

CURSO DE POSGRADO - (PARTE II)

Autoinmunidad e Hígado

Director: Dr Jorge Findor
Secretaria: Dr Esteban González Ballerga

Patogénesis de la Enfermedad Hepática Autoinmune Dr Diego Vergani (Reino Unido)	Página 22
Síndrome de Superposición Dra Giorgina Mieli Vergani (Reino Unido)	Página 23
Hepatitis Autoinmune Seropositiva vs Hepatitis Autoinmune Seronegativa Dr Diego Vergani (Reino Unido)	Página 24
Manifestaciones Autoinmunes en Hepatitis Virales Dr Stephanos J. Hadziyannis (Grecia)	Página 25
Falla Hepática Fulminante Dr Pedro Trigo	Página 25
Autoinmunidad Postrasplante Hepático en Pediatría Dr Daniel D'Agostino	Página 26
Autoinmunidad Postrasplante Hepático en Adultos Dra Valeria Descalzi	Página 28

Pathogenesis of autoimmune liver disease

Diego Vergani, MD PhD FRCP FRCPath

Professor of Liver Immunopathology.

Giorgina Mieli-Vergani, MD PhD FRCP FRCPCH

Professor of Paediatric Hepatology, Institute of Liver Studies, King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, UK.

E-mail: diego.vergani@kcl.ac.uk

The typical histological feature of autoimmune hepatitis (AIH) is a dense mononuclear cell infiltrate, eroding the limiting plate and invading the parenchyma (interface hepatitis). Immunohistochemical studies show that T lymphocytes mounting the alpha/beta T cell receptor predominate. Amongst these T cells a majority are positive for the CD4 helper/inducer phenotype and a sizeable minority for the CD8 cytotoxic/suppressor phenotype. Lymphocytes of non-T cell lineage are fewer and include, in decreasing order of frequency, killer/natural killer (K/NK) cells (CD16/CD56 positive), macrophages and B-lymphocytes. There are different possible pathways that an immune attack can follow to inflict damage on the hepatocyte. An impairment of regulatory mechanisms, which would enable the autoimmune response to develop, has been described and segregates with the possession of the HLA haplotype B8/DR3, the haplotype that predisposes to AIH type 1. Patients with AIH have also been shown to have a specific defect in a subpopulation of T cells controlling the immune response to liver-specific membrane antigens.

Hepatocytes from patients with AIH, in contrast to normal hepatocytes, express HLA class II molecules and may present peptides through a bystander mechanism. Given the impaired regulatory function and the inappropriate expression of HLA class II antigens on the hepatocytes, an autoantigenic peptide could be presented to the helper/inducer cells leading to their activation. Although there is no direct evidence as yet that an autoantigenic peptide is presented and recognised, activation of helper cells has been documented in AIH. These activated cells possess the CD4 phenotype and their numbers are highest when the disease is most active.

T cell clones obtained from the liver biopsy of patients with AIH and expressing the gamma/delta T cell receptor are cytotoxic to a variety of targets, but exert preferential killing of liver derived cells as opposed to cell lines derived from other organs. Titres of antibodies to the liver specific lipoprotein (LSP), a macromolecular complex present on the hepatocyte membrane, and to its well characterised component asialoglycoprotein receptor (ASGPR) correlate with the biochemical and histological severity of AIH. Immunofluorescence studies on monodispersed suspensions of liver cells obtained from patients with AIH show that these cells are coated with antibodies in vivo. A pathogenic role for these autoantibodies has been indicated by cytotoxicity assays showing that autoantibody-coated hepatocytes from patients with AIH are killed when incubated with autologous or allogeneic lymphocytes. The effector cell was identified as an Fc receptor positive mononuclear cell.

The establishment of cell lines and clones has enabled to show that the majority of T cell clones obtained from the peripheral blood and a proportion of those from the liver of patients with AIH are CD4 positive and use the conventional alpha/beta T cell receptor. Some of these CD4 positive clones were further characterised and found to react with partially purified antigens, such as crude preparations of liver cell membrane or LSP, and with purified ASGPR or recombinant CYP2D6, the target of liver kidney microsome type 1 (LKM1) antibody, and to be restricted by HLA class II molecules in their response. These clones were able to help autologous B lymphocytes in the production of immunoglobulin and autoantibodies in vitro.

Possible routes to autoimmune hepatitis

AIH type 2 is characterised by seropositivity for anti LKM1. The target of this autoantibody is cytochrome P4502D6 (CYP2D6). Due to the very strong association between anti LKM1 and AIH type 2, and in view of the fact CYP2D6 is expressed on the hepatocyte surface (rendering them amenable to recognition by these antibodies), LKM1 antibodies are thought to play a pathogenic role. Intriguingly, LKM1 antibodies are also found in up to 10% of patients with hepatitis C virus (HCV) infection, and appear to correlate with increased disease severity and adverse reactions to interferon treatment.

LKM1 antibodies recognise linear regions of CYP2D6 in a hierarchical manner in AIH type 2. The principal linear B-cell epitope, CYP2D6257-269, is recognised by 85% of patients, CYP2D6321-351 by 53% of patients, and two additional minor epitopes CYP2D6373-389 and CYP2D6410-429 are recognised by 7% and 13% respectively. In addition, CYP2D6193-212 has been recently reported as a major B-cell epitope recognised by 93% of patients with AIH type 2 and 50%

of those with LKM1 positive HCV infection. Crossreactive mechanisms have been invoked to explain the production of LKM1 antibodies. It has been suggested that reactivity to the major epitope of CYP2D6 recognised by LKM1 antibodies arise through a crossreactive response with HCV or Herpes simplex virus (HSV), as the aa 310-324 of E1 HCV and aa 156-170 of IE175 HSV1 share sequence homology with the immunodominant region, aa 254-271, of CYP2D6. Although attractive, there was little experimental evidence to support this hypothesis, until we recently demonstrated highly specific simultaneous antibody reactivity to both CYP2D6254-271 and E1 HCV310-324 in LKM1 positive HCV infected patients. Competition studies show that this 'double-reactivity' is crossreactive.

As LKM1 antibodies crossreact not only with homologous regions of CYP2D6, HCV, and HSV, but also of CMV, a 'multi-hit' mechanism for the generation of these antibodies and possibly of AIH type 2 may be envisaged. In this model multiple exposures to CMV or HSV, common viral pathogens, may establish permissive immunological conditions, by priming a crossreactive subset of T-cells, in the genetically predisposed host. Chronic infection with HCV may then provide the final impetus for the generation of LKM1 autoantibodies through crossreactive mechanisms. Depending on the degree of immunological priming, the degree of genetic susceptibility (particularly at the HLA locus and coding regions for 'innate' components of immunity), and the nature of the infecting pathogens, a minority of individuals may progress to autoimmune disease. It is therefore conceivable that an as yet unknown virus infection may be at the origin of the autoimmune attack in AIH, in agreement with the concept expressed by Rolf Zinkernagel that an autoimmune disease is a viral disease in which the virus is unknown.

Overlap syndrome

Giorgina Mieli-Vergani MD PhD FRCP FRCPC

Professor of Paediatric Hepatology

Diego Vergani, MD PhD FRCP FRCPath

Professor of Liver Immunopathology

Institute of Liver Studies, King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, UK

E-mail: giorgina.vergani@kcl.ac.uk

Sclerosing cholangitis in childhood is a heterogeneous condition, with different aetiologies. It may have strong autoimmune features, it may be genetically determined (eg neonatal sclerosing cholangitis), or it may develop in association with a wide variety of disorders, including

Langerhans' cell histiocytosis, primary or secondary immunodeficiencies, psoriasis, cystic fibrosis and chronic inflammatory bowel disease (IBD). In contrast to the experience in adults, sclerosing cholangitis occurring as an idiopathic disease (primary sclerosing cholangitis) is rare.

In a prospective study performed at King's over a period of 16 years it was shown that half of the children who present to a tertiary hepatology service with serological (i.e. autoantibodies, high IgG levels) and histological (i.e. interface hepatitis) features of autoimmune liver disease have bile duct abnormalities if a cholangiogram is performed. It has been proposed to call this autoimmune hepatitis (AIH)/sclerosing cholangitis overlap syndrome autoimmune sclerosing cholangitis (ASC).

Most children with ASC are seropositive for anti nuclear (ANA) and/or anti smooth muscle (SMA) antibodies. Fifty five percent are girls, and the mode of presentation is similar to that of typical AIH. Inflammatory bowel disease is present in about 45% of children with ASC compared to about 20% of those with typical AIH, and 90% of children with ASC have greatly increased serum immunoglobulin G levels. Standard liver function tests do not help in discriminating between AIH and ASC, though the alkaline phosphatase/aspartate amino transferase ratio is significantly higher in ASC. Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) are present in 74% of patients with ASC compared to 45% of patients with ANA/SMA positive AIH and 11% of those with anti liver kidney microsomal (LKM) positive AIH.

There is only a partial concordance between the histological and radiological findings, and patients with abnormal cholangiogram may have histological features more compatible with AIH than sclerosing cholangitis.

Seropositive versus seronegative autoimmune hepatitis

Diego Vergani, MD PhD FRCP FRCPath

Professor of Liver Immunopathology

Giorgina Mieli-Vergani, MD PhD FRCP FRCPC

Professor of Paediatric Hepatology

Institute of Liver Studies, King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, UK

E-mail: diego.vergani@kcl.ac.uk

Diagnosis of autoimmune hepatitis (AIH) is based on a series of positive and negative criteria. Positive criteria include signs of liver inflammation, such as elevated serum transaminase levels and interface hepatitis on liver histology, elevated immunoglobulin G/gammaglobulins, presence of autoantibodies to components of the nuclei (anti-nuclear, ANA), smooth muscle (SMA) or liver kidney microsomes type 1 (anti-LKM). Detection of these autoantibodies not only assists in the diagnosis but also enables discrimination between two main subtypes of the disease, namely AIH type 1 and AIH type 2. The differing serological reactivities for the two types (ANA, SMA in AIH type 1 vs anti-LKM in AIH type 2) are virtually mutually exclusive; in the rare exceptions with “double positive” serology, the clinical expression resembles AIH type 2.

The diagnosis of autoimmune hepatitis (AIH) has been advanced by the criteria developed by the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG; *Hepatology* 1993;18:998-1005; *J Hepatol* 1999;31:929-38), where negative criteria such as evidence of infection with

Indeed, the diagnosis of sclerosing cholangitis is often possible only because of the cholangiographic studies.

Children with ASC respond to treatment with prednisolone +/- azathioprine satisfactorily and similarly to AIH in respect to remission and relapse rates, times to normalization of biochemical parameters, and decreased inflammatory activity on follow up liver biopsies. In addition to immunosuppressive drugs most children are treated with ursodeoxycholic acid (UDCA). The cholangiopathy can progress on treatment, suggesting that prednisolone, azathioprine and UDCA are effective in abating the parenchymal inflammatory damage, but may not be as effective in controlling the bile duct disease, though medium term prognosis is good. Moreover, there may be evolution from AIH to ASC over the years, despite treatment.

Whether the juvenile autoimmune form of sclerosing cholangitis and AIH are two distinct entities or different aspects of the same condition, remains to be elucidated.

hepatitis B or C virus or Wilson disease, alcohol, etc are taken into account in addition to the positive criteria mentioned above. IAIHG has provided a scoring system for the diagnosis of AIH, mainly used for research purposes. It is possible theoretically to obtain a score for probable or definite AIH also in the absence of the typical autoantibodies. This has been referred to as sero-negative AIH. The question as to whether this entity exists has been hotly debated. In reports describing sero-negative AIH, the classical autoantibodies have usually been tested at dilutions higher than those recommended by the IAIHG, thus resulting in false sero-negativity.

Other autoantibodies less commonly tested but of diagnostic importance include those to liver cytosol type 1 (LC1), perinuclear anti neutrophil cytoplasm (pANCA) and soluble liver antigen (SLA). Presence of anti-LC1, which frequently occurs in association with anti-LKM, is an additional marker for AIH type 2. pANCA, though it may suggest the presence of sclerosing cholangitis, is also found in some patients with AIH. Anti-SLA that was originally described as the hallmark of a third type of AIH, is also found in some 50% of patients with type 1 and type 2 AIH, where it defines a more severe course.

After assessment of all the specificities described above, there is a small proportion of patients with AIH without detectable autoantibodies. This condition represents sero-negative AIH and its prevalence and clinical characteristics need to be defined.

Autoimmune manifestations in viral hepatitis

Stephanos J. Hadziyannis MD
*Professor of Medicine and Hepatology
 Henry Dunant Hospital, Athens, Greece*

Infection with the hepatitis viruses in general is accompanied, in a number of infected individuals, with systemic manifestations and disorders widely viewed as syndromes of "autoimmune" nature. However, such manifestations may also be related pathogenetically to invasion and replication of the infecting hepatitis virus in the involved organs and tissues, as well as to deposition of immune complexes composed of complement, immunoglobulins and viral antigens. True autoimmune phenomena and morbid conditions in viral hepatitis, particularly C, are currently considered to be less frequent than initially believed. However, in some patients with hepatitis C virus infection, liver disease fulfilled the generally accepted criteria of autoimmune hepatitis thus justifying the concept of "autoimmune hepatitis induced by the hepatitis viruses"

In viral hepatitis B most of the well known extrahepatic morbid conditions (prodromal urticaria, polyarteritis nodosa, glomerulonephritis) can be attributed to deposition of complement fixing, immune complexes of HBsAg or HBeAg with their corresponding antibodies in the skin, joints, blood vessels, glomerular and capillary membranes.

HCV infection has been associated with development of markers of autoimmunity (non organ specific autoantibodies like ANA and SMA, antibodies to liver kidney microsomes type 1, RF and other) and clinically with several autoimmune type disorders as thyroid disease, diabetes mellitus, antiphospholipid syndrome, idiopathic thrombocytopenia associated with IgG antiplatelet anti-

bodies, alveolitis with pulmonary fibrosis and other.

LKM1 is directed against the drug metabolizing enzyme cytochrome P4502D6 (CYP2D6) and characterizes autoimmune hepatitis type 2 (AIH-2). However, the HCV polyprotein harbors regions of sequence with high similarity to a number of host sequences. Thus, some antiviral responses may cross react with a number of host epitopes supporting the pathogenetic autoimmune concept of "molecular mimicry". However, crossreactivity with clinical implications is detected only in a small proportion of patients with HCV infection which are not only seropositive with LKM-1 but also recently found to possess the immunogenetic background of HLA allotype B51 (Bogdanos et al 2004). Another antibody against HCV, anti-GOR clearly represents an example of antibody cross-reacting with the viral core protein and the human protein GOR due to amino acid homology. Therefore, a clear-cut line of distinction should be drawn between laboratory abnormalities considered as autoimmune markers and true autoimmune tissue injury/disease in viral hepatitis. This has important therapeutic implications particularly in the hepatitis C/autoimmune hepatitis overlap syndrome which may turn out to be either true or false

Chronic hepatitis C is associated with mixed cryoglobulinaemia and its sequelae (cutaneous vasculitis, glomerulonephritis) as well as with other disorders such as B cell lymphomas, thyroid disease, lichen planus, rheumatoid disorders and other syndromes generally believed to be immune mediated.

A list of systemic, extrahepatic and autoimmune manifestations in viral hepatitis particularly C will be given and the approach to their management and response to interferon and other therapies will be discussed

Falla hepática fulminante

Pedro Trigo.
Coordinador área clínica de trasplante hepático. Hospital Argerich. GCBA.

La falla hepática fulminante; también conocida como hepatitis fulminante, enfermedad hepática fulminante o insuficiencia hepática aguda¹ es un síndrome clínico relativamente poco frecuente.² Constituye uno de los mayores desafíos para el internista³ ya que el desarrollo de falla hepática desencadena un compromiso multiorgánico de rápida instalación en pacientes, en general, previamente sanos.⁴ Esta entidad está asociada con una altísima morbilidad y una mortalidad que oscila entre el 40% y el

80%.⁵ El diagnóstico precoz y el manejo multidisciplinario permiten aumentar la supervivencia de este síndrome.⁶ A pesar del desarrollo progresivo de métodos de soporte artificial⁷ solo el trasplante hepático ha permitido un cambio sustancial en el pronóstico y es actualmente el único tratamiento eficaz para aquellos pacientes que tienen baja probabilidad de recuperarse espontáneamente.⁸ El perfil etiológico de la falla hepática fulminante varía entre los distintos países^{9,10,11} en relación a múltiples variables entre las cuales se destacan la ubicación geográfica, el estado sanitario de la población y el nivel cultural. En relación con la presentación fulminante de la hepatitis autoinmune se la describe dentro del capítulo misceláneas, recientemente en un estudio multi céntrico de EE.UU.¹⁰ se des-

cribieron 13 casos sobre 308 pacientes (4%) con falla hepática aguda observados en 13 centros. Hemos descripto anteriormente las particularidades de esta entidad.¹² Hay predominio del sexo femenino, mayor presentación como forma subaguda y con estadios iniciales de encefalopatía, no hemos observado una clara influencia de los esteroides en la recuperación clínica de estos pacientes. Otros centros del país también tienen alta incidencia de hepatitis auto inmune con presentación fulminante.^{13,14,15} No hay una explicación aún para esta particular distribución en la Argentina. En estos trabajos se destacan la prevalencia que oscila entre el 18 y el 32 % del total de casos con FHF observados en cada centro. Por otro lado el patrón histológico con necrosis masiva sub. masiva en la mayoría de los casos. En el siguiente cuadro podemos observar las características globales y la evolución de los casos de FHF AI en las series de pacientes descriptas en el país.

Centro	Prevalencia	Fem./Masc. Hiperag/Ag/Subag	Presentación	Sobrevida sin trasplante
Muñiz Gutierrez	24%	11/1	Sin datos	0
Fundacion Favaloro	24%	11/0	0/11/0	0
H Italiano	32%	Sin datos	1//13/17	32%
Htal Argerich	17%	14/3	2/7/8	29%

En algunos centros se uso en forma sistemática esteroides¹⁵ y en otros el uso fue esporádico¹² con sobrevidas similares

El desafío actual constituye estudiar las bases inmunológicas que determinan esta presentación tan alta en el país de FHF AI, y el poder hacer un estudio multi céntrico randomizado doble ciego sobre el uso de los esteroides en este cuadro clínico tan particular.

Bibliografía

- Shiodt FV, Lee WM. Fulminant liver disease. Clin Liver Dis 2003; 7: 331-349.
- Lee WM. Medical progress: acute liver failure. N Engl J Med 1993; 329: 1862-1972.

Hepatitis autoinmune de Novo en el post trasplante hepático pediátrico

Daniel D'Agostino

Servicio de Gastroenterología-Hepatología-Centro Trasplante Hepático –Departamento de Pediatría - Hospital Italiano de Buenos Aires

El trasplante hepático es actualmente un tratamiento de valor comprobado para todas aquellas enfermedades

3. Krasko A, Desphande K, Bonvino S. Liver failure, transplantation, and critical care. Crit Care Clin 2003; 19: 155-183
4. Riordan SM, Williams R. Mechanisms of hepatocyte injury, Multiorgan failure and prognostic criteria in acute liver failure. Semin Liver Dis 2003; 23: 203-215.
5. Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. Hepatology 1995; 21: 240-252
6. Bernuau J. Acute liver failure: avoidance of deleterious cofactors and early specific medical therapy for the liver are better than late intensive care for the brain. J Hepatol 2004; 41: 152-155.
7. Jalan R, Sen S, Williams R. Prospect for extracorporeal liver support. Gut 2004; 53: 890-898.
8. Trigo P, Lendoire J, Braslavsky G, Imventarza O. Trasplante hepático en la falla hepática fulminante. Experiencia en 29 pacientes. Medicina 2002; 62 (supl I): 27 (resumen 93).
9. Trigo P, Lendoire JC, Braslavsky G, Romero M, Cejas N, Imventarza O. Etiology and outcome of 83 patients with fulminant hepatic failure in adults. Experience of an Argentinean liver transplant unit (abstract). Hepatology 2001; 34: 667.
10. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SHB, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM; and the U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 2002; 137:947-954.
11. Acharya SK, Dasarathy S, Kumer TL, Sushman S, Prasanna KS, Tandon A y col. Fulminant hepatitis in a tropical population: clinical course, cause, and early predictors of outcome. Hepatology 1996; 23: 1448-1455.
12. Trigo P, Braslavsky G, Amante M, Romero M, Cejas N, Lendoire J, Imventarza O. Fulminant autoimmune hepatic failure in adults clinical, biochemical and histological profile in adults. Hepatology 2002; 36(4) Pt 2: 170A
13. Schroder T, Baiges D, Carbajal, Castelo P y col. Fracaso hepático agudo en nuestro medio: rol de la hepatitis auto inmune. Arch Arg Enf Ap Dig 1996;10(3): 32 A53. IX Congreso Hepatología.
14. Sanchez M, Raffa M, Descalzi V, Silva M y col. Prevalencia y pronóstico de la hepatitis auto inmune fulminante. Libro de resúmenes del XI Congreso Hepatología. 2001, O11
15. Villamil A, Casciato P, Mullen E, Bustos D, Giunta D, Bandi JC, Galdame O, Ciadullo M, de Santibañez E. Fulminant autoimmune hepatitis: Clinical presentation, outcome and prognostic factors J Hepatology 2005; 42 (2), Supp 2. Abstract 148

refractarias a otras terapias y para la enfermedad hepática terminal.

De estas, es importante considerar la hepatitis autoinmune (HAI) y la colangitis esclerosante primaria(CEP) siendo la primera de ellas la más frecuente en la edad pediátrica. La supervivencia al año pos trasplante se acerca actualmente al 90% y un prolongado seguimiento condiciona un importante grupo de riesgo debido a las numerosas complicaciones tardías, como son los rechazos, cán-

cer, mala adaptación, toxicidad por drogas inmunosupresoras, y la recurrencia de la enfermedad de base así como nuevos fenómenos de autoinmunidad.

Desde los comienzos del trasplante es reconocida que la HAI y la CEP pueden recurrir, pero en años recientes se ha demostrado la presencia de alteraciones de autoinmunidad y de enfermedades vinculadas a ella manifestándose en la forma de HAI de Novo, en pacientes que fueron trasplantado por otras etiologías.

En las primeras observaciones de pacientes trasplantados por diversas patologías no vinculadas a fenómenos de autoinmunidad fueron detectado HAI de Novo en un 4% y posteriormente en otras comunicaciones entre el 5 al 7%. Estos cuadros eran idénticos a los clásicos presentando elevación de transaminasas, autoanticuerpos, hiper-gammaglobulinemia, y una histología con presencia de hepatitis de interfase e infiltrado linfoplasmocitario con respuesta a la medicación específica.^{1,2,3}

El aumento de la inmunosupresión, cuando el cuadro es confundido con rechazos en general no solo no lo mejora sino por el contrario agrava la situación.

Clemente y colaboradores publicaron nueve niños con laboratorio e histología de HAI de Novo quienes respondieron solo al ajuste de los esteroides sin embargo Gupta y colaboradores presentaron 6 de 115 pacientes que presentaron un peor pronóstico y dos de ellos perdieron el injerto a pesar de medicación recibida (Metilprednisolona-azatioprina).^{4,5}

La presencia de autoanticuerpos es bastante común en seguimiento del post trasplante hepático en pacientes con otras etiologías no relacionada a la autoinmunidad. Algunos estudios muestran la presencia de anticuerpos Anti Musculo liso y ANA positivos caracterizando la presencia de HAI de tipo 1 de Novo y el tercero más frecuente es el LKM tipo 1 específico del tipo 2. La prevalencia descrita de estos anticuerpos es variable debida cuenta la población estudiada, el tiempo de seguimiento y las diferentes técnicas aplicadas con distintos valores de corte. Actualmente en un consenso internacional se acepta que valores tan bajos como 1/20 deben ser reconocidos como positivos en la infancia.⁶

La probabilidad actuarial para la detección de los anticuerpos ha sido calculada en 23%, 42%, 66% a los 6, 12 y 48 meses de seguimiento. Interesantemente la presencia de estos auto anticuerpos esta asociada con evidencias clínicas y bioquímicas de disfunción futura del injerto.

Los mecanismos patogénicos no han sido totalmente aclarados y hay una variedad de estos que pueden conducir a una HAI de Novo. La liberación de auto antígenos de un hígado dañado puede llevar a una inmunidad reactiva cruzada.

En un contexto experimental los inhibidores de la Calcineurina también han sido sugeridos como los responsables de la predisposición para la enfermedad autoinmune.

Varios investigadores han estudiado si la HAI de Novo está relacionada con la participación del Complejo Mayor de Histocompatibilidad por el receptor y el donante. En la primera descripción se encontraron con que cinco de los siete donantes (5/7) tenían alelos HLA susceptibles para HAI. Sin embargo un mayor número de pacientes son requeridos para reconocer la influencia en el desarrollo de HAI de Novo.

En nuestro Centro de Trasplante Hepático infantil sobre un total de 192 pacientes, fueron estudiados 55 pacientes de más de un año post trasplante, siendo excluidos las etiologías autoinmunes, los rechazos agudos –crónicos, las enfermedades virales y presencia de otras complicaciones.

Nuestros resultados muestran que un 38.9% de ellos presentaban autoanticuerpos positivos, el más frecuente fue el ANA y el anti Musculo liso, mostrando esta población el 61.2 % de Hepatitis Autoinmune de Novo: Se dividió en tres grupo G1 <de 3 años de seguimiento, G2 3 a 6 años de seguimiento y G3 > de 6 años, mostrando una prevalencia de 12.5%, 13.2% y 33% respectivamente. Evidenciando una tendencia que con el correr de los años existe una mayor probabilidad para la presentación de esta patología

Conclusión: La presencia de autoanticuerpos en el pos trasplante hepático es un evento frecuente y debe evaluarse su presencia para detectar una Hepatitis Autoinmune de Novo dado que un tratamiento precoz y específico son necesarios para una recuperación efectiva.

Bibliografía:

- 1) Keerkar N, Hadzic N, Davies ET, et al. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* 1998;351:409-413
- 2) Hernandez H, Kovarik P, Whittington P, Alonso E: Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *J Pediatric Gastroenterology and Nutrition*;2001,32,131-136
- 3) Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmunity after liver transplantation. *Hepatology*.2002,36;2,271-275
- 4) Gupta P, Hart J, Milis JM, Cronin D, Brady L, De Novo hepatitis with antibodies and atypical histology: a rare case of late graft dysfunction after liver transplantation. *Transplantation* 2001;71, 664-668
- 5) Clemente MG, Vajro P, Muso MP et al. Autoimmune manifestations in children transplanted for non-autoimmune liver disease. *J. Hepatology*,1999,34;45 (Abstract)
- 6) Vergani D, Alvarez F, Bianchi F et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatology* 2004,41;677-683

Autoinmunidad Post Trasplante Hepático

Valeria Descalzi

La patogénesis de la Hepatitis Autoinmune (HAI), Cirrosis Biliar Primaria (CBP) y Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) no es del todo conocida. Sin embargo, las alteraciones en la respuesta inmune humoral y/o celular halladas en estas patologías, han llevado a sugerir que tienen un origen autoinmune. Como las anormalidades en el sistema inmune del huésped no son corregidas con el trasplante hepático, la HAI, CBP y CEP pueden recurrir en el injerto a pesar de la inmunosupresión.

Se ha comprobado también que la autoinmunidad y las enfermedades autoinmunes pueden aparecer de novo en individuos trasplantados por desórdenes no autoinmunes. La aparición de anticuerpos específicos contra tejido, en estos individuos es frecuente de observar. Se han reportado en orden de frecuencia, la presencia de anticuerpos anti-músculo liso (ASMA), anti-nucleares (ANA) y en tercer lugar, anticuerpos anti-LKM-1. La probabilidad actuarial de aparición de estos anticuerpos en pacientes previamente negativos ha sido calculada en 23%, 42% y 66% a los 6, 12 y 36 meses post trasplante respectivamente. Estos hallazgos suelen asociarse a disfunción bioquímica e histológica del injerto, sugiriendo que si bien los anticuerpos no están directamente involucrados en el daño, son indicadores de injuria hepática.

Recurrencia de enfermedades autoinmunes

Hepatitis Autoinmune

En la actualidad es ampliamente aceptada la recurrencia de la hepatitis autoinmune tipo 1 y tipo 2 en aproximadamente 20-35% de los pacientes, entre 1 y 8 años post trasplante hepático, tanto en adultos como en niños. Prados y col. demostraron que la recurrencia de HAI aumenta progresivamente del 8% en el primer año post trasplante a 68% a los 5 años. Algunas series han demostrado que el riesgo de recurrencia autoinmune es mayor en receptores HLA-DR3 (+) trasplantados con donantes HLA-DR3 (-) y luego de la suspensión o reducción en la dosis de esteroides. Sin embargo la manutención de esquemas de inmunosupresión doble o triple por largos períodos no excluye la posibilidad de recurrencia.

El diagnóstico de recurrencia de hepatitis autoinmune se basa en los mismos parámetros clínicos e histológicos utilizados en pacientes no trasplantados: elevación de transaminasas, hipergamaglobulinemia, autoanticuerpos positivos, y la presencia de hepatitis crónica en la biopsia hepática. Los hallazgos histológicos incluyen: inflamación portal con abundantes plasmocitos, hepatitis de interfase y diferentes grados de fibrosis portal y necroinflamación lobulillar. A pesar que los conductos biliares pue-

den estar dañados en la recurrencia de la HAI, este daño es usualmente leve, desproporcionado con el grado de inflamación y sin asociación a endotelitis: por lo tanto existe una clara distinción con el rechazo en la mayoría de los casos.

En pacientes trasplantados por hepatitis autoinmune que desarrollan hepatitis crónica luego de un año de seguimiento, la ausencia de infecciones virales o cualquier otra explicación alternativa para la disfunción del injerto representan parámetros negativos de importancia al considerar el diagnóstico de recurrencia. El espectro de la hepatitis autoinmune post trasplante hepático, es bastante heterogéneo, con un rango que va desde una hepatitis crónica leve, hasta una enfermedad seria con ictericia, necrosis confluyente y falla progresiva del injerto que lleva al re-trasplante. En la mayoría de los casos, la recurrencia de HAI responde a la restitución o aumento de la dosis de esteroides. La sobrevida del paciente y del injerto en pacientes trasplantados por HAI es excelente. Sin embargo, dado el riesgo considerable de recurrencia de la enfermedad, que en algunos casos puede requerir re-trasplante, la disminución o suspensión de esteroides debe estar hecha con precaución.

Hepatitis Autoinmune de Novo

La HAI de novo en paciente trasplantados por una enfermedad hepática no autoinmune ha sido descrita en diferentes series, tanto en niños como adultos, representando hasta la fecha, la única enfermedad hepática autoinmune documentada de novo luego del trasplante hepático. Su cuadro clínico semeja el de una hepatitis autoinmune clásica, incluyendo aumento de Inmunoglobulina G, autoanticuerpos séricos positivos (ANA, ANA/ASMA, LKM-1 atípico), inflamación portal con diferente grado de necrosis perivenular, fibrosis en puente y/o colapso. En un estudio retrospectivo, en el que se diagnosticó HAI de novo en 7 pacientes adultos post trasplante, se sugirió la existencia de dos patrones de enfermedad, uno caracterizado por valores de transaminasas inferiores a 500 UI/l y títulos de ANA y ASMA bajos, y otro con altos niveles de transaminasas y altos títulos de LKM-1 (>1/640). La respuesta al tratamiento con prednisona y azatioprina también ha sido evaluada, en una serie reportada por Salcedo y col. ninguno de los pacientes con hepatitis autoinmune de novo tratados, manifestó progresión de la enfermedad luego de un período de seguimiento de 4 años. Es decir, que con tratamiento la sobrevida del injerto y del paciente es excelente.

Recurrencia de Cirrosis Biliar Primaria

Neuberger y col. fueron los primeros en reportar la recurrencia de Cirrosis Biliar Primaria luego del Trasplante Hepático en 1982. Sin embargo, por muchos años, y aun en la época actual, la recurrencia de CBP, sigue siendo motivo de controversia: mientras algunos autores, han re-

portado recurrencia histológica en pacientes con seguimiento superior a 3 años, otros lo han hecho dentro del primer año post trasplante y otros niegan su existencia. Los esquemas inmunosupresores han sido implicados no sólo en la recurrencia sino en el momento de la misma, favoreciendo el FK (tracolumus) una recurrencia más temprana con respecto a la ciclosporina. La mayor dificultad para hacer diagnóstico de recurrencia de CBP es la imposibilidad de aplicar enteramente los criterios "clásicos" para el diagnóstico de CBP, en el post trasplante. En primer lugar, los síntomas clásicos de colestasis, como prurito y elevación de enzimas colestásicas están frecuentemente ausentes en un número sustancial de pacientes con recurrencia confirmada. En segundo lugar, los autoanticuerpos específicos de la enfermedad, como el AMA, anti-M2, anti-GP210 persisten luego del trasplante en títulos variables en pacientes con y sin recurrencia. Finalmente algunos cuadros histológicos de CBP incluidas la inflamación mixta portal, fibrosis portal, daño del conducto biliar y ductopenia, pueden ser encontrados en numerosas condiciones clínicas luego del Trasplante Hepático. Además, la colangitis no supurativa no es exclusiva de la CBP y también puede verse en el rechazo del injerto. Si bien esto último es cierto, la biopsia hepática representa la mejor herramienta diagnóstica para el diagnóstico de recurrencia de CBP, existiendo algunos cuadros histológicos, como la "colangitis granulomatosa" y la llamada lesión florida ductular que son características de la CBP y no del rechazo y suelen ser muy útiles en el diagnóstico de la recurrencia. Actualmente, la recurrencia de CBP no se asocia a síntomas clínicos significativos y estos pacientes suelen tener una excelente calidad de vida a mediano plazo. Estudios a largo plazo ayudaran a definir la relevancia clínica de la recurrencia de CBP en el injerto.

No ha sido descripta la aparición de Cirrosis Biliar Primaria en pacientes no trasplantados por CBP.

Recurrencia de Colangitis Esclerosante Primaria

Si bien, el diagnóstico de recurrencia de CEP pre-Trasplante Hepático se basa en la presencia de estrecheces y dilataciones difusas del árbol biliar intra y/p extrahepático mediante colangiografía, luego del trasplante, las anomalías colangiográficas de la CEP son de difícil diagnóstico. En primer lugar porque son indistinguibles de las lesiones de tipo isquémico del árbol biliar (provocadas por estenosis o trombosis de la arteria hepática, tiempo de preservación prolongado, rechazo ductopénico o incompatibilidad de grupo sanguíneo), y en segundo lugar porque en la mayoría de los pacientes trasplantados por CEP se realiza una anastomosis en Y de Roux, resecándose el conducto biliar del receptor, por lo tanto la evaluación radiográfica de la vía biliar extrahepática no es posible. Es decir, que el diagnóstico de CEP post trasplante hepático no puede basarse enteramente en la presencia de

anormalidades colangiográficas.

Los hallazgos histológicos en CEP tampoco son específicos. Hay muchos cuadros histológicos sugestivos de obstrucción biliar, que pueden hallarse en diferentes situaciones no vinculadas a CEP. Sin embargo la presencia de "fibrosis periductal" y "colangitis fibroobliterativa" son considerados los parámetros histológicos más confiables, como indicadores de recurrencia de la enfermedad.

En un estudio de Graziadei y col. se demostró que, excluyendo todas las causas de colangiopatía isquémica, las estenosis no anastomóticas diagnosticadas luego de 90 días post trasplante hepático ocurrían en pacientes trasplantados por CEP en 18% de los casos y en pacientes trasplantados por otras causas entre el 1% y 4% (pacientes con anastomosis termino-terminal y en Y de Roux). Todos los pacientes con hallazgos colangiográficos positivos tenían fosfatasa alcalina aumentada, y en un 50% de los casos se hallaron las lesiones histológicas típicas de CEP. La sobrevida del paciente y del graft en la CEP, con o sin recurrencia es excelente. Sin embargo 2 pacientes de la serie de la Clínica Mayo debieron retrasplantarse por recurrencia a 2 y 8.5 años de seguimiento, esto sugiere que en una minoría de pacientes la enfermedad puede tener un curso progresivo.

Bibliografía

1. Dubel L, Farges O, Johanet C, Sebah M, Bismuth H. High incidence of antitissue antibodies in patients experiencing chronic liver allograft rejection. *Transplantation*. 1998 Apr 27;65(8):1072-5.
2. Neuberger J. Transplantation for autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2002 Nov;22(4):379-86.
3. Birnbaum AH, Benkov KJ, Pittman NS, McFarlane-Ferreira Y, Rosh JR, LeLeiko NS. Recurrence of autoimmune hepatitis in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997 Jul;25(1):20-5.
4. Prados E, Cuervas-Mons V, de la Mata M, Fraga E, Rimola A, Prieto M, Clemente G, Vicente E, Casanovas T, Fabrega E. Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation*. 1998 Dec 27;66(12):1645-50.
5. Milkiewicz P, Hubscher SG, Skiba G, Hathaway M, Elias E. Recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation*. 1999 Jul 27;68(2):253-6.
6. Wright HL, Bou-Abboud CF, Hassanein T, Block GD, Demetris AJ, Starzl TE, Van Thiel DH. Disease recurrence and rejection following liver transplantation for autoimmune chronic active liver disease. *Transplantation*. 1992 Jan;53(1):136-9.
7. Diego Vergani, Giordina Mieli-Vergani Mechanisms of autoimmune hepatitis *Pediatric Transplantation*. Volume 8 Issue 6 Page 589 - December 2004
8. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self-intolerance. *Liver Transpl*. 2002 Jun;8(6):505-13. Review.
9. Kerkar N, Hadzic N, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, Heaton ND, Vergani D, Mieli-Vergani G. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet*. 1998 Feb 7;351(9100):409-13.

10. Hernandez HM, Kovarik P, Whittington PF, Alonso EM. Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 Feb;32(2):131-6.
11. Heneghan MA, Portmann BC, Norris SM, Williams R, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, O'Grady JG. Graft dysfunction mimicking autoimmune hepatitis following liver transplantation in adults. *Hepatology.* 2001 Sep;34(3):464-70.
12. Salcedo M, Vaquero J, Banares R, Rodriguez-Mahou M, Alvarez E, Vicario JL, Hernandez-Albujar A, Tiscar JL, Rincon D, Alonso S, De Diego A, Clemente G. Response to steroids in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Hepatology.* 2002 Feb;35(2):349-56.
13. Neuberger J, Portmann B, Macdougall BR, Calne RY, Williams R. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *N Engl J Med.* 1982 Jan 7;306(1):1-4.
14. Van de Water J, Gerson LB, Ferrell LD, Lake JR, Coppel RL, Batts KP, Wiesner RH, Gershwin ME. Immunohistochemical evidence of disease recurrence after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1996 Nov;24(5):1079-84.
15. Jeyarajah DR, Netto GJ, Lee SP, Testa G, Abbasoglu O, Husberg BS, Levy MF, Goldstein RM, Gonwa TA, Tillery GW, Crippin JS, Klintmalm GB. Recurrent primary sclerosing cholangitis after orthotopic liver transplantation: is chronic rejection part of the disease process? *Transplantation.* 1998 Nov 27;66(10):1300-6.
16. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, Hay JE, Gores GJ, Charlton MR, Ludwig J, Poterucha JJ, Steers JL, Krom RA. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology.* 1999 Apr;29(4):1050-6.
17. Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002 Jul;8(7):575-81. Review.
18. Klein R, Huizenga JR, Gips CH, Berg PA. Antimitochondrial antibody profiles in patients with primary biliary cirrhosis before orthotopic liver transplantation and titers of antimitochondrial antibody-subtypes after transplantation. *J Hepatol.* 1994 Feb;20(2):181-9.