sup>	85.9	64.25	0.14
Sexo Femenino (%) <sup>*1</sup>	86	62.5	0.16
Acolia (%) <sup>*1</sup>	25	45	0.83
Ictericia (%) <sup>*1</sup>	95	87	0.06
Ascitis (%) <sup>*1</sup>	27	12.5	0.504
Hepatomegalia (%) <sup>*1</sup>	72	75	0.60
Esplenomegalia (%) <sup>*1</sup>	37	27	0.60
Albúmina g/dL (X <sub>±</sub> DE) <sup>*2</sup>	3.20 <sub>±</sub> 0.77	2.76 <sub>±</sub> 0.47	0.07
Globulinas g/dL <sup>*2</sup>	<b>5.67<sub>±</sub>1.02</b>	<b>4.55<sub>±</sub>1.0</b>	<b>0.006</b>
Bilirrubina Directa mg/dL <sup>*2</sup>	4.77 <sub>±</sub> 5.07	2.50 <sub>±</sub> 3.30	0.13
ALT U/L (X <sub>±</sub> DE) <sup>*2</sup>	753 <sub>±</sub> 710	361 <sub>±</sub> 710	0.09
AST U/L (X <sub>±</sub> DE) <sup>*2</sup>	873 <sub>±</sub> 810	392 <sub>±</sub> 777	0.08
IgG mg/dL <sup>*2</sup>	<b>2481<sub>±</sub>996</b>	<b>2497<sub>±</sub>1446</b>	<b>0.48</b>
ANA >1:40 (%) <sup>*1</sup>	87.5	86.3	0.90
AML positivos (%) <sup>*1</sup>	25	27	0.87
LKM-1 positivos <sup>*1</sup>	0	100	

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<sub>±</sub>0.72 g/dL (Rango 1.8 – 4.7) y 26 pacientes presentaba hiperglobulinemia, con media y DE de las globulinas de 5.37<sub>±</sub>1.13 (Rango 3.3 – 7.3). Existe inversión de la relación albúmina/globulina en todos

los pacientes con una media y DE de  $0.60 \pm 0.23$ , 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  $2525.17 \pm 1114.74$ , 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  $649 \pm 730$  (mediana 277; rango 21-2487). Tres pacientes presentaron elevación de la ALT de menos de 1.5 veces VLS.

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 anti mitocondriales positivos con diagnóstico 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.

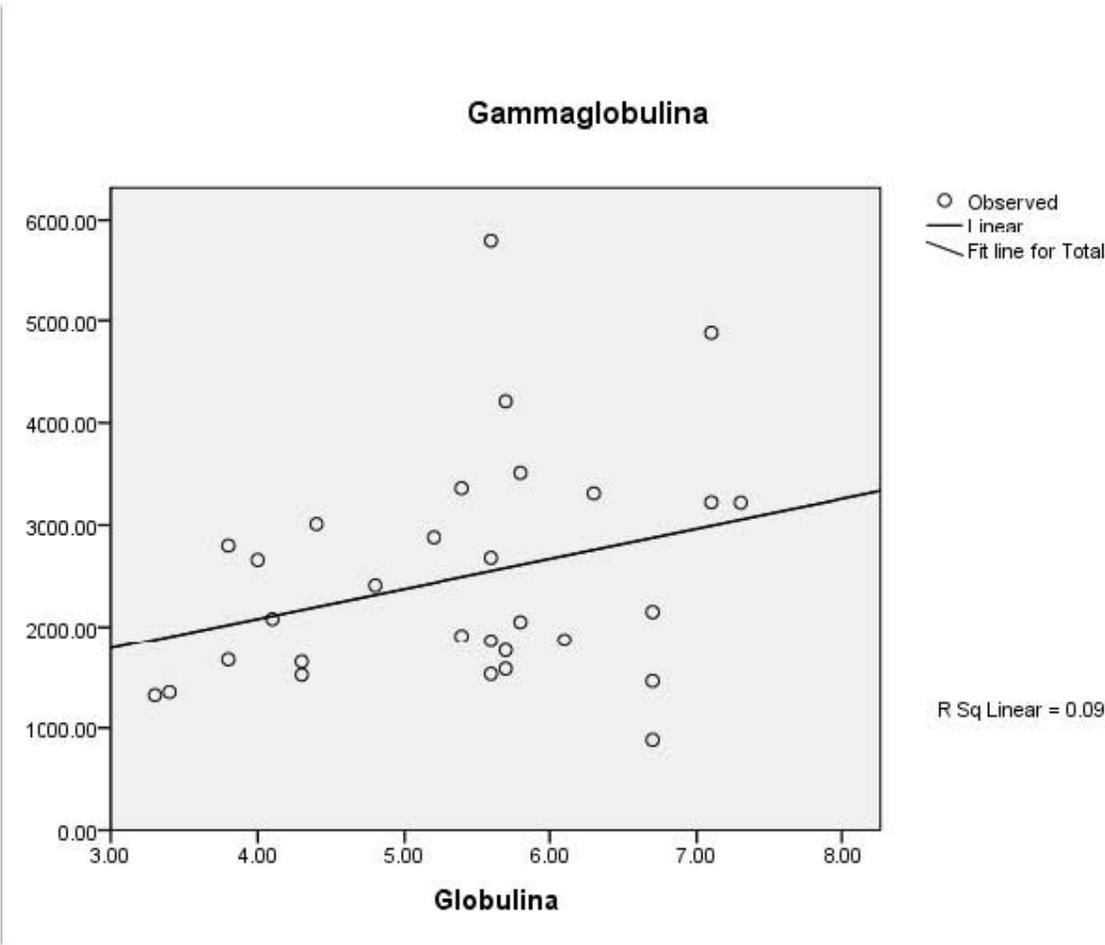
El 26.7% de los pacientes presentó HAI tipo 2 y el resto HAI tipo 1. Tres pacientes presentaban diagnóstico asociado de lupus eritematoso sistémico y se descartó que la hepatitis fuera asociada a LES por los hallazgos histopatológicos.

Al hacer el análisis de correlación entre los valores de globulinas séricas y de IgG total, mediante correlación de Pearson se encontró un coeficiente 0.300, con una P=0.107. (ver tabla 4 y Figura 7)

Tabla 3: Correlación entre globulinas séricas y gammaglobulina G

Correlación			
		Globulina	Gammaglobulina
<b>Globulina</b>	<b>Pearson Correlation</b>	<b>1</b>	<b>.300</b>
	<b>Sig. (2-tailed)</b>		<b>.107</b>
	Sum of Squares and Cross-products	37.494	11052.800
	Covariance	1.293	381.131
	N	30	30
<b>Gammaglobulina</b>	Pearson Correlation	.300	1
	Sig. (2-tailed)	.107	
	Sum of Squares and Cross-products	1.105E4	3.613E7
	Covariance	381.131	1245843.241
	N	30	30

Figura 7. Gráfico de correlación entre globulinas séricas y gammaglobulina G



## DISCUSIÓN

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 por la presencia de autoanticuerpos.

Como parte de los criterios diagnósticos ampliados y simplificados de hepatitis autoinmune se encuentra la presencia de niveles elevados de Inmunoglobulina G (IgG); esta inmunoglobulina forma parte de las gammaglobulinas y estas a su vez de un grupo de proteínas llamadas globulinas, las cuales junto con la albumina se miden de forma rutinaria al solicitar en el laboratorio pruebas de función hepática. De hecho, en los pacientes con hepatopatía (aguda o crónica), la inversión de la relación albúmina/globulina (menor de 1) es sugerente de HAI.

Al encontrarse en la HAI niveles elevados de Inmunoglobulina G y esta formar parte de las globulinas, el resultado de la determinación sérica de estas también se espera encontrar elevado. No existen reportes en la literatura médica sobre si existe una correlación entre los niveles séricos de globulinas y los niveles séricos de IgG; tampoco de si el valor de globulinas elevados predecirá un valor incrementado de IgG en el contexto de estos pacientes, lo cual pudiera servir para obviar la toma de IgG y tomar solo en cuenta el valor de globulinas totales.

Derivado de nuestro estudio encontramos que no existe asociación entre los niveles de globulinas séricas y los niveles de IgG séricas en el grupo de pacientes pediátricos con HAI vistos en el departamento de Gastroenterología y Nutrición del HIMFG. Dentro de las enfermedades encontradas en los pacientes con niveles de gammaglobulina mayores a 3

g/dl se encuentran: Hepatopatías en un 61%, enfermedades del tejido conectivo en un 22%, infecciones crónicas en un 6%, Desordenes hematológicos en un 5%, carcinomas sólidos en 3%.

Además, de acuerdo a los reportes mencionados en la literatura<sup>1</sup>, encontramos que los niveles de IgG son mayores en los pacientes con HAI tipo 1, sin embargo en nuestro estudio no se encontró diferencia con significancia estadística, esto debido probablemente a nuestro tamaño de muestra. La frecuencia de inversión de la relación albúmina/globulina fue alta, incluso por arriba de lo referido en la literatura<sup>9</sup>. Aun no está establecida la utilidad (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos) de la hiperglobulinemia y de la inversión de la relación albúmina/globulina de forma aislada, sino como parte de los criterios diagnósticos.

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 mas frecuente la presentación con elevación de la bilirrubina directa sin correlación con elevación de la fosfatasa alcalina, lo cual se mostró en nuestro grupo de pacientes, en los que una proporción importante de pacientes presentaron incremento de la bilirrubina directa. Este hallazgo ha sido reportado en múltiples series de pacientes con HAI.

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 lo son 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.<sup>1</sup> 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 ANCA's, 2 con patrón pANCA y uno con cANCA, por lo que no es posible establecer la prevalencia de positividad de estos autoanticuerpos.

## **CONCLUSIONES**

No existe evidencia suficiente en nuestro estudio de que los niveles séricos de globulinas se correlacionen con los niveles séricos de inmunoglobulina G en pacientes pediátricos con HAI atendidos en el HIMFG.

No existe evidencia de que haya diferencia en los niveles séricos de inmunoglobulina G entre los tipos de HAI en pacientes pediátricos atendidos en nuestra institución.

## 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. F. Alvarez, P.A. Berg, F.B. Bianchi, L. Bianchi, A.K. Burroughs, Et. Al. Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1999; 31:929-938.
5. Elke M. Hennes, Mikio Zeniya, Albert J. Czaja, Et. Al. Simplified Criteria for the diagnosis of autoimmune Hepatitis. *American Association for the Study of Liver Diseases*. July 2008; 169-175.
6. Mieli-Vergani G, Heller RS, Jara P, et Al. Autoimmune Hepatitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009; 49:158-164.
7. Pietro Invernizzi, Ian r. Mackay. Autoimmune paediatric liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. June 2008; 14(21): 3360-3367.
8. Edward L.Krawitt. Autoimmune Hepatitis. *New England journal of Medicine*. Jan 2006; 354;1: 54-65.
9. F. Alvarez, P.A. Berg, F.B. Bianchi, L. Bianchi, A.K. Burroughs, Et. Al. Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1999; 31:929-938.

10. Giordina Mieli-Vergani, Solange Héller, Paloma Jara, Et Al. Autoimmune Hepatitis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2009; 49:158-164.