

# HEPATITIS AUTOINMUNE EN NIÑOS: DIAGNÓSTICO

ADRIANA QUIROGA REY, M.D.<sup>1</sup>

## RESUMEN

El diagnóstico de la hepatitis autoinmune (HAI), se basa en una serie de criterios definidos por el Grupo Internacional de HAI (IAIHG) que permite clasificarla como HAI probable o definitiva. Un criterio clave para el diagnóstico de la HAI es la detección de ANA, SMA, y anti-LKM-1 por inmunofluorescencia indirecta. Otros anticuerpos menos frecuentes probados, pero de importancia diagnóstica en HAI pediátricos incluyen los anticuerpos tipo: citosol 1 hígado (LC-1), anti-citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y el antígeno soluble hepático (SLA). La Ig G está usualmente elevada en ambos tipos de HAI, cerca del 15% de niños con HAI I y el 25% de niños con HAI tipo II tienen valores normales. La biopsia hepática es necesaria para establecer el diagnóstico de HAI.

*Palabras clave: Hepatitis autoinmune, Diagnóstico, Niños*

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de la hepatitis autoinmune (HAI), se basa en una serie de criterios positivos y negativos definidos por el Grupo Internacional de HAI (IAIHG) que permite clasificarla como HAI probable o definitiva. Estos criterios evalúan aminotransferasas, inmunoglobulina total, anticuerpos anti-nucleares (ANA), anti-músculo liso (SMA) y anti-microsomales (anti-LKM-1), serología para hepatitis virales, historia de uso de medicamentos hepatotóxicos y el consumo de alcohol, histología hepática, respuesta a esteroides, asociación con otras enfermedades autoinmunes y HLA específico DR3 y DR4<sup>1</sup>.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS INTERNACIONALES PARA HAI

Aunque estos criterios se han producido principalmente para fines de investigación, son

## SUMMARY

The diagnosis of autoimmune hepatitis (HAI), is based on a set of criteria defined by the International HAI Group (IAIHG) that allows classified as a probable or definite HAI. A key criterion for the diagnosis of HAI is the detection of ANA, SMA, and anti-LKM-1 by indirect immunofluorescence. Other less common antibodies tested, but important diagnostic tool in pediatric HAI include antibodies such as: liver cytosol 1 (LC-1), anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) and soluble liver antigen (SLA). The Ig G is usually high in both types of HAI, about 15% of children with HAI I and 25% of children with HAI type II are normal. Liver biopsy is necessary to establish the diagnosis of HAI.

*Key words: Autoimmune hepatitis, Diagnosis, Children*

principalmente para fines de investigación, son tomados en algunos casos en la práctica clínica. Se considera diagnóstico definitivo con más de 15 puntos y probable de 10 a 15 puntos (Tabla 1)<sup>1</sup>. En el estudio realizado por Yeoman et al.<sup>2</sup>, se evaluaron los criterios diagnósticos modificados que incorpora sólo cuatro parámetros: la presencia de autoanticuerpos asociados, el nivel de la inmunoglobulina G, la histología hepática, y la ausencia de la hepatitis viral. Se tomó como punto de corte > 6 para definir HAI probable y < 7 para HAI definitiva, se obtuvo una muestra inicial de 549 pacientes con enfermedad hepática crónica de los cuales 221 eran HAI, cuando se evaluó como punto de corte > 6, la sensibilidad fue del 90% y la especificidad fue del 98% con valores predictivos positivo y negativo del 97% y 92%, respectivamente y para puntos de corte > 7 la sensibilidad fue del 70% y la especificidad fue del 100% con valores predictivos positivos y, valor predictivo negativo de 100% y 74%, respectivamente.

La concordancia con los criterios de 1999 fue del 90% para los probables y 61% para HAI definitiva<sup>2</sup>. Los criterios negativos de interés en la edad pediátrica, a tener en cuenta son evidencia de infección con hepatitis B o C, enfermedad de Wilson, y el consumo de drogas o alcohol.

<sup>1</sup> MD. Estudiante de postgrado en pediatría. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia

Recibido para publicación: enero 15, 2010  
Aceptado para publicación: julio 15, 2010

**Tabla 1**  
Criterios diagnósticos Internacionales  
para HAI

CRITERIO	PUNTOS
<b>PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA</b>	
FA vs aminotransferasas	
>3.0	-2
1.5 a 3.0	0
<1.5	2
<b>INMUNOLOGIA</b>	
<b>Ig G sérica</b>	
>20.	+3
1.5 a 2.0	+3
1.0 a 1.5	+1
<1.0	0
<b>ANA, SM - LKM-1</b>	
>1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<1:40	0
<b>ANA</b>	
Positivo	-4
Negativo	0
<b>Seropositividad em otros anticuerpos</b>	+2
<b>Marcadores para hepatitis virales</b>	
Positivo	-3
Negativo	+3
<b>Otras enfermedades autoinmunes</b>	
Si	+2
<b>ANTECEDENTES</b>	
Uso de drogas	
Si	-1
No	+1
Consumo de alcohol	
<25g / día	+2
<60 g /día	-2
<b>GENETICO</b>	
HLA DR3 DR4 SI	<b>+1</b>
<b>BIOPSIA</b>	
Hepatitis de Interface	+3
Predominancia de plasmocitos	+1
Formación de rosetas de los hepatocitos	+1
Ninguna de las anteriores	5
Cambios de los ductos biliares	3
Otros cambios	-3
<b>GENERO</b>	
Femenino	+2
Masculino	0
<b>RESPUESTA A DROGAS</b>	
Completa	+2
Recaída cuando se suspende el tto	+3

## AUTO-ANTICUERPOS

Un criterio clave para el diagnóstico de la HAI es la detección de ANA, SMA, y anti-LKM-1 por inmunofluorescencia indirecta. La detección de auto-anticuerpos no sólo ayuda en el diagnóstico sino que permite, la diferenciación de HAI de tipo I y tipo II. ANA y SMA y anti-LKM-1, en los raros casos en que estén presentes simultáneamente, el niño es clasificado como de tipo HAI II. Dado que una elevada proporción de adultos sanos pueden mostrar ANA o reactividad para los SMA en las diluciones convencionales se ha considerado significativo la dilución 1:40 en la población adulta. En contraste en los niños la reactividad de auto-anticuerpos es poco frecuente, de modo que los títulos de de 1:20 de ANA y SMA y 1:10 para anti-LKM-1 son clínicamente relevantes. Por lo tanto, el laboratorio deberá informar de cualquier nivel de positividad de 1:10, y el médico debe interpretar el resultado en el contexto clínico y de acuerdo a la edad del tu paciente<sup>1</sup>.

## ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

Los ANA, fueron los primeros en ser asociados con HAI y Mackay llevó a crear el término "lupoides". Los ANA se han informado hasta en un 15% de la población general sana de diferentes países predominantemente entre los grupos de mayor edad<sup>3</sup>. Son detectables por una tinción nuclear en el riñón, en el estómago y en el hígado. Su patrón puede ser homogéneo, grueso o fino moteado. En la mayoría de los casos de HAI, el patrón es homogéneo. Para una visión más clara del patrón nuclear, las células HEP2 (células que tienen núcleos prominentes) pueden ser utilizados. Estas células, sin embargo, no deben ser utilizadas para propósitos de tamizaje, debido a que la reactividad nuclear a las células HEP2 es frecuente en la dilución de suero baja (1:40) en la población normal. La reactividad de ANA no es específico de la HAI, siendo detectable en las hepatitis crónicas virales B y C (aunque en menor título) y en otros trastornos autoinmunes no hepáticos<sup>1</sup>. La subtificación de los ANA no tiene ninguna ventaja en el diagnóstico o en determinar el pronóstico<sup>3</sup>.

## ANTICUERPOS CONTRA EL ANTÍGENO DE MÚSCULO LISO

Los SMA, se encuentran con frecuencia en la HAI I, y están dirigidos contra los componentes de la actina y otros actúan sobre la tubulina, vicentina y desmina<sup>3</sup>. Son detectados en el riñón, el estómago y el hígado. La reactividad de actina está presente en la mayoría de los pacientes con HAI tipo I, sin embargo, la ausencia de anti-actina SMA no excluye el diagnóstico de la HAI. Igualmente como se mencionó previamente con los ANA, también se pueden encontrar en hepatitis virales crónicas (B o C) y trastornos autoinmunes extrahepáticos<sup>1</sup>.

## ANTICUERPOS ANTIMICROSOMALES HÍGADO-RIÑÓN

Los anti-LKM-1, se observan como manchas brillantes en el citoplasma de células hepáticas y en túbulos renales, pero no tiñe las células parietales gástricas. Los anti-LKM-1 se confunden a menudo con los ANA, ya que ambos auto-anticuerpos presentan manchas similares en el hígado y en el riñón<sup>1</sup>. Son altamente específicos para el tipo de HAI II, sin embargo, se asocia con otras patologías como hepatitis inducida por drogas, la poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-ectodérmica (APECED), y la hepatitis crónica por infección viral C y D<sup>3</sup>. La identificación molecular de los anti-LKM-1, es decir, citocromo P4502D6, y de ANA, que

corresponde a las enzimas de ácido 2-oxo-deshidrogenasa complejos, ha llevado a la creación de inmunoensayos comerciales basados en el uso de antígenos recombinantes o antígenos purificados que puede resolver las dudas restantes después de un examen de inmunofluorescencia.

## OTROS AUTO-ANTICUERPOS

Otros anticuerpos menos frecuentes probados, pero de importancia diagnóstica en HAI pediátricos incluyen los anticuerpos tipo: citosol<sup>11</sup> hígado (LC-1), anti-citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y el antígeno soluble hepático (SLA). Anti-LC-1, se puede presentar en asociación con anti-LKM-1, que es un marcador adicional para el tipo de HAI II. En la HAI I, así como en la enfermedad inflamatoria intestinal y colangitis esclerosante, ANCA se encuentra con frecuencia y actúan sobre un antígeno periférico perinuclear, de ahí el nombre sugerido pANNA, es decir, anticuerpos de neutrófilos periféricos. Los pANNA están prácticamente ausente en el HAI II. Anti-SLA fue originalmente descrito como el sello distintivo de un tercer tipo de HAI, también se encuentra en un 50% de pacientes pediátricos con diabetes tipo I y HAI tipo II donde se define un curso más grave. Hay una pequeña proporción de niños con hepatitis autoinmune sin anticuerpos detectables. La prevalencia y las características clínicas de HAI seronegativos, que responde a la inmunosupresión de manera similar a las formas seropositivas, quedan por definir (Tabla 2).

**Tabla 2**  
Anticuerpos en HAI

Anticuerpos	ANA	SMA	LKM-1	SLA	p-ANCA	LC-1
Enfermedad	HAI I CEA	HAI I CEA	HAI II	HAI I HAI II CEA	HAI I CEA	HAI II
Porcentaje	Más de 60%	100%	100%	Más del 42% en ambos	No claro	Más del 30%

## MEDICIÓN DE Ig G

La Ig G está usualmente elevada en ambos tipos de HAI, cerca del 15% de niños con HAI I y el 25% de niños con HAI tipo II tienen valores normales<sup>4</sup>. En los últimos años se ha estado estudiando sobre la medición de IgG4 como marcador para diagnóstico de HAI que se correlaciona altamente con hallazgos histopatológicos compatibles con la enfermedad. Hobyung et al.<sup>5</sup>, evaluaron si la presencia de IgG4 se correlacionaba con los hallazgos histopatológicos y clínicos en la HAI. Se les realizó la medición de IgG4 a 26 pacientes con HAI, 10 pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP), tres pacientes con colangitis esclerosante autoinmune (CSA) y 20 pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C y se investigó la correlación con la histopatología y la respuesta a la terapia con esteroides. El 35% de las muestras con HAI fueron positivas para IgG4, mientras que ninguno de los pacientes con CBP, CSA y hepatitis por VHC fueron positivas. Los pacientes con HAI-IgG4 positivo también presentaron aumento de los niveles séricos de IgG. El número de células T, células B y células plasmáticas aumentaron significativamente en el hígado de los pacientes con HAI-IgG4 positivo en comparación con aquellos pacientes con IgG4-HAI negativos. Los niños con IgG4 y HAI también mostraron una marcada respuesta positiva a la terapia de prednisolona. Lo cual indicaría que podríamos en cierta forma utilizar la medición de IgG4 para pronosticar la respuesta al esteroide<sup>5</sup>.

## AUTO-ANTÍGENOS

La respuesta inmune, independientemente de la activación, se desarrolla en contra de uno o más auto-antígenos. Reconocimiento de estos auto-antígenos, podría ser el factor clave para desarrollar un plan terapéutico. Desafortunadamente, la mayoría de los antígenos reconocidos por los auto-anticuerpos detectados en HAI son inespecíficos o moléculas intracelulares. El candidato más probable como auto-antígeno parece ser el receptor de asialoglicoproteínas (ASGP-R) para el tipo I y el P450 citocromo 2D6 para el tipo II<sup>6</sup>.

## BIOPSIA HEPÁTICA

La biopsia hepática es necesaria para establecer el diagnóstico de HAI: el hallazgo histológico típico incluye, infiltración de células mononucleares y de células plasmáticas en las áreas portales, que se expande en el lóbulo hepático, destrucción de los hepatocitos en la periferia del lóbulo ("hepatitis de interfase"); destrucción de tejido conectivo resultante de la muerte de los hepatocitos y expansión de la zona portal en el lóbulo ("colapso de puente"); la regeneración hepática con formación de "roseta". Biasio et al.<sup>7</sup>, evaluaron 24 biopsias hepáticas de pacientes no tratados con HAI (14 niños, 10 adultos), 5 pacientes con hepatitis crónica por virus de hepatitis C, y 10 muestras de control las cuales fueron procesadas para la caracterización de células por medio de inmunohistoquímica. Dos patrones de distribución diferentes de células se detectaron en el hígado de los pacientes con HAI I: CD4 + y con células CD20 + en las zonas centrales de los espacios porta y células CD8 + en la periferia del espacio portal. Algunos subtipos de células, como CD56, CD57, Fas-L, y Bak, no mostraron un patrón de distribución definido. La presencia de patrones definidos de distribución de células no se observó en hepatitis por VHC y en la CSA. En HAI-I y CSA se encontraron como marcadores el NK CD56 y CD57 dispersos por todo el parénquima hepático. A pesar de las diferencias clínicas y genéticas, hubo una distribución similar de infiltración del hígado por células mononucleares en los niños y adultos con HAI I. Estos resultados plantean la posibilidad de reclasificar la hepatitis crónica criptogénica por el análisis inmunohistoquímico de acuerdo al tipo de células que se infiltran<sup>7</sup>.

## COMPARACIÓN ENTRE HAI TIPO I Y HAI TIPO II

En el norte de Europa, HAI tipo I se asocia con la presencia de antígenos leucocitarios humanos (HLA) DRB1\*03, mientras que la HAI tipo se asocia con la presencia de DRB1\*07 y, con menos frecuencia, con DRB1\*03. En América del Sur, el HLA-DRB1\*1301 informa predisposición para presentar HAI tipo I. También se asocia con la infección persistente por virus de hepatitis A. Curiosamente, los niños en el norte de Europa con

HLA-DRB1\*1301 se asocia con colangitis esclerosante autoinmune<sup>1</sup>. Anti-LKM-1-pacientes positivos tienen mayores niveles de bilirrubina y aminotransferasas que en la presentación de los que son ANA/SMA positivo, y así mismo presentan de manera significativa con más frecuencia Insuficiencia hepática aguda grave. Excluyendo a los niños con la presentación fulminante, un grave deterioro de la función hepática, dado por la evaluación de los tiempos de la coagulación y la hipoalbuminemia es más común en ANA/SMA positivo que en los pacientes anti-LKM-1 positivos. La deficiencia de IgA es significativamente más común en LKM1-positiva que en ANA con SMA positivo. La gravedad de la hepatitis de interfase es similar en ambos tipos, pero la cirrosis en la biopsia inicial es más frecuentes en el tipo I que en la tipo II, lo que sugiere un curso más crónico de la enfermedad en la primera. El colapso multiacinar o panacinar, indica una lesión hepática aguda, es más frecuente en la HAI tipo II. En cuanto a si la presentación aguda en estos pacientes representa un deterioro repentino de un proceso crónico subyacente no reconocido o un proceso agudo persistente. La progresión a cirrosis con el tratamiento es más frecuente en la HAI tipo I. Como se ha mencionado anteriormente, una enfermedad más grave y una mayor tendencia a la recidiva se asocia a la presencia de anticuerpos contra el antígeno soluble hepático (SLA), que están presentes en aproximadamente la mitad de los pacientes con hepatitis autoinmune tipo I o II<sup>8,17</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Auto-anticuerpos positivos pueden estar presentes en condiciones distintas de la HAI, ASC en particular, infecciones virales por hepatitis B o C

enfermedad de Wilson, todos estos trastornos debe ser considerados en el diagnóstico diferencial y excluidos. Hasta el 50% de los niños con hepatitis B y C son positivos para ANA y/o SMA, por lo general en títulos bajos, y un 5% de los pacientes con enfermedades crónicas como hepatitis C son positivos para anticuerpos anti-LKM-1. En estos pacientes la histología también puede parecerse a la HAI, aunque por lo general el grado de inflamación es más leve. La detección de los marcadores virales típicos permite un diagnóstico correcto<sup>1,1</sup>.

## REFERENCIAS

1. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3360-3367
2. Yeoman AD, Westbrook RH, Chalabi T, Carey I, Heaton N, Portmann B, et al. Diagnostic value and utility of the simplified international autoimmune hepatitis group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 538-545
3. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006; 43: 132-144
4. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997; 25: 541-547
5. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver International* 2009; 30: 221-231
6. Maggiore G, Sciveres M. Autoimmune hepatitis: a childhood disease. *Curr Pediatr Rev* 2005; 1: 73-90
7. Biasio MB, Periolo N, Avagnina A, Garcia MT, Ciocca M, Galoppo C, et al. Liver infiltrating mononuclear cells in children with type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2006; 59: 417-423
8. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544-553