

## Prevalencia y significado de los autoanticuerpos no órgano-específicos en el postrasplante hepático pediátrico

V. del Rey, M. Antonaya, A.J. Carbajo, E. Medina, P. Urruzuno, J. Prados y J. Manzanares

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54 [Supl 3]: 27-29)

Los autoanticuerpos no órgano-específicos son marcadores aceptados de enfermedad hepática autoinmune aunque su origen y papel patogénico continúa sin ser definido completamente. Estos autoanticuerpos son detectados frecuentemente en receptores de un trasplante hepático<sup>1-4</sup>.

La disfunción tardía del injerto, manifestada como alteración de las enzimas de función hepática, se ha asociado a rechazo del injerto, infecciones como la infección por virus de Epstein-Barr<sup>5</sup>, complicaciones vasculares o biliares, recurrencia de la enfermedad primaria que condicionó el trasplante, como la hepatitis autoinmune, la colangitis esclerosante o la cirrosis biliar primaria<sup>6</sup> o de etiología viral como la hepatitis por virus C<sup>7</sup> o por virus B<sup>8</sup>.

La aparición de autoanticuerpos no órgano-específicos tras el trasplante es un fenómeno relativamente frecuente. Se han publicado prevalencias entre el 11% y el 70%<sup>2-4</sup> en poblaciones pediátricas. En el momento actual se desconoce su significado: ¿son verdaderos marcadores de enfermedad autoinmune "de novo" en el órgano trasplantado<sup>9</sup> o son un epifenómeno sin especificidad etiológica, relacionado con el daño del órgano trasplantado ya sea por rechazo del injerto<sup>10</sup> como por infección viral, sea por el virus C de la hepatitis (VCH), si bien en alguna de las series publicadas la prevalencia de rechazo o infección por el VCH no era mayor en el grupo de pacientes con fenómenos autoinmunes<sup>7</sup> frente al grupo en el que no se habían detectado estos marcadores o por el virus de Epstein-Barr (VEB)<sup>11,12</sup>?

Recientemente se ha publicado una forma de disfunción del órgano trasplantado que no se debe a ningún proceso conocido, como los referidos previamente, y que se asocia a hipergammaglobulinemia y a autoanticuerpos circulantes no órgano-específicos y en los que los hallazgos histopatológicos son compatibles con hepatitis autoinmune<sup>9</sup>. Este cuadro se ha descrito en pacientes sin enfermedad autoinmune pretrasplante y tanto en adultos<sup>1-3</sup> como en niños<sup>9</sup> y sin tratamiento tiene mal pronóstico. Parece responder mejor al tratamiento inmunosupresor utilizado en la hepatitis autoinmune, aumentar la dosis de prednisona y/o añadir

prednisona que a la terapia utilizada habitualmente para prevenir el rechazo en el paciente trasplantado, monoterapia con ciclosporina o tacrolimus o con dosis bajas de corticosteroides. Su diagnóstico precoz es muy importante ya que permite instaurar el tratamiento adecuado al que suelen responder adecuadamente el 86% y evitar el retrasplante.

El papel de las manifestaciones autoinmunes *de novo* en la disfunción tardía del injerto no ha sido evaluado, en el momento actual, en su totalidad. Según algunos autores estas manifestaciones cuando están asociadas a disfunción del injerto pueden tener mal pronóstico y ocasionar la pérdida del órgano trasplantado, de 11 pacientes de una serie de 154 (1%) con autoanticuerpos positivos, hipergammaglobulinemia y otros fenómenos autoinmunes, 8 pacientes perdieron el injerto (6 fallecieron y 2 fueron retrasplantados)<sup>1</sup>.

### OBJETIVOS

El objetivo de este estudio, transversal, descriptivo es conocer la prevalencia de determinados anticuerpos no órgano-específicos como los anticuerpos antinucleares, antimusculo liso, antimitocondriales y antimicrosomales de hígado y riñón en un grupo de pacientes pediátricos trasplantados de hígado y seguidos en nuestro servicio y relacionar la presencia o ausencia de los mismos con el tiempo post-trasplante, la función e histología del injerto, con la compatibilidad HLA donante-receptor y con el tipo de inmunosupresión que recibía el paciente.

### PACIENTES Y MÉTODOS

En el estudio se han incluido 31 pacientes trasplantados de hígado sin enfermedad autoinmune de base y con un tiempo postrasplante igual o mayor de 12 meses, ningún paciente tenía signos clínicos, bioquímicos o histológicos de rechazo agudo o crónico en el momento de su inclusión. La indicación de trasplante ha sido colestasis en el 70% de los pacientes, de los cuales el 82% (19 pacientes) estaban diagnosticados de atresia de vías biliares extrahepática (AV-BEH); enfermedad metabólica el 20% [tirosinemia: 3; fibro-

sis quística: 1; déficit de alfa-1-antitripsina ( $\alpha_1$ -AT): 1 y enfermedad por depósito de ésteres de colesterol: 1 paciente y otras indicaciones en 3 pacientes (10%): síndrome de Budd-Chiari; tumor vascular y cirrosis, respectivamente.

El protocolo de estudio consistió en la determinación según técnicas estandarizadas en nuestro centro de pruebas de función hepática: bilirrubina total (BT), aminotransferasas (AST, ALT) gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), proteínas totales (PT), albúmina (Alb), gammaglobulina ( $\gamma$ -Glob); inmunoglobulinas de clase IgG, IgA e IgM por nefelometría; autoanticuerpos no órgano-específicos como los anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (AML), antimitocondriales (AMT) y antimicrosomales de hígado y riñón (a-LKM 1) por inmunofluorescencia indirecta, considerándose positivos los títulos  $\geq 1/20^{13}$  y los antígenos del sistema HLA de clase I por microlinfotoxicidad y los de clase II por dot blot reverso. Se realizó biopsia hepática cuando se consideró indicada efectuándose el estudio histológico con las técnicas habituales y valorándose el índice de actividad histológica<sup>14</sup>. En el estudio estadístico se han utilizado el test de chi cuadrado o el test exacto de Fisher y comparación de medias (t de Student).

## RESULTADOS

De los 31 pacientes, 16 (52%) son mujeres. La edad media es de  $9,8 \pm 4$  años (rango, 3-18). El tiempo medio de

seguimiento postrasplante (post-Tx) es de  $73,3 \pm 35$  meses (rango, 12-144). En el 52% (16 pacientes) se ha detectado positividad a algún autoanticuerpo. No ha habido diferencias respecto al sexo: 8 mujeres (50%) y 8 varones en el grupo con autoinmunidad positiva (AU+) y 9 mujeres (60%) y 6 varones en el grupo con autoinmunidad negativa (AU-) aunque se ha descrito una mayor prevalencia en el sexo masculino tanto en la edad pediátrica como en adultos<sup>3,9</sup> ni respecto a la edad de los pacientes, 6,4 años de edad media (rango, 1,08-12 años) en el grupo AU positiva, algo menor de la publicada<sup>9</sup> y 5,9 años (rango: 1-10 años) en el grupo con AU negativa.

Son ANA + 5 pacientes (16%), AML + 14 (45%) y 3 niños (18,7%) son positivos para ambos autoanticuerpos. Sus títulos oscilan entre 1/20 y 1/160. Sólo un paciente es a-LKM 1+ (título 1/80) y en ninguno se ha detectado positividad de los anticuerpos antimitocondriales. El 62,5% (13 de 21) de los pacientes con tratamiento inmunosupresor en régimen de monoterapia, ciclosporina (CyA) o tacrolimus (Tac), sin prednisona tienen autoinmunidad positiva frente al 30% (3 de 10) de los que están con doble terapia, CyA o Tac más prednisona (no significativo, NS). En los pacientes que no han recibido corticoesteroides durante más de un año el porcentaje de autoinmunidad positiva es del 82% (9 de 11) frente al 35% del resto, alcanzando una significación estadística de  $p < 0,05$  y el 72,5% son AML+ ( $p < 0,02$ )<sup>15</sup>. No se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las otras variables estudiadas: edad, sexo, tipo de trasplante (completo, reducido o segmentario), compatibilidad ABO donante-receptor, tiempo postrasplante, función hepática, inmunoglobulinas y nivel o dosis de ciclosporina o tacrolimus. En la tabla 1 se recogen los valores de los parámetros de función hepática estudiados más importantes.

En nuestra serie, ninguno de los pacientes con marcadores de autoinmunidad positivos en suero ha desarrollado alguna otra enfermedad de etiología autoinmune, probada o posible. Sin embargo, el 40% de los pacientes (6 de 15) con AU positiva tenían gammapatía policlonal *kappa* (6 pacientes) o *kappa* y *lambda* (5 de 15) frente a un único paciente de catorce (7,1%) del grupo con autoinmunidad negativa ( $p < 0,05$ )<sup>4</sup>. En el grupo AU+ el 53,5% de los pacientes tenían valores aumentados, para su edad, de IgG frente al 28,5% (4/14) en el grupo AU negativa (no significativo). Tampoco se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la IgA, 46,2% y 50% en el grupo AU+ y AU-, respectivamente. Únicamente se han encontrado valores aumentados de IgM en 2 pacientes (13,3%) del grupo con AU positiva, en un paciente asociado a aumentos policlonales de IgG e IgA y en el otro a aumento policlonal de IgG.

En la tabla 2 se recogen los datos relacionados con la inmunosupresión en ambos grupos de pacientes.

El 57% de los receptores que han desarrollado autoinmunidad son DRB1\*1301 (DR6) positivos frente al 20% con

TABLA 1. Valores de los parámetros de función hepática

	Autoinmunidad (-)	Autoinmunidad (+)	
Bilirrubina total (mg/dl)	$0,58 \pm 0,30$	$0,65 \pm 0,39$	
GOT (U/l)	$41 \pm 16$	$43 \pm 33$	
GPT (U/l)	$39 \pm 34$	$45 \pm 49$	
GGT (U/l)	$35 \pm 38$	$15 \pm 11$	
Fosfatasa alcalina (U/l)	$572 \pm 141$	$569 \pm 225$	
Proteínas totales (g/dl)	$7,4 \pm 0,5$	$7,3 \pm 0,4$	
IgG (mg/dl)	$1.297 \pm 369$	$1.448 \pm 811$	NS

TABLA 2. Datos relacionados con la inmunosupresión

	Autoinmunidad (-)	Autoinmunidad (+)	
Dosis tacrolimus (mg/kg/día)	$0,13 \pm 0,10$	$0,14 \pm 0,10$	
Nivel tacrolimus ( $\mu$ g/ml)	$7,7 \pm 2,8$	$3,9 \pm 1,9$	NS ( $P < 0,007$ )
Tiempo tacrolimus (meses)	$27 \pm 30$	$28 \pm 17$	
Dosis ciclosporina (mg/kg/día)	$5,4 \pm 1,6$	$5,4 \pm 1,7$	
Nivel ciclosporina ( $\mu$ g/ml)	$114 \pm 62$	$121 \pm 61$	
Tiempo ciclosporina (meses)	$62 \pm 16$	$82 \pm 41$	NS

autoinmunidad negativa ( $p < 0,05$ ) y el 15,9% de la población control ( $p < 0,01$ ). No se ha encontrado significación estadística respecto a ninguno de los otros alelos HLA estudiados. En los donantes tampoco se ha encontrado significación estadística con ninguno de los HLA estudiados<sup>16</sup>. Se han biopsiado 3 pacientes con autoinmunidad positiva y en dos los hallazgos son sugestivos de patología autoinmune (hepatitis portal P1L1F0, hepatitis periportal P2L2F3), en el tercer paciente se han encontrado hallazgos compatibles con patología biliar.

Hasta el momento actual ninguno de nuestros pacientes ha perdido el injerto ni ha fallecido. Sólo en un paciente se han asociado corticoesteroides a su tratamiento inmunosupresor previo, ciclosporina en monoterapia.

## COMENTARIOS

En nuestros pacientes los fenómenos autoinmunes son un acontecimiento frecuente a lo largo del seguimiento postrasplante. Según nuestros resultados son más frecuentes en los pacientes con régimen de monoterapia como tratamiento inmunosupresor y sobre todo cuando los corticoesteroides se han retirado del tratamiento durante un período mayor de 12 meses. La presencia de autoinmunidad no parece alterar significativamente la función hepática aunque en algunos casos si son un fenómeno acompañante de lesión histológica significativa del injerto. Desconocemos en el momento actual su significado por lo que es necesario un seguimiento a más largo plazo y con series más amplias.

## Agradecimientos

A la totalidad de los miembros que componen el Servicio de Inmunología de Hospital 12 de Octubre y en especial a la Dra. E. Paz Artal, al Dr. J. Martínez Laso, a la Dra. P. Varela y al Dr. A. Arnaiz Villena por su ayuda técnica y asesoramiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hernández Albuja A, Álvarez A, Salcedo M et al. Autoimmune mediated liver disease after liver transplantation. *J Hepatol* 1997; 26 (suppl): 152 (abstr).
- Conti F, Dousset B, Levillayer H, Gruska J, Weill B, Calmus Y. Autoantibodies after liver transplantation: a marker of allograft disease. *J Hepatol* 1997; 26 (suppl): 150 (abstr).
- Salcedo M, Vaquero J, Bañares R et al. Prevalencia e implicación clínica de los autoanticuerpos no órganoespecíficos tras el trasplante hepático. *Gastroenterol y Hepatol* 2001; 24(suppl 1): 87(abstr)
- Kerker N, Hadzic N, Davies ET et al. Graft dysfunction associated with autoimmunity in paediatric liver transplantation. *Hepatology* 1996; 24: 235 (abstr).
- Telenti A, Smith TF, Ludwig J et al. Epstein-Barr virus and persistent graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatology* 1991; 14: 282-286.
- Faust TH. Recurrent primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis after transplantation. *Sem Liver Dis* 2000; 20: 481-495.
- Féray C, Samuel D, Thiers V et al. Reinfection of liver graft by hepatitis C virus after liver transplantation. *J Clin Invest* 1992; 89: 1361-1365.
- O'Grady JG, Smith H M, Davies S et al. Hepatitis virus B reinfection after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1992; 14: 104-111.
- Kerker N, Hadzic N, Davies ET et al. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* 1998; 351: 409-413.
- Dubel L, Farges O, Johanet C, Sebah M, Bismuth H. High incidence of antitissue antibodies in patients experiencing chronic liver allograft rejection. *Transplantation* 1998; 65: 1072-1077.
- Sokal ME, Antunes H, Beguin C et al. Early signs and risk factors for the increased incidence of Epstein-Barr virus-related posttransplant lymphoproliferative diseases in pediatric liver transplant recipient treated with tacrolimus. *Transplantation* 1997; 64: 1438-1442.
- Pageaux G-P, Bonnardet A, Picot M-Ch et al. Prevalence of monoclonal immunoglobulins after liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 397-400.
- International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.
- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for a reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-374.
- Czaja AJ. The immunoreactive propensity of autoimmune hepatitis: is it corticosteroid-dependent after liver transplantation?. *Liver Transplantation and Surgery* 1999; 5: 460-463.
- Wright HL, Bou-Abboud ChF, Hassanein T et al. Disease recurrence and rejection following liver transplantation for autoimmune chronic active liver disease. *Transplantation* 1992; 53: 136-139.