

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Estudio de frecuencia del anticuerpo LKM-1 en una cohorte de pacientes con criterios de hepatitis autoinmune

Yimy Francisco Medina<sup>1</sup>, Fausto Álvarez<sup>1</sup>, Cilia Rojas<sup>1</sup>, Gerardo Quintana<sup>1</sup>, José Félix Restrepo<sup>1</sup>, Oscar Páez<sup>2</sup>, Yanneth Suárez<sup>2</sup>, Fernando Sarmiento<sup>2</sup>, William Otero<sup>2</sup>, Oscar Beltrán<sup>2</sup>, David Páramo<sup>2</sup>, Fernando Sierra<sup>2</sup>, Víctor Idrovo<sup>2</sup>, Antonio Iglesias<sup>1</sup>

## Resumen

**Antecedentes:** la hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad autoinmune crónica del hígado con características clínicas y de laboratorio típicas. La HAI se ha subdividido en tres categorías de acuerdo a la positividad de los anticuerpos. El anticuerpo LKM-1 (del inglés Liver/kidney microsomal antibody type 1) y el anticuerpo LC1 (del inglés and liver cytosol antibody type 1) son marcadores que definen la HAI tipo 2 y la diferencian del tipo 1. No se conoce la prevalencia de los anticuerpos anti LKM-1 en pacientes con HAI en Colombia.

**Objetivos:** el objetivo de este estudio fue analizar un grupo de pacientes con HAI y describir la frecuencia de los anticuerpos anti-LKM-1. El objetivo secundario fue conocer la frecuencia de síntomas y signos reumatológicos en estos pacientes.

**Métodos:** se realizó la prueba para detectar los anticuerpos LKM-1 con el reactivo semi-cuantitativo Quanta Lite mediante el método ELISA de los laboratorios INOVA en 32 pacientes colombianos con HAI. El diagnóstico de HAI fue clasificado como probable o definitivo de acuerdo a la

clasificación internacional del grupo de estudio para la hepatitis autoinmune. Se excluyeron los pacientes con menos de 10 puntos, demencia, hepatitis inducida por drogas o tóxicos, y la hepatitis alcohólica o metabólica.

**Resultados:** ninguno de los pacientes fueron positivos para el anticuerpo LKM-1. La edad media fue de 39,03 (1,2-80), las mujeres 78,1 y los hombres 21,9. La educación de los pacientes: Bachillerato 37,5%, universidad 31,3%. El síntoma más frecuente fue la fatiga en 68,8%, ictericia 62%, prurito 24,9%, artralgias y dolor abdominal de 34,4%. Los anticuerpos antinucleares de más de 1/80 fueron encontrados en el 53,8% de los pacientes. Los anticuerpos antimúsculo liso en títulos mayores de 1:40 fueron positivos en 40,6% de los pacientes. El síndrome de Sjögren y la tiroiditis autoinmune fueron las enfermedades autoinmunes asociadas más frecuentes.

**Palabras clave:** hepatitis, hepatitis autoinmune.

## Summary

**Background:** autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic and immune disease with typical clinic and

1 Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Medicina Interna, Unidad de Reumatología.

2 Gastroenterólogo y/o hepatólogo.

Recibido para publicación: marzo 6/2008

Aceptado en forma revisada: mayo 29/2008

**laboratory characteristics. Liver/kidney microsomal antibody type 1 (LKM-1) and liver cytosol antibody type 1 (LC1) are the markers of type 2 AIH and differentiates the subtypes of AIH. Anti-LKM-1 antibodies are present in AIH type 2 and help to differentiate AIH type 1 from AIH 2. Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis and LKM-1 antibodies in Colombia are unknown.**

**Objectives: our goal was to analyze a group of patients with AIH and to study the frequency of anti-LKM-1 antibody in these patients. In addition, we described the autoimmune diseases and rheumatologic signs and symptoms associated to this group of patients with autoimmune hepatitis.**

**Methods: semi-quantitative Quanta Lite probe to detect anti-LKM-1 antibodies was developed by ELISA method from INOVA laboratories in 32 Colombian patients with autoimmune hepatitis (AIH). The diagnosis was classified of probable or definitive AIH according of the classification of international autoimmune hepatitis group. Patient with less than 10 points, dementia, toxic or drug induced hepatitis and hepatitis of metabolic origin were excluded.**

**Results: no one of the patients was positive for anti LKM-1 antibody. The mean age was 39.03 (1,2-80), women 78.1 and men 21.9. Level of education of these patients: High school 37.5% and university 31.3%. The most frequent symptom was fatigue in 68.8%, jaundice 62%, pruritus 24.9%, arthralgia and abdominal pain 34.4%. Antinuclear antibodies positive more than 1:80 were found in 53.8% of patients. Anti-smooth muscle antibody more than 1:40 were positive in 40.6% of patients. Sjögren's syndrome and autoimmune thyroiditis were the most frequently autoimmune diseases found.**

**Key words: hepatitis, autoimmune hepatitis.**

## Introducción

La hepatitis autoinmune es una enfermedad crónica del hígado que se caracteriza por una hepatitis de predominio periportal asociada generalmente a hipergamaglobulinemia y autoanticuerpos tisulares y que en la mayoría de casos responde a la terapia inmunosu-

presora<sup>1</sup>. La hepatitis autoinmune se clasifica en tres subtipos de acuerdo a los autoanticuerpos en suero: la HAI tipo 1 (la anteriormente llamada hepatitis lupoide o clásica) que se caracteriza por tener anticuerpos antinucleares (AAN) y anticuerpos antimúsculo liso (AML) positivos. La HAI tipo 2 caracterizada por anticuerpos antimicrosomales de hígado/riñón de tipo 1 (anti LKM-1) y ausencia de positividad de AAN y AML y la HAI tipo 3 (cuya existencia está en discusión y se ha incluido más recientemente en el grupo 1) caracterizada por anticuerpos contra anti-antígenos hepáticos solubles (anti-SLA).

Los anticuerpos anti-LKM-1 están presentes en la HAI tipo 2 diferenciándola de la HAI tipo I y se han involucrado en casos de hepatitis autoinmune recurrente con recaídas<sup>2</sup>. Este anticuerpo es más prevalente en el sur de Europa y se ha estudiado muy poco en otros sitios del mundo<sup>3</sup>.

No se conoce la frecuencia e incidencia de la hepatitis autoinmune en Colombia, ni la frecuencia de los anticuerpos anti-LKM-1 y por tanto la prevalencia de la hepatitis autoinmune tipo 2.

El objetivo principal de nuestro estudio fue informar sobre la frecuencia de anticuerpos anti-LKM-1 en una cohorte de pacientes que cumplen los criterios de HAI en varios centros de atención de diferentes ciudades de Colombia y describir las características fenotípicas de estos individuos. El objetivo secundario fue establecer las características clínicas y de laboratorio, las enfermedades autoinmunes y no autoinmunes asociadas a la HAI.

## Pacientes y métodos

El estudio se realizó en un grupo de 32 pacientes de los servicios de gastroenterología y/o hepatología de diferentes centros hospitalarios y de consulta externa tanto pública como privada de Bogotá y Barranquilla en Colombia, con HAI diagnosticada según los criterios de clasificación del grupo internacional de la hepatitis autoinmune<sup>4,5</sup> (Tabla 1) con diagnóstico probable y definitivo. El diagnóstico de la HAI se clasificó como probable o definitivo de acuerdo al siguiente puntaje (siguiendo la escala de puntaje diagnóstico de la clasificación del grupo internacional de la HAI:

1. Hepatitis autoinmune probable: 10 a 15 puntos antes del tratamiento o 12 a 17 puntos después del tratamiento.



### Criterios de inclusión

Pacientes de cualquier grupo de edad o género que llenaron los criterios de HAI según lo criterios diagnósticos probable y definitivo del grupo internacional de la hepatitis autoinmune.

### Criterios de exclusión

1. Pacientes con sospecha de HAI con menos de 10 puntos en la escala de puntajes.
2. Pacientes con demencia.
3. Hepatitis tóxica: por medicamentos, alcohol o tóxicos.
4. Hepatitis de causas metabólicas.

Luego de que el paciente o su acudiente firmó el consentimiento informado, se procedió a tomarle la muestra de sangre.

### Análisis estadístico

Los datos tomados en nuestro cuestionario se procesaron en el programa estadístico SPSS, se propuso la aplicación de la prueba Shapiro-Francia para determinar la distribución muestral resultante del análisis de los anticuerpos anti-LKM-1. Adicionalmente se buscó determinar la correlación entre la positividad de los anticuerpos anti-LKM-1 y los niveles elevados de las pruebas de viabilidad hepática a través del coeficiente de correlación de Pearson.

## Resultados

Incluimos un total de 32 pacientes que cumplían los criterios de hepatitis autoinmune probable o definitiva según el comité internacional de hepatitis autoinmune, con edad media de 39,03 (1,2-80) años, mujeres el 78,1% y hombres el 21,9% (Tabla 2); con escolaridad secundaria de 37,5% y universitaria de 31,3%; la mayoría correspondiente a estrato 3 y 4 con 31,3% y 25% respectivamente. Todos los pacientes eran mestizos, es decir no hubo en la cohorte pacientes con ascendencia caucásica, de raza negra o indígenas puros.

En cuanto a la sintomatología más frecuente encontramos fatiga en 68,8%; ictericia en 62%; prurito en 24,9%; artralgia, dolor abdominal, hepatomegalia en 34,4% ; esplenomegalia en 25%; ascitis en 21,9%. Los

signos clínicos encontramos que en su mayoría fueron negativos (Tabla 3).

En los 32 pacientes el anticuerpo anti-LKM-1 resultó negativo.

Los laboratorios mostraron una media de fosfatasa alcalina de 404 (35-1456), AST 521(25-2100), ALT 502(23-1690), gammaglobulinas con 24 de 32 no informadas, anticuerpos antinucleares positivos en título mayor de 1:80 en el 53,1%, anticuerpos antimúsculo liso positivos mayor a 1:40 en el 40,6%; los anticuerpos antimitocondriales no se realizaron en el 59,4 de los pacientes (Tablas 4 y 5).

Los resultados de la biopsia indicaron hepatitis de interfase en el 15,6%, infiltrado linfoplasmocitario en el 53,1%, células en roseta en el 6,3% y cambios ductales biliares en el 6,5%.

**Tabla 2.** Edad en rangos

Edad en años	Frecuencia	%	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menos de 14	7	21,9	21,9	21,9
De 15 a 25	3	9,4	9,4	31,3
De 26 a 50	10	31,3	31,3	62,5
Más de 50	12	37,5	37,5	100
Total	32	100	100	

**Tabla 3.**

Signo/Síntoma	Presente (%)	Ausente (%)	Desconocido (%)
Fatiga	68,8	25	6,2
Ictericia	62,5	37,5	0
Prurito	21,9	71,9	6,2
Artralgia	34,4	59,4	6,2
Dolor abdominal	34,4	59,4	6,2
Xantomas	0	81,3	18,7
Osteoporosis			
Osteopenia	6,3	46,9	46,8
Hepatomegalia	34,4	56,3	9,3
Esplenomegalia	25	62,5	12,5
Ascitis	21,9	68,8	9,3
Colitis ulcerativa	3,1	84,4	12,5
Hipertensión portal	31,3	59,4	9,3

**Tabla 4.** Anticuerpos antinucleares.

Título	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1:40	1	3,1	3,4	3,4
1:80	3	9,4	10,3	13,8
Más de 1:80	17	53,1	58,6	72,4
No realizaron	8	25	27,6	100
Total	29	90,6	100	
Dato no disponible	3	9,4		
Total	32	100		

**Tabla 5.** Anticuerpos antimúsculo liso.

Título	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Menos de 1:40	2	6,3	7,7	7,7
1:40	5	15,6	19,2	26,9
1:80	4	12,5	15,4	42,3
Más de 1:80	4	12,5	15,4	57,7
No realizaron	11	34,4	42,3	100
Total	26	81,3	100	
Dato no disponible	6	18,8		
Total	32	100		

Ningún paciente se informó como positivo para hepatitis viral (A, B, C), uno con vacunación para hepatitis A y ocho para hepatitis B; de los 32 reclutados solamente en 20 (62,5%) se encontraron datos sobre respuesta completa a tratamiento, la cual fue el 37,5% de los 32 pacientes (Tabla 6), el 25% presentaron recaída con el tratamiento (Tabla 7).

En cuanto al tratamiento recibido el 31,3% recibieron el tratamiento de primera línea con prednisona asociada a azatioprina. No se dispuso de datos en solo cuatro pacientes (Tabla 8).

El diagnóstico de hepatitis autoinmune se realizó según la puntuación descrita anteriormente, y los puntajes probables se realizaron en el 81,3% y 90,3% antes y

**Tabla 6.** Respuesta completa a tratamiento.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Positivo	12	37,5	37,5	37,5
Negativo	8	25	25	62,5
Desconocido	12	37,5	37,5	100
Total	32	100	100	

**Tabla 7.** Recaída con tratamiento.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Positivo	8	25	25	25
Negativo	12	37,5	37,5	62,5
Desconocido	12	37,5	37,5	100
Total	32	100	100	

**Tabla 8. Tratamiento recibido.**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
PDN	3	9,4	10,7	10,7
PDN AZA	10	31,3	35,7	46,4
desconocido	5	15,6	17,9	64,3
AZA deflazacort	2	6,3	7,1	71,4
AZA PDN curso deoxicólico	1	3,1	3,6	75
AZA PDN mofetil	1	3,1	3,6	78,6
AZA deflazacort cloroquina	1	3,1	3,6	82,1
Deflazacort	1	3,1	3,6	85,7
PDN deflazacort	1	3,1	3,6	89,3
Deflazacort ciclosporina	1	3,1	3,6	92,9
Imuran deflazacort	1	3,1	3,6	96,4
PDN deflazacort AZA	1	3,1	3,6	100
Total	28	87,5	100	
Dato no disponible	4	12,5		
Total	32	100		

PDN: Prednisona, AZA: azatioprina.

después del tratamiento respectivamente (Tabla 9). Otras enfermedades asociadas encontradas en seis pacientes fueron: gastroenterológicas, un paciente presentó colitis ulcerativa y otro cirrosis biliar primaria. Enfermedades autoinmunes asociadas: síndrome de Sjögren en dos pacientes además de tiroiditis autoinmune y síndrome antifosfolípido. Un paciente presentó psoriasis y otro hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune.

Luego de usar el coeficiente de correlación de Spearman se halló dicha correlación entre edad y título bajo de ANA (p: 0,04 CC: -0,39), ictericia con sexo femenino (p: 0,02, CC: 0,41), artralgia con no presentar ictericia (p: 0,02, CC: -0,41), dolor abdominal con fatiga (p: 0,04, CC: 0,36), esplenomegalia (p: 0,001, CC: 0,56), ascitis y fatiga (p: 0,0001, CC: 0,56).

**Tabla 9. Puntaje antes y después de tratamiento.****Puntaje antes de tratamiento**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje Acumulado
Probable	29	90,6	90,6	90,6
Definitivo	3	9,4	9,4	
Total	32	100		100

**Puntaje después de tratamiento**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje Acumulado
Probable	29	90,6	90,6	90,6
Definitivo	3	9,4	9,4	100
Total	32	100	100	

## Discusión

Se desconoce la frecuencia y prevalencia de HAI en Colombia. Igualmente se desconoce la prevalencia y frecuencia de los diferentes subtipos de hepatitis autoinmune. Los resultados de este estudio indican que el subtipo de HAI en esta cohorte podría ser de HAI tipo I ya que es más prevalente en mujeres que tienen anticuerpos ANA y AML, y todos los pacientes fueron negativos para el anticuerpo anti-LKM-1 con similitud a la cohorte argentina<sup>7</sup>. En cuanto a la edad de los pacientes, no hubo diferencias en los rangos de edad, aunque con ligero predominio del grupo de más de 50 años a diferencia de una cohorte brasilera en la que describió una edad más temprana de la HAI<sup>8</sup>. Esta es una enfermedad autoinmune y como era de esperarse, se presentaron algunas enfermedades autoinmunes asociadas siendo el síndrome de Sjögren el más frecuentemente asociado a HAI.

Llaman la atención los datos de transaminasas más altas en nuestra cohorte en relación con la cohorte mexicana con valores de las transaminasas más bajos, pero para la edad y otros datos de anticuerpos como, por ejemplo, los ANAS y AML y algunos datos clínicos hubo similitudes en la edad y el género (Tabla 10). La respuesta al tratamiento no fue muy clara pues se desconocen algunos datos pero se puede decir que tuvieron respuesta positiva aproximadamente la tercera parte de los pacientes.

Comparando nuestra cohorte con otras poblaciones estudiadas en Italia y Norteamérica, podemos comentar que el rango de edad fue similar, 15 a 76 años

en la cohorte italiana y 13 a 81 años en la cohorte norteamericana<sup>9</sup>.

Los ANAS fueron positivos en 60% de pacientes italianos y 76% de pacientes norteamericanos a diferencia de nuestra cohorte que fueron positivos en aproximadamente la mitad de los pacientes. Igual comportamiento tuvieron los AML que fueron positivos en 77% de los pacientes italianos y 77% de los pacientes norteamericanos. Comparando todas las cohortes, el género femenino fue el más predominante para la HAI. Comparando nuestra cohorte con la japonesa hubo similitud en cuanto la edad, es decir 29 a 85 años<sup>10</sup> y los valores de las transaminasas.

Las debilidades de este estudio consisten en que la cohorte descrita no refleja la población de Colombia porque los pacientes fueron tomados de centros de tercer nivel y de referencia. En estos pacientes no se realizó el estudio del HLA. Esta prueba es importante en pacientes con enfermedad autoinmune y especialmente en la HAI ya que nos ayuda a conocer la asociación con el complejo de histocompatibilidad mayor, conocer el fenotipo asociado al genotipo y sobre todo realizar comparaciones del HLA con cohortes de otros países especialmente de Latinoamérica para completar el genotipo de la población latinoamericana o mestiza y con esto poder hacer comparaciones más completas con otros grupos étnicos. Igualmente es importante comparar el HLA con el HLA asociado a otras enfermedades autoinmunes.

**Tabla 10.** Características de la HAI clínicas y de laboratorio de los pacientes colombianos comparados con mexicanos<sup>6</sup>.

Pacientes	Colombianos (n=32)	Mexicanos (n=30)
<b>Hallazgos clínicos</b>		
Edad media años	39,03	32,5
Género: Mujeres %	78,1	90
<b>Hallazgos de Laboratorio</b>		
AST (U/I)	521	292
ALT (U/I)	502	223
<b>Autoanticuerpos</b>		
ANA %	Mayor de 1:80	Título mayor 1:149
SMA %	Mayor a 1:40	56,7
LKM-1 % negativo	100	53,5
		100

## Conclusión

La hepatitis autoinmune es una entidad clínica definida, describimos una cohorte que tiene similitudes clínicas y de laboratorio con otras cohortes descritas en América, Europa y Japón, aunque con algunas diferencias. El anticuerpo anti-LKM-1 fue negativo en todos los pacientes, lo que nos lleva a concluir que los pacientes presentaron HAI tipo I. La artralgia fue el síntoma más frecuente. Se encontraron varias enfermedades autoinmunes asociadas, las más frecuentes fueron el síndrome de Sjögren primario y la tiroiditis autoinmune.

El análisis genético no se realizó, pero este estudio piloto es la base de otro que estamos realizando, para caracterizar mejor los hallazgos. Indudablemente se requieren más estudios para identificar mejor los signos y síntomas de esta entidad así como los hallazgos serológicos característicos.

## Referencias

1. Ludwig J, Macfarlane IG, Rakela J. International party report: terminology of chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 181-189.
2. Milkiewicz P, Mendoza A, Cardenas T, Keogh A, Hunscher G, Elias E. Recurrent autoimmune LKM hepatitis with multiple relapses. *Med Sci Monit* 2000; 6(3): 586-591.
3. Duchini A, McHutchinson JG, Pockros PJ. LKM-positive autoimmune western united states. A case series. *Am J gastroenterol* 2000; 95: 2338-2341.
4. Jonson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
5. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1999; 31(5): 929-938.
6. Vázquez-García M, Alaéz C, Debaz H, Pérez-Luque E, Burguete A, Cano S, de la Rosa G. MHC class II sequences of susceptibility and protection in Mexicans with autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 1998; 28: 985-990.
7. Pando M, Larriba J, Fernández GC, Fainboim H, Ciocca M, Ramonet M, et al. Pediatric and adult forms of type 1 autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology* 1999; 30: 1374-1380.
8. Czaja A, Souto E, Bittencourt P, Cancado E, Porta G, Goldberg A, Donaldson P. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *Journal of Hepatology* 2002; 37: 302-308.
9. Muratori P, Czaja AJ, Muratori L, Pappas G, Maccariello S, Cassani F, Granito A, Ferrari R, Mantovani V, Lenzi M, Bianchi FB. Genetic distinctions between autoimmune hepatitis in Italy and North America. *World J Gastroenterol* 2005; 11(12): 1862-1866.
10. Yoshizawa K, Ota M, Katsuyama Y, Ichijo T, Matsumoto A, Tanaka E, Kiyosawa K. Genetic analysis of the HLA region of Japanese patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2005; 42: 578-584.