

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Auto-anticuerpos en las enfermedades hepáticas

Dr. Aldo J. Montaño Loza, Dr. Paul Angulo

Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota

Correspondencia: Dr. Aldo J. Montaño Loza. Mayo Clinic 200 First Street S.W. Rochester, Minnesota 55905. Tel.: (507) 284-2511. Fax: (507) 266-4531.

Correo electrónico: montanoloza.aldo@mayo.edu

Recibido para publicación: 7 de febrero de 2007.

Aceptado para publicación: 12 de febrero de 2007.

RESUMEN. Los auto-anticuerpos representan una manifestación no patogénica de reactividad inmune que puede presentarse en las enfermedades agudas y crónicas del hígado y parecen ser consecuencia más que causa del daño hepático, por lo que deben utilizarse como herramientas de diagnóstico, más que marcadores etiológicos. Los auto-anticuerpos convencionales para el estudio de las enfermedades hepáticas son los anticuerpos anti-nucleares, anti-músculo liso, anti-microsómicos de hígado/riñón tipo 1, anti-mitocondriales y anti-citoplasma de neutrófilos perinucleares. Sin embargo, el diagnóstico final y las estrategias de tratamiento no dependen solamente de estos marcadores serológicos. Los auto-anticuerpos son marcadores variables de acuerdo con el tiempo de su determinación y su comportamiento no se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Su sobreinterpretación es el error más frecuente en la aplicación clínica de los resultados serológicos. El reconocimiento y la caracterización de nuevos auto-anticuerpos podrán mejorar la precisión diagnóstica, proveer índices pronóstico y elucidar nuevos auto-antígenos blanco para el manejo de las enfermedades hepáticas.

Palabras clave: auto-anticuerpos, enfermedad hepática, autoinmunidad.

INTRODUCCIÓN

Los auto-anticuerpos son inmunoglobulinas que están dirigidas contra proteínas normales del huésped y su presencia en las enfermedades hepáticas implica que ciertos mecanismos inmunológicos han sido activados.^{1,2} La activación de estos mecanismos inmunológicos puede estar involucrada de manera directa con los procesos patogénicos de la enfermedad o ser una respuesta secundaria a la destrucción de las células hepáticas y la liberación de antígenos no específicos. A la fecha, ninguno de los auto-anticuerpos descritos en las enfermedades he-

SUMMARY. Autoantibodies are a nonpathogenic manifestation of immune reactivity that may occur in acute and chronic liver diseases. Autoantibodies are the consequence rather than the cause of liver injury, and they can be used as diagnostic tools rather than etiologic markers. Conventional autoantibodies used in the categorization of liver disease are antinuclear antibodies, smooth muscle antibodies, antibodies to liver/kidney microsome type 1, antimitochondrial antibodies, and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies. However, the final diagnosis and the treatment strategies do not depend solely on the serological markers. Autoantibodies titles vary overtime and their behavior does not correlate with disease activity. Over-interpretation is the major pitfall in the clinical application of the serological results. Recognition and characterization of new autoantibodies is expected to improve the diagnostic precision, provide diagnostic parameters, and elucidate target autoantigens for the management of liver diseases.

Key words: Autoantibodies, liver disease, autoimmunity.

páticas tiene un papel patogénico y muchos no son específicos de la enfermedad. Más aun, los títulos de anticuerpos varían durante el curso de la enfermedad, su expresión puede desaparecer y reaparecer y no existe buena correlación entre los niveles de anticuerpos y la actividad de la enfermedad.³

Los auto-anticuerpos se desarrollan después de que un antígeno propio o extraño es reconocido y procesado por los linfocitos B. Este antígeno posteriormente es complementado con moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) que se encuentran en la superficie de los linfocitos B, para subsiguiente-

mente ser reconocidos por los linfocitos T cooperadores CD4+. Las linfocinas liberadas por los linfocitos T CD4+ activados estimulan la proliferación de linfocitos B y su diferenciación a células plasmáticas que producen anticuerpos antígeno-específicos (*Figura 1*).⁴

AUTO-ANTICUERPOS ESTÁNDAR

Los anticuerpos usualmente solicitados para el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes del hígado son los anticuerpos anti-nucleares (ANA), anticuerpos anti-músculo liso (ASMA), anticuerpos anti-microsomas de hígado-riñón tipo 1 (anti-LKM1), anticuerpos anti-mitochondriales (AMA) y anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos perinucleares (p-ANCA), ya que los ensayos para su detección en suero habitualmente se encuentran disponibles (*Cuadro 1*).

Anticuerpos anti-nucleares (ANA)

Los ANA pueden presentarse en varias enfermedades hepáticas y no hepáticas y constituyen el marcador prototípico de la reactividad inmunológica. Estos anticuerpos pueden encontrarse en la hepatitis autoinmune,⁵ hepatitis virales,⁶ enfermedad grasa del hígado no

alcohólica,⁷ enfermedad hepática inducida por medicamentos,⁸ varias enfermedades no hepáticas⁹ y se han reportado hasta en 32% de las mujeres sanas de la tercera edad.¹⁰

En los pacientes con hepatitis C crónica, la presencia de ANA se ha asociado con mayor actividad inflamatoria y en los pacientes con enfermedad grasa del hígado se asocian con aumento de γ -globulinas, fibrosis y resistencia a la insulina. En estas dos entidades la producción de ANA parece ser el reflejo del daño hepático, ya que su presencia coincide con cambios laboratoriales e histológicos de lesión tisular.

Los ANA reaccionan contra varios antígenos nucleares incluyendo histonas, ribonucleoproteínas y centrómeros de los cromosomas. Los ANA son los anticuerpos más característicos de la hepatitis autoinmune y en estos pacientes la reactividad nuclear no tiene correlación con el patrón homogéneo o moteado que se observa en la inmunofluorescencia indirecta; además, carecen de especificidad diagnóstica o valor pronóstico.¹¹ Los pacientes con hepatitis autoinmune y ANA comparten las mismas características de los pacientes sin estos anticuerpos en relación con edad, género, niveles de aminotransferasas y respuesta al tratamiento inmunosupresor. En estos pacientes los ANA pueden desparecer y reaparecer

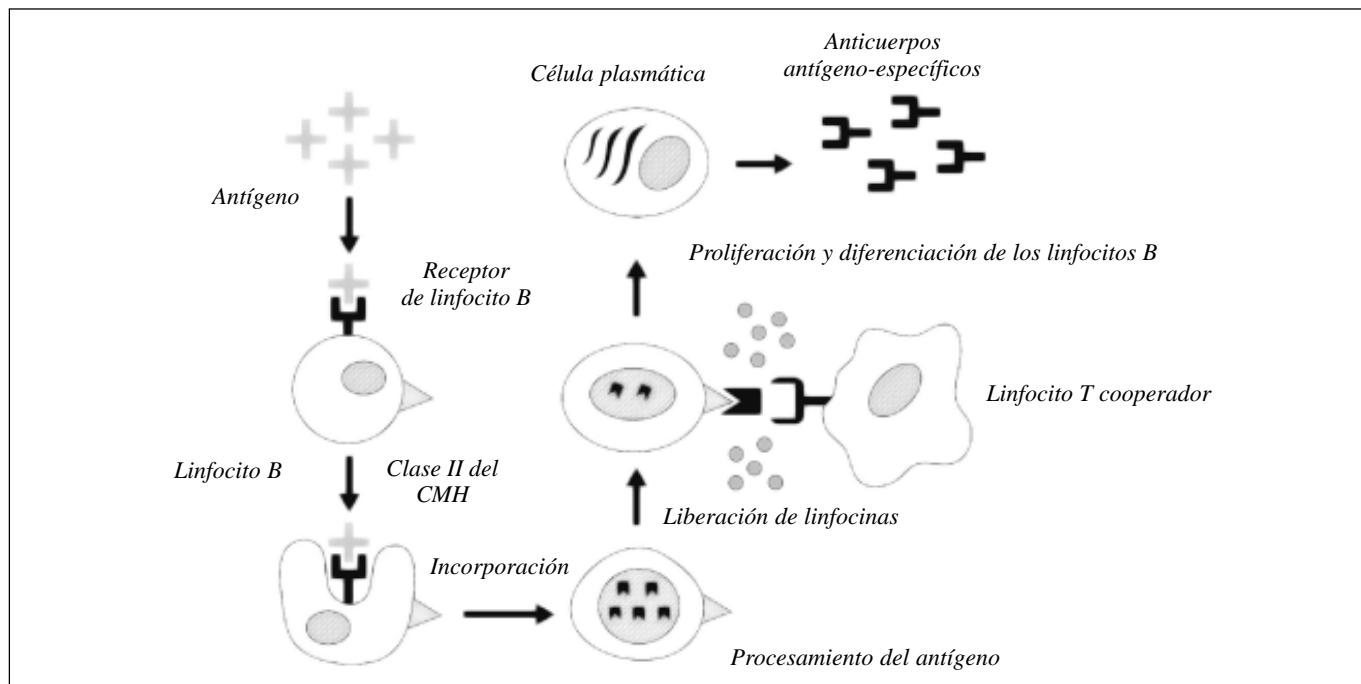


Figura 1. Formación de auto-anticuerpos después del reconocimiento y procesamiento de un antígeno por los linfocitos B. El antígeno posteriormente es complementado con moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y después es reconocido por los linfocitos T cooperadores CD4+. Las linfocinas liberadas por los linfocitos T CD4+ activados estimulan la proliferación de linfocitos B y su diferenciación a células plasmáticas que producen anticuerpos antígeno-específicos.

CUADRO 1
AUTO-ANTICUERPOS CONVENCIONALES EN EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Tipo de auto-anticuerpo	Antígenos blanco	Aplicaciones clínicas
Anticuerpos anti-nucleares (ANA)	Histonas, ribonucleoproteínas, centrómeros de los cromosomas	Marcadores de hepatitis autoinmune tipo 1 Marcadores de gravedad en CBP Síndrome de sobreposición HAI/CBP
Anticuerpos anti-músculo liso (SMA)	Tubulina, actina, filamentos intermedios	Marcadores de hepatitis autoinmune tipo 1 Síndrome de sobreposición HAI/CBP
Anticuerpos anti-mitocondriales (AMA)	Auto-antígenos mitocondriales subtipo M2: subunidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa (2-oxo-ácido deshidrogenasa, α -cetoglutarato deshidrogenasa e hidrolipoamida deshidrogenasa)	Diagnóstico de cirrosis biliar primaria
Anticuerpos anti-microsomas de hígado-riñón tipo 1 (anti-LKM1)	Enzimas CYP2D6 del citocromo P450	Marcador de hepatitis autoinmune tipo 2
Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos perinucleares (p-ANCA)	Probablemente contra una proteína mieloide de la envoltura nuclear de 50-kD	Marcadores de colangitis esclerosante primaria, colitis ulcerativa y en la evaluación de pacientes con hepatitis criptogénica

HAI: hepatitis autoinmune; CBP: cirrosis biliar primaria; CYP: citocromo P450.

durante el curso de la enfermedad y comúnmente coexisten con los ASMA. Los títulos de anticuerpos no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y su determinación no debe utilizarse como parámetro de respuesta al tratamiento. Los pacientes que después del tratamiento alcanzan respuesta sostenida pueden perder los ANA de manera permanente, pero esto generalmente se presenta después de un largo periodo de inactividad de la enfermedad.³

La reactividad hacia antígenos del núcleo puede evaluarse por inmunofluorescencia indirecta en la línea celular HEp-2¹² o por inmunoensayo enzimático (EIA)¹³ utilizando placas micro-tritiadas con antígenos nucleares nativos purificados o recombinantes. En las enfermedades autoinmunes del hígado se prefiere la técnica de inmunofluorescencia indirecta debido a que sus patrones de reactividad no son específicos y por lo tanto pueden reflejar reactividad contra un mayor número de antígenos nucleares, en comparación con aquéllos incorporados en los equipos de EIA. En los pacientes con hepatitis autoinmune los patrones de inmunofluorescencia homogéneo y moteado ocurren con similar frecuencia (34% vs. 38%) y no tienen valor pronóstico.

En los pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) los ANA están presentes en 30% a 50%^{14,15} y su frecuencia es similar en los pacientes que no expresan AMA (colangitis autoinmune).¹⁶ Algunos estudios han demostrado que la presencia de ANA en pacientes con CBP caracteriza un subgrupo de pacientes con enfermedad más agresiva y con mayor riesgo de presentar falla hepática.^{17,18}

En la CBP, los ANA presentan reactividad específica manifestada por un patrón de inmunofluorescencia indirecto moteado nuclear o perinuclear circular. El patrón moteado nuclear refleja la reactividad contra el antígeno Sp100 intranuclear y la proteína de la leucemia promielocítica (PLM),¹⁹ mientras que el patrón perinuclear circular refleja la reactividad contra ciertos antígenos de la envoltura nuclear, como gp210, receptor B de laminina y la nucleoproteína p62.^{20,21} El patrón moteado nuclear se encuentra en 17% de los pacientes con CBP y los anticuerpos contra el antígeno Sp100 intranuclear (anti-Sp100) se encuentran en 34% por técnica de EIA. Un estudio reciente demostró que dos subtipos distintos de ANA pueden predecir un patrón de progresión diferente en CBP. Pacientes con CBP que expresan anticuerpos anti-gp210 tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia hepática, mientras aquéllos que expresan anticuerpos anti-centrómero tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión portal.²²

Generalmente, los títulos séricos de 1:40 o mayores son considerados positivos para los ANA cuando son determinados por inmunofluorescencia indirecta o niveles mayores de 1.0 unidades cuando son determinados por técnica de EIA.

Anticuerpos anti-músculo liso (ASMA)

Estos anticuerpos están dirigidos contra la actina, tubulina y los filamentos intermedios,²³ siendo el antígeno blanco principal la actina y se encuentran hasta en 75% de los pacientes con hepatitis autoinmune.²⁴ Los ASMA se determinan principalmente para apoyar

el diagnóstico de hepatitis autoinmune, ya que su presencia no se asocia con la gravedad de la enfermedad o con la respuesta al tratamiento inmunosupresor. Además, no son específicos de la enfermedad o de afeción hacia un órgano en particular, ya que pueden encontrarse en otras enfermedades hepáticas, diferentes enfermedades infecciosas y neoplasias. Debido a que los ANA y ASMA frecuentemente se presentan de manera concomitante y ambos son auto-anticuerpos no específicos para la enfermedad, parece que los mecanismos por los que se generan son similares y no juegan un papel central en los procesos patogénicos. Los ASMA son determinados por inmunofluorescencia indirecta en tejido gástrico o renal murino; si bien, en un futuro parece que la técnica de EIA para detectar anticuerpos contra actina reemplazará a la técnica de inmunofluorescencia indirecta, los títulos séricos de 1:40 o mayores son considerados positivos para ASMA por inmunofluorescencia indirecta.

Anticuerpos anti-microsómicos de hígado/riñón tipo 1 (anti-Lkm1)

Estos anticuerpos están dirigidos contra las monooxigenasas dependientes del citocromo P-450 (CYP2D6), que constituye un sistema enzimático localizado en el citosol de los hepatocitos muy importante para el metabolismo de los medicamentos.²⁵ El antígeno blanco de estos anticuerpos ha sido clonado y secuenciado, encontrándose cinco sitios antigenicos principales localizados entre los péptidos 193-212, 257-269, 321-351, 373-389 y 410-429,²⁶ siendo la secuencia de aminoácidos entre 193-212 el blanco antigenico de los anti-LKM1 en 93% de los pacientes. Existe cierta homología entre los epítopes de la molécula CYP2D6 y el genoma del virus de la hepatitis C, por lo que la detección de anti-LKM1 en pacientes con infección por este virus parece reflejar un fenómeno de mimetismo molecular y reacción cruzada de anticuerpos.

En estudios europeos, los anti-LKM1 se encuentran principalmente en pacientes pediátricos y hasta en 20% de los pacientes adultos con hepatitis autoinmune,²⁷ si bien, en los estudios norteamericanos sólo 4% de los pacientes adultos con hepatitis autoinmune tienen anti-LKM1 y los pacientes pediátricos frecuentemente son seronegativos.²⁸ Los anti-LKM1 pueden determinarse por inmunofluorescencia indirecta contra las células de los túbulos proximales de riñón e hígado murino y los títulos séricos de 1:10 o mayores son considerados positivos con esta técnica.

Anticuerpos anti-mitocondriales (AMA)

Estos anticuerpos son marcadores de diagnóstico para CBP y están dirigidos contra el complejo enzimático de las 2-oxo-ácido deshidrogenasas.²⁹ Los antígenos blanco son la dihidrolipoamida aciltransferasa (subunidad E2) del complejo enzimático piruvato deshidrogenasa e incluyen las subunidades E2 de la piruvato deshidrogenasa (PDC-E2), 2-oxo-ácido deshidrogenasa (OADC-E2) y la 2-oxoglutamato deshidrogenasa (OGDC-E2). Los AMA en los pacientes con CBP son los anticuerpos con mayor sensibilidad de todas las enfermedades hepáticas y su especificidad para distinguir pacientes con CBP de pacientes con hepatitis autoinmune es de 92%.³⁰

Los AMA están presentes en 95% de los pacientes que satisfacen los criterios clínicos, histológicos y laboratoriales para CBP;³¹ si bien, estos anticuerpos no son esenciales para el diagnóstico, ya que 5% de los individuos con esta enfermedad son designados como CBP AMA negativos. Los AMA pueden presentarse en las fases tardías de la enfermedad o desaparecer durante su curso, especialmente en aquellos pacientes con hallazgos de sobreposición con hepatitis autoinmune.³² Algunas consideraciones sugieren que los AMA no son patogénicos, ya que estos auto-anticuerpos presentan reactividad contra las mitocondrias de todos los tejidos y no solo las que se encuentran en el epitelio biliar; los animales experimentales que son inmunizados con antígenos blanco expresan estos auto-anticuerpos pero no desarrollan la enfermedad y algunos pacientes que son sometidos a trasplante hepático presentan estos anticuerpos; sin embargo, en muy pocas ocasiones desarrollan CBP recurrente.³³ Los AMA generalmente son evaluados por inmunofluorescencia indirecta en células murinas de túbulos distales de riñón y parietales gástricas. La identificación de las subunidades E2 como los principales antígenos de los AMA, permitió el diseño de una prueba de EIA basada en estos antígenos.³⁴ Aproximadamente, 73% de los pacientes con CBP y AMA negativos por inmunofluorescencia, son positivos por prueba de EIA; lo que demuestra que el desarrollo y la implementación de técnicas con mejor sensibilidad disminuyen la frecuencia de los pacientes con CBP AMA-negativos.³⁵

Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos perinucleares (p-ANCA)

Estos anticuerpos están dirigidos contra varios componentes de los neutrófilos y se encuentran principalmente en pacientes con colangitis esclerosante prima-

ria, colitis ulcerativa y hepatitis autoinmune.³⁶ Los p-ANCA se presentan en 50 a 92% de los pacientes con hepatitis autoinmune^{37,38} y son marcadores de autoinmunidad útiles en pacientes con hepatitis criptogénica. Los pacientes con hepatitis autoinmune y aquellos con colitis ulcerativa generalmente expresan la inmunoglobulina isotipo G₁ de p-ANCA, mientras que la mayoría de los pacientes con colangitis esclerosante primaria expresan las inmunoglobulinas isotipos G₁ y G₃. Existe asociación entre la presencia de p-ANCA y enfermedad biliar extensa intra y extrahepática en los pacientes con colangitis esclerosante primaria.³⁹ Los p-ANCA no tienen valor pronóstico en los pacientes con hepatitis autoinmune, pero pueden ser útiles para la evaluación de los pacientes con hepatitis crónica de causa no determinada. El antígeno blanco principal de los p-ANCA parece ser una proteína mieloide de la envoltura nuclear de 50-kD. Estos anticuerpos usualmente se determinan por inmunofluorescencia indirecta en granulocitos fijados con etanol y los títulos de 1:40 o mayores son considerados positivos.

ERRORES EN LA INTERPRETACIÓN DE LOS AUTO-ANTICUERPOS

El principal error en la interpretación de los resultados serológicos de los auto-anticuerpos en pacientes con enfermedades hepáticas agudas y crónicas es otorgarle mayor importancia diagnóstica de la que tienen. Los auto-anticuerpos no son específicos de la enfermedad y su presencia no es categórica para el diagnóstico de cualquiera de las enfermedades hepáticas.⁴⁰ La presencia de algún auto-anticuerpo justifica la inclusión de las enfermedades autoinmunes del hígado en el diagnóstico diferencial; sin embargo, el diagnóstico final debe de estar apoyado por otras pruebas de laboratorio, evaluación histológica y la exclusión de otras enfermedades hepáticas.

Los ANA frecuentemente son sobreinterpretados, ya que es común encontrarlos en diferentes enfermedades inflamatorias del hígado, principalmente hepatitis víricas y enfermedad grasa del hígado no alcohólica. Sin pruebas serológicas para virus de hepatitis y sin evaluación histológica, la presencia de ANA puede resultar en la administración inapropiada de inmunosupresores. De manera similar la presencia de AMA en ausencia de una adecuada evaluación clínica e histológica puede resultar en el tratamiento para una enfermedad colestásica sin justificación. Esto es, la presencia de algún auto-anticuerpo nunca debe ser razón suficiente para descartar la posibilidad de una enfermedad hepática no autoinmune. Además, el grado de expresión de un auto-anticuer-

po parece ser un evento que depende más del huésped que de la enfermedad, por lo que los títulos o los niveles deben de interpretarse con cuidado, ya que no existe un nivel mínimo negativo totalmente confiable y la eliminación de los auto-anticuerpos no debe ser un objetivo del tratamiento.

Otro error que se presenta comúnmente en la interpretación de los auto-anticuerpos es el asumir que los resultados con técnica de EIA tienen la misma implicación clínica que los obtenidos por inmunofluorescencia indirecta. Los antígenos reconocidos por los equipos de EIA semiautomáticos parecen ser los mismos antígenos detectados por la inmunofluorescencia indirecta, eliminando el error intraobservador de interpretación; además, de que la reactividad específica contra los antígenos puede ser medida. Sin embargo, todas estas presunciones no han sido validadas con estudios adecuados.

AUTO-ANTICUERPOS EN INVESTIGACIÓN

Otros auto-anticuerpos que se encuentran bajo investigación sirven como evidencia biológica de que algunos auto-antígenos pueden perpetuar la enfermedad o reflejar mecanismos patogénicos de las enfermedades hepáticas autoinmunes. Algunos auto-anticuerpos cercanos a los procesos patológicos podrían ser útiles como parámetros pronóstico que reflejen la severidad de la enfermedad, el grado de respuesta al tratamiento inmunosupresor y el pronóstico de la enfermedad. Por ejemplo, los anticuerpos contra el antígeno soluble de hígado/páncreas (anti-SLA/LP) en pacientes con hepatitis autoinmune se asocian con mayor frecuencia de recaídas después de suspender el tratamiento inmunosupresor, lo que sugiere que los anti-SLA/LP tienen implicaciones pronósticas y pueden complementar a los marcadores convencionales en la evaluación de los pacientes con hepatitis autoinmune⁴¹ (*Cuadro 2*).

Los anticuerpos contra el receptor de asialoglico-proteína (anti-ASGPR) se presentan con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis autoinmune (88%), en comparación con pacientes con hepatitis B (7%), enfermedad hepática alcohólica (8%) y CBP (14%).^{42,43} Los pacientes con anti-ASGPR característicamente presentan niveles mayores de γ -globulinas e inmunoglobulina G, mayor frecuencia de recaídas al suspender el tratamiento (88% vs. 33%); también se asocian con mayor actividad histológica y su desaparición con el tratamiento con corticosteroides refleja el grado de respuesta terapéutica.⁴⁴

CUADRO 2
AUTO-ANTICUERPOS EN INVESTIGACIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Tipo de auto-anticuerpo	Antígenos blanco	Aplicaciones clínicas
Anticuerpos anti-antígeno soluble de hígado/páncreas (anti-SLA/LP)	Complejo de ribonucleoproteínas de transferencia (tRNP ^{(Ser)Sec})	Diagnóstico de hepatitis autoinmune Evaluación de hepatitis criptogénica Marcador de severidad y predictor de recaídas
Anticuerpos anti-receptor de asialoglicoproteína (anti-ASGPR)	Glicoproteína transmembranal (lecitina)	Diagnóstico de hepatitis autoinmune Marcador predictor de recaídas y actividad histológica
Anticuerpos anti-actina	Actina F polimerizada	Diagnóstico de hepatitis autoinmune Marcador predictor de pobre sobrevida
Anticuerpos anti-citosol hepático tipo 1 (anti-LC1)	Formiminotransferasa ciclodeaminasa	Diagnóstico de hepatitis autoinmune Asociación con anti-LKM1 Títulos fluctúan de acuerdo a la actividad de la enfermedad
Anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP)	Antígenos citrulinados y peptidilarginina deaminasa (PAD)	De cirrosis hepática al momento del diagnóstico y muerte por insuficiencia hepática

Anti-LKM1: anticuerpos contra microsomas de hígado y riñón tipo 1.

Los anticuerpos anti-actina son un subtipo de los ASMA que son frecuentes en la hepatitis autoinmune y poco comunes en otras enfermedades hepáticas.²⁴ Los pacientes con estos anticuerpos característicamente desarrollan la enfermedad en edades tempranas y tienen pobre respuesta al tratamiento con corticosteroides. La muerte por insuficiencia hepática o el requerimiento de un trasplante hepático también es mayor en los pacientes seropositivos.

Los anticuerpos contra el citosol hepático tipo 1 (anti-LC1) son específicos para los pacientes con hepatitis autoinmune y ocurren en aproximadamente 32% de los pacientes con anti-LKM1.⁴⁵ Estos auto-anticuerpos generalmente se expresan en pacientes menores de 20 años y su expresión se asocia con enfermedades inmunes concomitantes, inflamación hepática importante, rápida progresión a cirrosis; además, los títulos de estos anticuerpos fluctúan de acuerdo a la actividad de la enfermedad.⁴⁶

Los anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP) se presentan en 11% de los pacientes con hepatitis autoinmune y se asocian con mayor frecuencia de cirrosis hepática al momento del diagnóstico y muerte por insuficiencia hepática.⁴⁷

Otros anticuerpos que han sido evaluados en las enfermedades hepáticas autoinmunes, pero que no tienen valor diagnóstico o pronóstico son los anticuerpos anti-histonas,⁴⁸ anticuerpos anti-ADN de doble cadena,⁴⁹ anticuerpos anti-cromatina⁵⁰ y los anticuerpos anti-lactoferrina.⁵¹ Si bien, su presencia apoya la naturaleza autoinmune de las enfermedades hepáticas.

CONCLUSIONES

Los auto-anticuerpos en las enfermedades hepáticas son marcadores de un estado de reactividad inmune, pero estas inmunoglobulinas no tienen un papel directo en la patogenia, ni son específicas de la enfermedad. Algunos auto-anticuerpos se encuentran con frecuencia y de manera característica en ciertas enfermedades, como la hepatitis autoinmune, la CBP y la colangitis esclerosante primaria, por lo que bajo su sospecha diagnóstica deben solicitarse; si bien, el diagnóstico definitivo no debe depender solamente del resultado de estos marcadores.

Otros auto-anticuerpos podrían tener significado pronóstico, además de diagnóstico, como los anti-SLA/LP, anti-ASGPR, anti-actina, anti-LC1 y anti-CCP; sin embargo, a la fecha no existe algún auto-anticuerpo evaluado en las enfermedades hepáticas que tenga suficiente valor pronóstico para modificar las estrategias de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Czaja AJ, Homburger HA. Autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 239-49.
2. Czaja AJ, Norman GL. Autoantibodies in the diagnosis and management of liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 315-29.
3. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 30: 394-401.
4. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 108-17.
5. Jaekel E, Manns MP. Anti-nuclear and anti-histone auto-antibodies in autoimmune disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 453-6.
6. Cassani F, Cataletta M, Valentini P, et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997; 26: 561-6.

Auto-anticuerpos en las enfermedades hepáticas

7. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1316-20.
8. Liu ZX, Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 755-74.
9. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989; 44: 93-151.
10. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1601-11.
11. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, et al. Antinuclear antibodies and patterns of immunofluorescence in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1688-96.
12. Czaja AJ, Nishioka M, Morshed SA, Hachiya T. Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 200-7.
13. Homburger HA, Cahen YD, Griffiths J, Jacob GL. Detection of antinuclear antibodies: comparative evaluation of enzyme immunoassay and indirect immunofluorescence methods. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 993-9.
14. Leung PSC, Coppel RL, Ansari A, et al. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 61-9.
15. Courvalin JC, Worman HJ. Nuclear envelope protein autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 79-90.
16. Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, et al. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 298-310.
17. Yang WH, Yu JH, Nakajima A, et al. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1116-22.
18. Muratori P, Muratori L, Ferrari R, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 431-7.
19. Sternsdorf T, Guldner HH, Szostecki C, et al. Two nuclear dot-associated proteins, PML and Sp100, are often co-autoimmunogenic in patients with primary biliary cirrhosis. *Scand J Immunol* 1995; 42: 257-68.
20. Courvalin JC, Lassoued K, Bartnik E, et al. The 210-kD nuclear envelope polypeptide recognized by human autoantibodies in primary biliary cirrhosis is the major glycoprotein of the nuclear pore. *J Clin Invest* 1990; 86: 279-85.
21. Courvalin JC, Lassoued K, Worman HJ, Blobel G. Identification and characterization of autoantibodies against the nuclear envelope lamin B receptor from patients with primary biliary cirrhosis. *J Exp Med* 1990; 172: 961-7.
22. Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 118-27.
23. Pedersen JS, Toh BH, Mackay IR, et al. Segregation of autoantibody to cytoskeletal filaments, actin and intermediate filaments with two types of chronic active hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1982; 48: 527-32.
24. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, et al. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 24: 1068-73.
25. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991; 88: 1370-8.
26. Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, et al. Cytochrome P4502D6(193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. *J Immunol* 2003; 170: 1481-9.
27. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1333-9.
28. Czaja AJ, Manns MP, Homburger HA. Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type 1 in adults with chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1290-5.
29. Van de Water J, Cooper A, Surh CD, et al. Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 1377-80.
30. Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, Dickson ER. Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 705-11.
31. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1261-73.
32. Angulo P, El-Amin O, Carpenter HA, Lindor KD. Development of autoimmune hepatitis in the setting of long-standing primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3021-7.
33. Berg PA, Klein R. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. A clue to its etiopathogenesis? *J Hepatol* 1992; 15: 6-9.
34. Moteki S, Leung PS, Coppel RL, et al. Use of a designer triple expression hybrid clone for three different lipoyl domains for the detection of antimitochondrial antibodies. *Hepatology* 1996; 24: 97-103.
35. Muratori P, Muratori L, Gershwin ME, et al. "True" anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis: Low sensitive of the routine assays or both? *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 154-8.
36. Mulder AH, Horst G, Haagsma EB, et al. Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver diseases. *Hepatology* 1993; 17: 411-17.
37. Targan SR, Landers C, Vidrich A, Czaja AJ. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1159-66.
38. Zauli D, Ghetti S, Grassi A, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997; 25: 1105-7.
39. Bansi D, Chapman R, Fleming K. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in chronic liver diseases: prevalence, titre, specificity and IgG subclass. *J Hepatol* 1996; 24: 581-6.
40. Czaja AJ. Auto-immune chronic active hepatitis: a specific entity? The negative argument. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5: 343-51.
41. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 658-64.
42. Treichel U, Poralla T, Hess G, et al. Autoantibodies to human asialoglycoprotein receptor in autoimmune-type chronic hepatitis. *Hepatology* 1990; 11: 606-12.
43. Treichel U, Gerken G, Rossol S, et al. Autoantibodies against the human asialoglycoprotein receptor: effects of therapy in autoimmune and virus-induced chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1993; 19: 55-63.
44. Czaja AJ, Pfeifer KD, Decker RH, Vallari AS. Frequency and significance of antibodies to asialoglycoprotein receptor in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1733-40.
45. Abuaf N, Johanet C, Chretien P, et al. Characterization of the liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992; 16: 892-8.
46. Muratori L, Cataleta M, Muratori P, et al. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut* 1998; 42: 721-6.
47. Montano-Loza A, Czaja AJ, Carpenter HA, et al. Frequency and significance of antibodies to cyclic citrullinated peptide in type 1 autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2006; 39: 341-8.
48. Czaja AJ, Ming C, Shirai M, Nishioka M. Frequency and significance of antibodies to histones in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1995; 23: 32-8.
49. Czaja AJ, Morshed SA, Parveen S, Nishioka M. Antibodies to single-stranded and double-stranded DNA in antinuclear antibody-positive type 1-autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 567-72.
50. Czaja AJ, Shums Z, Binder WL, et al. Frequency and significance of antibodies to chromatin in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1658-64.
51. Ohana M, Okazaki K, Hajiro K, Uchida K. Antilactoferrin antibodies in autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1334-9.