

Hepatopatías autoinmunes

Cristina Molera Busoms, José Vicente Arcos Machancoses
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Molera Busoms C, Arcos Machancoses JV. Hepatopatías autoinmunes
Protoc diagn ter pediatri. 2023;1:285-296



RESUMEN

La incidencia de las hepatopatías autoinmunes está aumentando en los últimos años. Son un grupo de enfermedades inflamatorias hepáticas producidas por factores inmunogenéticos y ambientales. Suelen tener un curso crónico, pudiendo asociar brotes de actividad inflamatoria que generan daño hepatocitario, y se caracterizan por tener un curso más agresivo durante la infancia que en la edad adulta. En la edad pediátrica, las más frecuentes son la hepatitis autoinmune (HAI), la colangitis esclerosante autoinmune (CEA) y la HAI *de novo* postrasplante hepático. La HAI se clasifica en dos tipos según los anticuerpos que presente: tipo 1 (anti-Sm y/o ANA) y tipo 2 (anti-LKM y/o anti-LC-1). La CEA tiene similitudes serológicas e histológicas con la HAI, pero añade daño en la vía biliar.

El diagnóstico se basa en la combinación de aspectos clínicos, analíticos, serológicos, radiológicos e histológicos. Los niños suelen presentar peculiaridades que dificultan la aplicabilidad de los *scores* validados en adultos, motivo por el cual se han propuesto nuevos *scores* para este grupo de edad. Dada la mayor presencia de síndrome de solapamiento se aconseja realizar colangiografía a todos los pacientes.

Un tratamiento inmunosupresor precoz y apropiado, formado por la combinación entre corticoides y azatioprina, suele llevar a la remisión a la mayoría de las HAI, si bien es verdad que en el caso de la CEA hasta un 50% puede progresar a hepatopatía terminal. Existen pocas publicaciones respecto a las terapias de segunda línea en los casos refractarios, siendo el micofenolato mofetil el que se consideraría en primer lugar. Se puede plantear para el tratamiento en casos seleccionados, nunca antes de los 2-3 años de haberlo iniciado y siempre que hayan mantenido niveles normales de transaminasas y de IgG, y unos anticuerpos negativos o débilmente positivos durante al menos un año.

1. INTRODUCCIÓN

Las hepatopatías autoinmunes representan un grupo de enfermedades de base inflamatoria con carácter progresivo de amplio espectro clínico, desde hipertransaminasemia aguda o crónica aislada hasta fallo hepático agudo. Tienen un curso crónico con fluctuaciones y se caracteriza principalmente por aspectos analíticos, [especialmente la presencia de autoanticuerpos y niveles elevados de inmunoglobulina G (IgG)], e histológicos. Actualmente, se describen tres entidades: hepatitis autoinmune (HAI), colangitis esclerosante autoinmune (CEA) y hepatitis autoinmune *de novo* postrasplante hepático. La HAI, a su vez, se divide en dos grupos: tipo 1 [seropositiva para antimúsculo liso (anti-Sm) y/o anticuerpo antinuclear (ANA)] y tipo 2 [seropositiva para anticuerpo antimicrosomal de hígado y riñón (LKM) y/o anticuerpo anticitosol hepático tipo 1 (LC-1)]. La primera representaría 2/3 partes de los casos de HAI. La evolución natural de la enfermedad, si no se trata, es la progresión a cirrosis hepática, pero con un tratamiento inmunosupresor adecuado la respuesta es favorable en la mayoría de pacientes. A pesar de eso, la HAI tiene un carácter más agresivo en la infancia que en la edad adulta.

La HAI puede presentarse a cualquier edad y grupo étnico, pero predomina en el sexo femenino. Para la tipo 1, la ratio femenino-masculino es 4:1, pero para la 2 es de 10:1. Su incidencia podría variar de 0,7-2/100.000 habitantes/año, mientras que su prevalencia de 4-25/100.000.

La CEA, además de compartir serología (ANA y anti-Sm) e histología con la HAI, asocia daño de los ductos biliares. Además, con mayor frecuencia presenta anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos con patrón periférico (pANCA). Para

su diagnóstico se requiere una colangio-resonancia magnética o una colangiografía, aunque si se afecta la vía biliar de pequeño calibre puede pasar desapercibida. La respuesta al tratamiento no es tan favorable como en la HAI, de hecho se ha publicado que hasta un 50% presentará progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento. Se asocia con mayor frecuencia a enfermedad inflamatoria intestinal.

2. ETIOPATOGENIA

El mecanismo por el que se induce el daño hepático ha sido una incógnita durante décadas. La hipótesis principal sugiere que la enfermedad se iniciaría tras un desencadenante ambiental, en un paciente genéticamente predispuesto, provocando una respuesta inmunitaria disregulada. A nivel molecular, podrían estar implicados autoantígenos, el complejo mayor de histocompatibilidad y los receptores α/β de las células T. El reclutamiento masivo de células proinflamatorias, en su mayoría linfocitos T CD4 *helper*, seguidos por CD8, células *natural killer*, macrófagos, linfocitos B y células plasmáticas, reconocería dicho autoantígeno, induciendo posteriormente el efecto citotóxico.

El péptido del autoantígeno abrazado por una molécula HLA clase II, sería presentado por una célula presentadora de antígeno a un CD4 T *helper naïve* (Th0), el cual se activaría e iniciaría una cascada de reacciones inmunes determinada principalmente por las citoquinas interleuquina 2 (IL-2) e interferón γ , las cuales provocarían el daño celular. Otras citoquinas implicadas en la citólisis de los hepatocitos son la IL-1, el factor de necrosis tumoral α , la IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-22 y el ligando de quimocina CCL-20. Se ha demostrado que existe un

defecto en la inmunorregulación que afecta a las células T reguladoras, particularmente en el debut y durante los brotes de la enfermedad. En estudios recientes, sobre todo en HAI tipo 2, se ha demostrado que el citocromo CYP2D6 es el principal autoantígeno. Este aspecto ha facilitado la caracterización de las células T (CD4 y CD8) dirigidas a este citocromo. Los CD4 de los pacientes con HLA DRB*0701 reconocen siete regiones del CYP2D6 y los CD8 reconocen cinco regiones. Niveles elevados de CD4 y CD8 productores de IFN γ se asocian a daño hepatocitario, hecho que sugiere un ataque inmunológico celular combinado.

2.1. Predisposición genética

Se ha descrito una asociación muy sólida con el antígeno leucocitario humano HLA *DRB1*: en el norte de Europa, la HAI tipo 1 se asocia al HLA *DRB1*03*, mientras que el HLA *DRB1*04* no predispone a esta enfermedad en la edad pediátrica, pero sí en la adulta. La HAI tipo 2 se asocia al *DRB1*07*. Se sugiere que los pacientes con HAI tipo 1 y 2 tienen diferente base genética.

La HAI tipo 2 puede formar parte de un desorden autosómico recesivo monogénico llamado síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 (poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis crónica y distrofia ectodérmica).

3. CLÍNICA

El espectro clínico de la HAI abarca una constelación variable de síntomas, tanto agudos como crónicos. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes están asintomáticos y se diagnostican de forma incidental al detectarse hipertransaminasemia u otros marcadores de citolisis

o función hepática alterados. Por otro lado, un 30 a un 40% de los casos, particularmente niños, adolescentes y adultos jóvenes, se presentan con síntomas y signos que simulan los de cualquier hepatitis aguda, fundamentalmente astenia y anorexia. En casos con más compromiso clínico puede haber pérdida de peso, fiebre de origen desconocido y, en mujeres adolescentes y prepúberes, amenorrea o retraso de la menarquia, además de hirsutismo o empeoramiento del acné. Los datos más característicos de HAI, en contraste con las hepatitis víricas, son el predominio femenino, una hipertransaminasemia con una relación aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) aumentada e hipergammaglobulinemia. Una ictericia o coluria persistente en el contexto de una hepatitis aguda también obliga a descartar HAI. El debut como insuficiencia hepática aguda es más frecuente en las formas juveniles que en adultos. Ocurre en el 10% de los pacientes, especialmente en menores de dos años y en las HAI tipo 2. Los antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes o la asociación en el mismo paciente de tiroiditis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, celiaquía, vitíligo, déficit selectivo de IgA (40% de las HAI tipo 2) o diabetes mellitus tipo 1, debe hacer sospechar HAI. Hasta un 40% de los niños con HAI pueden tener enfermedad autoinmune extrahepática, sobre todo en las formas con títulos elevados de anti-LKM1.

3.1. Exploración clínica

Los datos de la exploración clínica reflejan la duración y gravedad de la enfermedad. Es totalmente normal en un 25% de los pacientes. En el resto, la hepatomegalia es el hallazgo más constante, mientras que la esplenomegalia puede indicar la existencia de cirrosis, aunque

también puede ser debida por el mismo síndrome inflamatorio. En las HAI de desarrollo más agudo, y cuando existe un componente crónico de colestasis, se observa ictericia. Solo si hay degeneración cirrótica pueden ser evidentes los estigmas hepáticos y la ascitis.

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Bioquímica

El hallazgo más frecuente es la elevación de AST y ALT. La elevación de gamma glutamil-transferasa (GGT), bilirrubina y fosfatasa alcalina (FA) suele ser más discreta que en otras hepatopatías. En caso de que los marcadores de colestasis estén muy elevados, obliga a considerar la posibilidad de un síndrome de solapamiento o CEA. Es característica la elevación de las seroproteínas, particularmente las gammaglobulinas (a expensas de IgG), si bien es cierto que cerca de una quinta parte de los pacientes pediátricos se presentan sin hipergammaglobulinemia.

Las serologías de virus hepatotropos, así como las concentraciones de cobre, ceruloplasmina y α_1 -antitripsina deben ser normales.

Otras alteraciones analíticas, como los defectos de la hemostasia (ascenso del INR o descenso del factor V de la coagulación, por ejemplo) o la hipoalbuminemia, orientan a insuficiencia hepatocelular, que se puede encontrar en el caso del fallo hepático agudo o en grados avanzados de cirrosis.

4.2. Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos más típicos son los ANA, antimúsculo liso (anti-Sm), anti-LKM1 y an-

ti-LC1. Se deben solicitar siempre ante la sospecha de enfermedad hepática autoinmune. La presencia de anticuerpos antimitocondriales no descarta completamente la HAI, pero es más específica de la cirrosis biliar primaria. El resultado positivo aislado para estos autoanticuerpos no permite el diagnóstico de HAI, porque también se ha descrito su elevación en otras enfermedades con base autoinmune o autoinflamatoria. Ninguno de ellos es patognomónico de la HAI.

4.2.1. Autoanticuerpos convencionales

Los ANA típicamente coexisten con los anti-Sm y pueden ser el marcador exclusivo de autoinmunidad en un 25% de HAI pediátricas. Son poco específicos de HAI porque también se elevan en otras hepatopatías, como la cirrosis biliar primaria, y en entidades sistémicas de base autoinmune.

Un 30% de niños presentan anti-Sm, la mitad como único marcador serológico y la otra mitad junto con ANA. Se dirigen frente a componentes del músculo liso y, en el riñón de modelo murino, son detectables por inmunofluorescencia en paredes arteriolas (V), glomérulo (G) y túbulos de la nefrona (T). El patrón V es inespecífico, pero el VG y VGT son muy sugestivos de enfermedad autoinmune hepática. La presencia de anti-LKM1 y/o de anti-LC1 definen la HAI tipo 2. Se pueden encontrar de forma conjunta (32% de los pacientes), aunque los anti-LC1 son el único marcador en un 10-15% de los casos. Los anti-LKM1 muestran reactividad frente al túbulo proximal de la nefrona y frente a dianas moleculares del citosol hepatocitario. También se pueden encontrar en infección crónica por VHC. La presencia de alguno de los dos indica peor pronóstico porque aumentan el ries-

go de autoinmunidad extrahepática, de más citolisis hepática y de progresión más rápida hacia la cirrosis.

4.2.2. Otros autoanticuerpos

Los anticuerpos anti-SLA/LP (frente a antígeno soluble hepático/antígeno hepato-pancreático) son infrecuentes, pero altamente específicos de HAI. También suelen encontrarse en formas más graves de la enfermedad. Al igual que los pANCA, que también apoyan el diagnóstico de HAI, pueden ser útiles para reclasificar a pacientes diagnosticados inicialmente como hepatitis criptogénica. Además, en algunos pacientes pueden encontrarse anti-ASGPR (en la mayoría de los casos coexistiendo con anticuerpos convencionales), que se dirigen a antígenos específicos hepáticos y su presencia se correlaciona con la actividad histológica.

4.3. Anatomía patológica

La hepatitis de interfase es el hallazgo histológico típico de la hepatitis autoinmune, si bien no es exclusivo de la misma. Consiste en una infiltración densa de la placa limitante compuesta de linfocitos y, característicamente, células plasmáticas (aunque pueden encontrarse en número variable) que invade eventualmente el parénquima adyacente. En las formas agudas y durante los periodos de enfermedad activa se puede encontrar una hepatitis panlobular con necrosis en puente, mientras que en el fallo hepático agudo el daño histológico predominante asienta sobre el área centrolobulillar, habitualmente con necrosis masiva y colapso multilobular. Otros datos sugestivos son la emperiopolesis, la acumulación de gotitas hialinas en las células de Kupffer y la formación de hepatocitos en roseta, que se encuentran en pocos

casos, pero aportan más evidencia a favor del diagnóstico que, incluso, la hepatitis de interfase. Si el daño en los conductillos biliares es llamativo e importante, cabría descartar una CEA.

4.4. Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la enfermedad hepática autoinmune se basa en la combinación de una serie de datos de naturaleza clínica, bioquímica, inmunológica, histológica y de imagen, así como la exclusión de hepatopatías prevalentes con las que comparte características serológicas y de anatomía patológica. La biopsia hepática es necesaria para confirmar el diagnóstico y para evaluar la gravedad del daño tisular. Se ha propuesto una serie de criterios diagnósticos de la HAI para asegurar la reproducibilidad en investigación clínica. Sin embargo, no tienen en cuenta que los casos pediátricos tienden a exhibir títulos más bajos de anticuerpos, no es infrecuente que se presenten sin hiper-gammaglobulinemia, conviene descartar siempre el solapamiento con colangitis esclerosante mediante pruebas de imagen de la vía biliar y el diagnóstico diferencial debe de hacerse con un grupo de enfermedades distinto al de los adultos. Por ello, la ESPGHAN ha publicado recientemente un sistema diagnóstico por puntos adaptado a la enfermedad hepática autoinmune de la infancia (**Tabla 1**). La principal limitación de los criterios diagnósticos es la dificultad para clasificar correctamente las HAI seronegativas. Además, al igual que las HAI tipo 1 y 2, un 20% pueden no tener elevación de IgG, lo que dificultaría más todavía alcanzar la puntuación de HAI probable. En estos casos, la respuesta favorable al tratamiento confirmaría el diagnóstico. Se ha descrito que es frecuente que cursen con anemia aplásica, trombocitopenia periférica y/o neutropenia. Conviene sospecharla en

Tabla 1. Propuesta de criterios diagnósticos para la enfermedad hepática autoinmune pediátrica

Parámetro	Punto de corte	Puntos	
		Hepatitis autoinmune	Colangitis esclerosante autoinmune
ANA y/o anti-SM ^{1,2}	≥ 1:20	+1	+1
	≥ 1:80	+2	+2
Anti-LKM1 ^{1,2}	≥ 1:10	+1	+1
	≥ 1:80	+2	+1
Anti-LC1 ¹	Positivo	+2	+1
Anti-SLA ¹	Positivo	+2	+2
pANCA atípicos	Positivo	+1	+2
IgG	> LSN	+1	+1
	> 1,2 × LSN	+2	+2
Histopatología hepática ³	Compatible con HAI	+1	+1
	Típica de HAI	+2	+2
Ausencia de hepatitis vírica (VHA, VHB, VHE, VEB), EHNA, enfermedad de Wilson y hepatitis tóxica	Sí	+2	+2
Autoinmunidad extrahepática	Sí	+1	+1
Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes	Sí	+1	+1
Colangiografía	Normal	+2	-2
	Anormal	-2	+2

LSN: límite superior de la normalidad; HAI: hepatitis autoinmune; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHE: virus de la hepatitis E; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.

¹La suma de puntos por la presencia de los autoanticuerpos señalados no puede superar el máximo de 2. ²Autoanticuerpos medidos por inmunofluorescencia indirecta sobre sustrato de modelo murino (riñón, hígado y estómago). ³La característica histológica típica de la HAI es la presencia simultánea de los tres rasgos siguientes: hepatitis de interfase, infiltración linfocítica o linfoplasmocitaria en tractos portales con extensión hacia el lóbulo y formaciones de hepatocitos en roseta. Por su parte, una hepatitis crónica con infiltración linfocítica en ausencia de los tres rasgos considerados típicos representa una anatomía patológica compatible.

Traducido y modificado de: Mieli-Vergani G, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 66: 345-60.

Significado de la puntuación total			
Hepatitis autoinmune		Colangitis esclerosante autoinmune	
≥ 8	Enfermedad definitiva	≥ 8	Enfermedad definitiva
≥ 7	Enfermedad probable	≥ 7	Enfermedad probable

niños con hepatitis de origen incierto, con estos datos en el análisis de sangre y una vez descartadas otras etiologías (fundamentalmente la enfermedad de Wilson).

4.5. Diagnóstico diferencial

En los casos con presentación aguda o como fallo hepático, hay que descartar la hepatitis

por virus A, que también puede cursar con elevación de gammaglobulinas y presencia de ANA y/o anti-Sm (si bien a títulos más bajos y sin especificidad antiactina). La hepatitis crónica por virus B o C debe excluirse siempre, aunque suelen ser niños asintomáticos, con datos bioquímicos poco llamativos y, habitualmente, sin autoanticuerpos o con títulos bajos. La coexistencia de disfunción hepática y anemia hemolítica puede indicar una enfermedad de Wilson, en cuyo caso se recomienda medir los niveles séricos de ceruloplasmina, determinar la concentración de cobre intrahepático y solicitar genética específica si procede. De todos modos, la HAI puede asociarse también a anemia hemolítica, en cuyo caso será Coombs positiva. Asimismo, en todo paciente con hipertransaminasemia se aconseja solicitar también niveles de α_1 -antitripsina y fenotipo para descartar esta entidad. El diagnóstico diferencial con la colangitis esclerosante o con un síndrome de solapamiento puede ser particularmente difícil si no se dispone de una colangiografía (por endoscopia o por colangiorresonancia magnética). De hecho, los criterios diagnósticos clásicos no permiten diferenciar entre una HAI pura y un síndrome de solapamiento. Por este motivo, los nuevos criterios diagnósticos abogan por la obligatoriedad de practicar una colangiografía a todo paciente con sospecha de hepatopatía autoinmune. Finalmente, siempre debe descartarse mediante una buena anamnesis la exposición a tóxicos o fármacos con potencial de lesión hepatocelular.

5. TRATAMIENTO

Una de las características principales de la HAI es que la gran mayoría de los casos res-

ponde satisfactoriamente a la terapia inmunosupresora. Tanto es así que muchos autores consideran que, si no hay respuesta al tratamiento, el primer paso sería considerar un diagnóstico alternativo. Es importante diferenciar entre dos situaciones: inducción a la remisión y tratamiento del brote. La primera se define como la normalización de transaminasas y de los niveles de IgG y títulos indetectables o muy bajos de autoanticuerpos (ANA y anti-Sm < 1:20; anti-LKM y anti-LC1 < 1:10) al menos durante seis meses. La tasa de remisión en edad pediátrica es buena, con normalización de las transaminasas a los 6-9 meses en el 60-90% de los casos, pero hasta un 20% requerirán terapias de segunda línea para alcanzar este objetivo. El brote se refleja con un aumento de transaminasas, después de alcanzar la remisión, y ocurre hasta en el 40% de los casos.

Para la inducción a la remisión el tratamiento consiste en la combinación de prednisolona o prednisona (dosis: 2 mg/kg/día, máximo 60 mg/día) con azatioprina (dosis: 2-2,5 mg/kg/día). Con el descenso de las transaminasas, se irá reduciendo progresivamente la dosis de corticoide durante un periodo de unas 6-8 semanas hasta una dosis de mantenimiento de 2,5-5 mg/día (0,1-0,2 mg/kg/día). Lo más habitual es iniciar la azatioprina a las pocas semanas de haber iniciado los corticoides (dosis inicial: 0,5 mg/kg/día con aumento gradual), dado que permite diferenciar entre la posible hepatotoxicidad de la azatioprina y la ausencia de respuesta a los esteroides, aunque hay diferentes pautas de actuación publicadas según cada centro. Previamente al inicio del tratamiento, se recomienda evaluar el estado vacunal del paciente, realizar una prueba de tuberculina y medir los niveles de la tiopu-

rin-metiltransferasa (TPMT) para prevenir la toxicidad de la azatioprina (un 0,3% de la población tiene actividad baja de la enzima).

Para el manejo de las recaídas, se aumentará de forma transitoria la dosis de prednisolona o prednisona (1 mg/kg/día), con posterior disminución progresiva tras evidenciar mejoría del perfil hepático, hasta llegar a la dosis de mantenimiento.

Se han propuesto tratamientos de segunda línea, tanto para los fallos de inducción a la remisión como para los casos con recaídas frecuentes. A pesar de ello, se aconseja prudencia a la hora de recomendar estos fármacos, dada la escasa bibliografía que existe en edad pediátrica. Según un metaanálisis publicado en 2017, el cual incluía 15 estudios con 76 pacientes pediátricos, en el orden de preferencia de estos fármacos estaría el micofenolato mofetil (MMF) en primer lugar, seguido de los inhibidores calcineurínicos, el rituximab y los antifactor de necrosis tumoral- α (anti-TNF- α).

- **Micofenolato mofetil:** es un antagonista de la síntesis de purinas. Su principio activo es el *ácido micofenólico*. Es el fármaco de elección para la inducción a la remisión en casos refractarios o en casos de intolerancia a la azatioprina, por su eficacia y perfil de seguridad. Su dosis es: 20-40 mg/kg/día o 600 mg/kg/m²/12 horas (dosis máxima 2 g/día). El metaanálisis concluye que el MMF es la segunda opción más efectiva, por detrás de la ciclosporina A, pero con un perfil de seguridad mucho más favorable que esta.
- **Ciclosporina A:** inhibidor calcineurínico con potente acción inmunosupresora. Ha de-

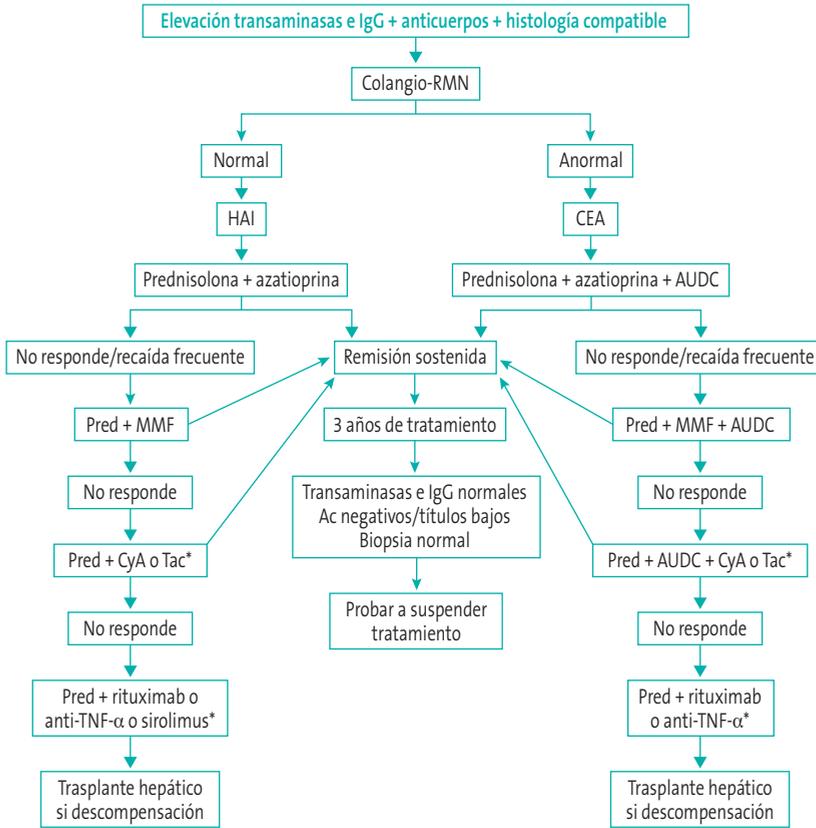
mostrado ser efectivo, pero dados sus efectos secundarios, mayoritariamente estéticos, no sería el de elección para la segunda línea terapéutica.

- **Tacrolimus:** fármaco con acción inmunosupresora más potente que la ciclosporina A y con menos efectos adversos. Existe poca experiencia en adultos y las publicaciones pediátricas se basan en casos aislados.
- **Rituximab:** anticuerpo monoclonal antilinfocito B. Su uso en niños con HAI es anecdótico.
- **Infliximab:** potente inmunomodulador anti-TNF- α , muy efectivo para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Su eficacia en la hepatopatía

autoinmune todavía tiene que demostrarse. Se han reportado casos, tanto en adultos como en niños, con respuestas favorables aunque, contradictoriamente, también existen publicaciones sobre su potencial hepatotoxicidad o su inducción a la hepatopatía autoinmune.

- **Budesonida:** corticoide con un perfil de efectos secundarios bajo, dado su rápido aclaramiento y su falta de acción glucocorticoidea. No estaría indicado en pacientes con cirrosis. Existen extensos ensayos clínicos en adultos comparando su eficacia con la prednisona (ambas en biterapia con azatioprina), con resultados que sugieren mayor efectividad de la budesonida y con menos efectos secundarios. Los escasos estudios realizados en pediatría no son tan esperanzadores, dado que no han podido demostrar mejor tasa de remisión ni mayor perfil de seguridad que el tratamiento estándar.

Figura 1. Algoritmo terapéutico para la enfermedad hepática autoinmune pediátrica



*Con prudencia e individualizando cada caso dada la escasez de estudios.

Modificado de: Mieli-Vergani G, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 66: 345-60.

La **Figura 1** incluye una propuesta de algoritmo terapéutico para las hepatopatías autoinmunes.

El trasplante hepático se reserva solo para casos refractarios. Cabe destacar que la hepatitis autoinmune *de novo* postrasplante hepático se da con más frecuencia en niños (20%) que en adultos y tiene un carácter más agresivo. Su diagnóstico y tratamiento no difiere de la HAI

convencional, aunque su gravedad y el índice de complicaciones son claramente superiores.

6. SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO

En ocasiones, los niños con criterios de HAI presentan una enfermedad de la vía biliar análoga a la que se describe en la colangitis esclerosante primaria. Al síndrome de solapamiento entre

estas dos entidades se le denomina CEA. Efectivamente, los criterios clásicos que se emplean en adultos no permiten diferenciar entre HAI y CEA porque suelen clasificar como HAI estas dos condiciones. Cuando se han practicado colangiografías de forma sistemática a niños con criterios de HAI, se ha observado que la CEA puede llegar a ser tan prevalente como la HAI de tipo 1.

La ictericia no permite diferenciar estas dos entidades, aunque el prurito es más característico de la CEA. Además, los datos bioquímicos tampoco suelen ser relevantes para diferenciar la CEA de la HAI pura. De hecho, es posible que en fases iniciales ni tan siquiera existan marcadores de colestasis elevados, aunque ya haya afectación colangiográfica o histológica. A diferencia de la HAI, la CEA afecta por igual a varones y a mujeres y su asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal es superior (45% de los pacientes pediátricos con CEA frente al 20% de las HAI). En la CEA suele ser casi constante la presencia de ANA y/o anti-Sm, y también hipergammaglobulinemia a concentraciones llamativamente elevadas. Los pANCA atípicos están presentes en el 75% de las CEA, mientras que solo se encuentran en el 45% de las HAI tipo 1 y el 10% de las HAI tipo 2. Todos estos elementos están contemplados en la nueva propuesta de criterios de la ESPGHAN para la enfermedad hepática autoinmune, que obliga a practicar una prueba de imagen de la vía biliar para identificar las CEA. La presencia de estrecheces y dilataciones en la vía biliar intrahepática es el dato típico, y su hallazgo es relevante a efectos pronósticos y de manejo. En la CEA, el tratamiento con inmunosupresores e inmunomoduladores reduce o hace desaparecer la inflamación del parénquima hepático, con la consiguiente normalización de los parámetros

bioquímicos y de la serología, que habitualmente se mantienen a medio-largo plazo (89% de inducciones exitosas a la remisión bioquímica y tasa de recaída durante el mantenimiento del 45 frente al 42% de las HAI tipo 1 y el 46% de las HAI tipo 2). Sin embargo, la afectación de los canalículos y conductos biliares progresa a pesar de los fármacos en un 50% de los pacientes, especialmente en aquellos con una enfermedad inflamatoria intestinal mal controlada.

Se recomienda que los pacientes con CEA reciban, además del tratamiento estándar de la HAI, ácido ursodesoxicólico (UDCA) a dosis de 15 mg/kg/día (dosis superiores pueden tener un efecto perjudicial a largo plazo). A pesar de ello, existen estudios contradictorios sobre la eficacia real del UDCA en esta enfermedad. Tanto es así que hay autores que sugieren pararlo a los tres meses de su inicio si no se ha visto respuesta. En la colangitis esclerosante primaria, la vancomicina ha demostrado ser eficaz en los adultos, con resultados también favorables en los escasos artículos pediátricos. Quedaría por demostrar si su uso puede extrapolarse a la CEA.

Respecto a la enfermedad inflamatoria intestinal asociada a la CEA, se ha propuesto que en realidad se trata de una entidad diferente a la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn clásicas, en la que predomina una colitis derecha con preservación rectal (*rectal sparing*) y afectación yeyunoileal en la cápsula endoscópica. Debido a la alta probabilidad de la asociación, y a las implicaciones pronósticas y de tratamiento, es conveniente realizar una colonoscopia al diagnóstico de la CEA incluso en pacientes sin clínica digestiva. De la misma manera, debe pensarse en el estudio de la CEA en aquellos niños diagnosticados de enfermedad inflama-

toria intestinal y que presenten una disfunción hepática, aun en ausencia de síntomas.

7. PRONÓSTICO

Con el tratamiento convencional, en la mayoría de las hepatopatías autoinmunes se consigue frenar la inflamación del parénquima hepático y normalizar los parámetros bioquímicos de citolisis (97% de las HAI tipo 1, 87% de las HAI tipo 2 y 89% de las CEA). Aun así, más del 40% de los niños con estas condiciones acaban presentando algún brote durante el seguimiento, especialmente por mala adherencia al tratamiento de mantenimiento, a la que son especialmente susceptibles los adolescentes.

En las formas juveniles de las hepatopatías autoinmunes, a diferencia del manejo en población adulta, muy raramente se consigue interrumpir el tratamiento. Se contemplan una serie de requisitos muy estrictos para intentarlo, que pasan por, como mínimo, haber estado bajo control médico durante tres años, el último de los cuales debe de haber cursado enteramente con transaminasas e IgG dentro de rango normal y títulos de autoanticuerpos negativos, o como mucho ANA y/o anti-Sm 1:20 (todo ello con comprobaciones analíticas cada tres meses). Además, se requiere una biopsia hepática sin actividad histológica, dado que la existencia de cambios inflamatorios residuales a pesar de la normalidad analítica predice con fiabilidad la aparición de un brote si se interrumpe la medicación. Incluso bajo estas circunstancias, solo en el 20% de las HAI tipo 1 no es necesario reintroducir fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores. No obstante, se trata del perfil de hepatopatía autoinmune con mejor pronóstico en este sentido, porque

la HAI tipo 2 tiende a recurrir siempre si se interrumpe la medicación y la CEA hace lo propio en el 95% de los casos.

Un 6-14% de las HAI acaban necesitando trasplante hepático en algún momento de su evolución, la mayoría indicado por fallo hepático agudo y/o refractariedad al tratamiento médico, mientras que esta proporción se eleva al 27% en el caso de las CEA. A pesar de ello, tanto la HAI como la CEA pueden aparecer *de novo* sobre tejido hepático trasplantado. La tasa de recurrencia postrasplante en las HAI es baja, del 0-20%. Sin embargo, en el caso de las CEA, especialmente aquellas asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal con mal control, puede llegar a ser del 71%.

BIBLIOGRAFÍA

- Deneau M, Book LS, Guthery SL, Jensen MK. Outcome after discontinuation of immunosuppression in children with autoimmune hepatitis: a population-based study. *J Pediatr.* 2014; 164: 714-9.
- 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: 544-53.
- Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Update on autoimmune hepatitis. *J Clin Transl Hepatol.* 2015; 3: 42-52.
- Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(2): 345-60.

- Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? *Semin Liver Dis.* 2009; 29(3): 297-306.
- Trivedi PJ, Hubscher SG, Heneghans M, Gleeson D, Hirschfield GM. Grand round: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2019; 70: 773-84.
- Zizzo AN, Valentino PL, Shah PS, Kamath BM. Second-line agents in pediatric patients with autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65: 6-15.