

## TRABAJOS ORIGINALES

# Hepatitis autoinmune en la edad pediátrica

R. García Romero, J. Martín de Carpi, C. Bernal Cuartas, S. Pinillos Pisón y V. Varea Calderón

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

### RESUMEN

**Introducción:** la hepatitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria de origen desconocido responsable de una destrucción progresiva del hígado y evolución hacia la cirrosis.

**Objetivo:** el objetivo es evaluar las características de las hepatitis autoinmunes en la población infantil.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados en nuestro servicio en los últimos 10 años. Las variables analizadas son: edad, sexo, forma de presentación, función hepática, inmunoglobulinas, autoinmunidad, histología, tratamiento, necesidad de trasplante y evolución clínica. Según la positividad de los auto-anticuerpos se clasifican en tipo I (ANA y/o ASMA) y tipo II (LKM-1).

**Resultados:** se diagnostica a siete pacientes, 5 mujeres (71,5%) y 2 varones (28,5%); tipo I 5 y tipo II dos pacientes. La edad al diagnóstico es 21 meses a 12 años. En el tipo I la presentación clínica es como hepatitis aguda en 3 casos y 2 pacientes con insuficiencia hepática progresiva. Las tipo II se diagnostican tras un hallazgo analítico siendo asintomáticas. La elevación de transaminasas ( $\times 10$  su valor) se observa en el 71,5% e hipergammaglobulinemia en el 85%. El tratamiento instaurado es azatioprina y corticosteroides con un tiempo medio de remisión de 14 meses. Dos pacientes recaen al retirar corticosteroides.

**Conclusión:** las formas de presentación son variadas y puede ser indistinguible a una hepatitis viral. Se debe sospechar ante una elevación de las aminotransferasas y la presencia de hipergammaglobulinemia. Con buenos resultados el tratamiento recomendado sería azatioprina y corticosteroides. Existen altos porcentajes de recaídas al retirar la corticoterapia por lo que algunos pacientes precisarían de dosis mínimas para mantener la remisión.

**Palabras clave:** Hepatitis autoinmune. Hipergammaglobulinemia. Cirrosis. Azatioprina.

### ABSTRACT

**Background:** autoimmune hepatitis (AIH) is an inflammatory disease of unknown origin that is responsible for progressive liver necrosis and ultimately cirrhosis.

**Objective:** our aim was to evaluate the characteristics of autoimmune hepatitis presenting in the pediatric age.

**Material and methods:** we conducted a retrospective study of all patients diagnosed with AIH in our hospital department during the last 10 years. Variables analyzed included age, sex, clinical presentation, hepatic function, immunoglobulins, autoimmunity markers, histology, treatment, need for transplant, and clinical evolution. According to the positive level of auto-antibodies, AIH patients were classified as type I AIH (ANA and/or smooth-muscle antibodies) and type II (anti-LKM-1).

**Results:** seven patients were diagnosed in this period –5 girls (71.5%) and 2 boys (28.5%). Five patients presented with type-I serological markers, and two with type-II markers. Age range at diagnosis was from 21 months to 12 years. In the type-I group, 3 patients presented with acute hepatitis while 2 other patients were diagnosed from laboratory findings while asymptomatic. Elevated aminotransferase (10 times the normal level) was observed in 71.5%, and 85% had elevated immunoglobulins. Treatment with azathioprine and prednisone was started after diagnosis with an average time to remission of 14 months. Two patients relapsed following steroid withdrawal.

**Conclusion:** AIH can have different forms of clinical presentation, and is sometimes indistinguishable from viral hepatitis. AIH must be ruled out in patients presenting with concomitant elevation of aminotransferases and immunoglobulins. The commonly accepted treatment is a combination of azathioprine and corticosteroids. A high percentage of patients experience a relapse of disease after steroids are withdrawn. Therefore, some patients will need to stay on combined therapy with minimal doses of steroids.

**Key words:** Autoimmune hepatitis. Hipergammaglobulinemia. Cirrhosis. Azathioprine.

García Romero R, Martín de Carpi J, Bernal Cuartas C, Pinillos Pisón S, Varea Calderón V. Hepatitis autoinmune en la edad pediátrica. Rev Esp Enferm Dig 2007; 99: 255-258.

Recibido: 03-07-06.

Aceptado: 25-01-07.

Correspondencia: Ruth García Romero. Paseo Fabra y Puig, 115-123, esc. dcha. Sobreático 2º. 08016 Barcelona. e-mail: ruthgarciaromero@yahoo.es

### INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria del hígado de origen desconocido. Es responsable de una destrucción progresiva del parénquima hepático y evolución hacia la cirrosis e insuficiencia hepática si no se instaura tratamiento inmunosupresor precoz.

La patogenia está mediada por un trastorno en la inmunorregulación en la que participa la susceptibilidad genética individual (1,2) que origina la producción de anticuerpos frente a antígenos hepatocelulares. Los anticuerpos sirven como marcadores de la enfermedad (3), si bien está discutido su papel patogénico y su valor en el seguimiento evolutivo. De acuerdo con el perfil serológico se clasifican en HAI tipo I con positividad para anticuerpos antinucleares (ANA), anti-músculo liso (ASMA) o ambos, y HAI tipo II con positividad para anticuerpos anti-microsoma de hígado-riñón (LKM-1) (4). El tipo II suele tener peor pronóstico por evolucionar de forma más rápida a cirrosis y por presentarse frecuentemente como hepatitis fulminante sobre todo en el lactante pequeño (5,6).

La HAI es más frecuente en mujeres (tipo I el 75% y en el tipo II el 95%) y se asocia a hipergammaglobulinemia y enfermedades autoinmunes en el paciente o en sus familiares. Se relaciona con el haplotipo de HLA A1/B8/DR3 y DR4. La HAI es poco frecuente que se presente antes de los dos años, pero después de esta edad se incrementa su frecuencia alcanzando su mayor incidencia entre los 10 y 30 años (7).

Las formas de presentación clínica son variadas (8), desde formas asintomáticas con alteración de los parámetros de laboratorio, otras con síntomas similares a los de una hepatitis aguda viral y otras con patrón de insuficiencia hepática progresiva hasta formas de hepatitis fulminantes con fallo hepático (9), siendo esta forma clínica más frecuente en la población infantil que en los adultos.

Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son la hipertransaminasemia y la hipergammaglobulinemia. La anatomía patológica no posee características histológicas propias, habitualmente corresponden a hepatitis crónicas y suelen mostrar la presencia de necrosis periportal con un infiltrado linfoplasmocitario. Es muy característica la formación de rosetas hepatocitarias (10). En las formas avanzadas podemos encontrar regeneración nodular y/o fibrosis.

El principal efecto terapéutico se centra en modificar la historia natural de la enfermedad, ya que rara vez un paciente con HAI entra espontáneamente en remisión. Los objetivos del tratamiento son: aliviar la sintomatología, mejorar los parámetros bioquímicos, disminuir el componente inflamatorio y la fibrosis del tejido hepático, prevenir la progresión de hepatitis crónica a cirrosis y fundamentalmente disminuir la mortalidad. El tratamiento inmunosupresor inhibe la respuesta inflamatoria, pero no corrige el trastorno inmunomodulador primario por lo que las recaídas son frecuentes al retirar este. Los corticosteroides, a menudo en combinación con la azatioprina constituyen el tratamiento de elección para inducir y mantener la remisión (11-14). Otros inmunosupresores como la ciclosporina (15,16), el tacrolimus (17) o el micofenolato mofetil (18,19) pueden estar indicados en casos de mala respuesta al tratamiento clásico (20) o de efectos adversos del mismo (21). En el momento actual no existe un criterio único comúnmente aceptado sobre cuál es la duración óptima del tratamiento en la edad pediátrica.

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar las características clínicas, analíticas, histológicas, respuesta al tratamiento y la evolución en los pacientes pediátricos diagnosticados y controlados de hepatitis autoinmune I y II en nuestro servicio durante los últimos diez años.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio retrospectivo (enero 1995 a diciembre de 2005) de los pacientes diagnosticados de HAI en el Servicio de Gastroenterología Pediátrica (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona). El diagnóstico de HAI fue establecido según las normas del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmunes, publicadas en 1993 (22) y revisadas en 1999 (23) (Tabla I). Las variables analizadas en nuestro trabajo fueron: edad, sexo, forma de presentación clínica al diagnóstico, parámetros bioquímicos de función hepática (aminotransferasas, bilirrubina, gammaglutamiltranspeptidasa, fosfatasa alcalina, actividad de protrombina, proteínas y albúmina) niveles de inmunoglobulinas séricas, marcadores de autoinmunidad, histología, tratamiento instaurado, necesidad de trasplante hepático, evolución clínica y asociación con otras enfermedades autoinmunes en el paciente y familiares de primer grado. Las serologías virales de hepatitis A, B, C, herpes virus, virus Epstein-Barr (VEB) y

**Tabla I. Score diagnóstico Grupo Internacional de HAI 1999**

Parámetros	Score
- Sexo femenino	+2
- FA/AST (> 3 y 1,5)	-2/+2
- IGG (g/l) > 20/15-20/10-15/< 10	+3/+2/+1/0
- ANA, ASMA o ALKM-1 > 1/80, 1/80, 1/40, < 1/40	+3/+2/+1/0
- Otros autoAC	+2
- AMA +	-4
- Marcadores hepatitis virales (1) sí/no	-3/+3
- Fármacos hepatotóxicos sí/no	-4/+1
- Transfusión sí/no	-2/+1
- Alcohol < 25 g/día > 60 g/día	+2/-1
- Autoinmunidad asociada	+2
- Anatomía patológica/ Hepatitis lobulillar/Necrosis puente/ Rosetas o infiltrado linfoplasmocitario/ Lesiones biliares/Sin lesiones	+3/+2/+1 -3/-5
- HLA: B8-DR3 o DR4	+1
- Respuesta al tratamiento (tto.) Completa/parcial	+2/0
- No respuesta/recaída sin tto.	-2/+3
<b>Score diagnóstico acumulado</b>	
- PRE-tratamiento HAI definitiva/HAI probable	> 15/ 10-5
- POST-tratamiento HAI definitiva/HAI probable	> 17/ 12-7

(1) Marcadores virales de hepatitis A, B y C, CMV y VEB.

citomegalovirus (CMV) se realizaron sistemáticamente, siendo negativas en todos los casos. También se excluyeron enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, hem siderosis y otras enfermedades de base genética, así como posibles hepatotóxicos. En las formas colestásicas se descartó la colangitis esclerosante dentro del cuadro autoinmune. Tras el diagnóstico de confirmación se analizaron las formas de presentación clínica: aguda (síntomas similares a hepatitis viral aguda), crónica (astenia, anorexia, ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia e ictericia) y hepatitis fulminante. Se clasificaron según la positividad de los auto-anticuerpos en tipo I (ANA y/o ASMA) y tipo II (anti-LKM-1).

Las biopsias hepáticas se analizaron con las técnicas habituales.

Se instauró tratamiento médico con azatioprina de 1-2 mg/kg/día, máximo 100 mg/día y corticoides de 1-2 mg/kg/día, máximo 60 mg/día, con dosis decrecientes a partir de las 4-6 semanas manteniendo pauta a la mínima dosis necesaria para mantener las enzimas de histolisis en rango de normalidad.

## RESULTADOS

En los últimos diez años siete pacientes pediátricos fueron diagnosticados de HAI en nuestro centro. Se observa un predominio del sexo femenino con 5 mujeres (71,5%) y 2 varones (28,5%). La edad al diagnóstico fue de los 21 meses hasta los 12 años y 9 meses con una media de edad de 7 años y 7 meses. Cinco pacientes (2 varones y 3 mujeres) fueron diagnosticados de HAI tipo I y dos pacientes (mujeres) de HAI tipo II.

En la HAI tipo I la presentación clínica más frecuente fue en forma de hepatitis aguda en 3 casos, 2 de los cuales presentaban signos de colestasis, y en otros 2 pacientes el debut fue una insuficiencia hepática progresiva. Las 2 pacientes con HAI tipo II fueron estudiadas tras un hallazgo analítico siendo las dos asintomáticas al diagnóstico.

Los datos de función hepática mostraban una citolisis intensa con un aumento de las transaminasas por encima de 10 veces su valor normal en un 71,5% de nuestra serie.

Se observó hipergammaglobulinemia en el 85%. Los valores de los parámetros bioquímicos de cada paciente se recogen en la (Tabla II). Los hallazgos histopatológicos pu-

sieron de manifiesto una hepatitis crónica en 5 pacientes (71,5%), mostrando una de ellas signos de cirrosis. En tres pacientes (42,8%) se evidenció una necrosis confluyente y en 5 casos infiltrado linfoplasmocitario (Tabla III).

Una paciente presentaba diabetes melitus insulino-dependiente diagnosticada dos años antes del diagnóstico de HAI, la madre de dicha paciente presentaba a su vez vitiligo. No se encontró en los demás casos asociación con otras enfermedades autoinmunes. El tratamiento médico indicado al diagnóstico fue azatioprina y prednisona en todos los pacientes, a excepción de una niña con afectación hepática leve que se trató con prednisona en monoterapia y que normalizó progresivamente la función hepática. En la actualidad siguen tratamiento con azatioprina y esteroides 3 pacientes y con azatioprina en monoterapia 2 pacientes. Uno de los pacientes con hepatitis crónica desarrolló durante el tratamiento una hepatitis fulminante con encefalopatía hepática, por lo que se indicó el transplante hepático. En su histopatología ya existía al diagnóstico un patrón de cirrosis hepática.

La remisión clínica se observó en aquellos pacientes con clínica de hepatitis como una desaparición de la ictericia y mejora de la sintomatología general. En cuanto a la remisión bioquímica se apreció una normalización de los parámetros de función hepática, con un tiempo medio de 14 meses (rango 1,5-36 meses). En dos pacientes (28,5%) hubo recaída al retirar los corticosteroides y en la actualidad una de ellas aún precisa de una cantidad mínima de prednisona a los ocho años del inicio de su enfermedad (HAI tipo II). No ha fallecido ningún paciente de nuestra serie.

## DISCUSIÓN

La hepatitis autoinmune, aun siendo una enfermedad poco frecuente en pediatría, constituye una causa importante de hepatopatía crónica en esta edad. Nuestra serie de pacientes es limitada pero podemos extraer algunas conclusiones de los resultados obtenidos. La predominancia del sexo femenino, ampliamente documentada en las publicaciones se ha observado también en nuestra muestra (24). Las formas de presentación son variadas desde formas asintomáticas hasta situaciones de fallo hepático agudo y puede ser indistinguible de una

Tabla II. Características clínico-analíticas de los pacientes en estudio

Paciente	Edad (años)	Sexo	Clínica <sup>(1)</sup>	ALT. AST x valor normal	TP%	Bilirrub. (mg/dl)	IGG <sup>(2)</sup> (mg/dl)	HAI tipo	ASMA	ALKM	Autoinm. asociada
1	3,6	Mujer	Aguda	x20	60	5,2	1807	1	1/160	-	-
2	10	Mujer	Analítica	x10	68	0,9	1900	2	-	1/160	-
3	1,9	Varón	Aguda	x40	65	12,7	1137	1	1/80	-	-
4	8	Mujer	Analítica	x10	92	0,7	2765	2	-	1/640	-
5	6	Mujer	Aguda	x5	85	0,8	1450	1	1/80	-	DM I
6	12,9	Varón	Crónica	x5	20	3,6	5757	1	1/160	-	-
7	12	Mujer	Crónica	x50	67	3,3	2970	1	1/640	-	-

<sup>(1)</sup>Clínica: aguda (hepatitis aguda), crónica (insuficiencia hepática progresiva), analítica (hallazgo analítico asintomático). <sup>(2)</sup>IGG rango de normalidad < 1.300 mg/dl.

**Tabla III. Características anatomopatológicas de las biopsias hepáticas**

Paciente	Histopatología
1	Fibrosis portal con puentes Necrosis en sacabocado
2	Infiltrado linfo-plasmocitario
3	Infiltrado linfo-plasmocitario Necrosis
4	Fibrosis portal Necrosis focal
5	Fibrosis portal Infiltrado linfo-plasmocitario
6	Cirrosis Infiltrado linfo-plasmocitario
7	Fibrosis portal Infiltrado linfo-plasmocitario

hepatitis viral aguda (25). En nuestra serie no existen diferencias significativas al respecto, aunque se observa que en los casos de las HAI tipo II fueron hallazgos casuales en el curso de analíticas rutinarias siendo asintomáticas al diagnóstico. La citolisis intensa (aminotransferasas, 10 veces su valor normal) y la hipergammaglobulinemia se asoció en nuestra serie a la práctica totalidad de los pacientes. La existencia de enfermedades autoinmunes es un hecho frecuente en esta patología, correspondiendo en nuestra muestra a un 14% del total. El alto porcentaje de respuesta al tratamiento médico (el 85,5% de los pacientes), nos hace considerar que el diagnóstico y tratamiento precoces son muy importantes, siendo el objetivo detener la evolución a una hepatopatía crónica con cirrosis. La retirada del tratamiento inmunosupresor en niños coexiste con un alto índice de recaídas, tal y como hemos objetivado en nuestros pacientes, y aunque la duración del tratamiento no está bien establecida (26) debería prolongarse hasta la remisión histopatológica y clínico analítica. La alta mortalidad citada en algunos estudios (27,28) no queda reflejada en nuestra serie, si bien un paciente precisó trasplante urgente por fallo hepático agudo.

No existen estudios controlados en niños, por lo que la decisión de retirada del tratamiento debe ser valorada en cada caso, con monitorización de la función hepática por largos periodos de tiempo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pando M, Larriba J, Fernández GC, Fainboim H, Ciocca M, Ramonet M, et al. Pediatric and adult forms of type 1 autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology* 1999; 30: 1374-80.
- Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, McFarlane IG, Johnson PJ, Williams R. Susceptibility in autoimmune chronic active hepatitis human leucocyte antigens DR 4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology* 1991; 13: 701-6.
- García Novo MD, Acuña D, Martínez Gómez J, Pedron C, Martínez Pérez A, Vicente Prada I, et al. Hepatitis autoinmune. Revisión de una serie de 11 casos pediátricos. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 21-5.
- Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Álvarez F, Khalil SH, et al. Chronic active hepatitis associated with anti liver-kidney microsome antibody type: A second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1333-9.
- Maggiore G, Porta G, Bernard O, Hadchouel M, Álvarez F, Homberg JC, et al. Autoimmune hepatitis with initial presentation as hepatic failure in young children. *J Pediatr* 1990; 116: 280-2.
- Porta G, Gayotto LC, Álvarez F. Anti liver kidney microsome antibody positive autoimmune hepatitis presenting as fulminant liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 138-40.
- Vento S, Garofano T, Di Perri G, Dolci L, Cocia E, Bassetti D. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991; 337: 1183-7.
- Prados J, Antonaya M, Del Rey V, Urruzuno P, Medina E, Carbajo AJ, et al. Hepatitis autoinmune. Análisis de una serie pediátrica. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 17-20.
- Maggiore G, Veber F, Bernard O, Hadchouel M, Homberg JC, Alvarez F, et al. Autoimmune hepatitis associated with anti-actin antibodies in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 376-81.
- Maggiore G, Bernard O, Homberg JC, Hadchouel M, Álvarez F, Hadchouel P, et al. Liver disease associated with anti-liver-kidney microsome antibody in children. *J Pediatr* 1986; 108: 399-404.
- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996; 334: 897-903.
- Obermayer-Straub P, Strassburg ChP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000; 32: 181-97.
- Vergani D. LKM antibody: getting in some target practice. *Gut* 2000; 46: 449-50.
- Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 958-63.
- Hyams JS, Ballou M, Leichtner AM. Cyclosporine treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987; 93: 890-3.
- Debray D, Maggiore G, Girardet JP, Mallet E, Bernard O. Efficacy of cyclosporin A in children with type 2 autoimmune hepatitis. *J Pediatr* 1999; 135: 111-4.
- Van Thiel DH, Wright H, Carroll P, Abu-Elmagd K, Rodríguez-Rilo H, McMichael J, et al. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 771-6.
- Dhavan A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil: - a new treatment for autoimmune hepatitis? *J Hepatol* 2000; 33: 480-1.
- Jackson LD, Song E. Cyclosporin in the treatment of corticosteroid-resistant autoimmune chronic active hepatitis. *Gut* 1995; 36: 459-61.
- Sherman KE, Narkewicz M, Pinto PC. Cyclosporine in the management of corticosteroid-resistant type I autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1994; 21: 1040-7.
- Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000; 33: 371-5.
- Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
- Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N England J Med* 2006; 354: 54-66.
- Codoner-Franch P, Bernard O, Maggiore G, Alagille D, Álvarez F. Clinical and immunological heterogeneity of anti-liver-kidney microsome antibody-positive autoimmune hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 436-40.
- Ferreira AR, Roquete ML, Penna FJ, Toppa NH, De Castro LP. Type 1 autoimmune hepatitis in children and adolescents: assessment of immunosuppressive treatment withdrawal. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81: 343-8.
- Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 848-57.
- Cotler SJ, Jakate S, Jensen DM. Resolution of cirrhosis in autoimmune hepatitis with corticosteroid therapy in autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 428-30.