

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas pediátricas con probable patogenia autoinmune incluyen la hepatitis autoinmune (HAI), la hepatitis autoinmune *de novo* postrasplante, la colangitis esclerosante primaria (CEP), y los síndromes de superposición o solapamiento, de los cuales el más frecuente en niños y adolescentes es la colangitis esclerosante autoinmune (CEA). La cirrosis biliar primaria (CBP) es excepcional en la edad pediátrica habiéndose documentado histológica y serológicamente sólo dos adolescentes del sexo femenino.

La (HAI) es una hepatopatía de etiología desconocida, caracterizada por actividad necroinflamatoria crónica y fenómenos inmunológicos, autoanticuerpos circulantes y una concentración elevada de gammaglobulina sérica. La enfermedad afecta habitualmente al hígado de manera exclusiva aunque ocasionalmente puede cursar asociada a otros procesos autoinmunes. El 70-80% de los pacientes responden adecuadamente al tratamiento inmunosupresor, pero sin tratamiento tiene elevada mortalidad ya que evoluciona a cirrosis e insuficiencia hepática. Su incidencia es mayor en el sexo femenino y puede presentarse a cualquier edad y en todas las etnias.

## CLASIFICACIÓN

La clasificación actualmente aceptada de la HAI se basa en el tipo de autoanticuerpos circulantes presentes en el momento del diagnóstico. Se han descrito dos formas principales:

- **HAI tipo 1:** se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antinucleares (ANA) y/o autoanticuerpos antimúsculo liso (*smooth-muscle-antibody*, SMA), cuya especificidad es mucho mayor si se comprueba que son antiactina. (Títu-

los  $\geq 1:320$  casi siempre reflejan la presencia de anticuerpos antiactina). Hasta en el 60% de pacientes pediátricos con HAI tipo 1 pueden detectarse autoanticuerpos frente a un antígeno soluble hepático (*soluble liver antigen*, SLA) también denominado antígeno hepatopancreático (*liver-pancreatic antigen*, LP) o SLA/LP, pudiendo ser el único marcador presente al diagnóstico. Se ha descrito la presencia de otros autoanticuerpos en la HAI tipo 1, como anticuerpos antimitocondriales (AMA), típicos de la cirrosis biliar primaria, y pANCA atípicos. La HAI tipo 1 es más prevalente en mujeres (2:1) y en todos los grupos de edad, diagnosticándose el 40% en la edad pediátrica.

- **HAI tipo 2:** se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antimicrosoma de hígado y riñón de rata tipo 1 (*liver-kidney-microsome-antibody*, LKM1), dirigidos contra un epítipo del citocromo P450IID6 (CYP2D6), y/o el anticuerpo anticitosol hepático (*liver cytosol*, LCI). Suele afectar a niñas preadolescentes y mujeres jóvenes (6:1), efectuándose hasta el 80% de los diagnósticos en edad pediátrica.

Ocasionalmente, pueden observarse casos de variantes clínicas o síndromes de superposición, presentando los pacientes características de HAI y de otras formas de hepatopatía, particularmente de cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria.

## PATOGÉNESIS

La HAI parece ser el resultado de una interacción compleja entre diversos factores: genéticos, inmunológicos, autoantígenos; de tal modo que un individuo genéticamente predispuesto tras la interacción con un agente ambiental, que actuaría como desencadenan-

te, desarrollará un proceso autoinmune dirigido a la destrucción del hígado.

### Factores genéticos

Se ha demostrado su asociación con determinados antígenos de leucocitos humanos (sistema HLA). La HAI tipo 1 presenta mayor frecuencia de asociación, en los pacientes de raza caucásica, con los haplotipos HLA DR3 y HLA DR4, siendo los principales alelos de susceptibilidad en Europa y Norte América DRB1\*0301 y DRB1\*0401. En niños argentinos se ha descrito la asociación con el haplotipo DRB1\*1301 y DQB1\*0603. El HLA DR3 es más frecuente en los casos de diagnóstico en edad pediátrica y formas severas, mientras que el HLA DR4 es más habitual en la enfermedad de inicio tardío en pacientes de raza caucásica, raza japonesa (DRB1\*0405 y DQB1\*0401), manifestaciones extrahepáticas y formas de respuesta favorable al tratamiento corticoesteroido.

La HAI tipo 2 se ha relacionado con los alelos HLA DRB1\*07 y, menos frecuentemente, con DRB1\*03. Existe también evidencia de que los *loci* que codifican para factores del complemento, inmunoglobulinas y receptor de células T (TCR) juegan también un papel en la predisposición genética a la HAI.

Otro dato que refuerza la teoría de la base genética, es la coexistencia de otros procesos autoinmunes en pacientes con HAI o en familiares de primer grado.

### Agentes desencadenantes

Si bien se presume la participación de un agente ambiental, éste permanece aún desconocido, aunque es probable que agentes víricos y algunos fármacos puedan desempeñar éste papel. Existen evidencias que implican a los virus del sarampión, Epstein-Barr y virus de la hepatitis (VHA) como desencadenantes de la HAI, probablemente por un mecanismo de mimetismo molecular. Algunos fármacos, (entre los que se encuentran metildopa, nitrofurantoina, diclofenaco, minociclina y algunas estatinas), producen daño hepatocelular que imita a la HAI. La administración de interferón puede inducir autoinmunidad. Aunque no hay ninguna prueba definitiva de

la producción de autoantígenos a partir de la toma de fármacos, ésta parece una hipótesis bastante razonable.

### Autoantígenos

Los autoantígenos responsables de iniciar la cascada de eventos en la HAI siguen siendo desconocidos. Se ha propuesto el fenómeno de mimetismo molecular como mecanismo de producción de HAI, a partir de la similitud entre epítomos de agentes ambientales con proteínas homólogas, por lo que la enfermedad puede continuar su evolución una vez eliminado el agente desencadenante.

- a) **Receptor de la asialoglicoproteína (ASGPR):** es una proteína de membrana, específica del hígado, que se expresa de manera abundante en los hepatocitos periportales. En algunos estudios en población europea y asiática con HAI activa, se han encontrado anticuerpos dirigidos contra ASGPR hasta en el 85% de los pacientes. Los niveles circulantes de ASGPR se correlacionan bien con el grado de actividad de la enfermedad, pero su presencia en otras enfermedades sugiere que reflejan procesos autoinmunes, no siendo específicos de HAI.
- b) **CYP2D6:** en la HAI tipo 2, los autoanticuerpos anti LKM1, íntimamente involucrados en la patogénesis del proceso, están dirigidos contra un epítomo de la CYP2D6.
- c) **Antígeno soluble hepático o antígeno hepatopancreático:** dirigidos frente a una única enzima, perteneciente a la superfamilia de las piridoxin transferasas fosfatodependientes. No se conoce bien qué rol desempeña esta enzima en la patogénesis de la HAI, aunque se sabe que los autoanticuerpos anti SLA/LP son del subtipo IgG1, sugiriendo que probablemente tengan su origen en algún estímulo inmune específico, como alguna proteína viral. Estos anticuerpos constituyen un importante marcador diagnóstico (sobre todo en aquellos casos en los que no se detectan otros autoanticuerpos) siendo, probablemente, los más específicos de HAI. Se ha hipotetizado que la patogénesis de las diferentes formas de HAI, difiera en función del perfil que presenten éstos anticuerpos.

## Mecanismos efectores

Según hallazgos obtenidos en estudios experimentales de pacientes con HAI y en roedores, parece que el proceso necroinflamatorio en la HAI, podría estar mediado por linfocitos T CD4+.

## Mecanismos inmunoreguladores

Recientes estudios sobre inmunoregulación, basados en observaciones de laboratorio, sugieren la hipótesis de un defecto en la regulación negativa de la respuesta inmune, debido a una disfunción de las células T supresoras mediadas por linfocitos CD8+. La presencia de hipergammaglobulinemia en la HAI, indica un nivel elevado de activación de linfocitos B, que sugiere la más que probable implicación de anomalías en la regulación por parte de los linfocitos T.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HAI tiene un curso fluctuante y una expresión clínica heterogénea, desde formas asintomática hasta cuadros muy sintomáticos, incluyendo formas de fracaso hepático agudo (10%). Además, puede haber largos periodos de enfermedad subclínica antes o después de una fase sintomática.

La forma más frecuente de presentación en la edad pediátrica es similar a una hepatitis aguda prolongada. La persistencia de ictericia o coluria, sin etiología clara de hepatitis aguda viral, obliga a descartar este proceso. En otras ocasiones, se presenta con síntomas inespecíficos tales como astenia, anorexia, náuseas, dolor abdominal, malestar general, artritis de pequeñas articulaciones, retraso en la menarquia o amenorrea. Raramente, puede presentarse como hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal, en pacientes que han presentado formas subclínicas durante largos periodos, que han pasado inadvertidas. A veces, la existencia de síntomas extrahepáticos, o la presencia de otra enfermedad autoinmune en el paciente o en algún familiar de primer grado, origina el descubrimiento de la enfermedad hepática. Entre las enfermedades que pueden asociarse a HAI se encuentran: síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (APS-1 o APECED) especialmente asociado a HAI tipo 2 en la infancia, anemia hemolítica, PTI, diabetes tipo 1, enfermedad celiaca, tiroiditis autoinmune, vitíligo y colitis ulcerosa. En el 25% de los pacientes,

el diagnóstico se establece tras la detección casual de una elevación de transaminasas, al realizar estudios analíticos por otras causas, pudiendo acompañarse de hepatomegalia en la exploración física. La esplenomegalia es rara al diagnóstico y suele indicar la presencia de cirrosis hepática, así como la presencia de estigmas hepáticos (arañas vasculares, eritema palmar, ascitis...).

Las complicaciones de la HAI son las mismas que pueden observarse en cualquier hepatopatía crónica progresiva y se dan, fundamentalmente, en pacientes sin tratamiento o en no respondedores. El carcinoma hepatocelular primario se considera una consecuencia natural en la progresión de la enfermedad hepática crónica y la HAI no es una excepción. No obstante, la progresión a carcinoma es menos frecuente en la HAI que en las hepatitis crónicas de origen viral.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HAI se basa en una serie de criterios positivos y negativos definidos por el Grupo Internacional de HAI (IAIHG) que han sido validados para su utilización en la clínica. El diagnóstico se apoya en datos bioquímicos, la detección de autoanticuerpos y hallazgos histológicos; además de en la exclusión de otras formas de afectación hepática crónica (viral, metabólica, tóxica-medicamentosa).

### 1) Laboratorio

Aunque no existe ninguna alteración bioquímica que pueda considerarse específica, los hallazgos típicos de la HAI son la elevación de las transaminasas y la hipergammaglobulinemia. El valor sérico de IgG suele ser superior a 1,5 veces al valor normal. En la infancia, se ha demostrado correlación entre los niveles de IgG y el grado de actividad de la enfermedad. En el 10-20% de los niños con HAI la IgG puede ser normal. El patrón de afectación hepática predominante es de citolisis, con elevación importante de transaminasas y menos de enzimas de colestasis, sin embargo, en algunas ocasiones, la HAI presenta un patrón de colestasis con niveles elevados de bilirrubina directa y fosfatasa alcalina mucho más llamativo que el aumento de las transaminasas. En estos casos es importante realizar el diagnóstico diferencial con obs-

trucción biliar extrahepática, formas colestásicas de hepatitis viral, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, sopesando también la posibilidad de encontrarlos ante un síndrome de superposición. Ocasionalmente, se puede observar un déficit parcial de IgA (más frecuente en el tipo 2) y descenso de los factores C3 y C4 del complemento en ambos tipos de HAI. La hipoalbuminemia y el descenso de los factores de coagulación, traducen un fallo en la función de síntesis hepática.

## 2) Autoanticuerpos

La detección por inmunofluorescencia indirecta (IFI) de ANA, SMA y a-LKM1 constituye un criterio clave para el diagnóstico de HAI, permitiendo además la diferenciación entre ambos tipos de HAI. Los ANA y SMA y a-LKM1 son prácticamente excluyentes entre sí; en los casos excepcionales en que están presentes simultáneamente, el niño debe clasificarse como HAI tipo 2.

- **Anticuerpos antinucleares (ANA):** son los anticuerpos más frecuentemente detectados en HAI tipo 1 (raramente, en el tipo 2). Se determinan por IFI en secciones de tejidos o células Hep2 o por técnicas de ELISA. Tiñen los núcleos de secciones de estómago, riñón e hígado de roedor. En la mayoría de los pacientes el patón es homogéneo pero puede ser granular grueso o moteado. En la mayoría de laboratorios, se consideran positivos los títulos  $\geq 1:40$ . Aunque pueden encontrarse de manera aislada, suelen aparecer asociados a la presencia de anticuerpos anti músculo liso (SMA). En el niño los niveles de autoanticuerpos suelen ser menores, considerándose positivos los valores  $\geq 1:20$ . Su presencia se asocia al alelo HLA DRB1\*0401.
- **Anticuerpos antimúsculo liso (SMA):** se dirigen frente a componentes de actina y no actina. Es detectado en secciones de riñón, estómago e hígado de rata. En riñón tiñen vasos (V), glomérulos (G) y túbulos (T). Los patrones VG y VGT son frecuentes en la HAI. El patrón VGT corresponde a la denominado F-actina. A pesar de ser menos prevalentes que los ANA, su presencia es más específica y tipifican el tipo 1 de la HAI, sobre todo si los valores son superiores a 1:40.

Su especificidad es mucho mayor si se comprueba que son antiactina (AAA). Estos anticuerpos son IgG anti F-actina y parecen ser microfilamentos. Se asocian al haplotipo HLA DR3 y tienen cierto carácter pronóstico (peor respuesta al tratamiento). La posibilidad de medición de los AAA no es una realidad en el momento actual en todos los laboratorios españoles, pero se sabe que títulos  $\geq 1:320$  de SMA, casi siempre reflejan la presencia de AAA. El 20% de los pacientes SMA positivos son AAA negativos, por lo tanto la ausencia de reactividad antiactina no excluye la HAI tipo 1. Como para los ANA los valores en el paciente pediátrico son inferiores, considerándose positivos cifras  $\geq 1:20$ .

- **Anticuerpos antiantígeno soluble hepático/antígeno hepato-pancreático (SLA/LP):** se estima que están presentes en el 10-30% de los pacientes adultos y hasta en el 60% de los niños con HAI tipo 1, pudiendo ser el único marcador serológico en algunos de ellos, a los que inicialmente se llegó a catalogar como un subtipo diferente de HAI. En el momento actual, se consideran los anticuerpos más específicos para el diagnóstico de HAI tipo 1 aunque también están presentes en la HAI tipo 2 en la que implicarían un curso clínico más grave. Son del subtipo IgG1, por lo que se ha sugerido que puedan tener su origen en ciertos estímulos inmuno-específicos, como alguna proteína viral. Parecen mostrar asociación positiva con el alelo HLA DRB1\*0301 y negativa con HLA DRB1\*04.
- **Anticuerpos antimicrosoma de hígado y riñón de rata (LKM1):** tiñen brillantemente el citoplasma de los hepatocitos y el túbulo proximal renal, pero no tiñen las células parietales gástricas. Son los principales anticuerpos detectados en la HAI tipo 2, altamente específicos, y van dirigidos contra el citocromo P450IID6 (CYP2D6). En niños se considera positivo cualquier valor ( $\geq 1:10$ ).
- **Anticuerpos anticitosol hepático tipo 1 (LC1):** pueden acompañar en algunos casos a los anticuerpos anti-LKM1 en la HAI tipo 2, e incluso pueden ser detectados como marcador aislado hasta en un 15% de los pacientes. Están dirigidos

contra una enzima específica hepática (la formimino-transferasa ciclodeaminasa). Se ha sugerido que su presencia se asocia con la aparición de otras enfermedades autoinmunes, mayor inflamación hepática y rápida progresión a cirrosis, aunque no está claro si sus títulos se correlacionan con el nivel de actividad de la enfermedad.

- **Anticuerpos anti-DNA:** a pesar de no observarse de manera habitual en esta patología, ocasionalmente pueden detectarse en pacientes con ANA positivos. Los anticuerpos frente al ADN de doble cadena (anti-dsDNA) suelen asociarse con el haplotipo HLA DR4, pudiendo identificar a pacientes con peor respuesta a tratamiento esteroideo. Los anticuerpos frente a ADN de cadena simple (anti-ssDNA) se detectan con mayor frecuencia, aunque no ayudan a diferenciar fenotipos clínicos.
- **Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo atípicos (p-ANCA):** estos anticuerpos presentan un patrón perinuclear atípico, periférico (denominándose también p-ANNA), por IFI y parecen estar dirigidos frente a una proteína de superficie de 50 kd. Se observan en pacientes con HAI tipo 1. Los anticuerpos p-ANNA son negativos, prácticamente siempre, en la HAI tipo 2. Estos anticuerpos también se detectan en pacientes con colangitis esclerosante primaria y en la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que debe realizarse el diagnóstico diferencial con ellas.
- **Anticuerpos frente al receptor de la asialoglicoproteína (ASGPR):** se encuentran hasta en un tercio de los niños con HAI y pueden coexistir con ANA, SMA y anti-LKM1. Están dirigidos contra una glicoproteína transmembrana de la superficie del hepatocito y probablemente tengan importancia pronóstica. Su presencia se correlaciona con la actividad histológica y su desaparición con la respuesta al tratamiento. Su persistencia se ha asociado con probable recaída tras retirar los corticoides.

### 3) Histología

La HAI es un trastorno hepático necroinflamatorio crónico, siendo el estudio histológico necesario para establecer el diagnóstico, determinar el estadio

y la actividad. La biopsia hepática es importante, también, para comprobar la remisión y la ausencia de actividad antes de suspender el tratamiento inmunosupresor. Se caracteriza histológicamente por los siguientes hallazgos que no son específicos:

- Infiltrado inflamatorio de células mononucleares y plasmáticas, que sobrepasa la limitante entre el espacio porta y el lobulillo hepático con erosión de la misma y destrucción de los hepatocitos lobulillares periféricos (**hepatitis de la interfase**).
- En algunas ocasiones, el infiltrado inflamatorio puede aparecer de manera predominante en los sinusoides hepáticos (**hepatitis acinar**).
- Regeneración hepática con formación “rosetas”.
- Un 25% de los pacientes presentan cambios en los ductos biliares.
- Excepto en las formas más leves, la fibrosis está presente en todos los pacientes con HAI. En las formas avanzadas, se forman puentes de tractos fibrosos entre los espacios porta y las regiones centrolobulillares que evolucionan a cirrosis.

En la tabla I se muestran los criterios diagnósticos y en la tabla II el score o sistema de puntuación, propuestos por el IAIGH para facilitar el diagnóstico de HAI. Una puntuación mayor de 15 antes del tratamiento y de 17 después de éste establece el diagnóstico definitivo de HAI; probable HAI con puntuación de 10 a 15 y menor de 10 excluye este diagnóstico. La sensibilidad del score para el diagnóstico de HAI es del 97-100% y su especificidad varía entre el 45 y el 92%. Este sistema de puntuación fue revisado en 1999. La principal utilidad del score radica en el diagnóstico de síndromes atípicos y su mayor debilidad en la exclusión de síndromes colestásicos con hallazgos autoinmunes. Ambos están aceptados en pediatría, aunque en ésta los criterios diagnósticos difieren del adulto, los valores de anticuerpos suelen ser menores y títulos de 1:20 en combinación otro criterio son suficientes para su diagnóstico. Recientemente se han publicado unos criterios simplificados para el diagnóstico de HAI en adultos, muy útiles en la práctica clínica diaria. En él se valoran menos ítems (título de anticuerpos, IgG, histología y exclusión de hepatitis viral) que en el score inicial, habiéndose comprobado su eficacia en el estudio de validación. Para un

**TABLA I. Criterios diagnósticos de la hepatitis autoinmune (HAI).**

Parámetros	HAI definitiva	HAI probable
Autoanticuerpos	ANA, SMA y/o LKM1 > 1:20 Otros anticuerpos positivos:	ANA, SMA, LKM1 negativos p-ANCA, ASGP-r, SLA/LP, LCI
Histología	Hepatitis de la interfase con actividad moderada o grave, sin lesión biliar, granulomas o cambios sugestivos de otra patología.	
Bioquímica	Elevación de transaminasas, con FA poco elevada. Niveles normales de cobre, ceruloplasmina y $\alpha$ -1-AT.	Alteración en niveles de cobre y ceruloplasmina, pero habiéndose excluido la enfermedad de Wilson.
Inmunoglobulinas	Gammaglobulinemia o niveles de IgG > 1,5 x N	Cualquier elevación de gammaglobulinas por encima de la normalidad.
Virus	Marcadores de hepatitis A, B y C: negativos.	
Consumo de alcohol	< 25 g/día	< 50 g/día
Otros factores	No exposición a fármacos hepatotóxicos	

*Basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (J Hepatol 1999; 31: 92938).*

punto de corte de 6 (probable HAI) la sensibilidad fue del 88% y la especificidad del 97% y para una puntuación de 7 (HAI definitiva) los valores fueron de 81 y 99% para sensibilidad y especificidad respectivamente. En la tabla III se recogen los datos clínicos, de laboratorio e histológicos de las HAI tipo 1 y tipo 2.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Incluye todos aquellos procesos asociados con un cuadro de necroinflamación crónica hepática (a menudo acompañado de fibrosis o cirrosis).

La colangitis esclerosante autoinmune comparte el cuadro clínico y el mismo perfil serológico que la HAI, pero en la colangiografía se demuestran lesiones biliares típicas. La cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria, pueden llegar a ser indistinguibles de la HAI, aunque la presencia de lesiones biliares, granulomas, fibrosis periductular, ductopenia, en la biopsia o el hallazgo aislado de AMA sin presencia de otros anticuerpos, pueden permitir la distinción entre ambas entidades.

Las hepatitis virales crónicas y las hepatitis de origen farmacológico, pueden presentar muchos de

los hallazgos tanto bioquímicos como histológicos que se observan en la HAI, constituyendo un auténtico dilema diagnóstico. Hasta el 50% de los niños con hepatitis crónica B o C son positivos para ANA y/o SMA a título bajo. Debe realizarse siempre detección de ARN-VHC ya que los anticuerpos anti-VHC aparecen tardíamente tras la infección, por otro lado, puede haber falsos positivos utilizando sólo la detección de anticuerpos. Además, hasta el 5-7% de los pacientes con hepatitis C pueden presentar títulos elevados de a-LKM1. Formas de debut de otras hepatitis virales (por virus de hepatitis A, E y D, CMV, EBV y herpes virus) pueden confundirse también con formas sintomáticas de HAI.

En la enfermedad de Wilson pueden detectarse ANA, y a veces SMA, asociados a hipergammaglobulinemia y un cuadro histológico de hepatitis periportal que pueden confundir el diagnóstico; la presencia de esteatosis y la cuantificación del cobre sérico permiten un diagnóstico correcto. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) puede suponer otro reto en el diagnóstico diferencial con HAI, sobre todo en aquellos casos que cursan con ANA positivos, pues-

**TABLA II. Sistema de puntuación para el diagnóstico de hepatitis autoinmune (HAI).**

Sexo femenino	+ 3	Títulos de ANA, AML, aLKM1	
Cociente fosfatasa alcalina / AST (o ALT)		> 1:20	+ 3
> 3	- 2	1:20	+ 2
1,5-3	0	< 1:20	0
< 1,5	+ 2	Hallazgos histológicos	
Valor de IgG (x VN)		Necrosis erosiva	+ 3
> 2	+ 3	Infiltrado linfoplasmocitario	+ 1
1,5-2	+ 2	Rosetas	+ 1
1-1,5	+ 1	Nada de lo anterior	- 5
< 1	0	Lesiones biliares	- 3
Otros autoanticuerpos: SLA/LP, LC1, ASGPR, pANCA, AAA	+ 2	Otros cambios que sugieran distinta patología	- 3
Marcadores de infección viral		HLA DR3 o DR4	+ 1
Positivos	- 3	Respuesta al tratamiento	
Negativos	+ 3	Completa	+ 2
Medicación hepatotóxica		Recaída	+ 3
Sí	- 4	Ingesta de alcohol	
No	+ 1	< 25 g/día	+ 2
Otras enfermedades autoinmunes en el paciente o familiares	+ 2	> 60 g/día	- 2

*Diagnóstico probable de HAI: puntuación  $\geq 10-15$ . Diagnóstico definitivo de HAI: puntuación  $\geq 15$  antes del tratamiento y  $\geq 17$  después del tratamiento. Basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (J Hepatol 1999; 31: 92938).*

to que hasta el 30-40% de niños con EHNA pueden presentar autoanticuerpos de modo inespecífico. El lupus eritematoso sistémico (LES), es otra entidad a descartar, debido a las múltiples similitudes tanto serológicas como histológicas con la HAI. En este sentido, los autoanticuerpos pueden ayudar ya que, si bien los ANA pueden observarse en ambos procesos, SMA y AMA son raros en el LES. Otras entidades a tener en cuenta son: el déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina, enfermedad injerto contra huésped (pacientes trasplantados), colangiopatía referida a VIH y hepatitis granulomatosa.

## TRATAMIENTO

A pesar de su gran heterogeneidad y el desconocimiento sobre su patogénesis, la HAI es un proceso que responde, clínica e histológicamente, al tra-

tamiento con corticoides. Un adecuado manejo puede mejorar la calidad de vida, prolongar la supervivencia (> 80% a los 20 años desde el inicio del tratamiento) y demorar la necesidad de trasplante hepático. El objetivo del tratamiento es inducir y mantener la remisión. Un 20% de los pacientes no logran la remisión, entre el 15-20% no la mantendrán y un 85% recaerán al suspender el tratamiento.

La HAI tiende a presentar una evolución más grave cuando el diagnóstico se hace en la infancia, presentando cirrosis más del 50% de los casos al diagnóstico. Las recomendaciones actuales indican que en la edad pediátrica debe iniciarse el tratamiento inmediatamente tras el diagnóstico. La pauta inicial consiste en la administración de prednisona a dosis de 2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día). A los 15 días, si hay buena respuesta, se asocia aza-



**TABLA III. Hallazgos clínicos, de laboratorio e histológicos de la hepatitis autoinmune tipo 1, hepatitis autoinmune tipo 2 y colangitis esclerosante autoinmune (CEA).**

	HAI tipo 1	HAI tipo 2	CEA
Edad (mediana) (años)	11	7	12
Sexo femenino (%)	75	75	55
Modo de presentación (%)			
- Hepatitis aguda	47	40	37
- Fallo hepático agudo	3	25	0
- Comienzo insidioso	38	25	37
- Complicación hepatopatía crónica	12	10	26
Enfermedad autoinmune asociada (%)	22	20	48
Enfermedad Inflamatoria intestinal (%)	20	12	44
Colangiograma anormal (%)	0	0	100
ANA/SMA (%)	100	25	96
Anti-LKM1 (%)	0	100	4
p-ANCA (%)	45	11	74
Anti-SLA (%)	58	58	41
IgG elevada	84	75	89
Déficit de IgA (%)	9	45	5
Mayor frecuencia de HLA	DRB1*0301	DRB1*0701	DRB1*1301
Hepatitis de la interfase (%)	66	72	35
Lesiones biliares (%)	28	6	31
Cirrosis (%)	69	38	15
Remisión con tratamiento inmunosupresor (%)	97	87	89

*Tomado de: G Mieli-Vergani, D Vergani. Autoimmune paediatric liver disease. World J Gastroenterol 2008; 14:3360-67.*

tioprina a dosis de 1-2 mg/kg/día y se inicia pauta descendente de prednisona hasta llegar a 0,1-0,2 mg/kg/día en 6-8 semanas. Posteriormente, si la función hepática es normal, se mantiene administración de prednisona a días alternos sin modificar la dosis de azatioprina. Generalmente, el tratamiento se mantiene de manera indefinida aunque se plantea la posibilidad de retirarlo en caso de mantener función hepática normal durante 2 años consecutivos y biopsia hepática sin signos de inflamación. Como ya se ha señalado es importante realizar biopsia hepática antes de suspender el tratamiento inmunosupresor.

El objetivo terapéutico es mantener niveles normales de transaminasas con la menor dosis posible de medicación. La mayoría de los pacientes norma-

lizan las transaminasas en los primeros 6-9 meses de tratamiento. La resolución de al menos un parámetro de laboratorio, mejoría de la cifra de bilirrubina y/o ausencia de empeoramiento en cualquier test, indican que el tratamiento será efectivo pronto. Se considera **remisión completa** la mejoría marcada de síntomas, con normalización de la función hepática y gammaglobulinas, en el primer año de tratamiento y mantenida durante al menos 6 meses o actividad mínima en biopsia hepática en caso de haberla realizado dentro de ese periodo. Hasta el 40% de los pacientes presentan algún episodio de recaída al intentar la reducción del tratamiento, presentando una cuarta parte de este grupo mayor tendencia a progresar hacia cirrosis. En estos casos, debe reiniciarse la pauta terapéutica. Hay que tener en cuen-



ta que el pronóstico de los niños tratados es bastante favorable (75-100% de remisión completa de actividad) y que el fracaso del tratamiento se produce en menos del 9% de los casos, presentando los pacientes empeoramiento clínico y analítico a pesar del mismo. Son factores de mal pronóstico: menor edad al diagnóstico, tiempo de protrombina alargado, cifras altas de bilirrubina, anticuerpos LKMI positivos, índice alto de actividad histológica y fenotipos HLA-B8 y HLA-DR3.

Deben realizarse controles de hemograma, función hepática y amilasa cada 4 semanas hasta la remisión, realizándose luego de manera trimestral. Conviene realizar también controles oftalmológicos (con medición de presión intraocular y descartar la aparición de cataratas). Es recomendable la determinación de actividad de la tiopurinametiltransferasa (TPMT) antes del inicio de tratamiento con azatioprina ya que hasta el 0,3% de la población presenta baja actividad y es intolerante al tratamiento, mientras que un 11% presenta actividad intermedia. Sin embargo, puede producirse toxicidad por azatioprina independientemente del nivel de actividad de la TPMT mientras que pacientes intolerantes a azatioprina pueden ser sensibles a 6-mercaptopurina.

En niños con citopenias graves y/o intolerancia a la azatioprina, se ha realizado tratamiento en monoterapia con prednisona, con similar eficacia que los regímenes combinados. Hay estudios europeos que han utilizado budesonida con buenos resultados, aunque aún no hay evidencia suficiente para recomendar su uso de manera generalizada. La ciclosporina se ha utilizado con éxito como inductor de remisión en monoterapia, asociado a prednisona y azatioprina como terapia de rescate, y en casos de debut en forma de fallo hepático agudo. En pacientes con refractariedad al tratamiento convencional también se ha ensayado el uso de micofenolato mofetil con resultados esperanzadores.

En aquellos niños que presenten fracaso del tratamiento, debe considerarse el trasplante hepático. Los pacientes con fallo hepático al debut presentan refractariedad al tratamiento en el 50-75% de los casos, precisando trasplante. La recurrencia del HAI posttrasplante se produce en el 40-80% de los pacientes pediátricos.

## COLANGITIS ESCLEROSANTE AUTOINMUNE

La colangitis esclerosante autoinmune (CEA) es una entidad que participa de las características de la HAI y de la colangitis esclerosante primaria (CEP). No se han definido unos criterios diagnósticos precisos. Su prevalencia es similar a la HAI y comparte con ella el cuadro clínico y el perfil serológico, IgG elevada y ANA y/o SMA positivos. En un estudio prospectivo se comprobó que el 49% de los niños diagnosticados de HAI a los que se realizó una colangiografía tenían lesiones biliares características de CEP. Los datos de laboratorio no discriminan entre HAI y CEA, coexistiendo un perfil "hepático" con un patrón coleostático. Los anticuerpos p-ANCA son positivos en el 75% de los niños y se ha descrito una asociación de susceptibilidad con el alelo HLA DRB1\*1301. En el 25% de niños con CEA, la biopsia hepática no demuestra lesiones en los conductos biliares, por lo que el diagnóstico sólo puede realizarse por técnicas de imagen, colangiografía o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Se asocia con frecuencia a enfermedad inflamatoria intestinal. En la tabla III se comparan los datos clínicos, de laboratorio e histológicos de ambos tipos de HAI y de la CEA.

El tratamiento inmunosupresor es el mismo que el de la HAI, prednisona y azatioprina, asociándose ácido ursodeoxicólico (AUDC) a la dosis de 20-30 mg/día. No se dispone de suficiente información sobre si el AUDC es capaz de detener su progresión. De modo general se recomienda la realización de una colangiografía a todo paciente diagnosticado de HAI para excluir o confirmar la CEA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez 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.
2. Balistreri WF, Chang MH, Ciocca M, Schwartz K, Porta G, Vegnente A, et al. Acute and chronic hepatitis: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35(Suppl. 2): S62-73.
3. Camarena MC. Hepatitis autoinmune. En: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, editor. Tratamiento en Gastroenterolo-

- gía, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2008. p. 325-37.
4. Czaja AJ, Freese DK; American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-97.
  5. Ebbeson RL, Schreiber RA. Diagnosing autoimmune hepatitis in children: Is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 935-40.
  6. Frenzel C, Herkel J, Lüth S, Galle PR, Schramm C, Lohse AW, et al. Evaluation of Factiv ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2731-6.
  7. Gregorio GV, McFarlane B, Bracken P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Organ and noorgan specific autoantibodies titres and IgG levels as markers of disease activity: a longitudinal study in childhood autoimmune liver disease. *Autoimmunity* 2002; 35: 51-59.
  8. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-76.
  9. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 54-56.
  10. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 335-46.