

112²405



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

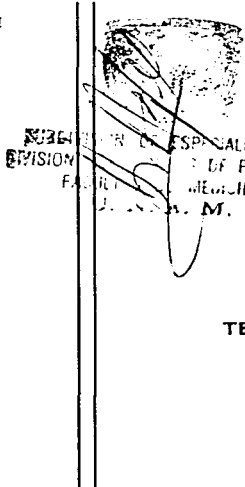
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"



HEPATITIS AUTOINMUNE
EXPERIENCIA DE 14 AÑOS EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2003



REGISTRO DE ESPECIALIZACION
DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
J. S. M.

TESIS DE POSTGRADO PARA TITULACIÓN EN LA
SUBESPECIALIDAD DE
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DR. SEAN ALEX TRAUERNICHT MENDIETA

ASESOR:
DRA. LILIANA B. WORONA DIBNER

Liliana B. Worona Dibner

MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE DEL 2003



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

PAGINACIÓN DISCONTINUA

DEDICATORIA:

A mi madre quien me ha apoyado en todo el trayecto de mi carrera y me ha brindado su amor incondicional sin esperar nada a cambio. Gracias a ella he llegado a lo que soy hoy en día, por su gran dedicación como madre y que siempre ha estado ahí para ayudarme en las buenas y en las malas, en tiempos felices y tiempos difíciles. Que mejor forma de pagarle a mi madre todo lo que ha hecho por mí, que con el esfuerzo y dedicación de mi trabajo para tratar poner un granito de arena en este mundo que tanto lo necesita.

Solo quiero darte las gracias nuevamente y espero nunca defraudarte y que siempre te sientas orgullosa de mí.

TE QUIERO...

También quiero decir que mi hermano es una parte fundamental de mi vida ya que me ha brindado su cariño incondicional y que hemos compartido momentos felices en nuestras vidas.

AGRADECIMIENTOS:

Un agradecimiento especial a la Dra. Liliana Worona quien me asesoró durante toda la realización de este estudio y quien me ha enseñado que todo en esta vida cuesta trabajo, pero que a base de esfuerzo y perseverancia todo es posible; y que no importa quien sabe más o menos, sino la humildad que caracteriza al ser humano para reconocer nuestros errores y limitaciones, no solo en el ámbito médico sino en nuestra vida cotidiana.

Otro agradecimiento al Dr. Pedro Valencia, quien también me brindó su apoyo en cuanto a la revisión y clasificación de ciertas biopsias hepáticas, así como material bibliográfico sobre la clasificación y características histológicas de las hepatitis autoinmunes.

INDICE

| | |
|-----------------------------------|----------------|
| <i>INTRODUCCIÓN</i> | <i>1 - 7</i> |
| <i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i> | <i>8</i> |
| <i>JUSTIFICACIÓN</i> | <i>8</i> |
| <i>OBJETIVOS</i> | <i>8 - 9</i> |
| <i>CONSIDERACIONES ÉTICAS</i> | <i>9</i> |
| <i>MATERIAL Y MÉTODOS</i> | <i>9 - 14</i> |
| <i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i> | <i>14</i> |
| <i>RESULTADOS</i> | <i>15 - 16</i> |
| <i>FIGURA 1</i> | <i>17</i> |
| <i>FIGURA 2</i> | <i>17</i> |
| <i>FIGURA 3</i> | <i>18</i> |
| <i>TABLA 1</i> | <i>18</i> |
| <i>TABLA 2</i> | <i>19</i> |
| <i>TABLA 3</i> | <i>19</i> |
| <i>FIGURA 4</i> | <i>19</i> |
| <i>TABLA 4</i> | <i>20</i> |
| <i>TABLA 5</i> | <i>21</i> |
| <i>FIGURA 6</i> | <i>21</i> |
| <i>FIGURA 7</i> | <i>22</i> |
| <i>FIGURA 8</i> | <i>22</i> |
| <i>DISCUSIÓN</i> | <i>23 - 24</i> |
| <i>CONCLUSIONES</i> | <i>24 - 25</i> |
| <i>BIBLIOGRAFÍA</i> | <i>26 - 28</i> |
| <i>ANEXO 1</i> | <i>29 - 31</i> |

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN.

La hepatitis autoinmune incluye a un diverso grupo de enfermedades hepáticas asociadas con la formación de autoanticuerpos, que se piensa ocurren como resultado de un ataque no controlado y autodirigido hacia los hepatocitos y conductos biliares. La lesión inmune comúnmente lleva hacia una enfermedad hepática rápidamente progresiva, con fibrosis y como último cirrosis (1).

HISTORIA.

Waldenström describió por primera vez la entidad conocida el día de hoy como hepatitis autoinmune en 1950, cuando observó una forma crónica de hepatitis en mujeres jóvenes (2).

Se encontró una asociación entre la enfermedad y otros síndromes autoinmunes (3) y posteriormente se nombró "hepatitis lúpica" por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA); sin embargo, el término de hepatitis "lúpica" fue abandonado debido a que la hepatitis autoinmune no es parte del conjunto de manifestaciones del lupus eritematoso sistémico.

La identificación y caracterización de autoanticuerpos séricos nos han conducido a la evaluación sistemática, a la clasificación y al diagnóstico de las hepatitis autoinmunes (4).

ETIOLOGÍA.

Se desconoce la misma, pero existen factores que pueden influenciar en el desarrollo de la enfermedad clínica como predisposición genética, lesión hepática previa por virus, exposición ambiental a toxinas y posiblemente factores infecciosos incluyendo virus (1).

-Factores genéticos:

La clave para que ocurra la enfermedad en caucásicos de Norteamérica y europeos del norte, es la presencia de alelos del gen DRB1 que codifica seis aminoácidos en la cadena polipeptídica de la molécula del antígeno de histocompatibilidad HLA DR. Estos alelos pueden tener una efecto en la ocurrencia y comportamiento de la enfermedad y pueden trabajar en sinergismo con múltiples genes promotores autoinmunes polimorfos como el factor de necrosis tumoral alfa y el antígeno citotóxico 4 de los linfocitos T (CTLA- 4) (5-7). Se requiere de un antecedente genético particular para poder desarrollar hepatitis autoinmune. Los antígenos HLA A1-B8- DR3 (DRB1*03) y DR4 (DRB1*04) han sido descritos como factores de riesgo independientes para el desarrollo de la misma (8,9).

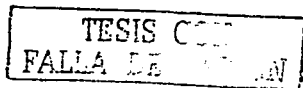
-Edad y sexo:

La incidencia pico para la adquisición de la enfermedad se ha registrado en el grupo prepuberal, con predominio en el sexo femenino de 4:1 (10,11). Existe evidencia indirecta de que el estradiol juega un papel importante en el desarrollo y evolución de la enfermedad. En la etapa prepuberal, las mujeres tienen niveles más altos de estradiol que los hombres. Se ha visto que esta hormona tiene un efecto en la proliferación y función de los linfocitos periféricos que pudiera favorecer la agresividad de la enfermedad en la pubertad. (12-14).

-Respuesta inmune: En cuanto a la respuesta inmune, los autoanticuerpos pueden jugar un papel importante en la lisis observada en los hepatocitos de niños con hepatitis autoinmune.

Para encontrarse accesible al autoanticuerpo, el autoantígeno o parte de él, debe ser expuesto en la superficie celular. Si el autoanticuerpo se une al antígeno, dos mecanismos pueden ser propuestos para explicar la necrosis celular hepática: a) lisis mediada por el complemento y b) lisis mediada por células citotóxicas (NK) (15).

-Virus y autoinmunidad: En los humanos, la respuesta inmune o las enfermedades autoinmunes pueden ser generadas o agravadas por infecciones virales.



Una infección viral puede romper la tolerancia hacia antígenos propios por medio de varios caminos: a) reacción cruzada entre virus y proteínas propias, b) modificación o secreción de proteínas celulares secuestradas por virus, c) activación de células T mediante la secreción de una variedad de citocinas y d) activación polyclonal de los linfocitos (16).

Entre las causas infecciosas se han propuesto virus de hepatitis A, B o C, citomegalovirus (CMV), parainfluvirus y más recientemente los retrovirus (1). Existen algunos casos bien documentados de infección aguda por virus de hepatitis A como desencadenante de la hepatitis autoinmune en pacientes susceptibles (17,18). En el caso de las infecciones crónicas por virus de hepatitis B y C, aproximadamente un 20 a 40% de los pacientes pueden ser persistentemente positivos para varios autoanticuerpos, aunque generalmente con valores bajos (1.40 a 1.80). Estos hallazgos provocan un dilema en cuanto al diagnóstico y tratamiento debido a que la terapia con interferón para la hepatitis viral crónica puede exacerbar o enmascarar una hepatitis autoinmune subyacente mientras que la terapia con glucocorticoides para hepatitis autoinmune incrementa la replicación viral en pacientes con hepatitis crónica B o C (19-22). En estos casos puede ser de utilidad la determinación de anticuerpos PANCA debido a que, en contraste con la alta frecuencia con que estos anticuerpos son encontrados en la hepatitis autoinmune, raramente se detectan en pacientes con hepatitis viral crónica que son seropositivos para ANA o AML (23).

Ciertas drogas siguen siendo una base importante para el desarrollo de enfermedades hepáticas agudas o crónicas y las manifestaciones autoinmunes asociadas que pueden ocurrir con estos tóxicos pueden simular una hepatitis autoinmune (24).

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia y prevalencia de las enfermedades autoinmunes hepáticas no están bien definidas a nivel mundial; sin embargo existe información para diferentes grupos étnicos. La prevalencia máxima varía entre 13 y 20 por cada 100,000 individuos, con una incidencia de 1 a 2 por cada 100,000 individuos en una población de Noruega (25,26).

Según otros autores la prevalencia en la población blanca se estima en 0.1-1.2 casos por cada 100,000 habitantes en el Oeste de Europa y Norte América, pero solo de 0.08-0.015 casos por cada 100,000 habitantes en Japón (27). En la población blanca de Europa y Norte América, la enfermedad se encuentra en 20% de los casos de hepatitis crónica y en Brazil, solo 5-10% de los pacientes con hepatitis crónica sufren de hepatitis autoinmune (28-32).

CUADRO CLINICO

En aproximadamente un 25% de los pacientes con hepatitis autoinmune se observa un inicio agudo de la enfermedad y en raras casos se ha reportado un curso fulminante.

En la mayoría de los casos, sin embargo, la presentación clínica no difiere de otros tipos de hepatitis crónica, que se caracteriza por fatiga, dolor en cuadrante superior derecho e ictericia. En estadios tardíos la hipertensión portal domina, incluyendo ascitis, varices esofágicas sangrantes y encefalopatía. Puede existir asociación con síndromes extrahepáticos de tipo inmunológico, cuyas manifestaciones pueden ser similares a las observadas en la hepatitis crónica por virus "C". Las formas más comunes de presentación de la hepatitis autoinmune son: hepatomegalia (86%), ictericia (66%) y la esplenomegalia (50%), 36% de los pacientes presenta cirrosis al hacerse el diagnóstico de la enfermedad. Un 30% aproximadamente de los pacientes tendrá una presentación aguda que puede simular una hepatitis viral tanto bioquímica como clínicamente (33). Aunque estos pacientes pueden manifestar ictericia intensa con evacuaciones hipocólicas y coluria, sorprendentemente a menudo no presentan mal estado general, en contraste con el cuadro típico de hepatitis viral aguda. Estos pacientes son indistinguibles de los que presentan un inicio insidioso de la hepatitis autoinmune (34).

La existencia de enfermedad avanzada al diagnóstico no es indicativo del pronóstico ya que, al iniciar el tratamiento con esteroides se normaliza la función hepática con una sobrevida sin trasplante del 90% durante un seguimiento por 10 años. Afecta más comúnmente a pacientes entre los 12 meses y los 15 años de edad con una media de 9 años y preferentemente prepúberiles, con predominio en el sexo femenino (33). Un 34% de los pacientes se encuentran asintomáticos, la mayoría son del sexo masculino y presentan niveles de aminotransferasas e inmunoglobulinas más bajos que los pacientes sintomáticos.

Los pacientes asintomáticos responden de manera más completa a la terapia con esteroides con una menor frecuencia de fallas terapéuticas (0% vs. 9%), progresión a cirrosis (26% vs. 40%) y falla hepática (13% vs. 31%) que los pacientes sintomáticos (35).

El inicio de la enfermedad es generalmente más aguda en niños que en adultos, quienes tienen una mayor frecuencia de cirrosis como forma de presentación y de anomalías colangiográficas (36-38).

La *hepatitis autoinmune tipo 1* representa la forma más común de la enfermedad; los tipos 2 y 3 se consideran entidades raras. La tipo 1 representa 80% de los casos totales y de éste, 70% son del sexo femenino con edades entre los 16 y 30 años; el curso clínico de la enfermedad generalmente es insidioso y raramente inicia en forma aguda. Aproximadamente 25% presenta cirrosis al momento del diagnóstico. Se puede observar una asociación con otros síndromes inmunológicos en 48%, incluyendo enfermedad tiroidea autoinmune, sinovitis y colitis ulcerativa (38).

En la *hepatitis autoinmune tipo 2*, los pacientes son más jóvenes y presentan más frecuentemente un inicio agudo de la enfermedad con un curso más severo y progresivo que los tipos 1 y 3 (11). Es una enfermedad rara, con predominio también en el sexo femenino; las manifestaciones extrahepáticas de tipo inmunológico como la diabetes, vitíligo y enfermedad tiroidea autoinmune son más comunes que en la tipo 1.

La edad promedio al diagnóstico es alrededor de los 10 años aunque también se observa en los adultos. Este tipo de hepatitis autoinmune acarrea un mayor riesgo de progresión hacia cirrosis y de un curso fulminante al inicio de la enfermedad (38).

La *hepatitis autoinmune tipo 3* es una enfermedad similar al tipo 1 con respecto a las características clínicas, marcadores inmunológicos y respuesta al tratamiento (30-32).

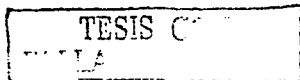
DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hepatitis autoinmune se basa principalmente en la exclusión de causas virales, metabólicas, genéticas y tóxicas. Existen pocos parámetros que pueden predecir de manera adecuada la presencia de hepatitis autoinmune. Los autoanticuerpos han sido evaluados intensivamente y han llevado hacia una clasificación de la enfermedad en 3 subgrupos: los que presentan anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti-músculo liso (AML) positivos, como *tipo 1*; anticuerpos antimicrosomales contra hígado-riñón (LKM) positivos, como *tipo 2* y los que presentan anticuerpos contra el antígeno soluble de hígado y contra antígeno hígado-páncreas (SLA-LP), como *tipo 3* (39).

La presencia de enfermedad hepática en un paciente de sexo femenino, con inmunoglobulinas séricas elevadas, anticuerpos antinucleares positivos (ANA) o anticuerpos anti-músculo liso positivos (AML), infiltrado de células plasmáticas entre áreas portaes en la biopsia hepática, en el que se han descartado otras causas de daño hepático, con respuesta al manejo inmunosupresor, sigue siendo la base para el diagnóstico de la hepatitis autoinmune clásica (40,41).

La diversidad en la presencia de autoanticuerpos en la hepatitis autoinmune apoya y demuestra que esta no es una enfermedad con un solo mecanismo detrás de la misma, sino un grupo de enfermedades con presentaciones clínicas similares (42,43). Debido a que ninguno de los principales autoantígenos detectados por la presencia de autoanticuerpos comunes en la hepatitis autoinmune es específico para hígado y solamente algunos son específicos para la enfermedad, el diagnóstico no puede basarse únicamente en los autoanticuerpos sino que es alcanzado por la exclusión de otros factores que pueden llevar hacia una hepatitis crónica y que incluyen causas virales, genéticas, tóxicas y metabólicas (41,44). En años recientes se ha progresado en la caracterización de los autoantígenos hepáticos, lo que ha llevado a la idea de que algunos de los principales autoantígenos involucrados en esta patología son enzimas activas del metabolismo xenobiótico microsomal humano hepático y extrahepático (45).

Los anticuerpos antinucleares (ANA) muestran especificidad tanto para proteínas estructurales como funcionales en el núcleo celular y pueden ser dirigidos hacia membranas nucleares o inclusive hacia el DNA. Representan los autoanticuerpos más comunes en la hepatitis autoinmune y generalmente se detectan niveles que exceden de 1:160; sin embargo, los niveles no correlacionan con el curso, pronóstico, progresión o actividad de la enfermedad (46-48).



Los anticuerpos anti-músculo liso (AML) están dirigidos contra las proteínas del citoesqueleto como la actina, troponina y tropomiosina. Se detectan frecuentemente niveles elevados y en asociación con ANA. No son altamente específicos para hepatitis autoinmune y se ha demostrado que se presentan en enfermedades hepáticas avanzadas de otra etiología, además de enfermedades infecciosas y trastornos reumáticos. Los anticuerpos ANA pueden ser los únicos marcadores encontrados en las hepatitis autoinmunes tipo 1 y, en niños pequeños, pueden presentarse niveles tan bajos como de 1:40, mientras que en pacientes mayores, niveles de 1:80 son altamente sugestivos de la enfermedad (49).

La exclusión de hepatitis viral se deberá llevar a cabo mediante estudios confiables que deben incluir por lo menos a los virus de hepatitis A, B y C.

En adición, la exclusión de otros patógenos virales hepatotrópicos (Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y otros grupos de herpes virus) puede ser de ayuda en el diagnóstico de hepatitis autoinmune si los criterios antes mencionados fueran dudosos (50).

Si se presenta un perfil bioquímico coléstatico, se requiere de la realización de una colangiografía para excluir una colangitis esclerosante primaria o sobreposición de la misma en una hepatitis autoinmune que es más frecuente en los niños (51).

Se deberán realizar estudios para descartar las causas genéticas más frecuentemente involucradas en una enfermedad hepática crónica como complemento de la evaluación diagnóstica, entre ellas enfermedad de Wilson, hemocromatosis y deficiencia de alfa-1-antitripsina. La colangiografía debe realizarse en todos los pacientes en los que se piensa en una hepatitis autoinmune definitiva o probable pero que no responden al manejo con esteroides (38).

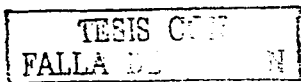
El diagnóstico histológico se hace mediante la detección de una hepatitis periportal con infiltrado linfocitario y plasmocitario (52).

En cuanto a la presentación clínica, en aproximadamente un 25% de los pacientes se observa un inicio agudo y se han reportado casos raros de hepatitis fulminante (53). Sin embargo, en la mayoría la presentación clínica no difiere de otras formas de hepatitis crónica y se caracteriza por fatiga, dolor en cuadrante superior derecho, ictericia y ocasionalmente eritema palmar (54). En estadios tardíos, las consecuencias de la hipertensión portal dominan, incluyendo ascitis, varices esofágicas sangrantes y encefalopatía. Una característica específica de la hepatitis autoinmune es la asociación con síndromes extrahepáticos modulados inmunológicamente incluyendo tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide y diabetes mellitus (11). Como muchas de las manifestaciones extrahepáticas son iguales a las observadas en las hepatitis crónicas por virus C, esta etiología deberá ser excluida (55).

Hepatitis autoinmune tipo 1: Se caracteriza por la presencia de ANA; en la mayoría de los casos, los AMA también están presentes. El perfil clínico de los ANA positivos muestran hipergamma globulinemia en 97% de los pacientes con una IgG elevada. Esta forma representa el 80% de los casos, siendo la subclase más prevalente de la enfermedad. El 70% de los pacientes son del sexo femenino, con una incidencia pico entre los 16 y 30 años de edad. En 48% se observa asociación con otros síndromes inmunes como enfermedad tiroidea autoinmune, sinusitis y colitis predominantemente. Aproximadamente 25% presenta cirrosis al momento del diagnóstico (3). Otros anticuerpos que pueden ser detectados son los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) que se encuentran en un 65%-96% de los pacientes con hepatitis autoinmune tipo 1 (56,57).

Hepatitis autoinmune tipo 2: Se caracteriza por la presencia de anticuerpos LKM-1 contra CYP 2D6. Existen frecuentemente anticuerpos adicionales orgánicos específicos, como anticuerpos anti-tiroideos, anticélulas parietales y anti-células de Langerhan's. Los niveles de inmunoglobulinas están moderadamente elevados con reducción de IgA. Los síndromes inmunes extrahepáticos como diabetes, vitiligo y enfermedad tiroidea autoinmune son más prevalentes. Esta enfermedad es un trastorno raro que afecta aproximadamente 20% de los pacientes en Europa y solamente 4% en los Estados Unidos. Existe predominio también por el sexo femenino. La edad promedio es alrededor de los 10 años de edad pero también se observa en adultos. Este tipo de hepatitis autoinmune tiene un riesgo alto de progresión a la cirrosis y de un curso fulminante. Cuando es diagnosticada en niños frecuente presentan cirrosis (29,58).

Hepatitis autoinmune tipo 3: Se define serológicamente por la presencia de anticuerpos SLA- LP; sin embargo 74% de los pacientes presentan otros marcadores serológicos de autoinmunidad, incluyendo anticuerpos AML (antimusculo liso) y AMA (antimitocondriales).



Esta subclase tiene una menor prevalencia que la tipo 2, afecta, al igual que todas, predominantemente al sexo femenino (90%), más frecuentemente entre los 20 y 40 años. Su diagnóstico se basa solamente en el perfil de autoanticuerpos ya que clínicamente es indistinguible de la tipo 1 (59).

SINDROMES SOBREAGREGADOS Y ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

En aproximadamente 18% de los casos existen enfermedades autoinmunes hepáticas sobreagregadas. Un 5% de los pacientes con diagnóstico primario de hepatitis autoinmune presentan signos y síntomas de cirrosis biliar primaria (bilirrubina y fosfatasa alcalina elevadas). Por otro lado el 19% de los pacientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria presentan también signos de hepatitis autoinmune. La sobre imposición de una cirrosis biliar primaria en una hepatitis autoinmune se caracteriza por la presencia de ANA y anticuerpos AML en 67% (40).

ASOCIACIÓN DE HEPATITIS "C" CON AUTOANTICUERPOS ANTI MICROSOMALES.

Numerosos autoanticuerpos se asocian con hepatitis C crónica. Similar a la hepatitis autoinmune, los ANA, AML, LKM y anticuerpos antióxido de sodio son encontrados con una alta prevalencia, por lo cual se puede llegar a confundir una patología con otra.

Se ha vinculado a la hepatitis " C " también con síndromes autoinmunes, pero no está claro si estos representan dos patologías (hepatitis autoinmune y hepatitis " C ") o solamente hepatitis "C" con formación incidental de autoanticuerpos (60).

En el espectro de marcadores inmunológicos estándar utilizados para el diagnóstico de hepatitis autoinmune, los anticuerpos antinucleares (ANA) son los más inespecíficos ya que pueden ser encontrados en una variedad de situaciones patológicas tales como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis secundaria a drogas, esteatosis hepática no alcohólica y hepatopatía alcohólica (61).

CRITERIOS HISTOLÓGICOS

El infiltrado a nivel porta con células plasmáticas, hepatitis en interfase (periportal o parasseptal) y necrosis de la placa limitante son los hallazgos clásicos de la hepatitis autoinmune.

Puede estar presente una hepatitis lobulillar, que es indicativa de hepatitis autoinmune en ausencia de depósitos de cobre o inflamación biliar. La presencia de granulomas y depósitos de hierro van en contra del diagnóstico de esta enfermedad (42). Se deberá realizar una inspección minuciosa en busca de inclusiones en hepatocitos, folículos linfoides, partículas de hierro, inflamación parenquimatosa, fibrosis y anomalías venosas que pudieran ayudar a diferenciar otras causas comunes de lesión hepática crónica (1).

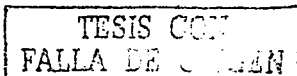
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Las condiciones que más comúnmente se confunden con la hepatitis autoinmune son la enfermedad de Wilson, la hepatitis medicamentosa y la hepatitis viral crónica, especialmente la hepatitis crónica por virus C (62,63).

La hepatitis criptogénica es una hepatitis crónica no definida. Estos pacientes son negativos tanto para marcadores virales como para autoanticuerpos.

Clínicamente este grupo de pacientes son muy similares a los que cursan con hepatitis autoinmune tipo 1 con respecto a la edad, sexo, tipos de HLA, actividad inflamatoria y respuesta al tratamiento. Existen síndromes sobrepuestos que son condiciones en donde los síntomas predominantes son los de una hepatitis autoinmune, pero la determinación de marcadores adicionales y los síntomas nos guían hacia otras enfermedades hepáticas (64).

La coexistencia de hepatitis autoinmune con hepatitis viral es muy rara, aunque está documentada en la literatura. Las asociaciones más estudiadas a nivel molecular son las infecciones por virus de hepatitis C y virus de hepatitis D, en las que los autoanticuerpos LKM, ANA y AML pueden ser detectados en 2-5% y 6-12% de los casos respectivamente.



La hepatitis autoinmune tipo 2 y la infección por virus de la hepatitis C con autoanticuerpos LKM son entidades clínicamente distintas. Los autoanticuerpos LKM en infecciones por virus están presentes en niveles más bajos (65). Sin embargo, frecuentemente se sobreponen con otras enfermedades hepáticas autoinmunes que afectan al árbol biliar como cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria (39).

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.

La historia natural y pronóstico de la enfermedad son definidos ampliamente por la actividad inflamatoria a la hora de la presentación y por la presencia o evolución hacia la cirrosis (66,67). Si se observan puentes de necrosis en la biopsia, 82% de los pacientes desarrollan cirrosis en un lapso de 5 años y la probabilidad de muerte a los 5 años será de 58% (68). El curso de la hepatitis autoinmune es influenciado también significativamente por el tipo de HLA de los individuos afectados. La presencia de HLA B8 se asocia con inflamación intensa al momento de presentación de la enfermedad y un mayor índice de recaída posterior al tratamiento. Individuos con HLA DR3 tienen una menor probabilidad de lograr una remisión de la enfermedad y mayor número de recaídas y requieren de trasplante más frecuentemente. El subgrupo HLA DR4 se caracteriza por una edad mayor del inicio de la enfermedad con un mejor pronóstico y evolución de la misma. (69)

El pronóstico también puede ser estimado mediante estudios en sangre. Si el nivel de aspartato aminotransferasa (AST) es menos de cinco veces el límite superior normal y el de inmunoglobulinas séricas es menos de dos veces su límite superior normal, 55% de los pacientes desarrollan cirrosis a largo plazo y la mortalidad a 15 años será de 10%.

En pacientes no tratados que presentan inflamación grado 3-4 a nivel histológico, la mortalidad a 6 meses es de 40%, a 3 años de 50% y a los 10 años de 90%. Cerca de 25% de los niños con hepatitis autoinmune crónica activa desarrollan falla hepática durante su niñez o adolescencia a pesar de la terapia inmunosupresora (70)

El desarrollo de una hepatitis autoinmune posterior a un trasplante hepático es bastante común. En un estudio realizado, cinco de seis pacientes que fueron sometidos a trasplante por hepatitis autoinmune, desarrollaron una hepatitis idiopática post-trasplante (71).

En cuanto al tipo de hepatitis autoinmune, no existe diferencia en la historia natural de las tipo 1 y 3, ya que en ambas el inicio suele ser insidioso y generalmente se controlan con el uso de inmunosupresores sin progresar hacia una cirrosis; sin embargo la tipo 2 generalmente inicia con un cuadro de hepatitis aguda que progresa rápidamente hacia cirrosis si no se inicia tratamiento inmunosupresor lo antes posible (38).

TRATAMIENTO

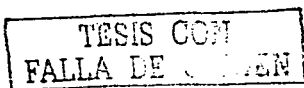
La hepatitis autoinmune fue la primera enfermedad hepática crónica en la que el tratamiento médico mostro una prolongación de la supervivencia (38). Es una de las pocas enfermedades crónicas del hígado que pueden ser controladas efectivamente en la mayoría de los casos con medicamentos, pero que si no es tratada se asocia con una morbilidad y mortalidad elevadas (72).

En el tratamiento estándar se utiliza la monoterapia con prednisona o en combinación con azatioprina. Mientras los corticosteroides son eficaces como tratamiento de combinación para inducir la remisión de la enfermedad, la azatioprina como monoterapia es inefectiva para llevar a cabo la misma (73).

La meta es una resolución bioquímica e histológica de la inflamación, así como lograr una remisión clínica de los síntomas. Esto se logra en 87% de los pacientes dentro de los primeros 3 años. Posterior a los 3 años, solamente 7% alcanza la remisión por año adicional de tratamiento. Usualmente cuando el diagnóstico es correcto, los niveles de aminotransferasas se normalizan en los primeros semanas o meses, generalmente en 3-6 meses de haber iniciado el tratamiento.

La biopsia hepática es la única forma de determinar una remisión histológica para suspender el tratamiento (74)

En general la frecuencia de recaídas es de 50% a los 6 meses y de 70% a los 3 años de haber suspendido el tratamiento inmunosupresor. Solamente se logra una respuesta sostenida en un 17% de los pacientes. El mantenimiento con azatioprina posterior a la suspensión de la prednisona reduce la frecuencia de recaídas.



El retiro de medicamentos debe realizarse gradualmente en un periodo de 3-6 meses (74,75). Cuando se obtiene una respuesta incompleta, la inmunosupresión se requerirá de forma indefinida a la menor dosis posible para mantener los niveles de aminotransferasas por debajo de 5 veces su valor alto normal o para alcanzar remisión. Esto se puede llevar a cabo por terapia de combinación con prednisona y azatioprina, o por terapia indefinida con azatioprina como monoterapia (2mg/kg/día) (76). Usualmente los efectos adversos que se presentan con el uso de esteroides son: compresión vertebral, psicosis, descompensación diabética o aumento ponderal severo; estos se pueden atenuar aumentando la dosis de azatioprina o bien utilizando terapia de mantenimiento con azatioprina. Las complicaciones derivadas del uso de azatioprina son citopenias severas, artralgias y mialgias (3N).

Otra droga que puede ser utilizada, sin los efectos adversos de los corticosteroides, es la budesonida, esteroide sintético que limita sus efectos colaterales a nivel sistémico. Un estudio hecho en adultos, a los que se les administró una dosis de 6-8mg/día durante un periodo de 9 meses, mostró buena tolerancia a la droga, con normalización de los niveles de aminotransferasas. Se ha visto que es efectivo pero sin ninguna ventaja cuando se presentan cirrosis o derivaciones porto sistémicas. La principal ventaja en un futuro sería sustituir la prednisona en la terapia de mantenimiento a largo plazo para reducir los efectos adversos, no obstante, faltan estudios en niños que apoyen su utilización (3N).

Si no se obtiene una buena respuesta al tratamiento se pueden usar drogas alternativas como ciclosporina A, tacrolimus, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina. No existen muchos estudios en cuanto al uso de tacrolimus pero se ha visto que disminuye en forma importante los niveles de bilirrubina y aminotransferasas en estos pacientes (3N).

La 6-mercaptopurina puede ser utilizada en pacientes con intolerancia a la azatioprina, aunque es posible que exista sensibilidad cruzada entre estos dos medicamentos. Ambos son capaces de controlar la inflamación intrahepática tan bien como lo hace la prednisona, dando lugar a una disminución paulatina del esteroide hasta eventualmente suspenderlo.

La alternativa mejor estudiada y utilizada es la ciclosporina A, cuyo uso resulta en una mejoría importante a nivel histológico con una dosis de 2-3mg/kg/día, sin haberse encontrado diferencias en la respuesta entre las hepatitis autoinmunes tipo 1 y tipo 2 (77,78).

Se ha visto que la hepatitis en ausencia de fibrosis se asocia con un bajo riesgo de evolucionar hacia cirrosis y con una expectativa de vida buena aun sin tratamiento (3N).

El trasplante hepático es el tratamiento preferido de las hepatitis autoinmunes que presentan descompensación durante la terapia, pero la recurrencia de la enfermedad es posible. González-Koch encontró recurrencia en 17% de los casos después de 4.0±1 años de seguimiento (79).

TRANSPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático continúa siendo un tratamiento efectivo para las hepatitis autoinmunes descompensadas. La supervivencia a 5-10 años es de 75% para el tipo 1 mientras que para el tipo 2 baja a 43%; los pacientes con tipo 2 presentan con mayor frecuencia cirrosis en el momento del diagnóstico y son más resistentes a la terapia con esteroides (80,81).

Se ha descrito recurrencia de la enfermedad en 20% de los transplantados (82). Estos pacientes tienen una frecuencia más alta de HLA DR3 y requieren de terapia continua con esteroides (83). La suspensión del esteroide después del trasplante continúa siendo una controversia y la reducción por sus efectos colaterales debe ser evaluada con respecto a un aumento en la frecuencia de recurrencia de la enfermedad y rechazo al injerto (80).



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia e incidencia de la hepatitis autoinmune a nivel mundial aún no están bien definidas. Los reportes existentes en la literatura son de algunos países europeos, de Japón, de América del Norte y existe un solo reporte de Latinoamérica (Brasil), por lo que desconocemos la magnitud del problema en nuestro medio. Tampoco conocemos su forma de presentación y de evolución en nuestros pacientes. Lo cual ha dado lugar a las siguientes preguntas:

I. PRINCIPAL:

1. ¿Cuál es la prevalencia de la hepatitis autoinmune entre las hepatopatías crónicas en nuestro medio y cuál la experiencia clínica?

II. SECUNDARIAS:

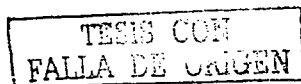
2. ¿Cuál es la forma más común de presentación de la enfermedad tanto clínica como bioquímica e histológicamente?
3. ¿Existe asociación con hepatitis viral de tipo A, B o C?
4. ¿Cuál fue la respuesta al tratamiento?
5. ¿Cuál fue la evolución de los pacientes?
6. ¿Cuál fue la sobrevida de los pacientes a 5 y 10 años?

JUSTIFICACIÓN

La hepatitis autoinmune y sus diferentes subtipos presentan una gran variabilidad en su prevalencia en diferentes regiones del mundo por lo que factores genéticos, raciales y ambientales parecen estar involucrados. Si estos factores influyen en la prevalencia de la enfermedad, no resulta poco probable que también contribuyan a diferencias relacionadas con la presentación y evolución clínica. El único reporte de la literatura latinoamericana es el de Brasil, donde la prevalencia resulta aparentemente menor al compararla con países europeos y con América del Norte. No conocemos el comportamiento de esta entidad en nuestro medio por lo que consideramos que al analizar nuestra experiencia en el Hospital Infantil de México podremos tener una idea más definida sobre la magnitud del problema en nuestra población pediátrica así como de su comportamiento a efectos de mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico, ya que lo que si sabemos es que su evolución dependerá de la celeridad con que se haga el diagnóstico y se inicie el tratamiento adecuado.

OBJETIVOS

1. **OBJETIVO PRINCIPAL:** Conocer la prevalencia y el comportamiento de las hepatitis autoinmunes en el Hospital Infantil de México.
2. **OBJETIVO ESPECÍFICOS:**
 1. Determinar la prevalencia de la hepatitis autoinmune y de cada uno de los subtipos entre los pacientes pediátricos con diagnósticos de hepatopatías crónicas en el Hospital Infantil de México en un periodo de 14 años (Enero de 1989 a Diciembre de 2002).
 2. Determinar cuál es la forma más común de presentación de la enfermedad tanto clínica como bioquímica e histológicamente.
 3. Determinar si existe asociación con hepatitis viral de tipo A, B o C.
 4. Calcular el porcentaje de pacientes que respondió al tratamiento convencional con esteroides y azatioprina.
 5. Determinar cuánto tiempo de tratamiento requirieron para que se registrara la respuesta.



6. Calcular el porcentaje de pacientes resistentes a los esteroides.
7. Calcular el porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento con otros inmunosupresores.
8. Calcular el tiempo de mantenimiento de la remisión clínica y bioquímica en los casos en que fue posible la suspensión de la terapia con esteroides.
9. Calcular el porcentaje de pacientes con recaída y determinar el momento en el que se presentó.
10. Calcular el porcentaje de pacientes que evolucionó a cirrosis
11. Calcular el porcentaje de pacientes requirió transplante hepático.
12. Calcular la supervivencia a 5 y 10 años.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la ley de salud, éste estudio es de riesgo 1 (sin riesgo).

MATERIAL Y MÉTODOS

Serie de casos retrospectiva en la que se revisaran los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados en el Hospital Infantil de México con hepatitis autoinmune desde enero de 1989 a diciembre del 2002 y se investigará el número de casos totales en el mismo periodo que fueron diagnosticados como portadores de hepatitis crónica por biopsia hepática. Se realizó un formato de recolección de datos (Anexo 1) que consta de 3 hojas, donde se vaciarán los datos recopilados de los expedientes.

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico hepatitis autoinmune por clínica, marcadores inmunológicos, biopsia hepática (histología).

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes que iniciaron como una hepatitis autoinmune y posteriormente tuvieron el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

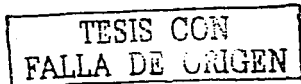
VARIABLES:

1. VARIABLES UNIVERSALES:

EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS (años):

TIEMPO DE EVOLUCIÓN AL DIAGNÓSTICO (años):

SEXO (M/F):



2. CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA:

- 1) HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO I: cuando se encuentra ANA y/o ANIL positivos
- 2) HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO II: cuando se encuentra con LKM positivo

3. MARCADORES INMUNOLÓGICOS POSITIVOS:

1) TIPO I:

Elevación de IgG: cuando el valor es mayor al establecido para cada rango de edad:

- 1-2 años: mayor de 1446 mg/dl
- 3-4 años: mayor de 1622 mg/dl
- 5-6 años: mayor de 1905 mg/dl
- 7-8 años: mayor de 1698 mg/dl
- 9-10 años: mayor de 2042 mg/dl
- 11-12 años: mayor de 1862 mg/dl
- 13-14 años: mayor de 1995 mg/dl

ANA (título): cuando el valor es mayor o igual a 1:80

AML: cuando el valor es mayor o igual a 1:80

AMA: cuando el valor es mayor o igual a 1:80

pANCA: cuando el valor es mayor de 20 U.I.

OTROS:

2) TIPO II:

Elevación de IgG: cuando el valor es mayor al establecido para cada rango de edad:

- 1-2 años: mayor de 1446 mg/dl
- 3-4 años: mayor de 1622 mg/dl
- 5-6 años: mayor de 1905 mg/dl
- 7-8 años: mayor de 1698 mg/dl
- 9-10 años: mayor de 2042 mg/dl
- 11-12 años: mayor de 1862 mg/dl
- 13-14 años: mayor de 1995 mg/dl

ANA: cuando el valor es mayor o igual a 1:80

AML: cuando el valor es mayor o igual a 1:80

AMA: cuando el valor es mayor o igual a 1:80

ALKM1: cuando el valor es mayor de 1:40 o de 10

pANCA: cuando el valor es mayor de 20 U.I.

OTROS

4. FORMA DE PRESENTACIÓN CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO:

- 1) HEPATITIS FULMINANTE: cuando existe una hepatitis aguda que se manifiesta con encefalopatía y coagulopatía en las primeras 8 semanas del inicio de la sintomatología ictericia-unicérrica
- 2) HEPATITIS AGUDA: cuando la infección no dura más de 6 meses ictericia-unicérrica
- 3) HEPATITIS CRÓNICA: cuando la infección dura más de 6 meses ictericia-unicérrica

5. ANTECEDENTES DE HEPATITIS:

5.1 INFECCIOSAS:

- 1) HEPATITIS A: cuando existió un cuadro de hepatitis en el que se corroboró la infección mediante detección de IgM para virus hepatitis A (HAV IgM).

- 2) **HEPATITIS B:** cuando existió un cuadro de hepatitis en el que se corroboró la infección mediante detección del antígeno de superficie para virus de hepatitis B (HBs Ag)
- 3) **HEPATITIS C:** cuando existió un cuadro de hepatitis en el que se corroboró la infección mediante la detección de anticuerpos para virus de hepatitis C (anti HC1)
- 4) **OTRAS INFECCIONES:** cuando existió un cuadro de hepatitis en el que se descartó infección por virus A, B y C y se detectaron anticuerpos IgM para otros agentes..

5.2 **OTRAS CAUSAS:** antecedente de cuadro clínico de hepatitis sin identificar etiología infecciosa, o inmunológica.

5.3 **TIEMPO DE EVOLUCIÓN ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS Y HEPATITIS AUTOIMUNE (en meses):** Es el tiempo transcurrido desde que se hizo el diagnóstico de hepatitis viral (A, B o C) y que se diagnosticó la hepatitis autoinmune

6. ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS ASOCIADAS: (SI/NO)

Cuando presenta además de la hepatitis autoinmune cualquiera de los siguientes padecimientos de tipo inmunológico agregados:

- 1- Tiroiditis
- 2- Artritis
- 3- Diabetes
- 4- Vitiligo
- 5- Otras

7. PRESENTACIÓN HISTOLÓGICA

A) Clasificación de ISHAK:

1) INFLAMACIÓN:

Actividad Grado I: presencia de inflamación celular sin muerte hepatocelular

Actividad Grado II: presencia de muerte celular focal

Actividad Grado III: presencia de muerte celular focal severa. +/- necrosis confluyente sin puentes.

Actividad Grado IV: el daño incluye puentes de necrosis

2) FIBROSIS:

Grado I: presencia de tractos portales fibróticos, agrandados.

Grado II: presencia de septo periportal o portal-portal con arquitectura intacta

Grado III: presencia de fibrosis con distorsión de la arquitectura sin cirrosis obvia.

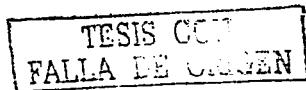
Grado IV: presencia de cirrosis probable o definitiva.

B) **OTRO TIPO DE INFILTRADO INFLAMATORIO:** cuando además de infiltrado linfoplasmocitario clásico se encuentra infiltrado de polimorfonucleares y/o granulomas.
SI/NO

C) LOCALIZACIÓN DEL INFILTRADO INFLAMATORIO:

Periportal
Lobulillar

D) **NECROSIS:** SI/NO



E) LOCALIZACIÓN DE LA NECROSIS:

- De la placa limitante
- Periportal
- Lobulillar
- Central

8. PRESENTACIÓN BIOQUÍMICA AL DIAGNÓSTICO:

- A) Elevación de TGO: *incremento por arriba de su valor máximo normal = SI/NO (Mayor de 40U)*
- B) Nº de veces elevada la TGO: *cantidad de veces que la TGO está elevada por arriba del valor máximo normal*
- C) Elevación de TGP: *incremento por arriba de su valor máximo normal= SI/NO (Mayor de 40U)*
- D) Nº de veces elevada la TGP: *cantidad de veces que la TGP está elevada por arriba del valor máximo normal*
- E) Hiperbilirrubinemia: *Bilirrubina total > 1 mg/dl. SI/NO*
- F) Colestasis: *bilirrubina directa > 2 mg/dl o > del 20% del total. SI/NO*
- G) Prolongación del TP: *mayor de 14 segundos. SI/NO*

9. TRATAMIENTO

A) INICIAL: *tratamiento administrado una vez hecho el diagnóstico.*

- 1- Prednisona sola (número de días): *número de días en que el paciente recibió únicamente prednisona desde el inicio del tratamiento y dosis: mg/Kg/día*
- 2- Prednisona más azatioprina: *número de días en que el paciente recibió ambos medicamentos juntos desde el inicio del tratamiento y dosis de cada uno: mg/kg/día*

B) RESPUESTA AL TRATAMIENTO INICIAL:

1. REMISIÓN:

- 1- Bioquímica: *normalización de aminotransferasas, bilirrubinas y TP. SI/NO o SE IGNORA*
- 2- Histológica: *actividad grado 0 y fibrosis grado 0 SI/NO o SE IGNORA*
- 3- Inmunológica: *normalización de marcadores inmunológicos. SI/NO o SE IGNORA*
- 4- Tiempo: *número de días transcurridos desde que se inició el tratamiento y se registró la remisión a) bioquímica, b) histológica, c) inmunológica, d) todas.*

2. MEJORA HISTOLÓGICA: *cuando disminuye por lo menos en un grado la inflamación y/o fibrosis. SI/NO*

2.1 GRADO DE INFLAMACIÓN Y FIBROSIS ALCANZADO: *grado de inflamación y fibrosis observado en la biopsia de control de acuerdo a la clasificación de Ishak.*

2.2 TIEMPO DE MEJORA HISTOLÓGICA: *es el tiempo entre la toma de las biopsias*

C) MANTENIMIENTO:

1. SUSPENSIÓN DE PREDNISONA SI/NO

2. TIEMPO DE LA SUSPENSIÓN DE LA PREDNISONA (en meses): *tiempo en meses de la suspensión de la prednisona desde que se inició hasta dejar azatioprina sola.*



- 3. MANTENIMIENTO DE LA MEJORA SIN PREDNISONA** *SI/NO*: cuando se mantuvo con normalización bioquímica a pesar de suspenderse la prednisona.
- 4. TIEMPO DE LA MEJORA SIN PREDNISONA** (en meses): tiempo que se mantuvo con normalización bioquímica posterior a la suspensión de la prednisona
- 5. TERAPIA DE MANTENIMIENTO CON AZATIOPRINA**: cuando el paciente una vez lograda la remisión se haya medicado con azatioprina exclusivamente. *SI/NO*.
- 6. TIEMPO DE TERAPIA DE MANTENIMIENTO**: número de días transcurridos desde la suspensión de la prednisona sin recaída de la enfermedad, con administración de azatioprina sola (en meses)

10. EVOLUCIÓN:

A) RECAIDA:

- 1- Temprana: elevación por arriba del límite superior normal de las aminotransferasas, bilirrubinas y/o tiempo de protombina durante el descenso de la prednisona. *SI/NO*
- 2- Tardía: elevación por arriba del límite superior normal de las aminotransferasas, bilirrubinas y/o tiempo de protombina luego de haberse suspendido la prednisona. *SI/NO*
- 3- Tiempo de recaída tardía (meses): número de meses transcurridos desde la suspensión de los esteroides y la aparición de la recaída.

B) BOLOS:

- 1- Bolos de metilprednisolona: uso de esteroide intravenoso para inducir la remisión y control de la enfermedad. *SI/NO*.
- 2- Remisión bolos: remisión bioquímica, histológica y/o inmunológica con tratamiento de bolos. *SI/NO / SE IGNORA*
- 3- Número de bolos: número de bolos de esteroide IV requeridos para inducir la remisión.
- 4- Tiempo mantenimiento de la remisión al suspenderse bolos: tiempo transcurrido sin recaída una vez suspendidos los bolos, con prednisona vía oral.(meses)
- 5- Suspensión prednisona postterapia con bolos: cuando fue posible la suspensión de la prednisona administrada luego de los bolos. *SI/NO*
- 6- Tiempo prednisona postterapia con bolos: tiempo transcurrido con administración de prednisona desde que se suspendieron los bolos (meses).

C) CIRROSIS: cuando en la biopsia de inicio no se encontró cirrosis pero esta se presentó en la biopsia de control. *SI/NO*.

- 1- Tiempo: periodo transcurrido entre la toma de biopsias.

D) TRANSPLANTE HEPÁTICO: cuando el paciente haya recibido trasplante hepático.
SI/NO / TIEMPO (meses)

E) DEFUNCIÓN: fallecimiento del paciente. SI/NO

- 1- A causa de la enfermedad
- 2- Por otra causa (especificar)

F) TIEMPO DE DEFUNCIÓN: Tiempo en meses transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento.

G) SOBREVIDA : tiempo de supervivencia desde el diagnóstico hasta la última visita al hospital (años).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- Se calcularán porcentajes.
- Para los datos que tengan una distribución normal se calculará la media +/- la desviación estándar.
- Para los datos que tengan una distribución anormal se calculará la mediana y/o la moda.

RESULTADOS

Se encontraron 150 expedientes catalogados como hepatitis crónicas de los cuales solo 15 tuvieron el diagnóstico definitivo de hepatitis autoinmune, lo cual arroja una prevalencia de 14.9% (ver figura 1).

Siete pacientes que fueron diagnosticados en un inicio como hepatitis autoinmune por elevación de IgG y positividad para ANA en todos los casos, con infiltrado linfoplasmocitario periportal en cinco casos y lobulillar en los dos restantes, cumplieron los criterios diagnósticos para lupus eritematoso sistémico en una mediana de 24 meses desde el diagnóstico de hepatitis autoinmune por lo cual, fueron excluidos del análisis.

En cuanto a la edad al inicio de los síntomas, se encontró una mediana de 5 años y una moda de 4 años (rango: 3-13 años). El tiempo de evolución de la enfermedad al diagnóstico registró una mediana de 2.42 años (rango: 1 - 11.42 años). El 76.9% de los pacientes fueron del sexo femenino con una relación femenino:masculino de 3.31 (ver figura 2). Según su clasificación inmunológica 10 pacientes (76.9%) fueron catalogados como hepatitis autoinmune tipo 1; dos pacientes (15.4%) como tipo 2 y un paciente (7.7%) no pudo ser clasificado ya que no contaba con determinación de anticuerpos anti LKM-1 (ver figura 3).

Dentro del grupo de hepatitis autoinmune tipo 1 se registró incremento de la IgG en cinco de los 10 pacientes (50%); cinco (50%) presentaron positividad para AML, tres (23%) para ANA y uno (7.7%) para AMA. Seis pacientes (60%) presentaron títulos bajos (1:40) para ANA y uno (10%) para AML por lo que no fueron considerados positivos. Al tomar en cuenta la combinación de marcadores inmunológicos detectada por paciente en el mismo grupo, surge que tres pacientes (30%) presentaron elevación de IgG y AML positivos; una elevación de IgG y ANA positivos; una elevación de IgG exclusivamente; uno presentó positividad para ANA, AML y AMA; uno positividad para ANA y AML. Dos pacientes (20%) presentaron negatividad para todos los marcadores inmunológicos. De los ocho pacientes explorados para anti DNA, todos resultaron negativos. En ningún caso se solicitó determinación de pANCA (ver tabla 1).

En cuanto a los marcadores inmunológicos detectados en los dos pacientes portadores de hepatitis autoinmune tipo 2, ambos presentaron positividad para ANA y anticuerpos anti LKM-1; uno con AML positivo y el otro con títulos bajos (1:40) no diagnósticos para AMA. Los dos pacientes fueron negativos para anti DNA; a ninguno se le solicitó pANCA (ver tabla 2).

El paciente sin clasificar tuvo positividad únicamente para ANA, no se hicieron determinaciones de IgG ni de pANCA (ver tabla 3).

El 100% de los pacientes se presentó en el momento del diagnóstico como una hepatitis crónica, el 69.2% fue de tipo icterica (ver figura 4).

En tres pacientes se registró el antecedente de infección por virus de la hepatitis A corroborado por la presencia de anticuerpos anti HAV-IgM dos, 31 y 88 meses respectivamente, antes del diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Nueve de los pacientes (69.2%) cursaron con más de un cuadro de ictericia, con una media de 3.11 +/- 1.05 cuadros, presentando su primer cuadro 46.44 - - 31.5 meses antes del diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Solo en un caso se registró asociación con una enfermedad inmunológica extrahepática; esta fue una vasculitis en ambos miembros inferiores en el único paciente sin clasificar.

En cuanto a la presentación histológica al diagnóstico de los pacientes con hepatitis autoinmune tipo 1, según la clasificación de Ishack, 4 de 10 (40%) evidenció inflamación grado III - fibrosis grado III; 20% inflamación grado I - fibrosis grado I; 10% inflamación grado II - fibrosis grado II; 10% inflamación grado IV - fibrosis grado I; 10% inflamación grado III - fibrosis grado I y 10% inflamación grado II - fibrosis grado I. De los pacientes con hepatitis autoinmune tipo 2, uno tuvo inflamación grado II - fibrosis grado III y el otro inflamación grado II - fibrosis grado II. El paciente sin clasificar se presentó con inflamación grado II - fibrosis grado III (ver tabla 4). Siete de los pacientes a los que se les realizó biopsia hepática de control presentaron mejoría histológica (ver tabla 5).

Todos los pacientes presentaron infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en la biopsia diagnóstica, en siete (53.3%) la localización fue periportal; en cinco (38.5%) lobulillar y en uno (7.7%) periportal y lobulillar. Uno de los pacientes con hepatitis autoinmune tipo 2 tuvo un infiltrado periportal y el otro lobulillar (ver figura 5).

Del total de pacientes, cinco (38.5%) presentaron algún grado de necrosis en la biopsia inicial: periportal en dos, lobulillar en dos y periportal y central en uno.

En cuanto a la presentación bioquímica al diagnóstico de la enfermedad, el 100% presentó transaminasemia, con una mediana de 6.4 veces (rango: 1.4 - 50 veces) de la aspartato aminotransferasa y una mediana de 5.9 veces (rango: 11.7 - 26.5 veces) de la alanina aminotransferasa.

Se encontro prolongacion del tiempo de protombina en 7 pacientes (53.8%) y elevacion de la bilirrubina total en 10 pacientes (76.9%) de los cuales seis (46.1% del total) presentaban colestasis.

En cuanto al tratamiento inicial se utilizo prednisona sola en todos los casos con una dosis media de 1.32 +- 0.5 mg/kg/dia (rango: 0.8-2 mg/kg/dia), con una mediana del tiempo de administracion de 2 meses (rango: 1-27 meses) y una moda de 1 mes.

En cuanto al tratamiento conjunto con prednisona y azatioprina se utilizo una dosis media de prednisona de 1.18 +- 0.56 mg/kg/dia (rango: 0.4-2 mg/kg/dia) y de azatioprina de 1.21 +- 0.36 mg/kg/dia (rango: 0.73-1.8 mg/kg/dia); con una mediana de tiempo de administracion conjunta de 16 meses (rango: 2-108 meses).

En lo que se refiere a la respuesta al tratamiento encontramos que 10 pacientes (76.9%), incluyendo los dos clasificados como hepatitis autoinmune tipo 1 con todos los marcadores inmunologicos negativos y uno con hepatitis autoinmune tipo 2, presentaron remision bioquimica con una mediana de tiempo de 5 meses y una moda de 2 meses (1-17 meses) (ver figura 6). Ninguno de los siete pacientes que contaron con biopsia de control presento remision histologica; cinco de ellos (71.4%), uno con hepatitis autoinmune tipo 2, evidencio mejoria histologica en un tiempo medio de 36 +- 17.7 meses (rango: 13-48 meses); ninguno evoluciono a cirrosis. De los siete pacientes con marcadores inmunologicos de control, solo tres (42.8%): uno con hepatitis autoinmune tipo 2, presentaron remision inmunologica.

Del total de 13 pacientes, solo en 10 se pudo iniciar el descenso de la dosis de prednisona. Dos de ellos, uno con hepatitis autoinmune tipo 1 y el otro tipo 2, presentaron recaida durante el descenso; en cinco (38.5% del total), todos con hepatitis autoinmune tipo 1, fue posible suspender la prednisona y dejar terapia de mantenimiento con azatioprina, luego de haber recibido un tratamiento combinado (mediana) de 38 meses (rango: 9-120). En estos casos, la mediana y moda del tiempo de mantenimiento de la mejoria alcanzada, sin utilizar prednisona, fue de 14 meses (rango: 2-14). Solo un paciente presento recaida a los dos meses de haberse suspendido la prednisona. Los tres pacientes restantes continuaban con dosis de prednisona en descenso al momento de su ultima consulta, sin recaida (ver figura 7).

Se administraron bolos de metilprednisolona I.V. a dos de los 13 pacientes (15.4%) mientras continuaban con prednisona via oral, ambos portadores de hepatitis autoinmune tipo 1. Uno de ellos presento remision bioquimica luego de haber recibido nueve bolos en un tiempo de 5 meses; se desconoce la evolucion inmunologica e histologica por carecer de marcadores inmunologicos y biopsia de control. Este paciente mantuvo la remision bioquimica durante cinco meses (fecha de ultima consulta) pero recibiendo prednisona por via oral a 0.6 mg/kg/dia. El otro paciente recibio 15 bolos de metilprednisolona I.V. en tres meses sin evidenciarse ningun tipo de mejoria.

Ningun paciente recibio trasplante hepatico. Se registraron dos defunciones (15.4%), ambas por sepsis; un caso con hepatitis autoinmune tipo 1 y otro tipo 2 (ver figura 8). El portador de hepatitis autoinmune tipo 1 fallecio a los 13 meses del diagnostico, luego de tres meses de haberse suspendido los bolos de metilprednisolona I.V. y, el portador de hepatitis autoinmune tipo 2, a los nueve meses del diagnostico, recibiendo 2 mg/kg/dia de prednisona en forma continua desde su diagnostico.

La mediana de la sobrevivida de los 13 casos fue de 21 meses (rango: 9-132 meses). Solo cuatro pacientes de tuvieron un seguimiento de cinco años o mas; el tiempo maximo de seguimiento fue de 11 años.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 1. PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD.

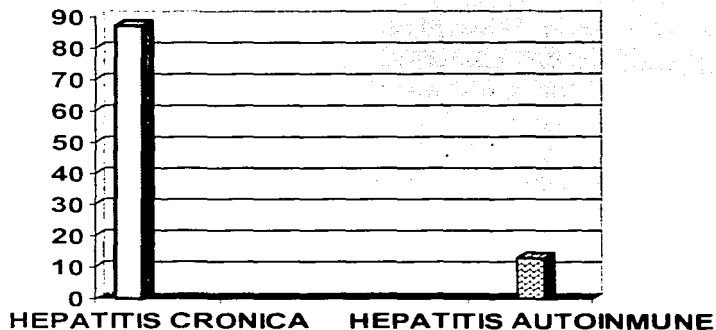
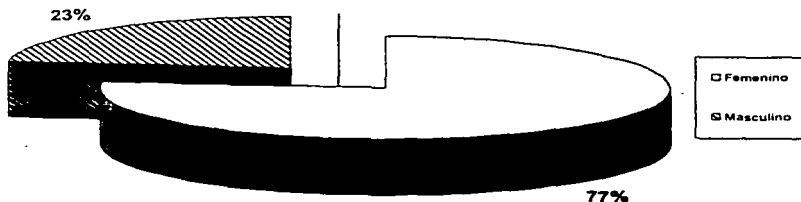


FIGURA 2. SEXO MÁS FRECUENTE



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 3. CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA

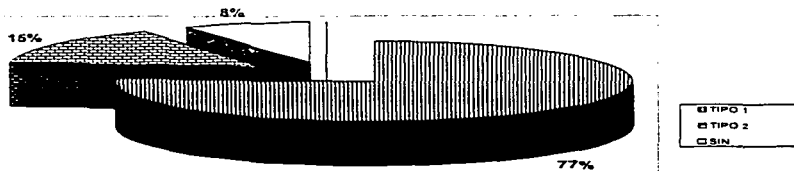


TABLA 1. MARCADORES INMUNOLÓGICOS (HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 1)

| PACIENTE | IgG | ANA | AMA | AMA | p-ANCA | antiDNA | LKM-1 |
|----------|---------|----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|
| 1 | Elevada | Negativa | Negativa | Negativa | Se ignora | Se ignora | Negativa |
| 2 | Normal | 1: 40 | 1: 40 | Negativa | Se ignora | Se ignora | Negativa |
| 3 | Normal | 1: 80 | Negativa | Negativa | Se ignora | Negativa | Negativa |
| 4 | Normal | 1: 40 | 1: 640 | Negativa | Se ignora | Negativa | Negativa |
| 5 | Normal | 1: 320 | 1: 160 | 1: 160 | Se ignora | Negativa | Negativa |
| 6 | Elevada | 1: 40 | 1: 160 | Negativa | Se ignora | Negativa | Negativa |
| 7 | Elevada | 1: 40 | 1: 320 | Negativa | Se ignora | Negativa | Negativa |
| 8 | Elevada | 1: 80 | Negativa | Negativa | Se ignora | Negativa | Negativa |
| 9 | Normal | 1: 40 | Negativa | Negativa | Se ignora | Negativa | Negativa |
| 10 | Elevada | 1: 40 | 1: 160 | Negativa | Se ignora | Negativa | Negativa |

TABLA 2. MARCADORES INMUNOLÓGICOS (HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO 2)

| PACIENTE | IgG | ANA | AMA | AMA | p-ANCA | antiDNA | LKM-1 |
|----------|--------|-------|----------|----------|-----------|----------|----------|
| 11 | Normal | 1: 80 | 1: 160 | 1: 40 | Se ignora | Negativo | Positivo |
| 12 | Normal | 1: 80 | Negativo | Negativo | Se ignora | Negativo | Positivo |

TABLA 3. MARCADORES INMUNOLÓGICOS (HEPATITIS AUTOINMUNE SIN CLASIFICAR)

| PACIENTE | IgG | ANA | AMA | AMA | p-ANCA | antiDNA | LKM-1 |
|----------|-----------|-------|----------|----------|-----------|----------|-----------|
| 13 | Se ignora | 1: 80 | Negativo | Negativo | Se ignora | Negativo | Se ignora |

FIGURA 4. PRESENTACIÓN CLÍNICA.

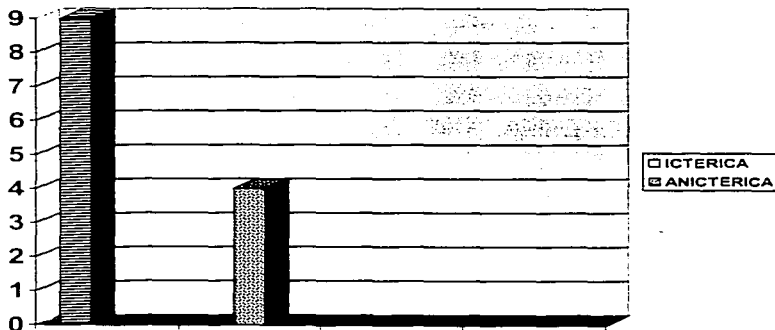
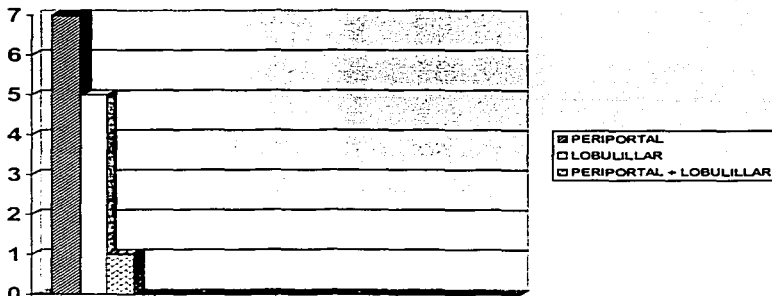


TABLA 4. PRESENTACIÓN HISTOLÓGICA AL DIAGNÓSTICO.

| INFLAMACIÓN (GRADO) | FIBROSIS (GRADO) | TIPO HEPATITIS AUTOINMUNE | | | PACIENTES N (%) |
|------------------------|---------------------|---------------------------|--------|----|--------------------|
| | | TIPO 1 | TIPO 2 | 2° | |
| III | III | 4 | 0 | 0 | 4 (30.0) |
| II | III | 0 | 1 | 1 | 2 (15.4) |
| II | II | 1 | 1 | 0 | 2 (15.4) |
| IV | I | 1 | 0 | 0 | 1 (7.7) |
| III | I | 1 | 0 | 0 | 1 (7.7) |
| II | I | 1 | 0 | 0 | 1 (7.7) |
| I | I | 2 | 0 | 0 | 2 (15.4) |

2° : Sin clasificar.

FIGURA 5. LOCALIZACIÓN DEL INFILTRADO.

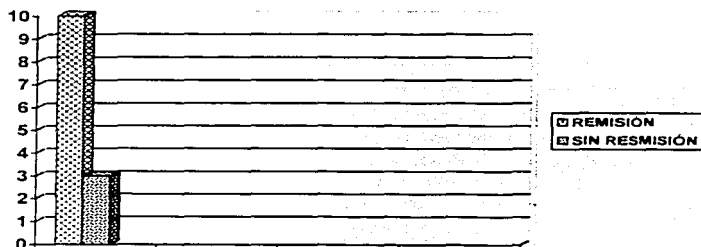


TESIS C.
FALLA DE CUBIEN

TABLA 5. RELACIÓN ENTRE LA EVOLUCIÓN HISTOLÓGICA Y EL TIEMPO DE ACUERDO AL TIPO DE HEPATITIS AUTOINMUNE.

| PACIENTE | TIPO DE HEPATITIS AUTOINMUNE | EPO. EVOLUCIÓN AL DN. | BIOPSIA INICIAL | | BIOPSIA DE CONTROL | | TIEMPO ENTRE CADA BI. |
|----------|------------------------------|-----------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|-----------------------|
| | | | INFLAMACIÓN (GRADO) | FIBROSIS (GRADO) | INFLAMACIÓN (GRADO) | FIBROSIS (GRADO) | |
| 11 | 2 | 11a 4m | II | II | I | I | 3a 4m |
| 8 | 1 | 8a | III | III | I | II | 4a |
| 5 | 1 | 1a 2m | II | I | I | I | 1a 11m |
| 4 | 1 | 1a 2m | III | I | II | III | 2a 2m |
| 3 | 1 | 2a | III | III | II | II | 1a 1m |
| 2 | 1 | 2a 3m | I | I | I | I | 2a 3m |
| 13 | 2 ² | 3a 3m | II | III | I | I | 4a 1m |
| 10 | 1 | 1a | III | III | ninguna | | |
| 9 | 1 | 3a 4m | III | III | ninguna | | |
| 1 | 1 | 1a | I | I | ninguna | | |
| 6 | 1 | 4a | IV | I | ninguna | | |
| 7 | 1 | 4a 2m | II | II | ninguna | | |
| 12 | 2 | 1a | II | III | ninguna | | |

FIGURA 6. REMISIÓN BIOQUÍMICA.



TESIS CC
FALLA DE CALIBRE

FIGURA 7. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON PREDNISON.

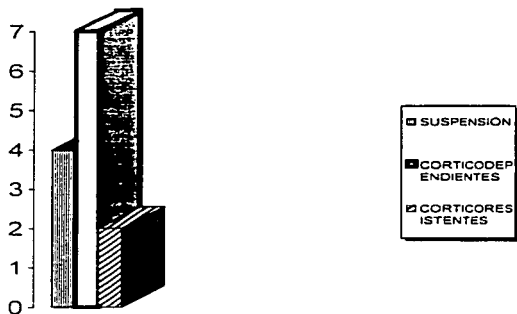


FIGURA 8. MORTALIDAD.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

La hepatitis autoinmune en nuestra institución muestra una prevalencia relativamente alta (14.9%), con un valor intermedio entre el 20% reportado para la población blanca de Europa y Norteamérica y el 5-10% encontrado en Brazil.

En nuestra serie, al igual que en otras, predomina el sexo femenino en una proporción de 3.3:1 y el tipo 1 de la enfermedad (76.9%). Llama la atención el inicio temprano de los síntomas, alrededor de los cinco años de edad y el diagnóstico tardío, cuando existe ya un tiempo de evolución de 2.42 años.

Con respecto a los marcadores inmunológicos positivos encontrados no existe coincidencia con la literatura en la que se refiere que un 80% de los pacientes con diagnóstico de hepatitis autoinmune tipo 1 presentan títulos elevados de IgG y ANA positivos ($\geq 1:80$) mientras que nosotros encontramos que lo más frecuente (30%) fue la asociación de títulos elevados de IgG y positividad para ANA. En nuestra serie solo tres pacientes (30%) de los casos de hepatitis autoinmune tipo 1, presentaron ANA positivos con títulos $\geq 1:80$. Sin embargo seis pacientes cursaron con títulos de 1:40 y por lo mismo no se consideraron como positivos. Cuatro de los seis pacientes con ANA 1:40 presentaron AML francamente positivos y de los dos restantes, uno presentó títulos no diagnósticos de AML (1:40) y el otro ningún otro marcador positivo. Tomando en cuenta que los dos últimos casos mencionados, considerados como negativos para marcadores inmunológicos y para otro tipo de hepatitis (viral, tóxica, metabólica), presentaron datos histológicos sugestivos de hepatitis autoinmune y respuesta adecuada al tratamiento inmunosupresor con prednisona y azatioprina, podemos concluir que títulos tan bajos como 1:40 tanto para ANA como para AML deberán ser considerados con valor diagnóstico en el contexto de la clínica y junto con los hallazgos histológicos a efectos de iniciar la terapia inmunosupresora.

Solamente el 23% de los pacientes tuvieron un antecedente de infección aguda por virus de hepatitis A corroborado por serología 46.44 \pm 31.5 meses antes del diagnóstico, pero si consideramos que 10 de los pacientes (76.9%) tenía, sin inmunización previa, anticuerpos de memoria para el virus de hepatitis A en el momento de su evaluación inicial y que el 69.2% de los pacientes tuvo más de un cuadro de ictericia previo al diagnóstico, podemos inferir que la asociación entre hepatitis por virus A y hepatitis autoinmune es mayor, sin que sea posible establecer una relación causa-efecto.

Nuestros hallazgos histológicos diagnósticos corresponden a lo referido en la literatura con el típico infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario de localización más frecuente (53.8%) perportal, sin embargo, llama la atención que ninguno de nuestros pacientes haya presentado puentes de necrosis ni cirrosis a pesar de haberse registrado una mediana de evolución prolongada (2.42 años) antes del inicio del tratamiento, con un tiempo mínimo de 1 año y un máximo de 11.42 años, lo que indica un comportamiento poco agresivo de la enfermedad.

Todos los pacientes se presentaron con elevación de las aminotransferasas, con una mediana de 6.4 veces para la TGO y de 5.9 veces para la TGP. La mayor parte de los pacientes se presentó con hiperbilirrubinemia (76.9%) y un porcentaje alto con colestasis (46.1) y prolongación del TP (53.8%). No obstante, 11 de los 13 pacientes (84.6%) normalizaron la totalidad de los parámetros bioquímicos en una mediana de 2 meses posterior al inicio de la prednisona, lo cual apoya el diagnóstico de una hepatitis autoinmune por su alta sensibilidad al uso de esteroide. De los pacientes que respondieron solo cuatro, que representan 30.76% del total de casos, pudieron continuar su terapia de mantenimiento con azatioprina exclusivamente mostrando en la biopsia de control mejoría histológica en todos los casos en un tiempo medio de 36 \pm 17.7 meses; siete mantienen la remisión pero a expensas del uso de prednisona por vía oral, uno de ellos luego de haber recibido bolos con metilprednisolona I.V. debido a que presentó recidiva temprana (durante el descenso de la dosis de prednisona oral), por lo que pueden considerarse cortico-dependientes. Los dos pacientes restantes que no respondieron al tratamiento (cortico-resistentes) fallecieron, uno a los tres meses de haber suspendido la terapia con bolos de metilprednisolona I.V. que se indicaron por falta de respuesta al uso de esteroides a razón de 2 mg/kg/día por vía oral durante 13 meses y el otro luego de nueve meses de tratamiento con prednisona vía oral igual dosis. En base a estos resultados consideramos que la terapia con bolos no es una alternativa útil para el tratamiento de estos pacientes ya que en ninguno de los dos casos empleados fue posible interrumpir la terapia con esteroides por vía oral. Para el tratamiento de los pacientes dependientes de esteroides así como para los resistentes, se deberá establecer el punto de corte de la terapia convencional tal vez alrededor de los 36 meses, hacer una reevaluación histológica y proponer un protocolo de tratamiento con otros inmunosupresores.

Las dos defunciones registradas correspondieron a pacientes con hepatitis autoinmune tipo 1. En ambos la causa de la muerte fue sepsis, en uno a partir de un foco pulmonar y en el otro gastrointestinal, por lo que consideramos que estos pacientes inmunocomprometidos, deben ser vigilados meticulosamente con la finalidad de detectar y tratar oportunamente, con terapia antimicrobiana de amplio espectro, cualquier proceso infeccioso que de lo contrario podria causarle la muerte.

Ninguno de nuestros pacientes ha requerido de transplante hepatico hasta el momento. El 84.6% de los pacientes se encuentra con vida con una mediana de 21 meses. La tasa de sobrevivida a cinco y 10 años son de 23% y 7.7% respectivamente, no obstante las mismas se modificaran si tomamos en cuenta que queda un total de siete pacientes con vida cuyo seguimiento hasta el momento es menor a cinco años.

Es importante señalar que siete pacientes que fueron diagnosticados en un inicio como hepatitis autoinmune por elevacion de IgG y positividad para ANA, con infiltrado linfoplasmocitario perportal en cinco casos y lobulillar en los dos restantes, cumplieron los criterios diagnósticos para lupus eritematoso sistémico en una mediana de 24 meses por lo que en todos los casos que aparecen ser hepatitis autoinmune, se deberá pensar en etiología lúpica y solicitar determinación de anticuerpos anti DNA, C3, C4, células LE, factor reumatoide, VDRL, biometria hemática con reticulocitos y Coombs a tres temperaturas, pruebas de función renal, examen general de orina en busca principalmente de sedimento y proteinuria así como vigilar clinicamente buscando datos de artritis, artralgias, vasculitis, serositis, fotosensibilidad (eritema malar), alopecia y úlceras orales.

CONCLUSIONES

- 1) La prevalencia de la hepatitis autoinmune en nuestro medio es mayor que la reportada en la serie de Brazil
- 2) El diagnóstico de hepatitis autoinmune no puede hacerse con base en solo uno de los diversos parámetros existentes, principalmente en los marcadores inmunológicos. La ausencia de autoanticuerpos no descarta el diagnóstico de hepatitis autoinmune.
- 3) A pesar de corresponder a pacientes en edad adulta, no sabemos si alguno de los pacientes catalogados como portadores del tipo 1, pudo haber correspondido al tipo 3 ya que, no contamos con los marcadores inmunológicos para hacer el diagnóstico en nuestro país.
- 4) La hepatitis autoinmune en nuestro medio, se presenta a edades muy tempranas (mediana de 5 años).
- 5) Todo paciente con cuadro aparente de hepatitis aguda debe ser estudiado a efectos de corroborar o descartar infección viral ya que clinicamente esta es indistinguible de la hepatitis autoinmune.
- 6) Dado que los pacientes son canalizados tardíamente a los centros especializados, consideramos necesario sensibilizar a los médicos pediatras a efectos de lograr una derivación temprana (cuadro no mayor de dos meses de evolución).
- 7) La asociación con infección por virus de la hepatitis A fue elevada en nuestra serie, por lo que no podemos descartar que esta infección pueda ser uno de los factores predisponentes para progresar hacia una hepatitis autoinmune.
- 8) Aunque la mayoría (84.6%) de los paciente responde a la terapia con esteroides por vía oral, solo en menos de la tercera parte, fue posible la suspensión de los mismos.
- 9) El 46.1% de los pacientes fue dependiente de esteroides.



10) La terapia con bolos intravenosos de metilprednisolona no mostró ser efectiva en los pacientes corticodependientes o resistentes, por lo que en estos casos se debe considerar un punto de corte en el tratamiento e implementar protocolos que contemplen otras alternativas (por ejemplo: ciclosporina A o tacrolimus).

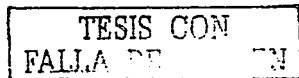
11) Considerando que las dos defunciones que se registraron fueron secundarias a procesos sépticos adquiridos durante la terapia inmunosupresora, se deberá implementar una vigilancia estrecha y educar a los familiares proporcionándoles datos de alarma, a efectos de lograr un diagnóstico temprano e instalar un tratamiento oportuno con antibióticos de amplio espectro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robert G. Gish, Andrew Mason: Autoimmune Disease. Clinics in Liver Disease. Vol. 5, No. 2. Mayo 2001.
2. Waldenström J. Leber, Blutproteine und Nahrungseiwisse. Dtsch Gesellsch Verd Stoffw 1950; 15: 113-119
3. Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis. Lancet 1956; 2: 1323-1326
4. Strassburg CP, Obermayr-Straud p, Manns MP. Autoimmunity in Liver Diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2000; 18: 127-139
5. Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2002; 47:2139-2150
6. Donaldson PT, Czaja AG: Genetic effects on susceptibility, clinical expression, and outcome of type 1 autoimmune hepatitis. Clin Liv Dis 2002; 6: 707-725
7. Donaldson PT: Genetics in autoimmune hepatitis. Semin Liver Dis 2002; 22: 353-363
8. Mackay IR, Taft BD. HLA associations with autoimmune type chronic active hepatitis: identification of B8-DRW3 haplotype by family studies. Gastroenterology 1980; 79: 95-98
9. Monabe K, Donaldson PT, et al: Human leukocyte antigen A1-B8-DR3-DQ2-DPB1 0401 extended haplotype in autoimmune hepatitis. Hepatology 1993; 18: 1334-1337
10. Maggiore G, Veber F, Bernard O, et al: Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nut 1993; 17: 376-381
11. Gregorio GV, Portmann B, et al: Autoimmune hepatitis in childhood: a 20 year experience. Hepatology 1997; 25: 541-547
12. Cohen JHM, Danel L, et al: Sex steroid receptors in peripheral T cells: absence of androgen and restriction of estrogen receptors to OKT 8 positive cells. J Immunol 1983; 131: 2767-2772
13. Paavonen T, Et al: Sex hormone regulation of in vitro immune response: estradiol enhances human B cell Maturation via inhibition of suppressor T cells in pokeweed stimulated cultures. J. Exp Med 1981; 154: 1935-1941
14. Ahmed AS, Talal N. Effects of short term administration of sex hormones in normal and autoimmune mice. J Immunol 1985; 134: 204-210
15. F Alvarez. Autoimmune hepatitis. Liver Disease in Children. Second edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2001. 429-438
16. Manns M, Griffin KJ, et al: LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in p450 I1D6, a cytochrome P450 monooxygenase. J Clin Invest 1991; 88: 1370-13478
17. Rahaman SM, Chira P. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. Am J Gastroenterol 1994; 89: 106-108
18. Vento S, Garafano T, et al: Identification of HAV as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. Lancet 1991; 337: 1183-1187
19. Calleja JL, Cacho G, et al: Interferon and prednisone therapy in chronic hepatitis C with non organ specific antibodies. J Hepatol 1996; 24: 308-312
20. Cassani F, Cataleta M, et al: Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on disease profile. Hepatology 1997; 26: 561-566
21. Gregorio CV, Jones H, et al: Autoantibody prevalence in chronic hepatitis B virus infection: effect of interferon α . Hepatology 1996; 24: 520-523
22. Tur-Kaspa R, Shaul Y, et al: Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid responsive element. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 1627-1631
23. Zaudi D, Gras A, et al: Anti neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. Hepatology 1997; 25: 1105-1107
24. Hinricksen H, et al: Idiosyncratic drug allergic phenprocoumon-induced hepatitis with subacute liver failure initially misdiagnosed as autoimmune hepatitis. Scand J Gastroenterol 2001; 36: 780-783
25. Berdal JE, Ebbeser J, Rydning A. Incidence and prevalence of autoimmune liver disease. 1998; 118: 4517-4519
26. Boberg KM, Aadland, et al: Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 99-103

27. Nishioka M, Morshed SA. Geographical variation in the frequency and characteristics of autoimmune liver diseases. Amsterdam: Elsevier, 1998
28. Cancado ELR, Porta G. Autoimmune hepatitis in South America. Boston: Kluwer Academic, 2000
29. Homberg JC, et al: Chronic active hepatitis associated with anti liver/kidney microsomal type 1: a second type of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1333-1339
30. Manns M, et al: Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987; 1: 292-29
31. Volkman NML, Manns MP, et al: Soluble liver antigen: isolation of a 35kD recombinant protein (SLA-P35) specifically recognizing sera from patients with autoimmune hepatitis type 3. *Hepatology* 2001; 33: 591-596
32. Stechemesser E, Klein R. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 1993; 18: 1-9
33. Saadak OI, Smith AI. Long term outcome of autoimmune hepatitis in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1297-1302
34. Nikios GA, Batta KP. The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with an acute presentation. *J Hepatol* 1994; 21: 866-71
35. Kogan J, Safadi R, et al: Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis. A study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 75-81
36. Mc Farlane IG. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications and clinical features. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 605-621
37. Mc. Farlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 317-324
38. Michael P Manns, Christian P Strassburg. Autoimmune hepatitis: Clinical Challenges. *Gastroenterology* 2001; 120: 1502-1517
39. Christian P Strassburg. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22(4): 339-351
40. Johnson PJ, Mc. Farlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology*. 1993; 18: 998-1005
41. Alvarez F, Berg PA, et al: International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatology* 1999; 31: 929-938
42. Obarmayer Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000; 32: 181-197
43. Clemente MG, Meloni A, et al: Two cytochromes P450 are major hepatocellular autoantigens in autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Gastroenterology*. 1998; 114: 324-328
44. Johnson PJ, et al: Autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993; 18
45. Strassburg CP, Manns MP. Autoimmunity in liver diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000; 18: 127-139
46. Strassburg CP, Manns MP. Antinuclear antibody (ANA) patterns in hepatic and extrahepatic autoimmune disease. *J Hepatol* 1999; 31: 751
47. Strassburg C, Alex B, et al: Identification of cyclin A as a molecular target of antinuclear antibodies (ANA) in hepatic and non hepatic diseases. *J Hepatol* 1996; 25: 859-866
48. Tan MT. Autoantibodies in pathology and cell biology. *Cell* 1991; 67: 841-842
49. Toh BH. Smooth muscles autoantibodies and autoantigens. *Clin Exp Immunol* 1979; 38: 621-628
50. Strassburg CP, Manns MP. Anti-mitochondrial antibodies and other immunological tests in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 595-601
51. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 360-365
52. Schever PJ, Lefkowitz JH. Liver biopsy interpretation. Philadelphia: Saunders, 1994.
53. Nikios GA, Batts KP. The nature and prognostic implications of autoimmune hepatitis with acute presentation. *J Hepatol* 1994; 21: 866-871
54. Desmet VJ, Gerber M, et al: Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520
55. Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis versus viral hepatitis C. *Liver* 1995; 15: 225-232
56. Mulder AHL, Horst G, et al: Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver diseases. *Hepatology* 1993; 17: 411-417
57. Targan SR, Landers C, et al: High titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1159-1166

58. Czaja AJ, Manns MP. Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1290-1295
59. Yamamoto AM, Alvarez F, et al: Identification and analysis of cytochrome P45011D6 antigenic sites recognized by anti liver-kidney microsome type 1 antibodies (LKM-1) *Eur J Immunol* 1993; 23: 1105-1111
60. Michel G, Gerken G, et al: Anti GOR and hepatitis C virus in autoimmune liver diseases. *Lancet* 1992; 339: 267-269
61. Lenz M, Cassani F, et al: Prevalence of non organ specific autoantibodies and chronic liver diseases in the general population. *Gut* 1999; 45: 435-441
62. Back N, Thung SN. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology* 1992; 15: 572-577
63. Czaja AJ. Histological findings in chronic hepatitis C with autoimmune features. *Hepatology* 1997; 26: 459-466
64. Czaja AJ, Carpenter HA. Antibodies to soluble liver antigens P45011D6 and mitochondrial complexes in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1993; 105: 1522-1528
65. Dalekos GN, et al: Antibodies against cytochrome P4502A6 in patients with chronic viral hepatitis are mainly linked to hepatitis C virus infection. *Digestion* 1998; 59: 53
66. Soloway RD, Summerskill WHJ, et al: Clinical, biochemical and histologic remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972; 63: 820-833
67. Roberts SK, Czaja CJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 848-857
68. Czaja AJ, Decker RH, et al: Relevance and significance of antibodies to asialoglycoprotein receptor in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1733-1740
69. Donaldson PT, Doherty DG, et al: Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors *Hepatology* 1991; 13: 701-706
70. Maggiore G, Veber F, et al: Autoimmune hepatitis associated with anti-acetin antibodies in children and adolescents. *J Ped Gastro Nutr* 1993; 17: 376-381
71. Snover DC, Freese DK, et al: Orthotopic liver transplantation: a pathological study of 63 serial liver biopsies from 17 patients with special reference to the diagnostic features and natural history of rejection. *Hepatology* 1984; 4: 1212-1222
72. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938
73. Summerskill WHJ, Korman MG, et al: Predisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose and combination with azathioprine compound. *Gut* 1975; 16: 876-883
74. Czaja, Daws GL, et al: Complete resolution of inflammatory activity following corticosteroid treatment of HBSAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1984; 4: 622-627
75. Czaja AJ. Therapy of autoimmune diseases: state of the art. Boston: Kluwer Academic 2000.
76. Johnson PJ, McFarlane IG. Azathioprine for long term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 958-963
77. Alvarez F, Ciocca M, et al: Short term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999; 30: 222-227
78. Debrav D, Maggiore G, et al: Efficacy of cyclosporine A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999; 135: 111-114
79. Gonzalez-Koch A, Czaja AJ, et al: Recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant* 2001; 7: 302-310
80. Neuberger J. Transplantation for autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 2: 379-385
81. Cattani P, Conti F, et al: Outcome of orthotopic liver transplantation in autoimmune hepatitis according to subtypes. *Transp Int* 2002; 15: 34-38
82. Faust TW. Recurrent primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis after transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: S99-S108
83. Salcedo M, et al: Response to steroid in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 349-346



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ANEXO I

"HEPATITIS AUTOIMUNE". EXPERIENCIA DE 14 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO. "FEDERICO GÓMEZ"

1. EDAD DE INICIO DE SÍNTOMAS _____
TIEMPO DE EVOLUCIÓN AL DIAGNÓSTICO _____
SEXO _____

2. CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA:

A) TIPO I _____
B) TIPO II _____

3. MARCADORES INMUNOLÓGICOS POSITIVOS: I.K.M.:

A) IgG B) ANA C) AML D) AMA E) pANCA F) OTROS: anti DNA:

4. CLASIFICACIÓN CLÍNICA: icterica unictérica

A) HEPATITIS FULMINANTE _____
B) HEPATITIS AGUDA _____
C) HEPATITIS CRÓNICA _____

5. ANTECEDENTES PREVIOS DE HEPATITIS:

A) HEPATITIS INFECCIOSAS: A B C OTRAS:

B) OTROS CUADROS CLÍNICOS SIN IDENTIFICACIÓN ETIOLÓGICA: SI NO

C) TIEMPO DEL DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS AUTOIMUNE EN MESES: _____

* OTRAS CAUSAS:

* TIEMPO:

6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

A) MANIFESTACIONES INMUNOLÓGICAS: SI NO
Tiroiditis SI NO
Artritis SI NO
Diabetes SI NO
Vitiligo SI NO
Otras SI NO

7. HALLAZGOS HISTOLÓGICOS:

A) CLASIFICACIÓN DE ISHAK:

- | | | | | |
|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| | I | II | III | IV |
| • <i>Inflamación (Actividad)</i> | _____ | _____ | _____ | _____ |
| • <i>Fibrosis (Grado)</i> | _____ | _____ | _____ | _____ |

B) OTRO TIPO DE INFILTRADO INFLAMATORIO:

- | | |
|------------------|-------------------------|
| <i>SI</i> | <i>NO</i> |
| <i>PMN</i> _____ | <i>Granulomas</i> _____ |

C) LOCALIZACIÓN DE INFILTRADO INFLAMATORIO:

- *Periportal* _____
- *Lobulillar* _____
- *Otro* _____

D) NECROSIS: *SI* *NO*

- *Placa limitante* _____
- *Periportal* _____
- *Lobulillar* _____
- *Central* _____

8. PRESENTACIÓN BIOQUÍMICA AL DIAGNÓSTICO:

- | | | | |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------------|
| • <i>Aumento al momento del Dx.</i> | <i>SI</i> | <i>NO</i> | <i>Nº VECES</i> |
| <i>TGO</i> | _____ | _____ | _____ |
| <i>TGP</i> | _____ | _____ | _____ |
| <i>BT</i> | _____ | _____ | _____ |
| <i>BD</i> | _____ | _____ | _____ |
| <i>TP</i> | _____ | _____ | _____ |

9. TRATAMIENTO:

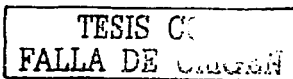
A) INICIAL:

- | | | |
|---------------------------|--|---------------------|
| • <i>Prednisona sola</i> | <i>DOSIS</i> _____ | <i>TIEMPO</i> _____ |
| • <i>AZT + Prednisona</i> | <i>DOSIS : PDN</i> _____ <i>AZT</i> _____ | <i>TIEMPO</i> _____ |

B) RESPUESTA AL TRATAMIENTO

I. REMISIÓN:

- | | | | |
|--|-----------|-----------|------------------|
| <i>I. • Normalización Bioquímica</i> | <i>SI</i> | <i>NO</i> | <i>SE IGNORA</i> |
| <i>• Tiempo después</i> | _____ | _____ | _____ |
| <i>II. • Normalización histológica:</i> | <i>SI</i> | <i>NO</i> | <i>SE IGNORA</i> |
| <i>• Tiempo post. Inicio tx.</i> | _____ | _____ | _____ |
| <i>III. • Normalización inmunológica</i> | <i>SI</i> | <i>NO</i> | <i>SE IGNORA</i> |
| <i>• Tiempo después</i> | _____ | _____ | _____ |



2. MEJORA HISTOLÓGICA:

SI

NO

SE IGNORA

I

II

III

IV

- Inflamación (Actividad) _____
- Fibrrosis (Grado) _____
- Tiempo _____

3. MANTENIMIENTO:

I. * Suspensión de prednisona

SI

NO

II. * Tiempo suspensión prednisona _____

III. * Mantenimiento de la mejoría sin prednisona:

SI

NO

TIEMPO _____

IV. * Tiempo de la mejoría sin prednisona: _____

V. * Terapia de mantenimiento con AZT:

VI. * Tiempo con AZT: DOSIS: _____

TIEMPO: _____

10. EVOLUCIÓN:

A) RECAIDA: TEMPRANA: SI

NO

TARDÍA: (días después de susp. Prednisona)

SI

NO

TIEMPO _____

B) BOLOS:

MANTENIMIENTO REMISIÓN

SI

NO

SE IGNORA

TIEMPO

* Remisión bioquímica _____

* Remisión inmunológica _____

* Mejoría histológica _____

* Número de bolos _____

C) SUSPENSIÓN DE PREDNISONA POST-BOLOS

SI

NO

TIEMPO _____

D) CIRROSIS:

SI

NO

TIEMPO POST. _____

E) TRANSPLANTE:

SI

NO

TIEMPO: _____

F) DEFUNCIÓN:

SI

NO

1. POR HEPATITIS AUTOIMUNE: _____

2. OTRAS CAUSAS (Especificar) _____

TIEMPO (Desde el Dx. hasta su muerte) _____

G) SOBREVIDA (años) _____