

HEPATITIS AUTOINMUNE EN PEDIATRÍA

Dras Miriam Cuarterolo y Susana López

Hospital de Pediatría Juan P Garrahan

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria crónica, que conduce a la destrucción progresiva del parénquima hepático, con evolución a cirrosis. Es una causa frecuente de hepatitis crónica en la infancia, afecta predominantemente al sexo femenino, se acompaña de hipergamaglobulinemia (con elevación selectiva de la Ig G), presencia de autoanticuerpos en suero y responde generalmente al tratamiento inmunosupresor.

Su etiología es desconocida. Existen publicaciones que relacionan algunos agentes virales como posibles disparadores de esta entidad. Se observa fuerte asociación con el haplotipo HLA A1- B8-DR3-DR5 2a en pacientes de raza blanca del norte de Europa y E.E.U.U. y DR6 1301 en América Latina .

En base a los autoanticuerpos, se reconocen dos tipos de HAI: tipo 1, en la que se encuentran anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) con especificidad actina y/o anti-nucleares (FAN) y tipo 2: con anticuerpos antimicrosomas del hígado y riñón (LKM1) y/o anti-citosol hepático (LC1). Éste último, así como los anticuerpos que reaccionan contra el receptor hepático de asialoglicoproteínas (ASGP-R), el antígeno soluble hepático (SLA), y el antígeno hígado-páncreas (LA) se realizan sólo en laboratorios altamente especializados. El ASMA con especificidad actina, el FAN y el anti LKM1 son utilizados en la mayoría de los centros y son útiles marcadores de autoinmunidad hepática, pero no parecen tener relación con la patogenia de la enfermedad. Los anticuerpos anticitoplasma perinuclear de los neutrófilos (pANCA) pueden estar presentes hasta en un 90% de los pacientes con HAI. Un pequeño porcentaje de los casos pueden tener autoanticuerpos negativos.

La forma de presentación más frecuente de la HAI es indistinguible de una hepatitis viral aguda, en segundo lugar se puede presentar en forma insidiosa y más raramente, es asintomática. La presentación con insuficiencia hepática (IH) es infrecuente y de curso severo. Puede ser la expresión clínica aguda de un proceso subyacente de larga evolución no detectado previamente .

Los hallazgos histológicos más frecuentes son hepatitis de interfase (periportal o periseptal), con infiltrado necroinflamatorio, predominantemente linfoplasmocitario, con o sin compromiso lobular (intra-acinar) y *bridging necrosis* porto-portal o porto-central, a menudo con formación de rosetas y regeneración nodular.

El diagnóstico de HAI es complejo, ningún elemento clínico, de laboratorio o histológico es patognomónico. Se deben descartar otras etiologías: virales: hepatitis A, B, C y sólo ocasionalmente CMV y EBV; drogas hepatotóxicas y otras entidades, ya que el aumento de gamaglobulina (Ig G), la presencia de autoanticuerpos y la hepatitis de interfase, se pueden observar, con variable frecuencia y magnitud, en una serie de patologías como hepatitis virales agudas y crónicas, colangitis esclerosante primaria, enfermedad de Wilson, alcoholismo, etc. Existe un score creado por el Grupo Internacional de la HAI, en Brighton, Inglaterra, en 1992, con el objeto de reevaluar criterios

diagnósticos. Éste fue modificado en Chicago, E.E.U.U. en 1998, con el objeto de mejorar su sensibilidad y especificidad.

Con respecto al tratamiento, convencionalmente se indica prednisona a 2 mg/kg/día en una sola toma matinal (máximo 60 mg por día) y azatioprina, 1,5-2 mg/kg/día en la fase de ataque. La utilización de esteroides a dosis elevadas presenta serios efectos adversos, como síndrome cushingoide, aumento de peso, retención hidrosalina, aumento de tensión arterial, acné, estrías, disminución de la velocidad de crecimiento, cambios en la imagen corporal, osteoporosis, diabetes.. Con el objetivo de buscar un tratamiento alternativo, evitando las dosis elevadas de esteroides requeridas en la etapa de ataque, se realizó un estudio piloto, multinacional, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de la CyA como tratamiento de ataque en la HAI, con resultados similares a los obtenidos con el tratamiento convencional.

La respuesta a los inmunosupresores es característica de la HAI. Obtenida la remisión, definida como la ausencia de síntomas clínicos y normalización bioquímica, se reducen las dosis de esteroides en forma progresiva y se administran en días alternos, controlando periódicamente la evolución clínico-humoral. La recaída, generalmente originada por el abandono de la medicación, se va a evidenciar por la reaparición de las alteraciones humorales características de la enfermedad, con o sin manifestaciones acompañantes, y requiere el re-inicio del tratamiento de ataque. En caso de no respuesta, se puede agregar ciclosporina (CyA) como droga de rescate.

La HAI en la edad pediátrica constituye una enfermedad muy severa, rápidamente progresiva, por lo cual actualmente se considera que el paciente necesitará tratamiento durante muchos años y tal vez de por vida.

En los pacientes que no responden al tratamiento médico, o que presentan complicaciones de la cirrosis autoinmune, el trasplante hepático es la alternativa a considerar.

1. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with anti LKM antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1333-9.
2. Porta G, Gayotto L and Álvarez F. Anti-Liver-Kidney Microsome Antibody-Positive Autoimmune Hepatitis Presenting as Fulminant Liver Failure. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 1990; 11: 138-140.
3. Maggiore G, Porta G, Bernard O, Hadchouel M, Álvarez F, Homberg J and D. Alagille. Autoimmune hepatitis with initial presentation as acute hepatic failure in young children. *J. Pediatr.* 1990; 116: 280-282.
4. Vento S, Garófano T, Di Perri G, et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic active hepatitis type I in susceptible individuals. *Lancet*, 1991; 337: 1183-1187.
5. Johnson P, McFarlane I. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
6. Doherty DG, Donaldson PT, Underhill JA, Farrant JM, Duthie A, Mieli-Vergani G, McFarlane IG et al. Allelic sequence variation in the HLA class II

- genes and protein in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1994; 19: 609-615.
7. Faimboim L, Marcos Y, Pando M, et al. Chronic active autoimmune hepatitis in children. Strong association with a particular HLA-DR6 (DRB1*1303) haplotype. *Hum Immunol* 1994; 41: 146-150.
 8. Vento S, Guella L, Mirándola F., et al. Epstein Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet* 1995; 346: 608-609.
 9. Debray D, Maggiore G, Bernard O. Cyclosporin treatment of autoimmune hepatitis in children. (Abstract). *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20:470.
 10. Cuarterolo M, de Dávila MTG, Roy A, Mondiglio C, Sassone A y Ciocca M. Hepatitis Autoimmune. 8 años de experiencia. *Medicina Infantil (Revista del Hospital de Pediatría Garrahan)* 1995; vol. II, No. 4: 237-241.
 11. Herzog D, Rasquin-Weber A, Debray D and Alvarez F. Subfulminant hepatic failure in autoimmune hepatitis type 1: an unusual form of presentation. *J Hepatol.* 1997; 27: 578-582.
 12. Gregorio G, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune Hepatitis in Childhood: A 20 Year Experience. *Hepatology* 1997; 25: 541-547.
 13. Álvarez F, Ciocca M, Cañero-Velasco et al. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis en children. *J. of Hepatology* 1999; 30: 222-227.