

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**“DESCRIPCION DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS  
E HISTOPATOLOGICAS EN PACIENTES CON HEPATITIS  
CRONICA AUTOINMUNE Y SEROPOSITIVIDAD PARA  
VIRUS DE HEPATITIS”**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO  
DE ESPECIALISTA EN:  
GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA  
P R E S E N T A:**

**DRA. ANA ISABEL HERNANDEZ AVILA**

**TUTOR:  
DR. ROBERTO CERVANTES BUSTAMANTE  
COTUTOR:  
CRA. CECILIA RIDAURA SANZ**

**MÉXICO, D.F. 2007.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS...**

**Esta tesis, más un trabajo de titulación, significa algo más. Es el resultado de un trabajo largo, de esfuerzos, de la compañía y apoyo de muchas personas.**

**Este trabajo no solo representa un esfuerzo físico y mental, es también el resultado de una lucha constante ante los pensamientos absurdos de algunas personas con respecto a que una mujer embarazada no debería ser profesionista; pero sí acreedora a los máximos obstáculos para lograrlo.**

**A pesar de esto, con mucho orgullo hoy es posible mi titulación en la Subespecialidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, teniendo un matrimonio y dos hijos maravillosos.**

**En el camino para lograrlo, siempre estuvo Dios conmigo y es al primero que le agradezco lo que soy y lo que tengo.**

**A ti Ernesto, por tu amor, por tu apoyo día a día y por ser parte de esto.**

**A mis bebés, Karen y Diego que han sido mi motivación constante para no desistir en el camino.**

**A mi madre, por su apoyo incondicional, quien me enseñó a lograr mis metas.**

**A mi mamá nuevamente, a Caro, a mi abuelita y a Rodrigo por cuidar también de mis hijos, a pesar de que mi abuelo se encontraba en cama y enfermo.**

**Un personaje muy importante en la realización de esta tesis... la Doctora Cecilia Ridaura Sanz, que destinó su valioso tiempo para sentarse conmigo y trabajar durante meses.**

**Al Instituto Nacional de Pediatría, a esos niños enfermos que fueron parte de mi formación.**

**A mis maestros, en especial a la Dra. Flora Zarate Modragón.**

**Septiembre, 2007.**

## **Índice de Protocolo de Investigación**

Portada  
Agradecimientos  
Introducción  
Justificación del trabajo  
Planteamiento del Problema  
Material y Métodos  
Resultados Discusión  
Conclusiones  
Bibliografía  
Anexos

**Palabras clave:** hepatitis autoinmune, niños, seropositividad, manifestaciones clínicas, histopatología, virus, tratamiento médico, Instituto Nacional de Pediatría.

## Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad hepática inflamatoria progresiva, de origen desconocido que afecta con más frecuencia a mujeres jóvenes y se asocia con anormalidades del proceso de inmunorregulación.<sup>1, 2, 3, 4</sup>

La HAI fue descrita por primera vez por Waldenström, en Suecia en 1950 en un grupo de jóvenes con hepatopatía crónica, hipergammaglobulinemia e infiltrado hepático por células plasmáticas. En 1956 Mackay encontró células LE en algunos pacientes, denominándola hepatitis crónica lupoide. Whittingham en 1966 reportó anticuerpos antimúsculo liso (SMA) y designó el término hepatitis crónica activa autoinmune y lo estableció como una enfermedad diferente. En Inglaterra, en 1992 un grupo de 40 expertos en el tema establecieron los criterios diagnósticos y se denominó finalmente hepatitis autoinmune, como se le conoce actualmente.

Actualmente se sabe que existe una predisposición genética para la expresión inmunológica de esta patología, en donde existe un daño hepático que se perpetúa.<sup>5</sup> Se asocia con la presencia de HLA DRB1, 3, 4 y 5 principalmente con el tipo I.<sup>6</sup>

## Epidemiología

La epidemiología depende de la realización adecuada del diagnóstico, aún así existen pocos estudios sobre incidencia y prevalencia, reportándose más información en países europeos. En 1979 se mencionaba una incidencia en Islandia de 0.83/100,000,<sup>7</sup> sin embargo ésta se ha incrementado hasta 3.1/100,000 en el Reino Unido y a 2.7/100,000 en Estados Unidos. Es poco frecuente en Canadá, Australia, Japón y Asia.

Afecta principalmente a las mujeres con una relación de 4:1, puede presentarse a cualquier edad, aunque el pico máximo se da entre los 10 y 30 años de edad, siendo poco frecuente antes de los dos años.<sup>8, 9</sup>

En México, en el 2002, Ferreiro y Cervantes reportan una serie de 10 años revisada en el Instituto Nacional de Pediatría encontrando 36 casos de hepatitis autoinmune, de los cuales la media para la edad de presentación fue de 81 meses  $\pm$  48, con predominio por mujeres con una relación aproximada de 2:1.<sup>10, 11</sup>

## **Fisiopatología**

Existen dos mecanismos propuestos en el desarrollo de esta patología: 1) La presencia de autoantígenos secundarios a sensibilización los cuales infiltran tejido hepático y pueden provocar de daño, lo cual está dado por la presencia de linfocinas y es mediado por citotoxicidad. 2). Se refiere a la presencia de autoanticuerpos que pudieran localizarse en la membrana de las células hepáticas que atraen células asesinas (Natural Killer). Las interleucinas involucradas son la 2, 4 y 10. Además de lo ya mencionado, se relaciona con gran frecuencia a infecciones virales y fármacos. Se ha encontrado mayor predisposición en aquellas personas con HLA DR3 y DR4, lo cual varía de acuerdo a la localización geográfica, esto habla de predisposición genética. También se ha asociado a enfermedades autoinmunes tales como tiroiditis, vitiligo, síndrome nefrótico.

## **Etiología**

Hasta el momento la etiología es desconocida, por tal motivo es importante antes de establecer el diagnóstico de hepatitis autoinmune, descartar patologías que dentro de su evolución puedan cursar con hepatopatía crónica.<sup>12</sup>

## **Cuadro clínico:**

Puede ser en extremo variable desde una hepatitis aguda indistinguible a una viral aguda, hepatitis fulminante, hepatopatía crónica y cirrosis. Se considera hepatopatía crónica cuando el paciente presenta elevación de enzimas hepáticas por un período mayor de 6 meses, habiéndose descartado otras etiologías o bien datos clínicos, tales como red venosa colateral, palma hepática y ascitis. Para poder realizar el diagnóstico de hepatitis fulminante, el paciente debe cursar con insuficiencia hepática y encefalopatía hepática, en un hígado previamente sano y cuya presentación puede haberse iniciado desde 8 semanas antes al diagnóstico.

Es asintomática en un 15 a 20% de los pacientes. Sin embargo el cuadro clínico más frecuente cursa con letargia, náusea, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, urticaria, artralgias, mialgias y en otros casos hepato o esplenomegalia. Al momento del diagnóstico más del 50% presentan ictericia.<sup>13</sup> Pueden presentarse al momento del diagnóstico otros síntomas, principalmente los que se relacionan con procesos inmunológicos, tales como artralgias, tiroiditis, artritis reumatoide juvenil, entre otros. Esto se observa con mayor frecuencia cuando existe síndrome de sobreposición.<sup>14</sup>

## Diagnóstico

Dentro de los estudios paraclínicos se solicita biometría hemática, pruebas de función hepática, las cuales pueden reportarse normales o elevadas, se valora a nivel de síntesis, excreción e inflamación. Existe incremento en inmunoglobulinas, predominantemente de IgG, aunque también se elevan IgA e IgM. Es necesario antes de realizar el diagnóstico de HAI, excluir causas de hepatitis viral (VEB, parvovirus B19, CMV, hepatitis B y C), así como causas metabólicas, principalmente enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa 1 antitripsina, cirrosis biliar primaria y colangitis biliar primaria; por tal motivo se requiere también de tamiz metabólico ampliado.

### \* Inmunológicos

- Ig G, Ig A, Ig M
- ANA
- AntiLKM1
- AntiSLA
- AntiSMA
- Antimitocondriales

### \* Metabólicos

- alfa1 antitripsina
- Wilson
- Hemocromatosis
- Cirrosis biliar 1ª
- Colangitis esclerosante 1ª
- Metabólicos (CHO's, lípidos y proteínas) Cuando se requiera

→ tamiz metabólico ampliado

### \* Virales

- HAV
- HBV
- HCV
- VEB
- CMV
- Parvovirus B19

En Inglaterra en 1992, un grupo de expertos en el tema establecieron los criterios diagnósticos y se denominó finalmente hepatitis autoinmune como se conoce actualmente.<sup>14</sup>

<b>PARAMETRO</b>	<b>SCORE</b>
Género	
- femenino	+2
- masculino	0
Radio de elevación FA vs transaminasas	
- >3	-2
- 1.5-3	0
- <1.5	+2
Ig G, no, veces arriba de lo normal	+3
- >2	+2
- 1.5-2	+1
- 1-1.5	0
- <1	
Autoanticuerpos ANA, SLA, LKM1 (no. diluciones)	+3
- >1:80	+2
- 1:80	+1
- 1:40	0
- <1:40	
Anticuerpo mitocondrial	
- positivo	+4
- negativo	0
Marcadores para hepatitis viral	
- negativo	+3
- positivo	-3
Historia sobre uso de drogas	
- Sí	-4
- No	+1
Consumo de alcohol	
- <25g/día	+2
- >60g/día	-2
Histología hepática	
• hepatitis de interfase	+3
• infiltrado linfoplasmático	+1
• células en roseta	+1
• sin infiltrado	-5
• cambios biliares	-3
• otros cambios	-3
Otras enfermedades autoinmunes	+2
Parámetros opcionales:	
- seropositividad para autoAc definidos	+2
- HLA DR3 ó DR4	+1
Respuesta al tratamiento	
- completa	+2
- parcial	+3
Interpretación de puntaje	
*Pre-tratamiento	
- HAI definitivo	>15
- HAI probable	10-15
*Post-tratamiento	
- HAI definitivo	>17



Con base en el cuadro clínico e inmunológico, la hepatitis autoinmune se clasifica en 3 tipos:

1. Hepatitis Autoinmune I es aquella que se presenta en adolescentes y adultos jóvenes, con predominio en sexo femenino; presentan anticuerpos antinucleares (ANA) en el 60% de los casos como principal característica, aunque pueden presentar también anticuerpos antiactina (AA), antimitocondriales (AMA) y antimúsculo liso (SMA). Con buena respuesta al tratamiento a largo plazo.
2. Hepatitis Autoinmune II presenta anticuerpos microsomales hígado-riñón tipo 1 (LKM-1), la edad de presentación es en preescolares o escolares, el pronóstico es peor con respecto a la tipo I, ya que presentan mayor número de recaídas al suspender el tratamiento, su evolución clínica es más agresiva y con mayor riesgo de evolucionar a cirrosis.
3. Hepatitis Autoinmune III se relaciona con anticuerpos contra el antígeno soluble hepático o hígado/páncreas y se considera una variante del tipo 1. Existen otros anticuerpos presentes que se han asociado a lo que se describe como sobreposición como son los anticuerpos antimembrana hepática (LMA), contra proteína específica hepática (LSP), anticitosol o antirreceptores para acetilcolina.<sup>15</sup>

Para fines de este estudio, se dividieron a los pacientes en 3 grupos:

GRUPO	SEROLOGIA VIRAL	MARCADORES INMUNOLOGICOS	HISTOLOGIA HCA
I	HEPATITIS A/PARVOVIRUS B19	POSITIVOS	COMPATIBLE
II	NEGATIVO	POSITIVOS	COMPATIBLE
III	NEGATIVO	NEGATIVO	COMPATIBLE

**Tabla 2.** Clasificación de acuerdo a serología viral e inmunológica.

Con esta clasificación se logra conocer las distintas características de los pacientes, incluso es importante mencionar que en los grupos en que no se confirmó por serología el diagnóstico de HAI, se decidió administrar terapia inmunosupresora y manejarlos como si se hubiera confirmado, ya que su comportamiento clínico y los

hallazgos histopatológicos era de HAI, desde luego habiéndose descartado otras etiologías de la hepatopatía crónica.

Se denomina síndrome de sobreposición a aquellos casos que tienen predominantemente un cuadro de HAI sin tener todos los criterios para establecer el diagnóstico; además de datos histológicos compartidos con enfermedades como la colangitis autoinmune, cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria.<sup>16</sup>

En la HAI se ha descrito como característica principal un acentuado infiltrado inflamatorio y necrosis periportal con infiltrado de células plasmáticas y hepatitis lobular. La biopsia hepática es muy sugestiva cuando se encuentra un infiltrado linfoplasmocitario, sin embargo, su ausencia no descarta la etiología autoinmune, ya que hasta en un 30-50% los cambios son indistinguibles de otras enfermedades.<sup>17</sup> Aunque existen diferentes clasificaciones histológicas para describir la afección hepática secundaria a esta patología.

## **Tratamiento**

El tratamiento médico está enfocado básicamente a disminuir la inflamación y la respuesta inmune.

El esquema convencional es con prednisona 2mg/kg/día y azatioprina 2mg/kg/día. La dosis de prednisona máxima por día es de 60mg; debido a los efectos secundarios de ésta se debe realizar disminución gradual de la dosis a partir de las 4 a 8 semanas de haber iniciado, con el apoyo de pruebas de función hepáticas que hayan normalizado. Dentro de los efectos secundarios se mencionan: desequilibrio hidroelectrolítico, hipertensión, cataratas, osteoporosis, acné, gastritis, atrofia cutánea, labilidad emocional y estrías.<sup>18</sup>

Posteriormente se logra mantener a los pacientes con dosis de 2.5 a 5mg hasta cada 48hrs, dependiendo de la evolución y de la edad. La azatioprina también se recomienda a dosis de 2mg/kg/día. En general se ha encontrado mejoría en las pruebas de función hepática hasta en un 80% a las 6 semanas de haber iniciado el tratamiento, sin embargo para normalizar en su totalidad se requiere de meses.<sup>19</sup> Se han reportado recaídas hasta del 40%, las cuales han requerido de incremento temporal en la dosis de prednisona. Se considera que después de dos años de tratamiento con buena evolución clínica, bioquímica e histológica se puede valorar la suspensión del medicamento.<sup>5</sup>

Una vez que se inicia el tratamiento, podemos esperar mejoría histológica en más del 80% de los pacientes a los 18 meses de haber iniciado.<sup>20</sup>

Se han mencionado otras alternativas terapéuticas, sobretodo en pacientes corticorresistentes o corticodependientes, o en aquellos que no responden al tratamiento convencional, se recomiendan otros inmunomoduladores como el metotrexate a dosis bajas, también la ciclosporina, 6 mercaptopurina, micofenilato y tracolimus. Sin embargo no hay experiencia en niños.<sup>21</sup>

Se define al paciente corticorresistente, a aquel que requiere dosis muy altas de esteroide y presente leve o nula mejoría. Como corticodependiente se entiende aquel paciente que no tolera la disminución en la dosis de esteroide, por pequeña que sea, presentando inmediatamente incremento en las enzimas hepáticas.

Una vez iniciado el tratamiento médico, se encuentra remisión a nivel histológico en el 65% de los pacientes dentro de los primeros 18 meses y mayor al 80% después de 3 años.<sup>16</sup>

Los pacientes con HAI que presentan cirrosis o insuficiencia hepática representan un problema para el manejo, sin embargo debe ofrecerse la oportunidad de terapia inmunosupresora, ya que se reportan casos en donde hay adecuada respuesta al manejo médico.

## **PRONÓSTICO**

En los niños con presentación aguda, fulminante y/o hepatopatía crónica sin cirrosis, la respuesta al tratamiento es mayor al 90%.<sup>22</sup>

---



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La mayoría de los pacientes con hepatitis autoinmune responde con terapia inmunosupresora, sin embargo, aunque clínica y bioquímicamente encontremos mejoría no se conoce la correlación con la respuesta histológica.

## **JUSTIFICACIÓN**

En los últimos años ha incrementado la incidencia a nivel mundial de la HAI, sin embargo los reportes en la literatura sobre HAI en niños es escasa. El INP no es la excepción, se ha notado un incremento en el registro de pacientes nuevos con este diagnóstico, lo cual puede estar en función de que existe mayor conocimiento sobre la enfermedad y se contempla con mayor frecuencia como una posibilidad diagnóstica ante un caso de hepatitis, ya sea aguda o crónica.

En el Instituto Nacional de Pediatría no existe información sobre hallazgos histopatológicos ni respuesta al manejo establecido en estos pacientes.

Considerando que el INP es un Instituto de enseñanza de la pediatría y fomenta la generación de conocimientos nuevos, es importante conocer el estado actual de los pacientes con HAI y de su histopatología al momento del diagnóstico y una vez que han recibido tratamiento médico. Teniendo estos datos podremos identificar los cambios asociados a la evolución de estos pacientes y su respuesta al tratamiento.

## **METODOS y TECNICAS**

### **Criterios de Selección**

#### Criterios de Inclusión

- pacientes de 0 a 17 años de edad
- sexo masculino y femenino
- que hayan acudido al Instituto Nacional de Pediatría
- que se haya diagnosticado HAI en Gastronutrición
- que cuenten con biopsia al inicio y mínimo 1 a 2 años después de haber iniciado tratamiento médico

#### **Material y Método:**

Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de HAI que acuden al servicio de Gastronutrición. Se registraron todos los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión, registrando los datos en la base Excel, los cuales se mencionan en anexo 1. Se registró su evolución mientras recibían tratamiento.

Las laminillas de las biopsias realizadas fueron revisadas en forma ciega por dos patólogos para evaluación de actividad y cronicidad hasta lograr consenso.

Se actualizó la base de datos de todos los pacientes, dando seguimiento en cuanto a evolución, tratamiento recibido y dosis actualizada del mismo, en caso de haberse suspendido éste su evolución. Se agregaron los pacientes diagnosticados recientemente desde que se realizó la última publicación de hepatitis autoinmune en el servicio de Gastronutrición. También se incluyeron los pacientes que por alguna razón no estaban incluidos en la base previa.

La evolución clínica de los pacientes se calificó de la siguiente forma:

- **Curación.**- Aquellos que ya no reciben tratamiento médico, con buena evolución clínica, bioquímica e histológica.

- **Sin respuesta.**- pacientes que a pesar de recibir tratamiento médico convencional no muestran mejoría clínica o bioquímica.
- **Corticodpendiente.**- pacientes con buena evolución clínica y bioquímica, que al intentar disminuir dosis de esteroide presentan incremento en enzimas hepáticas.
- **Corticorresistente.**- pacientes que requieren dosis elevadas de esteroide para mantener enzimas hepáticas normales.

Cabe mencionar que el tiempo mínimo entre cada biopsia fue de un año recibiendo terapia inmunosupresora.

EVALUACION HISTOPATOLOGICA. Los tejidos obtenidos a través de biopsia por punción fueron fijados en formol e incluidos en parafina. Las secciones fueron teñidas con hematoxilina y eosina, PAS, PAS digerido, Perles y Masson. Dado que no existe un sistema universalmente aceptado para evaluar las hepatitis autoinmunes en población pediátrica se decidió utilizar la escala semicuantitativa propuesta por Hytiroglou y col.

GRADO DE ACTIVIDAD NECROTICOINFLAMATORIO	GRADO DE FIBROSIS/CIRROSIS
0= No actividad	0= No fibrosis
1 Leve necrosis de la placa limitante y actividad lobular	1.- Leve: Fibrosis portal sin extensión lobular
2.- moderada necrosis de la placa limitante y lobular	2.- Moderada: Septos fibrosos hacia el lobulillo sin formar puente
3.- Acentuada necrosis de interfase y lobular con o sin necrosis en puente	3.- Severa: Fibrosis en puente (porto portal o porto-central) sin nódulos
	4.- Cirrosis : Fibrosis rodeando nódulos de hepatocitos

**Tabla 3.** Clasificación histológica de Hytiroglou y col.



Se evaluó en forma separada el grado de actividad y el de fibrosis, se agruparon en dos categorías<sup>1</sup>:

Actividad leve	(1-2)
Actividad acentuada	( 3)
Fibrosis Leve	(1-2)
Fibrosis acentuada	(3-4)

Para medir el grado de progresión se compararon la biopsia inicial contra la biopsia final evaluándose en tres categorías:

*MEJORÍA* cuando la diferencia entre la inicial y la final fue  $\leq (-1)$

*ESTABLE* cuando no hubo diferencias

*PROGRESIÓN* cuando la diferencia fue  $\geq (+1)$ .

La velocidad del cambio fue calculada dividiendo la diferencia del score entre el tiempo de una biopsia a otra (en meses).

Otras alteraciones histológicas fueron evaluadas y gradadas:

- Células gigantes
  - Acúmulos linfoides con o sin centro germinal
  - Células plasmáticas
  - Eosinófilos
  - Esteatosis
  - Lesión en conductos biliares.
-

## **RESULTADOS**

### **I CARACTERÍSTICAS GENERALES (Tabla 1)**

#### **A. Distribución por sexo, edad y tiempo de evolución**

De los pacientes con hepatitis autoinmune que se atienden en el servicio de Gastronomía del INP, 41 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio. De estos, 13 pertenecen al género masculino y 28 al femenino, teniendo un promedio de 6 años de edad (rango 7 meses-14 años) y cuyo tiempo de evolución al momento del diagnóstico era de 17 meses en promedio (rango 20 días- 48 meses).

#### **B. Etiología**

De acuerdo a la etiología, hubo 12 pacientes para el grupo 1 (serología viral y marcadores inmunológicos positivos), 19 para el grupo 2 (serología viral negativa con marcadores inmunológicos positivos) y 10 para el grupo 3 (serología viral y marcadores inmunológicos negativos). Considerando la clasificación internacional para hepatitis autoinmune, fueron 21 pacientes en el grupo I, 5 en el II y 11 en el III.

#### **C. Manifestaciones clínicas**

Con base en las manifestaciones clínicas, se consideraron 5 síndromes para englobar el cuadro al momento del diagnóstico: colestasis (ictericia, coluria y acolia), hipertensión portal (red venosa colateral, ascitis y esplenomegalia), insuficiencia hepática (hepatomegalia, palma hepática, encefalopatía aguda y telangiectasias), sangrados (petequias, epistaxis, equimosis, gingivorragia, hematuria y sangrado de tubo digestivo alto o bajo) y manifestaciones autoinmunes (eritema malar, colitis ulcerativa crónica inespecífica-CUCI-, uveítis, pleuritis o derrame pleural).

Con lo anterior se reportaron 40 pacientes con manifestaciones de colestasis, 24 con datos de hipertensión portal, 20 que presentaban insuficiencia hepática, 9 con sangrados y 5 con alguna manifestación autoinmune. Cada uno de los pacientes presentó uno más síndromes en su cuadro clínico.

#### **D. Tratamiento**

El tratamiento médico que recibieron todos los pacientes en forma inicial fue con prednisona y azatioprina, sin embargo en 11 casos hubo necesidad de agregar metotrexate durante su evolución. Sólo en dos casos de estos, se administró triple terapia inmunosupresora desde el inicio debido a que presentaban cirrosis en la primera biopsia hepática.

#### **E. Evolución**

Todos los pacientes, tuvieron seguimiento en la consulta externa, donde se evaluó a los pacientes clínica y bioquímicamente, realizándose una biopsia de control después de haber recibido por lo menos un año de tratamiento inmunosupresor, valorando así la respuesta global al mismo. Sin embargo en los pacientes que no hubo mejoría se repitió una segunda biopsia hepática de control entre 8 y 37 meses después.

La evaluación histológica valoró actividad y fibrosis, clasificando los casos de acuerdo a la severidad en dos categorías (leve 1-2 y acentuada 3-4). Se compararon dichos parámetros entre la biopsia hepática inicial y la última, definiendo la evolución histológica en cuatro categorías: curación, mejoría, persistencia y progresión.

## **F. Manejo médico actual**

Actualmente de los 41 pacientes, a 16 se les ha podido suspender el tratamiento médico, teniendo una evolución clínica y bioquímica adecuadas, sin haber presentado recaídas. De los 25 pacientes que aún se encuentran bajo tratamiento, 6 reciben triple esquema (prednisona, azatioprina y metotrexate) y 13 doble esquema (prednisona y azatioprina), 5 pacientes ya se encuentran solamente con prednisona.

**Caso 1.** Expediente 290087. MSR. Únicamente un paciente recibió prednisona como manejo único para hepatitis autoinmune, el motivo de esta monoterapia fue que se manejó hace más de 20 años, cuando aún los pacientes no siempre se manejaban con doble esquema; sin embargo su evolución fue satisfactoria, presentando remisión del cuadro clínico y curación histológica, por lo cual se le suspendió el tratamiento médico sin presentar recaídas.

**Tabla 1. Presenta los datos generales de la población estudiada que han sido referidos.**

Edad promedio (meses)	6 (7 meses-14 años) <sup>1</sup>
Género (M/F)	13/28
Tiempo promedio de evolución al diagnóstico (meses)	17(20 días-48 meses) <sup>1</sup>
ALT promedio	9.1(1-28) <sup>2</sup>
AST promedio	12.3(1-49.7) <sup>2</sup>
Albúmina	3.7(1.5-5.6) <sup>1</sup>
Tiempo de protrombina	67.3(0-100%) <sup>1</sup>
Etiología	
Grupo I *	12
Grupo II **	19
Grupo III ***	10
Tratamiento médico	
- Prednisona	1
- Prednisona y azatioprina	29
- Prednisona, azatioprina y metotrexate	11
Indicación para administrar metotrexate <sup>3</sup>	
- Corticodependiente	6
- Corticorresistente	3
Evolución histológica	
- Curación	12
- Mejoría	13
- Persistencia	10
- Progresión	6
Tiempo para normalizar enzimas hepáticas	
- 3 meses	26
- 6 meses	7
- 12 meses	5
- > 12 meses	3
Tratamiento actual	
- sin medicamentos	16
- prednisona, azatioprina y metotrexate	6
- prednisona y azatioprina (1 caso falleció)	14
- prednisona	5

<sup>1</sup> (rango)

<sup>2</sup> número de veces por arriba de su valor normal

<sup>3</sup> en dos pacientes se administró metotrexate desde la realización del diagnóstico

<sup>o</sup> Manifestada al momento del diagnóstico

\* Serología viral y marcadores inmunológicos positivos

\*\* Serología viral negativa y marcadores inmunológicos positivos

\*\*\* Serología viral y marcadores inmunológicos negativos

## II. CASOS ESPECIALES

### A. Pacientes del Grupo III

Este grupo incluye a los pacientes con serología viral y marcadores inmunológicos negativos, a los que se les administró tratamiento con medicamentos inmunosupresores por evolución clínica y de laboratorio no satisfactoria.

De estos pacientes, dos cursaron con diagnóstico histológico de hepatitis neonatal de células gigantes, se describen a continuación:

**Caso 1.** Expediente 422187. DCM. Paciente femenino de 7 meses, quien presenta cuadro clínico de colestasis desde los 8 días de vida extrauterina, mismo que no remitió y por lo tanto a los 2 meses inicia su estudio en INP, al momento de su valoración ya contaba con datos de hipertensión portal. Se descartó etiología viral (TOCRH) y metabólica (galactosemia, tirosinemia y deficiencia de alfa 1 antitripsina). Momento en que se realiza biopsia hepática que se diagnostica como hepatitis neonatal de células gigantes con fibrosis portal y puentes portoportales. Teniendo seguimiento por consulta externa y debido a que persistía con enzimas hepáticas elevadas (AST 209) a los 10 meses de edad, se decidió llevar a cabo biopsia hepática, la cual fue diagnosticada como fibrosis hepática portal post hepatitis neonatal de células gigantes y evaluada en A0 C3. A un año de haberse iniciado su estudio, las enzimas hepáticas persistían elevadas AST 85 y ALT 78, por lo que se realizaron estudios inmunológicos, los cuales se reportaron negativos, pero a pesar de esto no mejoraba clínica ni histológicamente, por este motivo se decidió iniciar manejo como hepatitis autoinmune con doble terapia inmunosupresora (prednisona y azatioprina), clasificándose en el grupo III de nuestro estudio. El tratamiento médico logró suspenderse después de haberlo recibido por 3.5 años, teniendo una respuesta satisfactoria tanto clínica y bioquímica aunque aún persiste con un grado importante de fibrosis.

**Caso 2.** Expediente 424792. DCH. Paciente femenino que desde los 13 días de vida presenta ictericia la cual incrementa progresivamente en intensidad, a los 2 meses de edad inicia su estudio en el INP, donde se corrobora la ictericia y se encuentra hepatomegalia; sus laboratorios en ese momento: bilirrubina total (BT) 7.6 bilirrubina directa (BD) 4.8 bilirrubina indirecta (BI) 2.8 albúmina 3.4 fosfatasa alcalina (FA) 444 AST 351 ALT 183 gammaglutamil transferasa (GGT) 281 tiempo de protrombina 67%, en el ultrasonido hepático (USG) no se visualiza vesícula biliar y el gammagrama reporta hepatomegalia, colestasis y disfunción hepatocelular. El tamiz metabólico ampliado fue normal.

Ante estos resultados se realiza laparotomía exploradora teniendo la posibilidad diagnóstica de atresia de vías biliares, en la cual se encuentra permeabilidad de vesícula biliar, por lo tanto se toma biopsia hepática en cuña; el reporte histológico fue hepatitis neonatal de células gigantes. El seguimiento se hace a través de la consulta externa donde se reportan virales negativos (hepatitis A, hepatitis B, parvovirus B 19 y citomegalovirus), se descarta deficiencia de alfa 1 antitripsina y el reporte de inmunoglobulinas es dentro de la normalidad. Sin embargo a pesar de mantenerse asintomática, persiste la hepatomegalia de 8cm por percusión total. Se descarta incluso galactosemia no clásica.

Después de 2 años de seguimiento, las pruebas de función hepática son normales: AST 37 ALT 22 albúmina 3.8 tiempo de protrombina 88% GGT 16. A pesar de esto no mejora la hepatomegalia, por lo que se decide iniciar manejo con terapia inmunosupresora. La biopsia hepática previa al comienzo del manejo médico se clasificó como A0 C2, actualmente continua bajo tratamiento, se encuentra asintomática y con pruebas de función hepática normal, sin embargo el daño histológico ha progresado, clasificándose la biopsia de control en A3 C3.

Tabla 2. Pacientes con diagnóstico histológico de hepatitis neonatal de células gigantes.

Paciente	Sexo	Edad	Tiempo de evolución	Cuadro clínico	Tratamiento	Histología inicial	Histología subsecuente
1	F	7m	7m	Colestasis HTP *	Doble	A0C3	A0C2
2	F	28m	24m	Colestasis HTP *	Doble	A0C2	A3C3

\* Hipertensión portal

## **B. Pacientes en tratamiento con metotrexate**

De los 41 pacientes, 11 recibieron metotrexate además de la terapia convencional, en 9 de ellos se debió a que durante su evolución se comportaron como corticodependientes o corticorresistentes (Tabla 3). Sólo en dos casos se administró este medicamento desde el principio del tratamiento, los casos se relatan a continuación:

**Caso 1.** Expediente 433929. FJVR. Paciente masculino de 10<sup>a</sup> 8 meses con evolución de 6 meses presentando cuadro de colestasis, hipertensión portal e insuficiencia hepática, descartándose etiología viral y sin encontrar marcadores inmunológicos positivos, corroborándose con endoscopia várices esofágicas. Además se descartaron causas metabólicas (enfermedad de Wilson). El reporte de la biopsia hepática inicial fue de cirrosis macro y micronodular con actividad acentuada, clasificada como A3 C4. Ante este daño y teniendo únicamente inmunoglobulinas elevadas (Ig G 1870 e Ig M 360) se decidió iniciar manejo como hepatitis autoinmune. Sus laboratorios antes de iniciar el tratamiento médico fueron: AST 85 ALT 38 albúmina 1.5gr/dl tiempo de protrombina 26%. Después de 3 meses tenía AST 39 ALT 45 albúmina 1.9 TP de 25%; a los 12 meses de terapia AST 50 ALT 51 TP 48% albúmina 3.5. Debido a los datos hipertensión portal se realizó endoscopia con la que se diagnosticaron várices esofágicas grado II. Actualmente se encuentra en su 2<sup>o</sup> año de tratamiento médico, encontrándose asintomático y con pruebas de función hepática sin deterioro, a pesar de contar con biopsia hepática de control clasificada como A2 C4. La endoscopia de control reporta várices esofágicas grado II con gastropatía congestiva.

**Caso 2.** Expediente 380706.GM. Masculino de 6<sup>a</sup> de edad, con cuadro cínico manifestado por colestasis e hipertensión portal de 1 año de evolución. Se descartaron causas virales y metabólicas, contaba con incremento de inmunoglobulinas y la biopsia hepática inicial reportó cirrosis. Por este motivo se decidió administrar triple esquema desde el inicio del manejo médico. Su evolución fue satisfactoria tanto clínica como bioquímicamente, por lo que actualmente se encuentra sin tratamiento médico, sin reportarse recaídas.



**Tabla 3. Pacientes que recibieron tratamiento con metotrexate**

Paciente	Edad	Sexo	Tiempo de evolución* (meses)	Inmunológicos positivos	Virales positivos	Lapso entre dx-mtx	Indicación de metotrexate**	Histología inicial	Histología control
1	4 <sup>a</sup>	M	42m	ANA	No	37m	CD	A2C1	A0C0
2	7 <sup>a</sup>	F	6m	ANA	No	28m	CR	A1C2	A1C2
3	6 <sup>a</sup>	M	24m	ANA/mx liso	No	15m	CD	A2C2	A0C0
4	8 <sup>a</sup>	F	6m	ANA/mx liso	No	25m	CD	A1C0	A2C0
5	1 <sup>a</sup>	M	2m	No	No	30m	CIRROSIS	A3C3	A3C3
6	9 <sup>a</sup>	F	1m	ANA y mitocondriales	ParvovirusB 19	19m	CD	A3C1	A3C1
7	3 <sup>a</sup>	F	2m	ANA	VHA	14m	CR	A0C3	A0C3
8	10 <sup>a</sup>	M	6m	Negativo	No	19m	CIRROSIS	A3C4	A2C4
9	1 <sup>a</sup>	F	7m	Negativo	No	14m	CR	A1C3	A1C4
10	10 <sup>a</sup>	F	1m	Mitocondriales	No	18m	CD	A2C1	A2C3
11	14 <sup>a</sup>	F	16m	ANA	No	25m	CD	A2C3	A2C2

\* al momento de realizar el diagnóstico de HAI.

\*\* CD-corticoddependiente/CR-corticorresistente.

De los pacientes con triple esquema, a 3 pacientes se le ha logrado suspender el tratamiento completo, 3 se encuentran con doble esquema (prednisona y azatioprina) en dosis de reducción y los 6 restantes aún reciben los tres medicamentos.

### C. Defunciones

**Caso 1.** Expediente 380191. MGJ. Sólo falleció un paciente, quien contaba con diagnóstico de HAI desde octubre de 1996, siendo manejado con prednisona y azatioprina con muy buena evolución, tenía seguimiento por inmunología debido a que en algún momento presentó crisis convulsivas, por lo que empezaron su abordaje para descartar algún proceso inmunológico agregado que tuviera afección neurológica manifestada por vasculitis, sin establecer algún diagnóstico.

Durante su seguimiento bioquímico presentaba bicitopenia a expensas de leucocitos y plaquetas, por lo que la sospecha de lupus eritematoso sistémico (LES) era muy fuerte. Sin embargo fue hasta 4.5 años después que durante su último internamiento se realizó el diagnóstico de LES. Ingresó al servicio de Urgencias el 19 abr 2001 con cuadro de 24 hrs caracterizado por dolor abdominal en epigastrio tipo cólico no incapacitante y sin irradiaciones, acompañado de vómito gástrico en 12 ocasiones, el cual fue manejado por un médico con butilioscina y ampicilina, debido a que no mejoró acudió a INP, donde empeoró rápidamente el cuadro. Se estableció el diagnóstico de pancreatitis, durante su estancia en Urgencias y posteriormente en terapia intensiva presentó sangrado fresco de tubo digestivo (diagnosticando además várices esofágicas), crisis convulsivas, hipertensión arterial y nefropatía. Complicándose en su estancia hospitalaria con sepsis de foco pulmonar con SIRPA, insuficiencia renal y estado eléctrico. Falleciendo así por complicaciones asociadas a LES. No hay estudio postmortem.

### **III CORRELACIÓN CLÍNICO/HISTOLÓGICA**

Para determinar los factores que podrían estar involucrados en la evolución histológica, se agruparon los casos de acuerdo a la evolución histológica, comparando la histología inicial con la histología subsecuente y se clasificaron en curación, mejoría, persistencia y progresión. Esta variable dependiente se correlacionó con las siguientes variables independientes: edad, género, etiología y tratamiento. Los resultados se muestran en las figuras 1-4.

### **DISCUSIÓN**

La hepatitis autoinmune en niños es una entidad patológica más frecuente de lo que se piensa. Las series de casos y los reportes de pacientes pediátricos con esta patología han aumentado en los últimos años, sin embargo aún falta información sobre la experiencia en el manejo de estos niños a nivel mundial.

Por esta razón, nosotros reportamos la experiencia que existe en el INP, ya que es un Hospital de referencia a nivel Nacional; realizando un análisis completo en todos los aspectos, etiología, cuadro clínico, bioquímica, asociación con virus, tratamiento médico y afección histológica antes de iniciar inmunoterapia.

En nuestros pacientes, la HAI afecta predominantemente el sexo femenino, de igual forma que se reporta en adultos. Los reportes en niños a nivel mundial también mencionan mayor afección por el género femenino, Surrender encontró una afección por género en relación femenino:masculino de 4:2. En cuanto a la edad de presentación, en nuestro estudio la edad media fue de 6 años, similar a la literatura, donde se menciona una edad media de 8.5 años con rango de 2 a 15 años. <sup>i, ii</sup>

El cuadro clínico al momento del diagnóstico resulta insidioso y no siempre es característico, todos nuestros pacientes mezclaban datos clínicos de los síndromes que mencionamos. Destacando que 24 de ellos (58.5%) presentaban datos de hipertensión portal, traduciéndose en signos de cronicidad al momento del diagnóstico lo cual difiere con lo que menciona Germana, quien en un estudio que realizó en Reino Unido con 52 niños diagnosticados por HAI, encontró que el 56% presentó datos de proceso agudo, siendo la minoría los que contaban con síntomas por más de 6 meses. <sup>iii</sup>

Hay varias explicaciones para esta discrepancia:

1.- En México no existe un sistema adecuado en atención primaria de salud y medicina preventiva, por lo que los pacientes acuden al médico en etapas avanzadas del padecimiento.

2.- Existe mala preparación de los médicos en atención primaria, refiriéndonos al primer nivel, quienes no diagnostican estas enfermedades en las etapas iniciales y de una forma oportuna.

La asociación con virus de la hepatitis A se ha implicado como factor desencadenante de hepatitis autoinmune en los últimos años y en todo el mundo, incluyendo niños y adultos. Huppertz reporta el caso de un niño de 7 años de edad, quien después de haber cursado con infección por virus de hepatitis A, persistió con enzimas elevadas durante 10 semanas, por lo que realizaron estudios inmunológicos para descartar HAI resultando positivos, recibió tratamiento inmunosupresor, remitiendo cuadro clínico y normalizándose bioquímicamente. Grunhage, en Alemania reporta un caso de una mujer de 75 años de edad, quien después de una infección por virus de hepatitis A desarrolló hepatitis autoinmune.

En la literatura se asocia a la hepatitis autoinmune con hepatitis viral, los virus que se encuentran más implicados son el A y Epstein Barr, para lo cual existen teorías moleculares que hablan sobre autoantígenos y secuencias específicas de los virus; ya que también se han implicado el citomegalovirus, herpes simple tipo 1, virus de hepatitis C, entre otros, aunque con menor frecuencia.<sup>iv, v, vi, vii</sup>

En México, Ruíz realizó un estudio con un grupo de niños mexicanos, incluyendo 275 niños de 1 a 5 años, sanos y asintomáticos, a quienes se les tomaron muestras de sangre para medir anticuerpos Ig G contra el virus de la hepatitis A, reportando una prevalencia de 89% a los 5 años de edad. En nuestro estudio, la asociación con virus se reportó en 29.2% (12 casos), siendo sólo 1 paciente en quien se aisló parvovirus B19, el resto presentaban virus de hepatitis A. Esto indica que en nuestro país la gran mayoría de la población para los 5 años ya estuvo en contacto con el virus de la hepatitis A, sin embargo en nuestro estudio lo que resultaba positivo era el anticuerpo IgM para VHA, lo cual habla de enfermedad activa, siendo esto en pacientes con datos de cronicidad; por lo que se consideró un factor desencadenante.<sup>viii</sup>

Los pacientes del grupo 3 a pesar de no tener resultados inmunológicos positivos que apoyaran el diagnóstico de HAI, los manejamos como tal. Este manejo se ha justificado en base a que hay casos reportados de hepatitis autoinmune con marcadores positivos en las etapas iniciales del padecimiento que posteriormente desaparecen, por lo que aquellos pacientes que evolucionan a la cronicidad pueden tener reportes negativos, sin que esto excluya el diagnóstico. Germana reporta que en 7 pacientes de su estudio (13.4%) no encuentran anticuerpos específicos positivos. Además del cuadro clínico de hepatopatía crónica, los 10 pacientes incluidos en este grupo tuvieron elevación de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA). Mandana describe incremento de inmunoglobulina hasta en el 76% de los pacientes con HAI.<sup>24, ix</sup>

Nosotros encontramos en este estudio que la mayoría de los pacientes con HAI con terapia inmunosupresora durante al menos un año, evolucionan satisfactoriamente en cuanto al daño histológico. De los 41 pacientes, 25 pacientes (60.9%) presentaron mejoría histológica, incluso en 13 casos (31.7%) se logró la curación. Los resultados obtenidos son similares y hasta superiores a los que se reportan en la literatura, Baranov en Rusia reporta una mejoría histológica del 65% en un lapso hasta de 3 años bajo tratamiento convencional. En relación a nuevos

medicamentos para el manejo de HAI, se menciona mofetil micofenolato entre otros, con el cual se ha reportado disminución de la actividad inflamatoria en 9% después de 7 meses de haberlo recibido. Se han utilizado también fármacos como metotrexate, budesonide y ciclofosfamida, con los cuales existe muy poca experiencia en población pediátrica.<sup>13</sup>

Surender y Gregorio, reporta a la HAI como causa de enfermedad crónica del hígado en un 3.9% y 2.3% respectivamente. La literatura reporta casos de niños con HAI que desde la primer biopsia hepática encuentran cirrosis, en nuestro grupo encontramos a dos pacientes con cirrosis inicial (4.8%),<sup>23</sup>

La evolución bioquímica en nuestros pacientes tuvo seguimiento en forma mensual una vez que se inició el tratamiento médico, encontrando que más de la mitad de los pacientes normalizaron sus pruebas de función hepática a los 3 meses y el 92.6% lo habían hecho en un tiempo máximo de 1 año.

Nuestra experiencia con el uso de metotrexate en este estudio es de 11 casos, teniendo resultados muy alentadores en cuanto a evolución clínica e histológica. No se han encontrado efectos tóxicos secundarios a este medicamento. De estos 11 pacientes, a 3 se les ha logrado suspender el tratamiento médico completo sin encontrar complicaciones o recaídas. A 2 más se les ha retirado el metotrexate y se encuentran con doble esquema. Los 6 pacientes que aún se encuentran en tratamiento con los 3 medicamentos no han reportado incremento en enzimas hepáticas o algún efecto adverso. A pesar de esto, la muestra de nuestros pacientes es pequeña, lo cual indica la necesidad de realizar estudios prospectivos con el uso de metotrexate en pacientes pediátricos que cursen con HAI, ya que sugiere resultados satisfactorios sobretodo en aquellos pacientes corticodependientes o corticorresistentes. El realizar este tipo de estudios en un futuro sería una alternativa en el manejo de estos pacientes, ofreciéndoles un mayor beneficio, incluso la posibilidad de curación.

En relación a la correlación de la respuesta histológica con las variables de interés señaladas, investigamos el impacto del género, la etiología, el tratamiento y la lesión histológica en la biopsia inicial. En la figura 1 se muestra la variable género con la evolución histológica dicotomizada en dos grados: favorable

(mejoría y curación ) y desfavorable (persistencia y progresión), aunque se advierte ligera diferencia en evolución favorable para niñas, esta diferencia tampoco resultó significativa.

En lo que respecta a la etiología, en la figura 2 se señala la asociación de la evolución histológica de acuerdo a la presencia de marcadores virales (12 vs 29 casos), no encontrando diferencias estadísticamente significativas.

En la figura 3 se correlaciona con los marcadores autoinmunes y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En relación a la respuesta histológica y al tratamiento médico, se encontró que la mayoría de los casos con evolución histológica desfavorable recibieron triple esquema. (figura 4) La decisión de administrar triple esquema se basó en la falta de respuesta a la medicación con esteroide y azatioprina, lo cual implica que eran casos de riesgo para evolución desfavorable y no que el uso del metotrexate haya condicionado la mala evolución histológica.

Finalmente se correlacionó la evolución histológica con el grado de actividad o cronicidad en la biopsia inicial. Para tal efecto se agruparon en actividad leve aquellos con actividad A0, A1 y A2, actividad acentuada los grados A3 y A4. En cronicidad se agruparon como C0, C1 y C2 y como acentuada C3 y C4. No se encontraron diferencias en ninguno de los dos parámetros. (figuras 5 y 6)

---



## CONCLUSIONES

La evolución clínica y bioquímica es excelente en la mayor parte de los casos, sin embargo en algunos casos a pesar de esta mejoría no se traduce completamente a nivel histológico por lo cual el tratamiento debe prolongarse por más tiempo hasta tener una remisión histológica completa hasta donde sea posible. Los casos de hepatitis neonatal de células gigantes evolucionan a la cronicidad a pesar del manejo.

El tratamiento de elección para el manejo de hepatitis autoinmune en niños sigue siendo doble esquema con prednisona y azatioprina, sin embargo en los pacientes corticorresistentes o corticodependientes debe considerarse el manejo con metotrexate en dosis bajas, por lo menos durante 6-12 meses; con lo cual hemos obtenido resultados alentadores, ya que en estos pacientes que han recibido triple esquema se han logrado disminuir las dosis de los medicamentos incluso hasta suspenderlos, con buena respuesta clínica y bioquímica.

No encontramos indicadores pronósticos significativos para predecir la evolución histológica, a excepción de los casos corticorresistentes o corticodependientes que a pesar de ser tratados con triple esquema tuvieron evolución histológica desfavorable, incluyendo los casos que tenían cirrosis desde la biopsia original.

Se requiere ampliar la muestra para concluir sobre la efectividad y el beneficio del tratamiento y los factores pronósticos de esta patología en población pediátrica.



# ANEXOS

## Anexo 1.

### Formato de recolección de datos

Grupo	I ( ) II ( ) III ( )
<b>Nombre</b>	
<b>Expediente</b>	
Edad	Meses
Género	1 (M) 2(F)
Tiempo de evolución	Meses
<b>Cuadro clínico:</b>	
- Colestasis	1 (si), 2(no)
- Hipertensión portal	1 (si), 2(no)
- Insuficiencia hepática	1 (si), 2(no)
- Sangrados	1 (si), 2(no)
- Manifestaciones autoinmunes	1 (si), 2(no)
<b>Laboratorios al diagnóstico:</b>	
- Bilirrubina directa	
- Alanina aminotransferasa	
- Tiempo de protrombina	
- Gamma glutamil transpeptidasa	
- Fosfatasa alcalina	
- Ig G	
- Ig M	
- Ig A	
- Ac antinucleares	
- Ac antimúsculo liso	
- Ac antimitocondriales	
- Marcadores virales (Ig M)	A) HAV B) Parvovirus B19 C) Epstein Barr D)
<b>Histología:</b>	
Número de biopsia inicial	
Evaluación histológica inicial	
Número de biopsia control	
Evaluación histológica control	
Número de 2ª biopsia control**	
Evaluación histológica 2ª control	
Intervalo entre 1ª y última biopsia	meses
<b>Tratamiento médico</b>	1 (prednisona)
	2 (prednisona y azatioprina)
	3 (prednisona, azatioprina y metotrexate)

<b>Evolución clínica</b>	A) asintomático B) sintomático
<b>Tratamiento médico actual</b>	(1) prednisona (2) prednisona, azatioprina (3) prednisona, azatioprina, metotrexate (4) suspendido
<b>Conclusión histológica</b>	( ) curación ( ) mejoría ( ) persistencia ( ) progresión

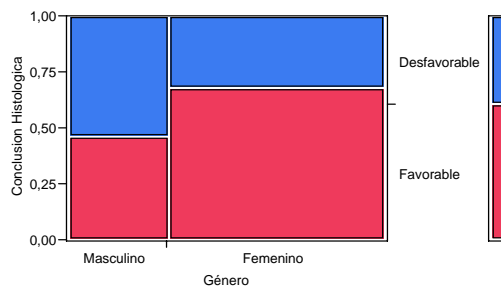
\*\* en los casos que hayan requerido de una segunda biopsia de control.

## Anexo 2.

### TABLAS DE CONTINGENCIA

Figura 1.

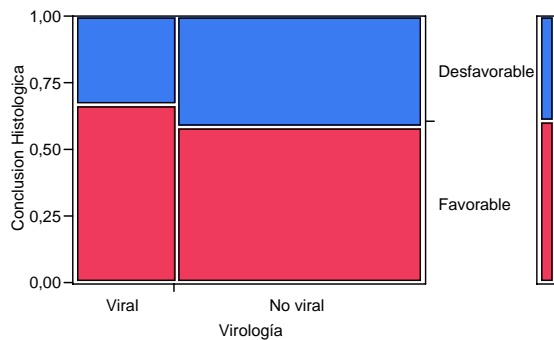
#### Género vs evolución histológica



		Conclusion Histologica		
		Favorable	Desfavorable	
Género	Count			
	Total %			
Masculino	Col %	6	7	13
	Row %	14,63	17,07	31,71
Femenino	Col %	24,00	43,75	
	Row %	46,15	53,85	
		25	16	41
		60,98	39,02	

$\chi^2=1.737$   $P=0.1876$

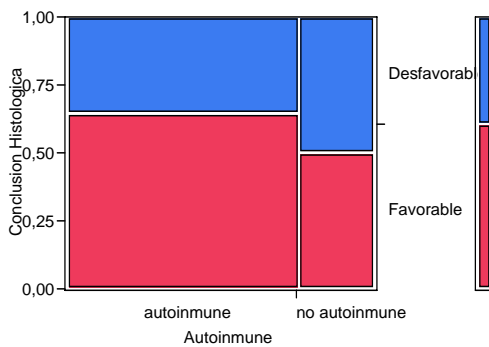
**Figura 2. Marcadores virales vs evolución histológica**



		Conclusion Histologica		
		Favorable	Desfavorable	
Count				
Total %				
Col %				
Row %				
Virologia	Viral	8	4	12
		19,51	9,76	29,27
		32,00	25,00	
		66,67	33,33	
Virologia	No viral	17	12	29
		41,46	29,27	70,73
		68,00	75,00	
		58,62	41,38	
		25	16	41
		60,98	39,02	

**X<sup>2</sup>=0.234 P=0.6287**

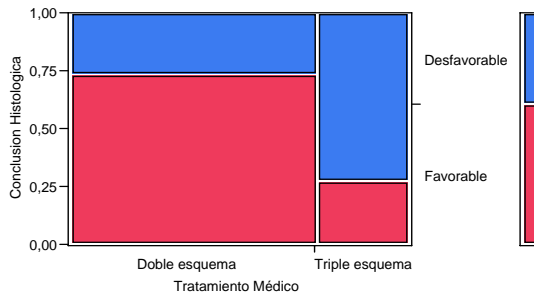
**Figura 3. Marcadores autoinmunes vs evolución histológica**



		Conclusion Histologica		
		Favorable	Desfavorable	
Count				
Total %				
Col %				
Row %				
Autoinmune	autoinmune	20	11	31
		48,78	26,83	75,61
		80,00	68,75	
		64,52	35,48	
Autoinmune	no autoinmune	5	5	10
		12,20	12,20	24,39
		20,00	31,25	
		50,00	50,00	
		25	16	41
		60,98	39,02	

**P= 0.4169 x<sup>2</sup>=0.659**

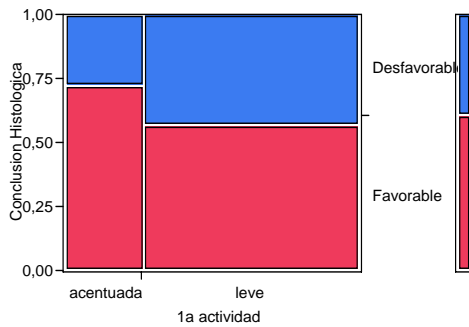
**Figura 4. Tratamiento médico vs evolución histológica**



		Conclusion Histologica		
Count	Favorable	Desfavorable		
Total %				
Col %				
Row %				
Doble esquema	22 53,66 88,00 73,33	8 19,51 50,00 26,67	30 73,17	
Triple esquema	3 7,32 12,00 27,27	8 19,51 50,00 72,73	11 26,83	
	25 60,98	16 39,02	41	

**X<sup>2</sup>=7.160 P=0.0075**

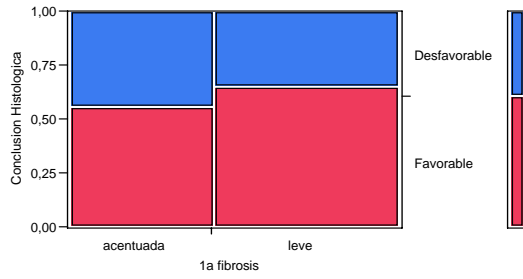
**Figura 5. Evolución vs actividad histológica inicial**



		Conclusion Histologica		
Count	Favorable	Desfavorable		
Total %				
Col %				
Row %				
acentuada	8 19,51 32,00 72,73	3 7,32 18,75 27,27	11 26,83	
leve	17 41,46 68,00 56,67	13 31,71 81,25 43,33	30 73,17	
	25 60,98	16 39,02	41	

**X<sup>2</sup>=0.901 P=0.3424**

**Figura 6. Evolución vs fibrosis histológica inicial**



		Conclusion Histologica		
		Favorable	Desfavorable	
1a fibrosis	Count			
	Total %			
	Col %			
	Row %			
	acentuada	10	8	18
		24,39	19,51	43,90
	40,00	50,00		
	55,56	44,44		
leve	15	8	23	
	36,59	19,51	56,10	
	60,00	50,00		
	65,22	34,78		
	25	16	41	
	60,98	39,02		

**X<sup>2</sup>=0.395 P=0.5294**

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Czaja, A. "Autoimmune liver disease". **Curr Opin Gastroenterol.** 2001.17:268-275
- <sup>2</sup> Overmayer-Straub, P. "Autoimmune Hepatitis" **J Hepatol.** 2000. 32 (supl 1):181-97
- <sup>3</sup> Mc Farlane, I. "Definition and classification on autoimmune hepatitis" **Sem Liv Dis.** 2002. 22(4):317-24
- <sup>4</sup> Donaldson, P. "Genetic effects on susceptibility, clinical expression, and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis". **Clin Liv Dis.** 2002. 6:419-437
- <sup>5</sup> Boberg, K. "Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis". **Clin Liv Dis.** 2002. 6(3)
- <sup>6</sup> Mc Farlane, I. "Autoimmune Hepatitis: diagnostic criteria , subclassifications and clinical features". **Clin Liv Dis.** 2002. 6:317-333
- <sup>7</sup> Feld, J. "Epidemiology of autoimmune liver disease". **J Gastroenterol Hepatol.** 2003.18:1118-1128
- <sup>8</sup> Ferreiro, MA, Cervantes, BA., Ramírez, Zarate, MF., Mata, RN., Soria, GB. Hepatitis Autoimmune, experiencia de 10 años en el INP. **Rev Enf Infec Pediatr.** 2002; 16(61): 30-36
- <sup>9</sup> Cervantes-Bustamante, R., Montijo-Barrios, E., Mata-Rivera, N., Zarate-Mondragón, F. Hepatitis autoinmune asociada a anticuerpos IgM contra parvovirus B19. **Rev Enf Infec Pediatr.** 2003; 16(64):142-146
- <sup>10</sup> Li, D. "Autoimmune Hepatitis". **Adolesc Med Clin.** Feb 2004. 15(1):131-43
- <sup>11</sup> Sciveres, M. "Autoimmune Hepatitis: Half a century with a childhood disease". **Ital J Pediatr.** 2004. 30: 353-70
- <sup>12</sup> Alvarez, F. "International Autoimmune Hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis". **J Hepatol.** 1999. 31:929-938
- <sup>13</sup> Baranov, A. "Autoimmune Hepatitis in children" **Int Pediatr.** 2003. 18(1):23-29
- <sup>14</sup> Poupon, R. "Autoimmune overlapping syndromes" **Clin Liv Dis.** 2003. 7:865-878
- <sup>15</sup> Carpenter, H. "The role of histologic evaluation in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis and its variants". **Clin Liv Dis.** 2002. 6:397-417
- <sup>16</sup> Vierling, J.. "Evolving new therapies of autoimmune hepatitis". **Clin Liv Dis.** 6 (2002): 537-562
- <sup>17</sup> Vergani, D. "Autoimmune hepatitis diagnostic and management challenges". **J Gastroenterol Hepatol.** 2004. 19:S388-S390
- <sup>18</sup> Czaja, A. "Treatment strategies in autoimmune hepatitis". **Clin Liv Dis.** 2002. 6:511-536
- <sup>19</sup> Strassburg, Ch. "Autoimmune Hepatitis" **Best Pract Res Clin Gastroenterol.** 2003. 17(2):291-306
- <sup>20</sup> Johnson, P. "Autoimmune chronic active hepatitis". 1997. 3:43-9
- <sup>21</sup> Fontaine, H. "Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C". **Hum Pathol.** 2000. 32(9):904-909
- <sup>22</sup> Czaja, A. "Autoimmune liver disease". **Curr Opin Gastroenterol.** 2004. 20:231-240
- <sup>23</sup> Choudhuri, G. "Autoimmune hepatitis in India: profile an uncommon disease". **BMC Gastroenterol.** 2005. 15(5):27-35
- <sup>24</sup> Mieli-Vergani. "Autoimmune hepatitis in children". **Clin Liv Dis.** 2002. 6:335-346
- <sup>25</sup> Strassburg, Ch. "Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis" **Sem Liv Dis.** 2002. 22(4):339-351
- <sup>26</sup> Grünhage, F. "Autoimmune hepatitis—sequel of a relapsing hepatitis A in a 75-year-old woman. **Digestion.** 2004. 70(3):187-191
- <sup>27</sup> Vento, S. " Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis?". **Autoimmune Rev.** 2004. 3(1):61-9.
- <sup>28</sup> Huppertz, HI. "Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection". **J Hepatol.** 1995. Aug. 23(2). 23(2):204-208

<sup>29</sup> Ruíz Gómez, J. "Hepatitis A antibodies: prevalence and persistence in a group of mexicanchildren". **AM J Epidemiol.** 1985. 121(1):116-119