



Hepatitis Autoinmune en Pediatría

Dra Mirta Ciocca

Hospital Alemán de Buenos Aires

Consideraciones Generales

- Proceso inflamatorio progresivo
- Etiología desconocida
- Factores genéticos y mecanismos desencadenantes
- Niñas prepúberes
- Aumento de transaminasas e Ig G
- Autoanticuerpos (HAI tipo 1 y tipo 2)
- Hepatitis de interfase

Consideraciones Generales

- Respuesta a inmunosupresores
- Sin tratamiento: 75% mortalidad a los 5 años
- Enfermedades autoinmunes extrahepáticas
20% (35-40% en familiares de 1er orden)
- Síndromes de superposición HAI/CE

Epidemiología

- Distribución mundial
- Prevalencia en la población general
 - ❖ 1/10,000 en Caucásicos y Japoneses

Formas de Presentación

- Hepatitis aguda (40%)
IH, FHF o subfulminante

Enfermedad aguda o súbito deterioro de un proceso crónico subyacente ? ?

- Hepatitis crónica (40%)
Complicaciones de la cirrosis
- Inespecífica (20%)

De acuerdo a los autoanticuerpos

- **HAI tipo 1: SMA o ANA**
 - 40% en menores de 18 años (Edad X: 10 años)
- **HAI tipo 2 LKM1 o LC1**
 - 80% en menores de 18 años (Edad X: 6.5 años)

Autoanticuerpos

Tipo 1: FAN - ASMA - actina

Tipo 2: anti LKM1 - anticitosol (LC1)

- ➡ Títulos 1/10 - 1/20: significativos en niños
- ➡ Pueden ser negativos (10%)
- ➡ Características clínicas diferentes: Tipo 2: < edad, > IHA
- ➡ No predicen la respuesta al tratamiento ni la evolución

Enfermedad extrahepática AI

HAI tipo 1

- CU
- E de Crohn
- Artritis
- Trombocitopenia
- Alveolitis Fibrosante
- Anemia Hemolítica
- Glomerulonefritis

HAI tipo 2

- Enteropatía AI
- Tiroiditis*
- Diabetes*
- Vitiligo
- LES
- Alopecia
- S Linfoproliferativo AI

Laboratorio

- Transaminasas: x 1.5 – 50 VN
- GGT: N ó ↑ discreto
- ↑ IgG (N: 20% de los casos)
- Deficiencia parcial de Ig A: < 1.2 g/l
(45% HAI tipo 2 vs 9% tipo 1)
- Deficiencia parcial de C4: < 0.2g/l
(85% HAI tipo 1 y 2)

Insuficiencia hepática



albúmina y factores de la coagulación

Factores Genéticos: HLA

Europa y NA

HAI tipo 1 →

DRB1 0301
DRB1* 0401*

HAI tipo 2 →

*DRB1*0701
DRB1*0301*

Donaldson PT. *Semin Liver Dis* 2002; 22:353-64

Ma Y, Bogdanos y col. *Gastroenterology* 2006; 130:868-882

Factores Genéticos: HLA

Argentina – HAI tipo 1

Niños



RR = 16.3

*DRB1 * 1301*

Adultos



RR = 10.4

*DRB1 * 0405*

Fainboim L y col. *Hum. immunol* 1994; 41:146-150

Pando M y col. *Hepatology* 1999;30:1374-80

Fainboim L y col. *Hepatology* 2001;33:1512-17

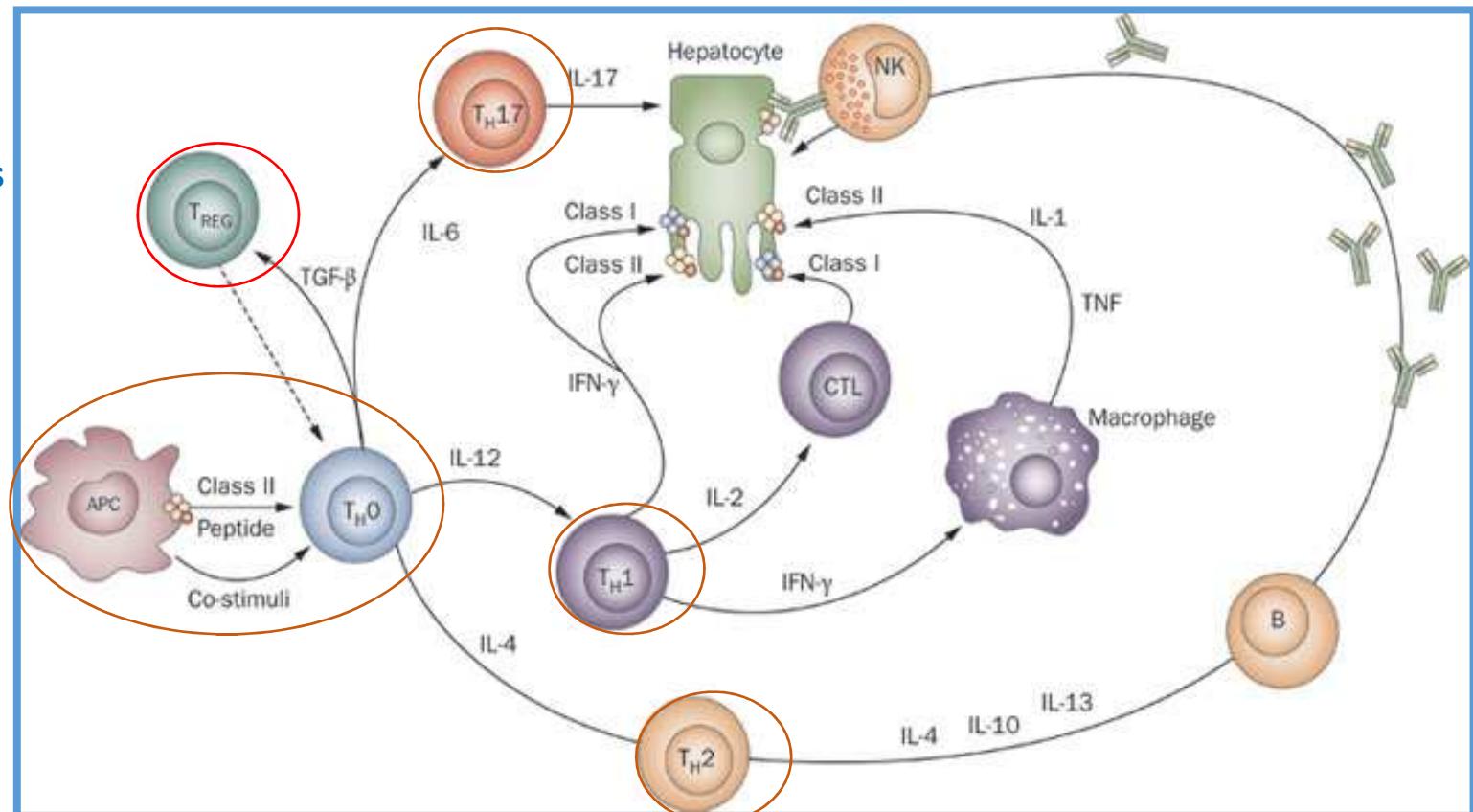
Autoinmunidad

- Predisposición genética
- Asociación con otras enfermedades AI
- Curso fluctuante espontáneo
- Autoanticuerpos
- Cel-T autorreactivas
- Infiltrado inflamatorio
- Buena respuesta a la IS

Ataque Inmunológico al Hepatocito

Deficiencia de los
Mecanismos
Inmunorreguladores

Desencadenantes:
virus, drogas
Similitud molecular

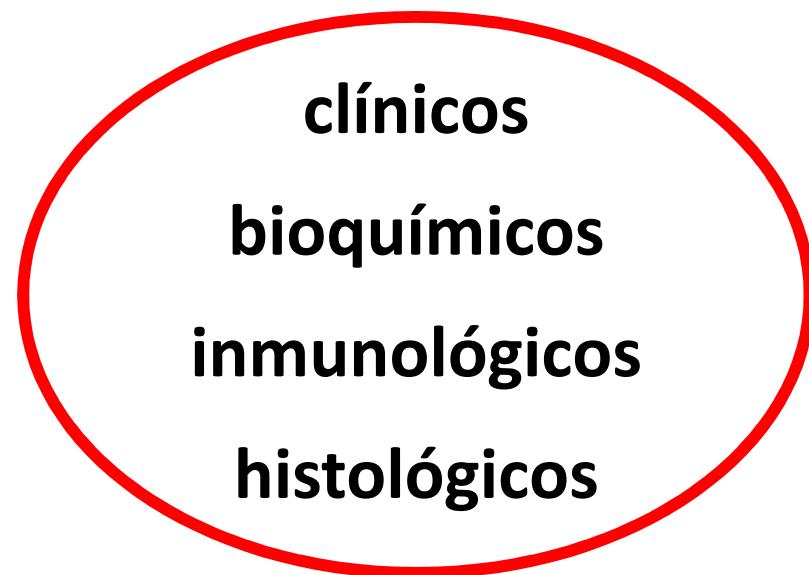


G. Mieli-Vergani & D. Vergani

Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2011, 8, 320-329

Diagnóstico de Hepatitis Autoinmune

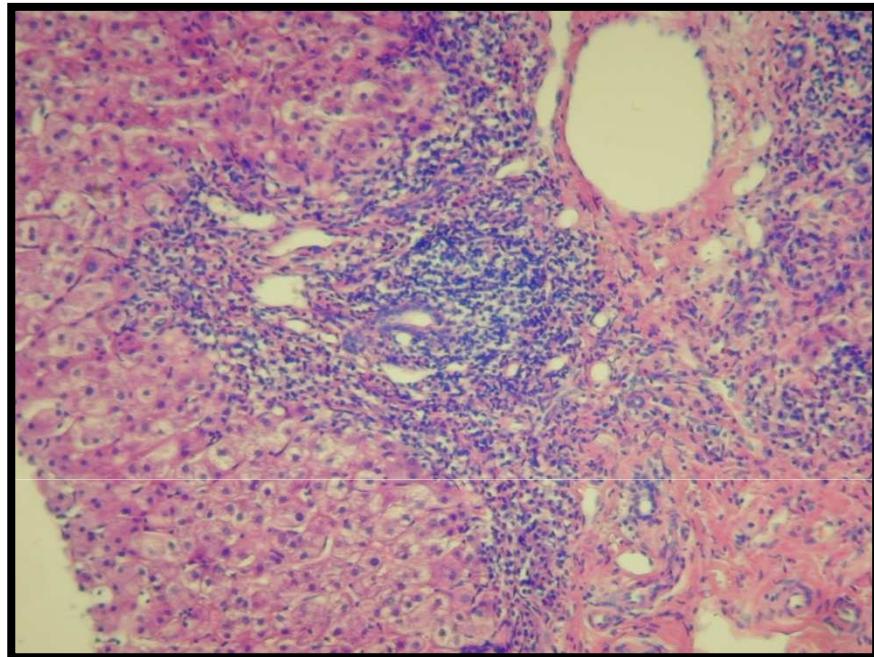
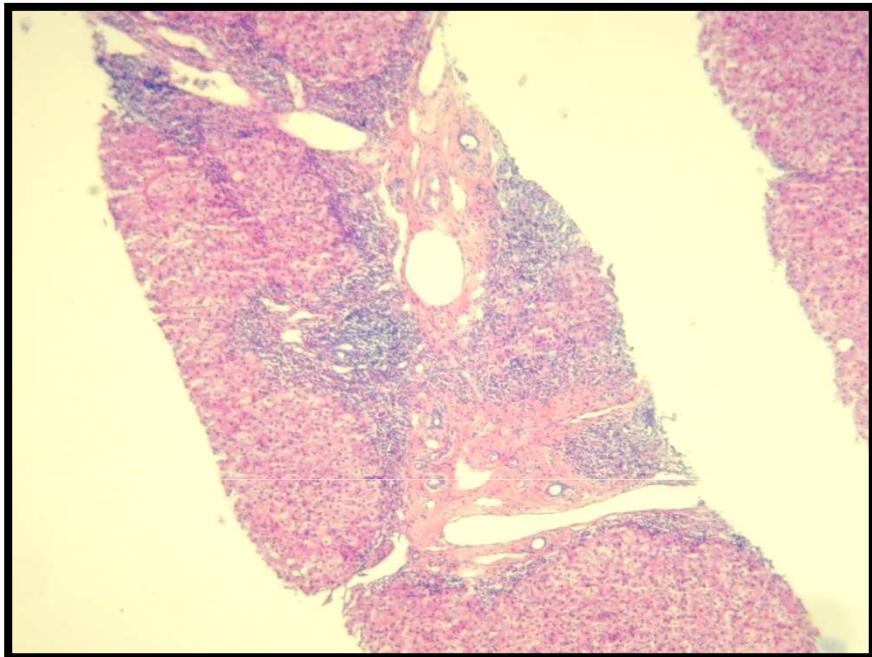
Combinación de elementos



Excluir:

Hepatitis B y C, enfermedad de Wilson, esteatohepatitis, tóxica

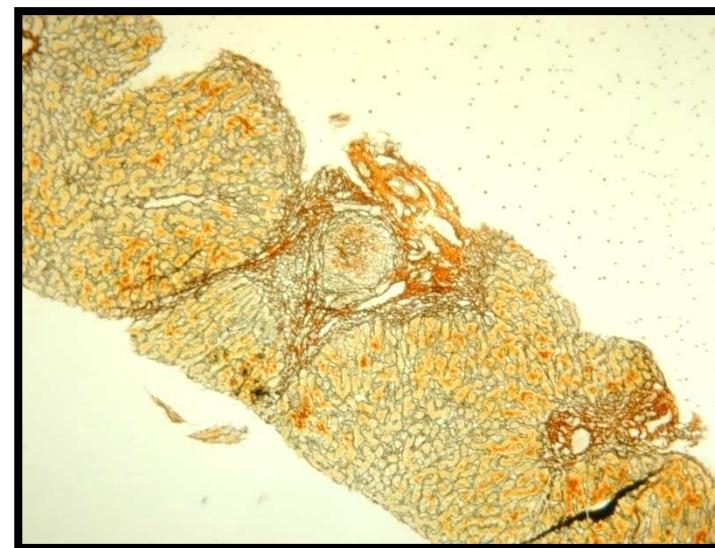
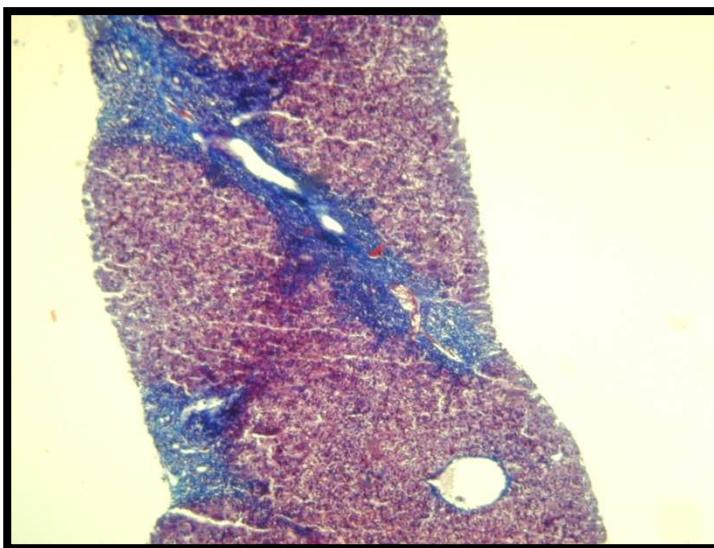
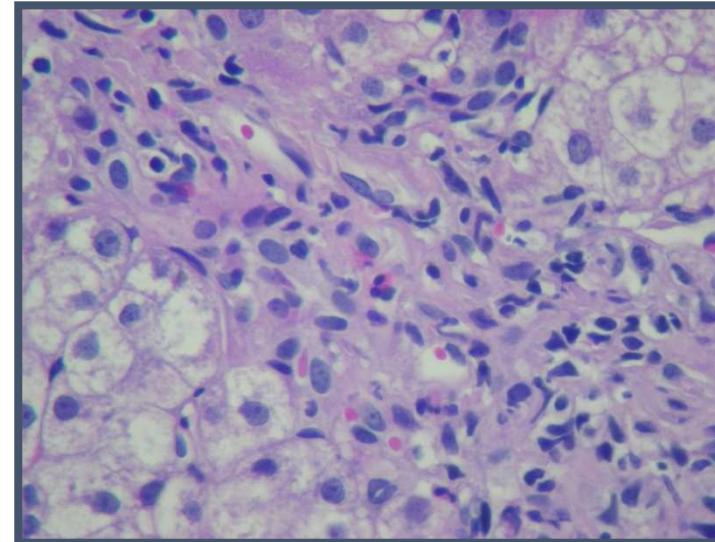
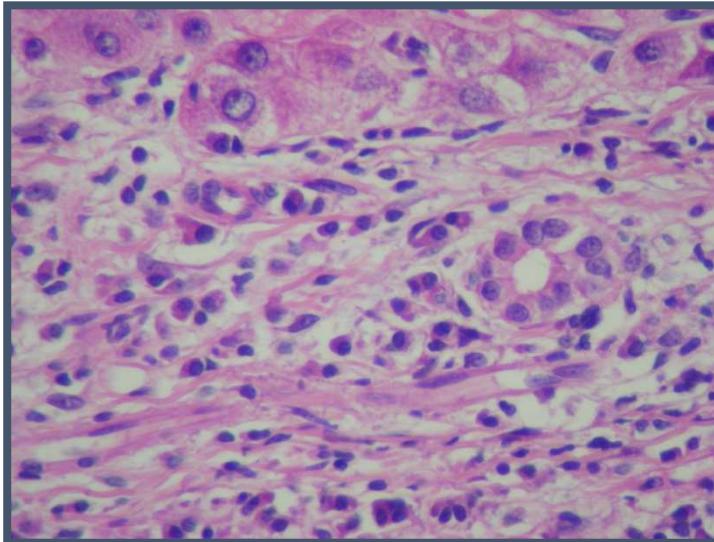
Histología Hepática



Infiltrado mononuclear y de células plasmáticas en el espacio porta con extensión lobular. Hepatitis de interfase. Necrosis en puente. Áreas de regeneración con formación de rosetas. Daño ductal (30%). Cirrosis al diagnóstico: 44% - > 80%.

Chang MH y col. J Pediatr Gastroenterol Nut 2004;39:584-8

Histología Hepática



Tratamiento Inmunosupresor



Control rápido y completo del
proceso inflamatorio

Remisión

Desaparición de síntomas clínicos

Normalización de los niveles de GPT, GOT e Ig G

Negativización o reducción de los títulos de autoanticuerpos

F. Alvarez. *Gastroenterology* 2004; 7:413-20

Vergani D et al. *Expert Opin Pharmacother* 2011;4:607-613

Mieli-Vergani G et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:320-329

Tratamiento Inmunosupresor

- Adaptar los niveles de inmunosupresión en cada paciente
- Considerar los efectos adversos
- Mantener tiempo suficiente para evitar recaídas

Aumento de los niveles de transaminasas luego de obtenida la remisión

- Duración óptima del tratamiento no se conoce

F. Alvarez. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2004; 7:413-20

Vergani D et al. *Expert Opin Pharmacother* 2011;4:607-613

Prednisona + Azatioprina

Remisión clínico – humoral > 80%

Maggiore G y col. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17(4):376-81

Gregorio GV y col. *Hepatology* 1997; 27: 578-82

No Respondedores o Intolerantes

¹Budesonida, Deflazacort,

Ciclosporina, ²Tacrolimus,

³Micofenolato Mofetil,

Rapamicina, Everolimus

¹Manns MP y col. *Gastroenterology* 2010;139:1198-206

²Larsen F y col. *World J Gastroenterol* 2007;13:3232-6

³Dhawan A y col. *J Hepatol* 2009;51:156-60

Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

Período 1-89 / 7-11
462 Hepatitis Crónicas

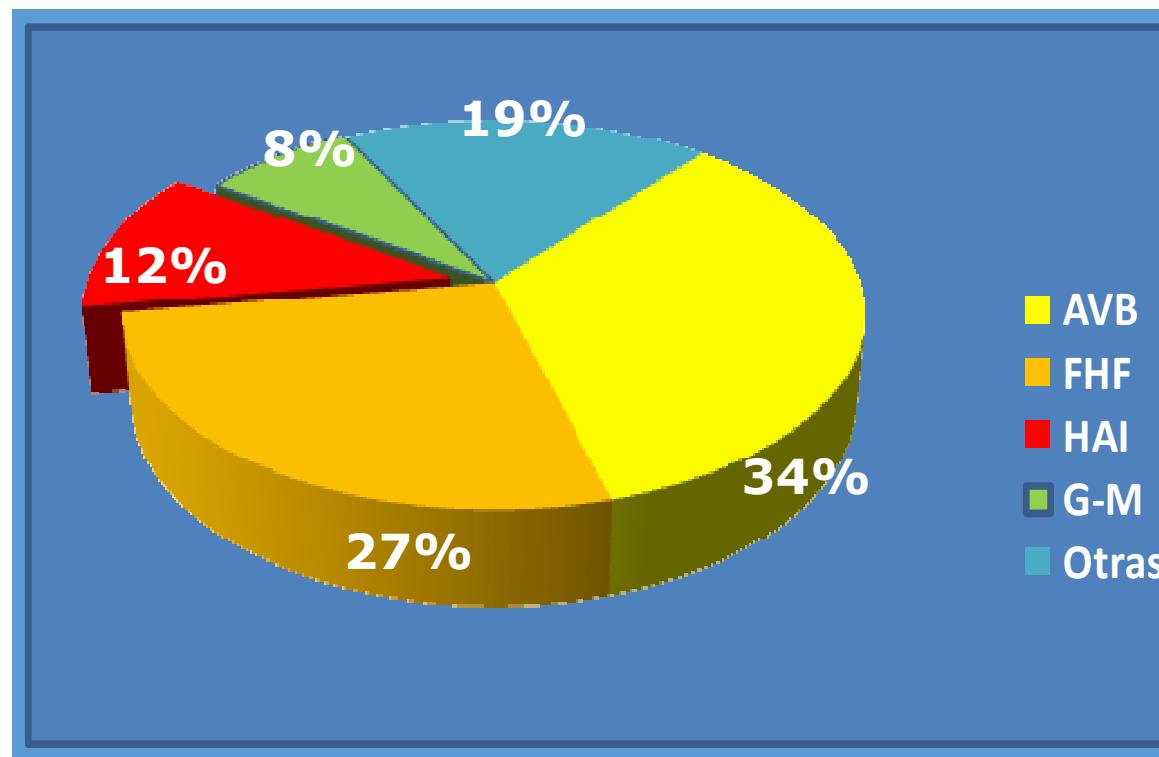
	n	%
HAI		
Tipo 1 / Tipo2: 244/20 (92.4 / 7.6%)	264	57.2
Hepatitis B	85	18.3
Hepatitis C	68	14.8
Otras	45	9.7

Hospital de Pediatría Juan P Garrahan

Trasplante Hepático

Período 11-92 / 7-11

539 TH / 490 pacientes

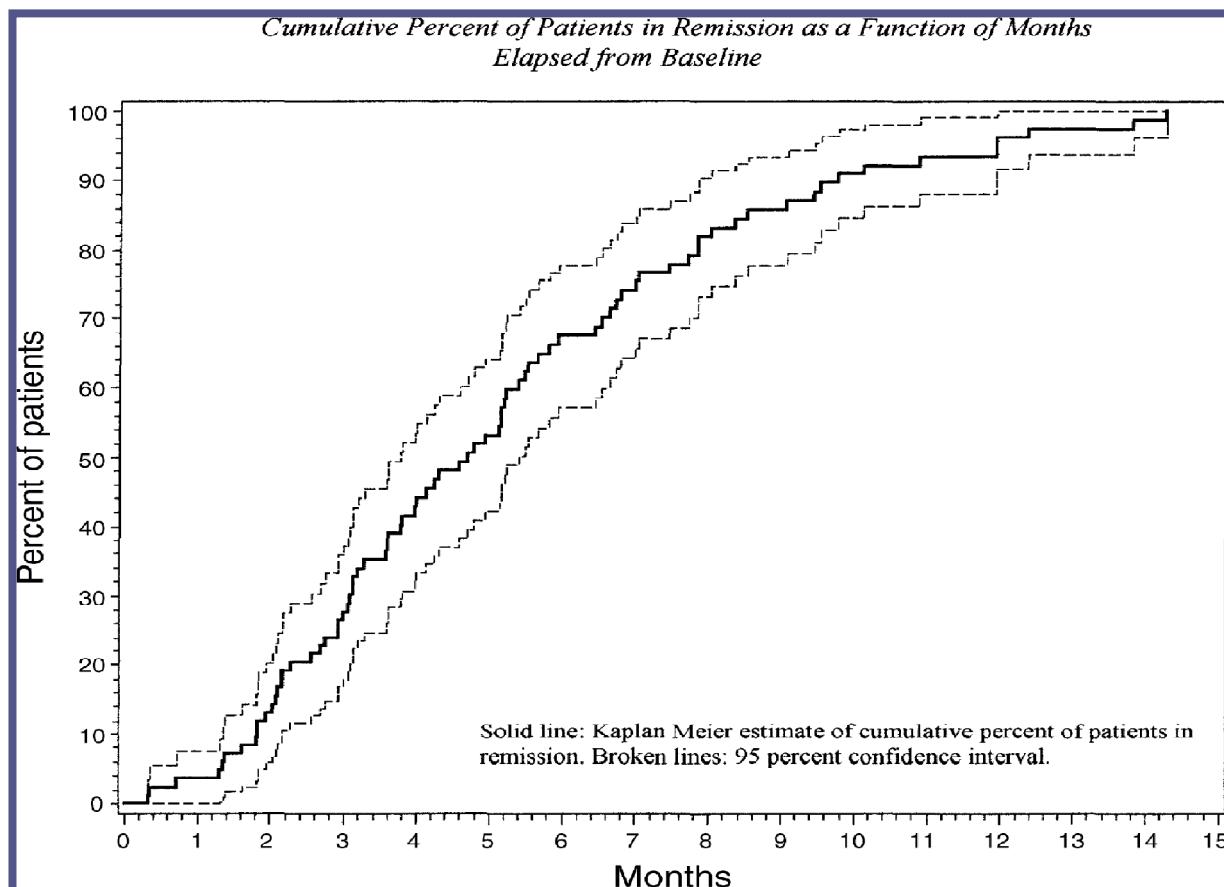


Short-Term Cyclosporine induces a remission of Autoimmune Hepatitis in Children

Alvarez F y col. J Hepatol 1999: 30(2);222-7

Follow-up of Children with Autoimmune Hepatitis Treated with Cyclosporine

Cuarterolo M y col. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43(5):635-639



Efectos adversos leves y transitorios

Follow-up of Children with Autoimmune Hepatitis Treated with Cyclosporine

Factores predictivos de demora en la remisión

Variable	n	RR (95%IC)	Valor p
Bi > 1.2 mg/dl			
ausente	24	1	
presente	60	2.61 (1.54-4.42)	<0.001
HTP			
ausente	63	1	
presente	16	1.85 (1.02–3.35)	<0.043

J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43(5):635–639

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition

44:18–19 © 2007 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and
North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

Editorial

Autoimmune Hepatitis: Are We Using the Right Therapy?

Karen F. Murray

Children's Hospital and Regional Medical Center, University of Washington School of Medicine, Seattle

Hepatitis Autoinmune Trasplante Hepático

Indicado en:

- Formas fulminantes (encefalopatía)
- Evolución a enfermedad hepática terminal a pesar del tratamiento, complicaciones de la cirrosis (10-20%)

Gregorio GV y col. Hepatology 1997; 25: 541-47

HAI en niños - Desafíos

- Diagnóstico y tratamiento temprano
- Inmunosupresores:
 - Determinar dosis, tiempo de duración y factores predictivos de respuesta
- Nuevas drogas
 - Evitar los mecanismos de autoagresión
 - Restablecer los mecanismos de tolerancia a los Ag hepáticos



Muchas Gracias!!



Hepatitis Autoinmune en Pediatría

Dra Mirta Ciocca

Hospital Alemán de Buenos Aires