



# AUTOINMUNIDAD

Mg Graciela R Svibel de Mlzdraji

SOCEB 2010



# Introducción



Una de las funciones del sistema inmunitario es **proteger** el cuerpo de invasores, tales como los virus, las bacterias y los hongos; mediante la producción de anticuerpos o linfocitos sensibilizados.





# ¿Qué es la **AUTOINMUNIDAD?**



Es un trastorno del sistema inmunológico asociado a la incapacidad de éste para reconocer los antígenos del organismo como propios, lo que obliga al sistema a producir una respuesta inmune errada.

Esto ocurre, en gran medida, debido a que los ***mecanismos de autotolerancia***, encargados de proteger al individuo contra linfocitos autoreactivos, operan de manera deficiente.

# MECANISMOS DE AUTOTOLERANCIA (LT y LB)

- **DELECIÓN CLONAL**  
(Apoptosis)
- **ANERGIA CLONAL**  
(Inactivación por falta de señales accesorias)
- **IGNORANCIA CLONAL**  
(Concentración muy baja de autoantígeno)





¿Qué provoca el desarrollo de una enfermedad autoinmune?

Aunque no se conocen con exactitud todos los procesos que producen los cambios en los mecanismos de autotolerancia, **se sabe que las bacterias, los virus, las toxinas, y algunos fármacos, pueden desempeñar un papel determinante en la aparición de un *proceso autoinmune*.**



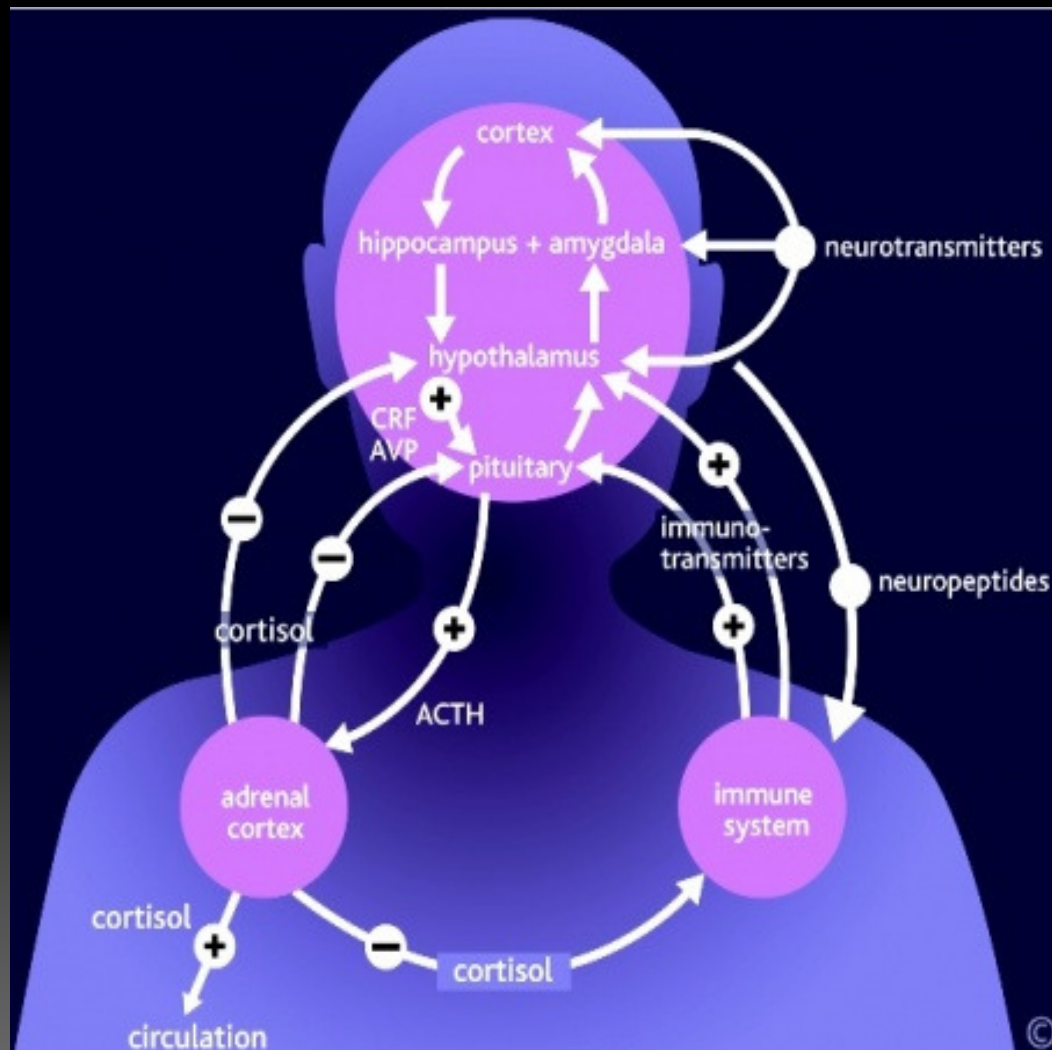
# Factores de riesgo mayores en AUTOINMUNIDAD

The major risk factors in autoimmunity include specific genetic background, chronic infections as triggers of the immune response, estrogens as general enhancers of the immune response (at least B-cell-driven), and chronic stress over a long time inducing a decreased adrenal glucocorticoid release.

## MAJOR RISK FACTORS IN AUTOIMMUNITY



# Eje Hipotálamo-hipófiso-adrenal y sus principales relaciones con el sistema inmune y sistema nervioso central







*Autoimmunity*, March 2008; 41(2): 123–132

informa  
healthcare

## Molecular mechanisms of autoimmunity

M. ZOUHAIR ATASSI<sup>1,2</sup> & PAOLO CASALI<sup>3,†</sup>

<sup>1</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA, <sup>2</sup>Department of Immunology, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA, and <sup>3</sup>Center for Immunology, University of California, 3028 Hewitt Hall, Irvine, CA 92697-4120, USA

(Submitted 28 November 2007; accepted 2 January 2008)

- Control de **Alelos HLA**
- **Mimetismo** molecular
- Proteínas **alteradas** (por mutación) Ej: mutación en gen regulador (aire) responsable de **poliendocrinopatía autoinmune (APECED)**
- Modificaciones **post-translacionales**. Ej: citrulina en AR.
- Modificaciones **covalentes**
- Exposición de **proteínas secuestradas**



# Influencia de Factores Hormonales



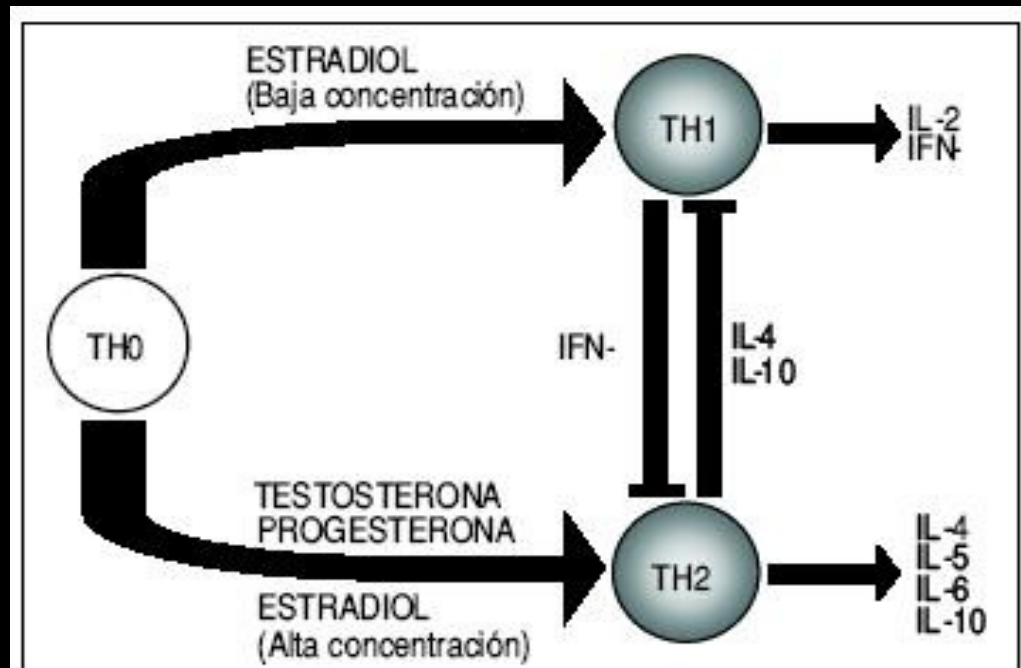
Las **hormonas sexuales** parecen tener una gran influencia en el desarrollo de ciertas enfermedades autoinmunes, las cuales se asocian a eleme

- ✓ **El género**
- ✓ **El embarazo**





# Hormonas sexuales y sistema inmune



**Figura 1.** Las citocinas producidas por las poblaciones de linfocitos Th1 y Th2 determinan sus funciones efectoras o inhibitoras. La diferenciación hacia las vías Th1 y Th2 es simétrica, cada una controla un tipo único de respuesta inmune e incrementa el desarrollo de células de la misma subclase mientras suprime la expansión y funciones efectoras de la otra subclase. Los esteroides sexuales inducen el desarrollo de una subclase e inhiben el desarrollo de otra. El estradiol tiene un efecto dual dependiente de la concentración. La progesterona y la testosterona favorecen la expansión de las células Th2, lo que podría explicar su acción inmunosupresora durante diversas patologías.



# Población más Afectada

La mayoría de las enfermedades autoinmunes ocurren en **MUJERES**, sobre todo durante sus años de maternidad.

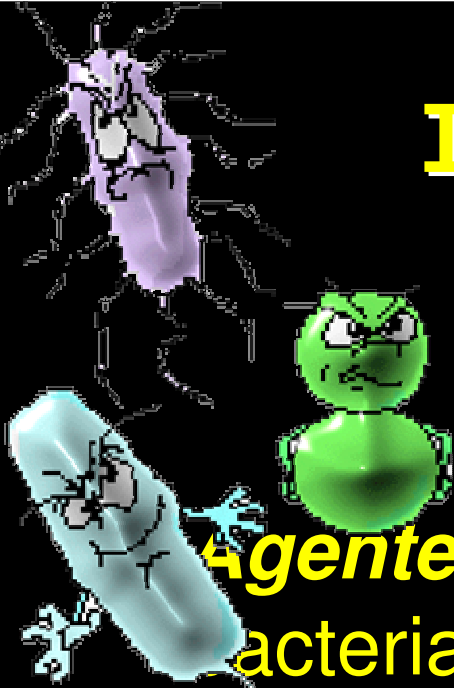
Estas son más comunes en personas de **raza blanca con edades promedio entre los 24 y los 50 años**. En algunos casos, como el de la esclerosis múltiple, la zona geográfica (norte del paralelo 37) es también un factor influyente en el desarrollo de la condición.

# ENFERMEDADES AUTOINMUNES

## MUJER : HOMBRE

ENFERMEDAD	RAZÓN
Enfermedad de LES	50:1
LES	9:1
Enfermedad de Sjögren	9:1
Diabetes mellitus tipo I	5:1
PTI	3:1
Espondilitis anquilosante	1:3

# Influencia de Factores Ambientales




**Agentes infecciosos** – tales como virus, bacterias, hongos, parásitos, etc.

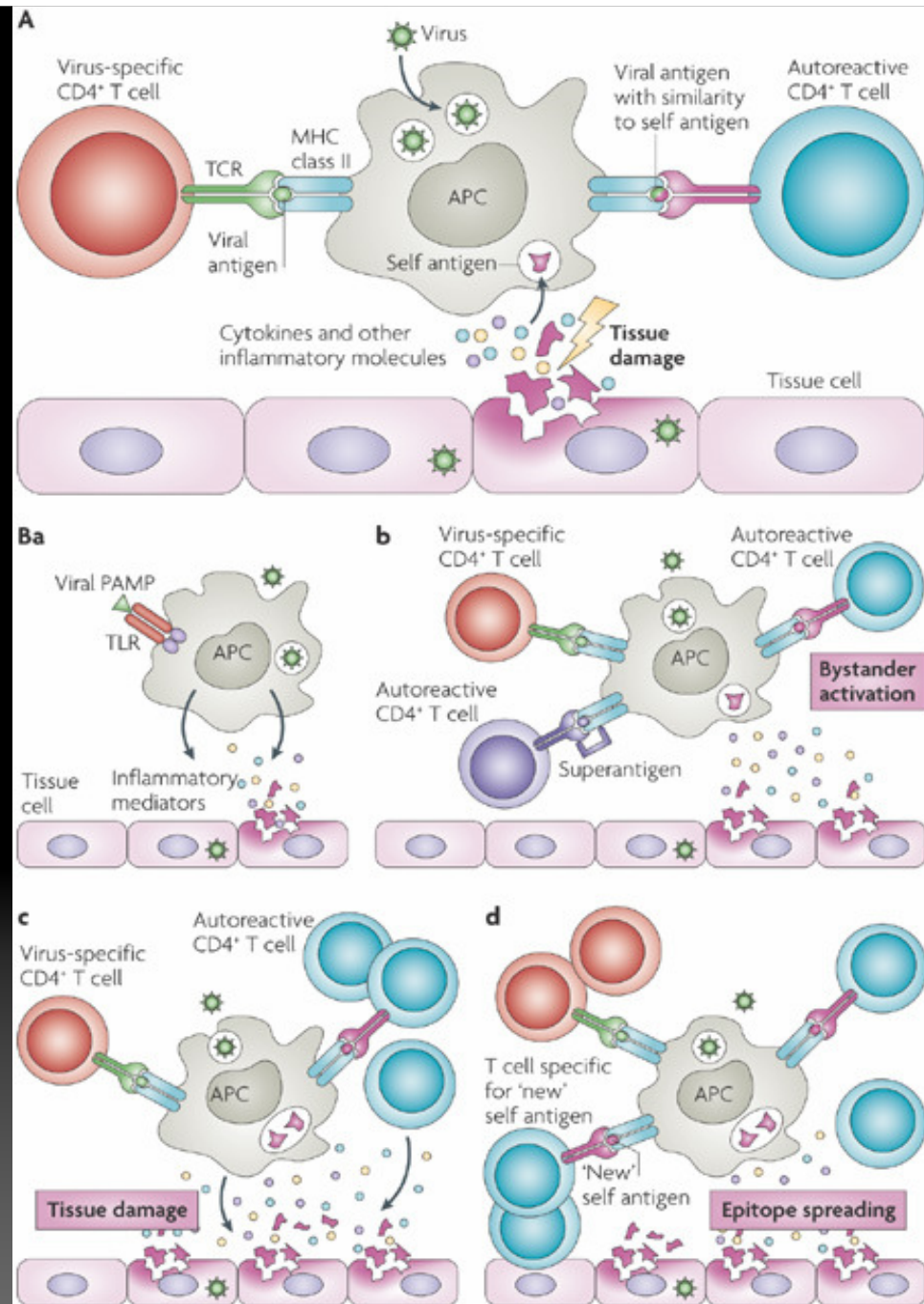
- ✓ **Sustancias químicas** – tales como drogas y sustancias tóxicas.
- ✓ **Radiación ultravioleta**
- ✓ **Estrés físico y psicológico**



# AGENTES INFECCIOSOS Y AUTOINMUNIDAD

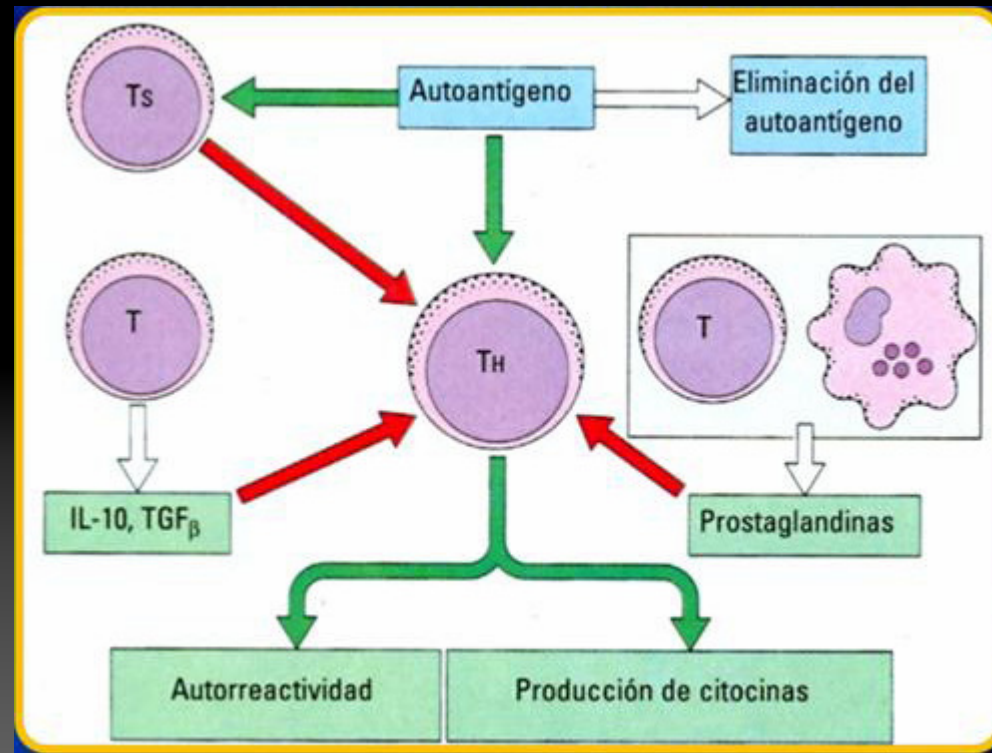
<b>MECANISMO</b>	
MIMETISMO MOLECULAR	Desarrollo de una respuesta inmune cruzada
EPITOPE SPREADING (propagación de epitopes)	Desarrollo de una respuesta inmune contra epitopes diferentes al dominante (no hay reacción cruzada)
ACTIVACIÓN BYSTANDER	Activación indirecta de células autorreactivas
LIBERACIÓN DE ANTÍGENOS CRÍPTICOS	Desarrollo de una respuesta inmune frente a antígenos que estaban ocultos
FORMACIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS	
EXPRESIÓN DE MHC-II EN CÉLULAS NO INMUNES	
DAÑO INFLAMATORIO DIRECTO	
CUERPOS APOPTÓTICOS O	
SUPERANTIGENOS	

# INFECCIÓN VIRAL Y AUTOINMUNIDAD

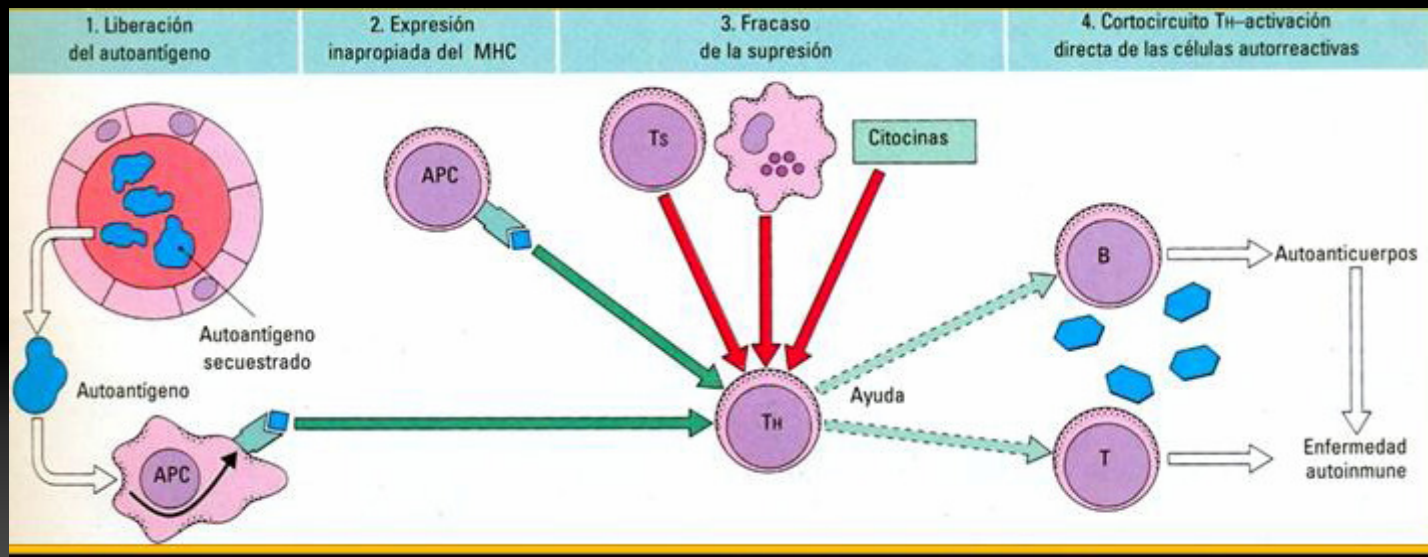


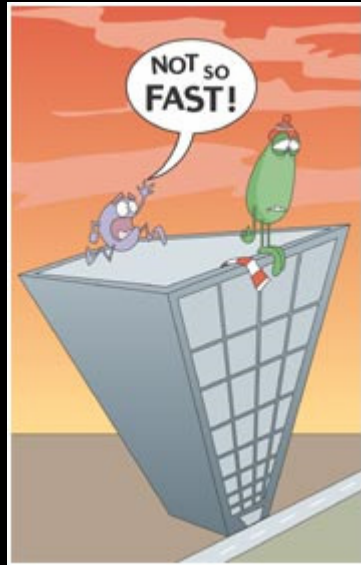


Virus infectando las propias células linfocitarias podrían **destruir o alterar la función de determinadas poblaciones con capacidad reguladora de la respuesta.**



Pueden causar la modificación de un autoantígeno, creándose un **NEOANTÍGENO** capaz de desencadenar una respuesta autoinmune o inducir la exposición de **ANTÍGENOS SECUESTRADOS (crípticos)....**





Journal of Autoimmunity 29 (2007) 61–68

auto journal of  
immunity

[www.elsevier.com/locate/jautimm](http://www.elsevier.com/locate/jautimm)

## Autophagy: Highlighting a novel player in the autoimmunity scenario

Ana Lleo <sup>a,b</sup>, Pietro Invernizzi <sup>b</sup>, Carlo Selmi <sup>a,c</sup>, Ross L. Coppel <sup>d</sup>, Gianfranco Alpini <sup>c</sup>,  
Mauro Podda <sup>b</sup>, Ian R. Mackay <sup>f</sup>, M. Eric Gershwin <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Division of Rheumatology, Allergy and Clinical Immunology, University of California at Davis, Davis, CA, USA

<sup>b</sup> Division of Internal Medicine and Liver Unit, San Paolo School of Medicine, Milan, Italy

<sup>c</sup> Division of Internal Medicine, Department of Clinical Sciences 'Luigi Sacco', University of Milan, Milan, Italy

<sup>d</sup> Department of Microbiology, Monash University, Clayton, Victoria, Australia

<sup>e</sup> Central Texas Veterans Health Care System, Department of Medicine and Systems Biology & Translation Medicine,

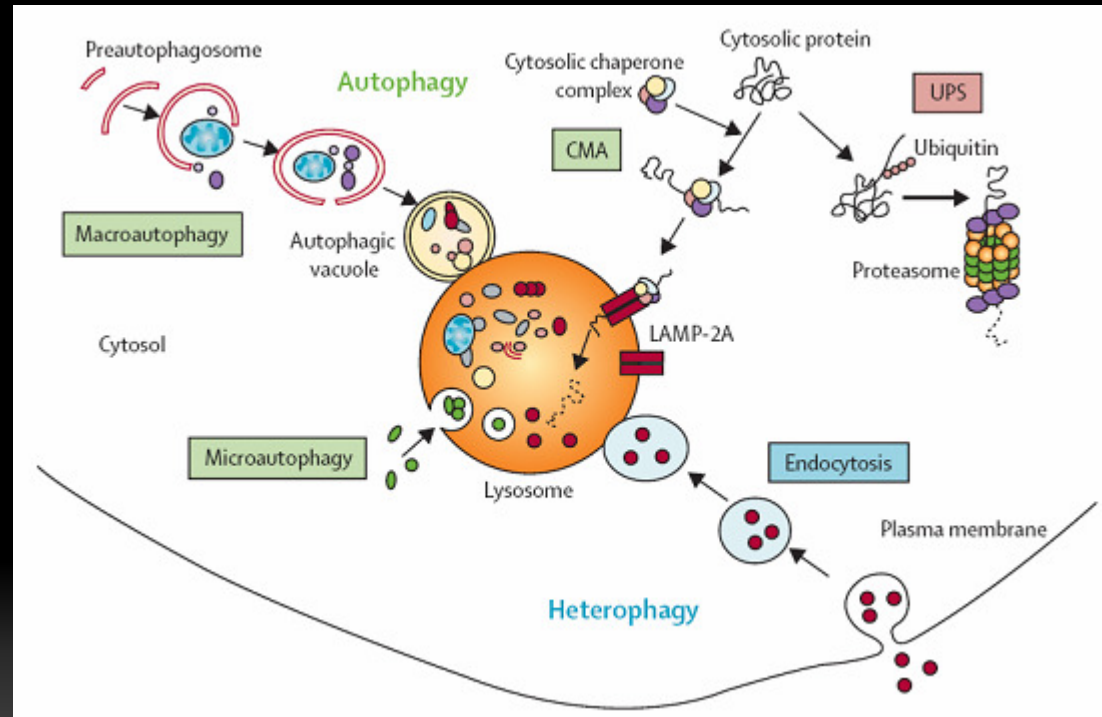
Scott & White Hospital and The Texas A&M University System Health Science Center, College of Medicine, Temple, TX, USA

<sup>f</sup> Department of Biochemistry and Molecular Biology, Monash University, Clayton, Victoria, Australia

Received 29 May 2007; revised 19 June 2007; accepted 20 June 2007

**Es un mecanismo fisiológico celular  
que degrada y recicla proteínas y otras moléculas  
para el adecuado mantenimiento del nivel de AA  
durante la vida nutricional de la célula**

# MECANISMOS DE AUTOFAGIA



► Potential role of **autophagy** in **autoimmunity**

**Autophagy** actions

- **Elimination of intracellular bacteria by autophagic digestion**
- **MHC class II presentation of cytosolic antigens**
- **Inductive role of Th1 cytokines on autophagy**
- **Stimulation of autophagy by autoantibodies**

Proposed **autoimmunity-relevant effects**

- **Generation of autoantigens**
- **Molecular mimicry**
- **Presentation of intracellular autoantigens**
- **Regulation of APC**
- **Impact on CD4+ T cell regulation**
- **Cytokine mediated inflammation**
- **Macrophage activation**
- **Perpetuation of autoimmunity**



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

Autoimmunity Reviews 7 (2008) 313–316



[www.elsevier.com/locate/autrev](http://www.elsevier.com/locate/autrev)

## B cell autonomous TLR signaling and autoimmunity

Almut Meyer-Bahlburg\*, David J. Rawlings

*Seattle Children's Hospital Research Institute, Seattle, WA 98101, USA*

Received 16 July 2007; accepted 19 November 2007  
Available online 8 January 2008

Las **células B**  
promueven la aparición  
de **enfermedades  
autoinmunes**

- Por producción de **autoanticuerpos**
- Como **células presentadoras de Ag (APC)** para células T autorreactivas
- Por **secrección de citoquinas**

Invited Review

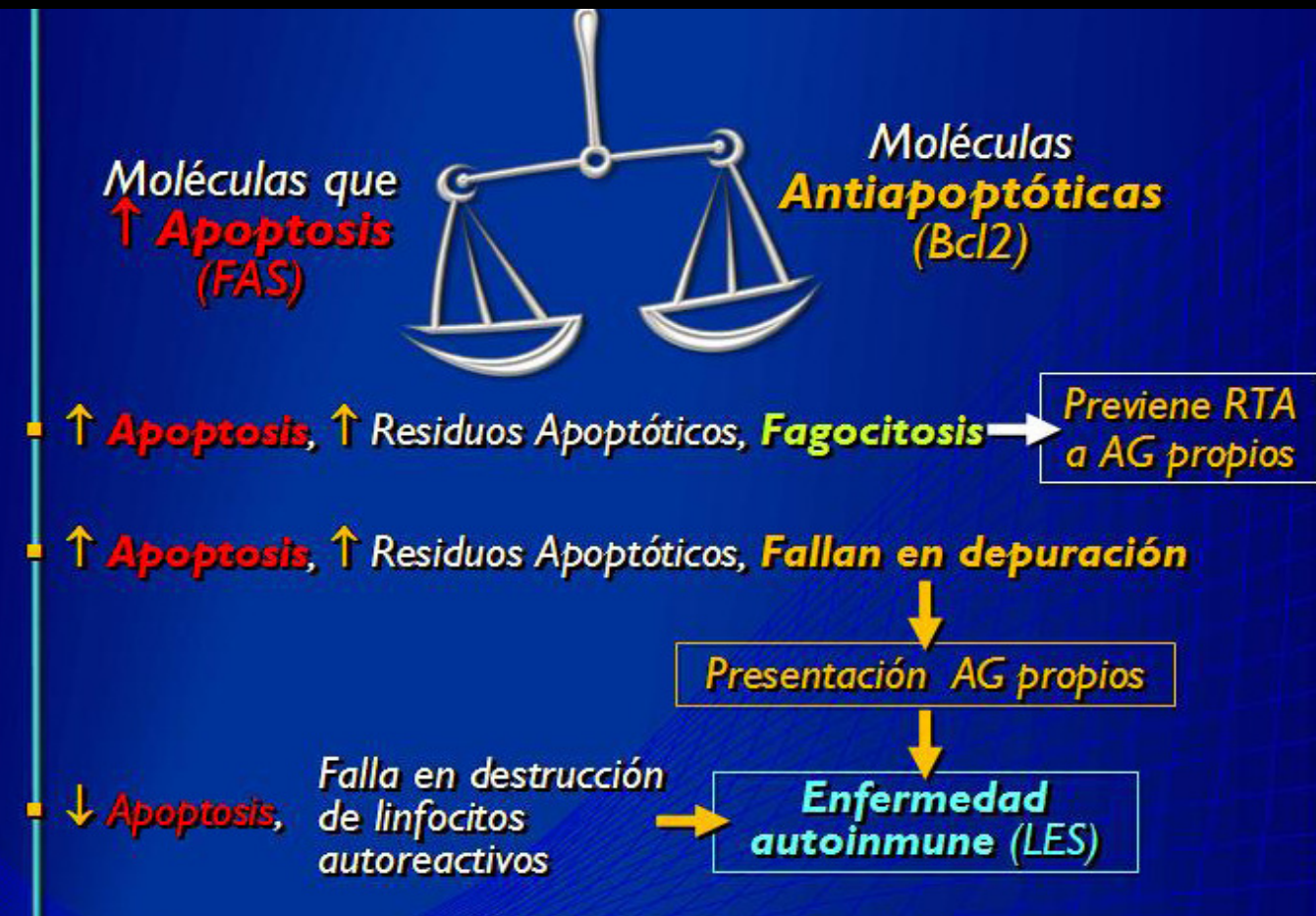
## Control of apoptosis in autoimmunity

E Maniati,<sup>1</sup> P Potter,<sup>2</sup> NJ Rogers<sup>3</sup> and BJ Morley<sup>1\*</sup>

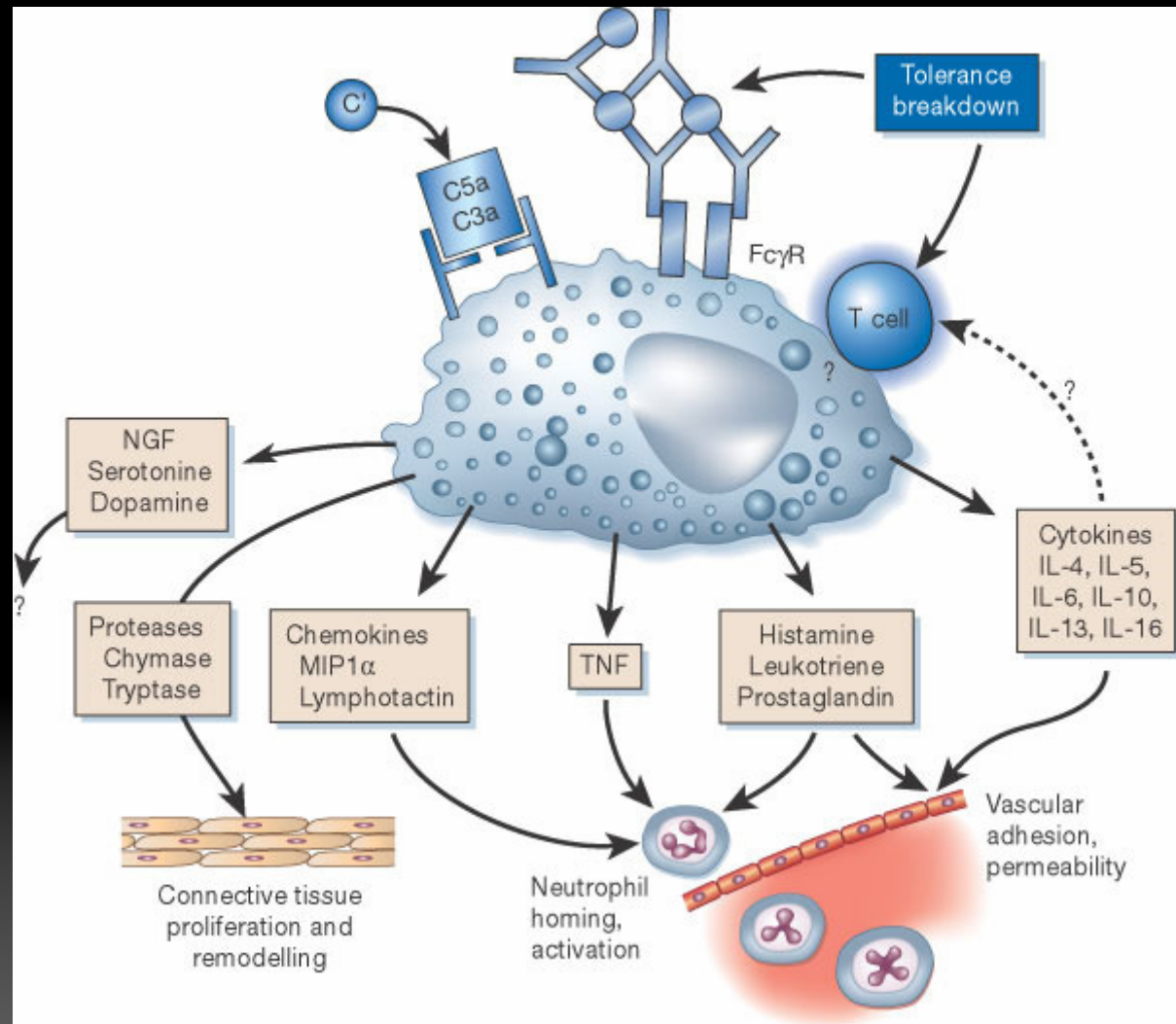
<sup>1</sup>Molecular Genetics and Rheumatology Section, Division of Medicine, Imperial College London, UK

<sup>2</sup>Mary Lyon Centre, Medical Research Council, Harwell, UK

<sup>3</sup>Department of Immunology, Division of Medicine, Imperial College London, UK



# El MASTOCITO como INTEGRADOR o AMPLIFICADOR de las respuestas autoinmunes

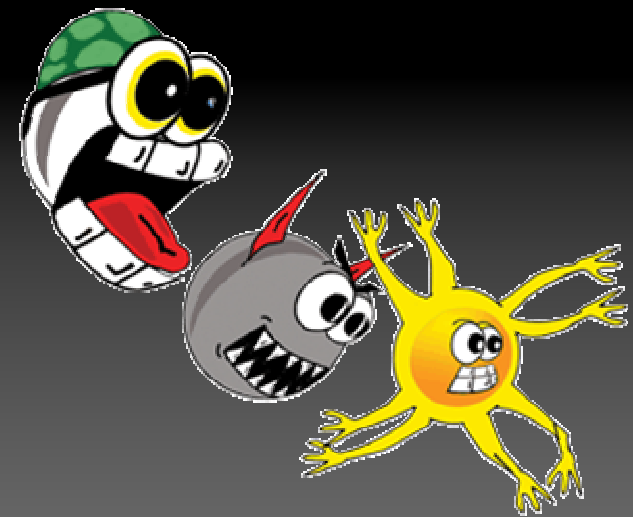


Nature 420, 875-878(19 December 2002)





# CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE



- Presencia de autoanticuerpos séricos
- Presencia de autoanticuerpos fijados a órganos o tejidos
- Demostración experimental del efecto patogénico de los autoanticuerpos
- Presencia de infiltrados inflamatorios en las zonas de la lesión
- Demostración experimental de la especificidad de los linfocitos por dicho antígeno
- Existencia de modelos experimentales de la enfermedad en estudio

# Enf. Autoinmunes

## CLASIFICACIONES

---

### Mecanismo que genera el daño tisular

- Mediadas por Anticuerpos: AHA, PTI
- Mediadas Inmunocomplejos: LES
- Mediadas por células T: Diabetes mellitus  
AR, Esclerosis M.

### Especificidad de órganos

- Órgano específicas: Tiroiditis de Hashimoto  
PTI
  - Órgano inespecíficas: LES
-



**Púrpura Trombocitopénica Idiopática**



**Lupus discoide (cutáneo)**

**El efecto sobre las articulaciones**

» **CAUSAS DE LA ENFERMEDAD**  
La causa es un anticuerpo llamado *factor reumatoide*. Afecta las articulaciones de forma simétrica.

» **ARTRITIS REUMATOIDE** (etapa tardía)

Deformidad en el ojal del pulgar    Deformidad de los dedos

» **ARTICULACIÓN DE RODILLA (normal)**

Hueso    Cartilago

Con la artritis, la sinovial se inflama y produce fluidos y el cartilago se hace tieso y agujereado.

» **SÍNTOMAS**

- Dolor articular e inflamación
- Sensación de rigidez
- Malestar general
- Pérdida de peso
- Escalofrío y, en ocasiones, fiebre

Fuente: Internet. Elab. CM/Diseño editorial/PHD

**Artritis Reumatoidea**



Derrame pleural como resultado de una tuberculosis

Problemas del corazón

Nefritis por lupus

Artritis

Fenómeno de Raynaud

Exantema en alas de mariposa

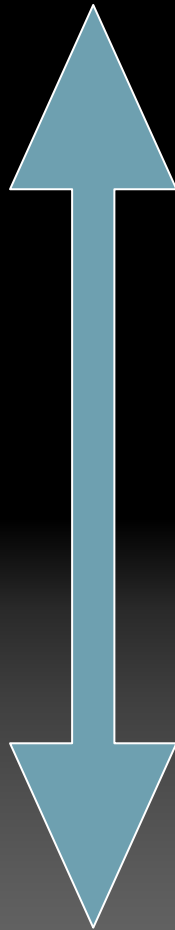
Los síntomas del lupus eritematoso sistémico varían bastante con cada individuo

ADAM.

**Lupus sistémico**

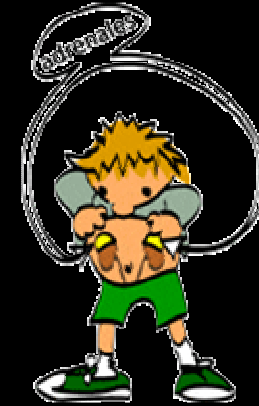
# ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Órgano específicas



No Órgano específicas

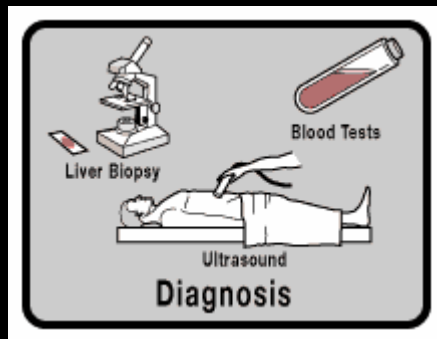
- **Tiroiditis de Hashimoto**
- Mixedema primario
- Tirotoxicosis
- Anemia Perniciosa
- Gastritis atrófica inmune
- Enfermedad de Addison
- Diabetes Mellitus insulín dependiente
- Miastenia Gravis
- Pénfigo Vulgar
- Esclerosis múltiple
- Anemia Hemolítica autoinmune
- Púrpura trombocitopénico idiopático
- Cirrosis biliar primaria
- Colitis ulcerosa
- Artritis Reumatoide
- Dermatomiositis
- Esclerodermia
- Lupus Eritematoso Discoide
- **Lupus Eritematoso Sistémico (LES)**





# Enfermedades Autoinmunitarias Específicas de Órganos

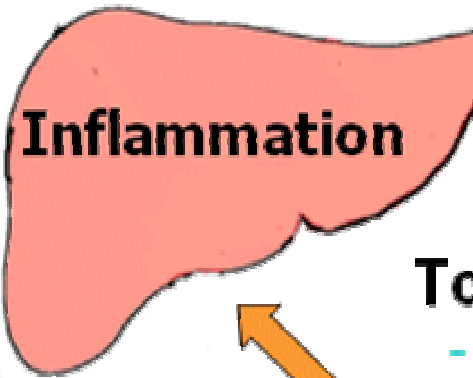
En este tipo de enfermedades la reacción del sistema inmunitario se dirige contra un **antígeno blanco en particular de un órgano o glándula específico**, de manera que sus manifestaciones se limitan mayormente al órgano en particular. Esta reacción inmunitaria puede dañar las células del órgano, estimular y/o bloquear la función normal de estos.



**Immunologic  
Damage**

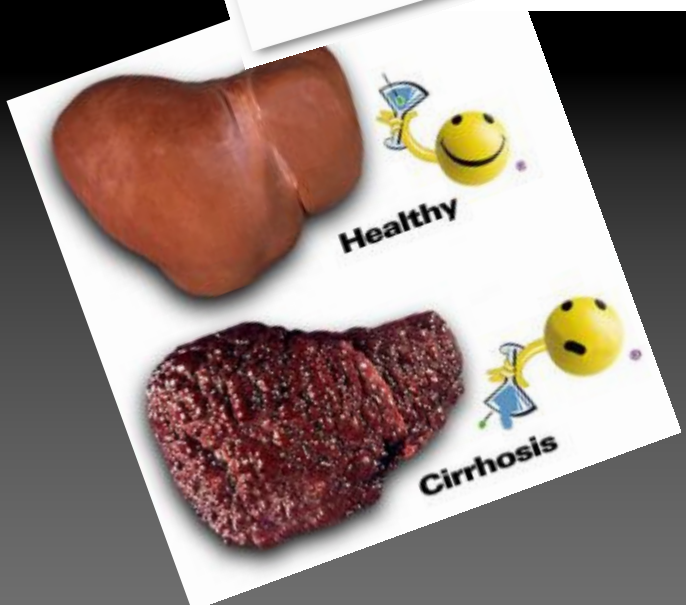
**Infections**

- Viruses
- Bacteria
- Fungi
- Protozoa



**Toxic Damage**

- Alcohol
- Drugs
- Poisons/Chemicals



# Hepatitis



# HEPATITIS CRÓNICA

## Definición

- **Enfermedades hepáticas caracterizadas por inflamación hepática persistente con histología propia**
- **Se debe considerar el grado de la actividad inflamatoria (grading), leve, moderado o severo y su ubicación (portal, periportal y lobulillar) y la presencia de fibrosis**

# HEPATITIS CRÓNICA

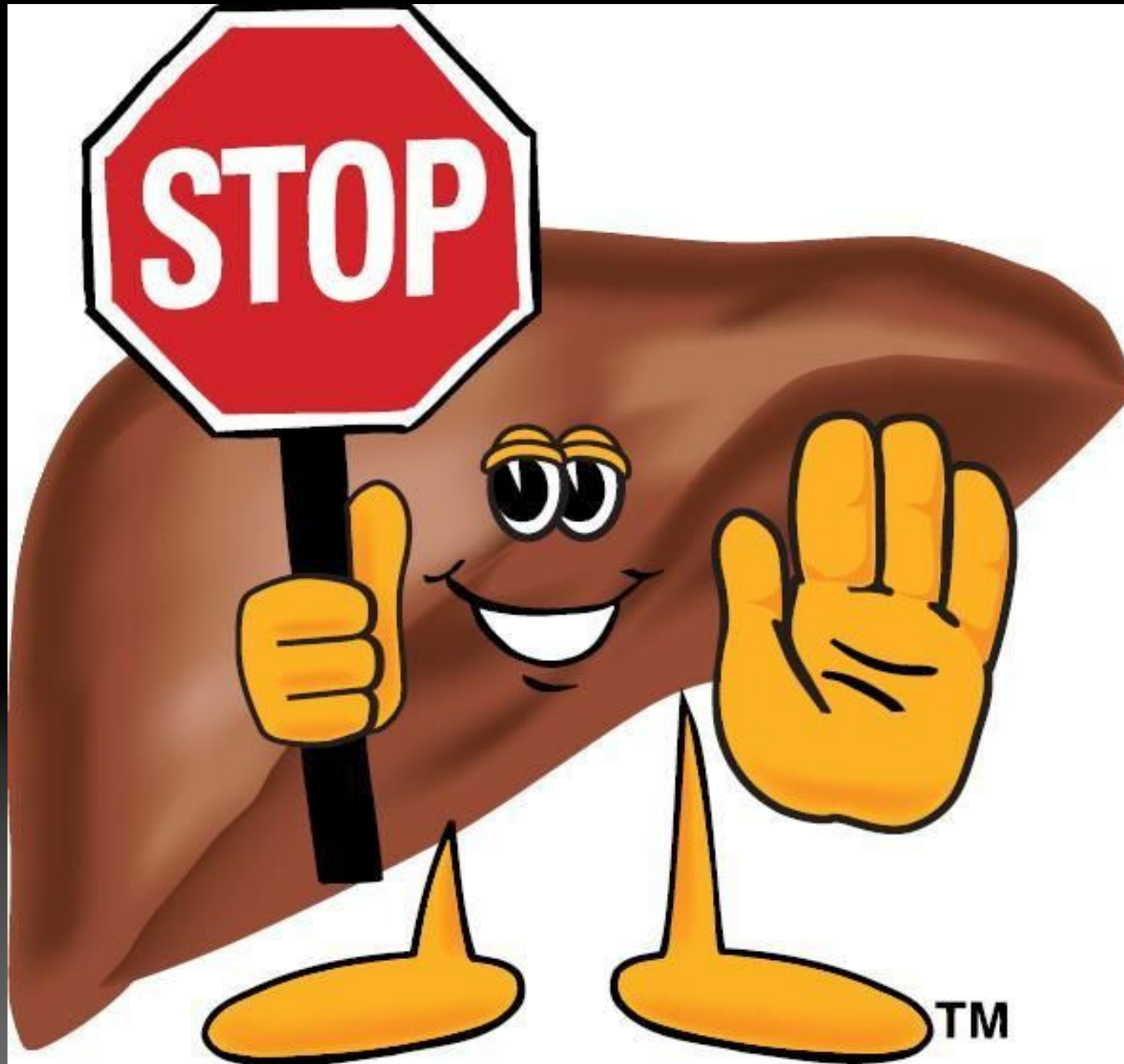
- Hepatitis C
- Hepatitis B
- Drogas: Nitrofurantoína, Metildopa, MTX
- Wilson
- Hemocromatosis
- Déficit  $\alpha$ 1 -Antitripsina
- Alcohol
- **Hepatitis autoinmune**



# HEPATITIS CRÓNICA

## Formas de presentación

- **Comienzo insidioso**
- **Comienzo agudo, excepcionalmente fulminante**
- **Como insuficiencia hepática y/o hipertensión portal**
- **Asintomático**

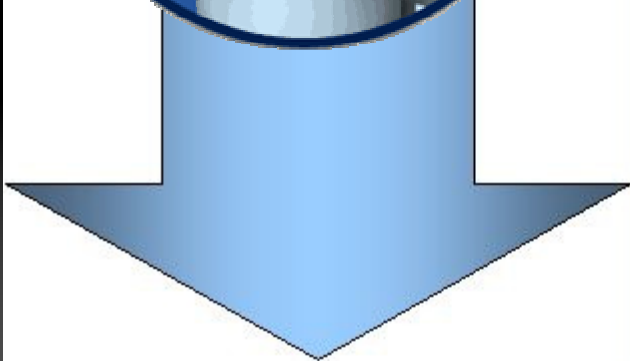


# ENFERMEDADES AUTOINMUNES DEL HÍGADO

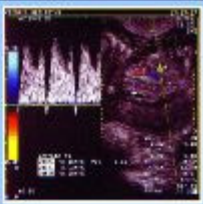


# Enfermedades AI del hígado

- Cirrosis biliar primaria
- Colangitis esclerosante primaria
- **Hepatitis autoinmune**
- Colangitis autoinmune
- Síndrome de superposición



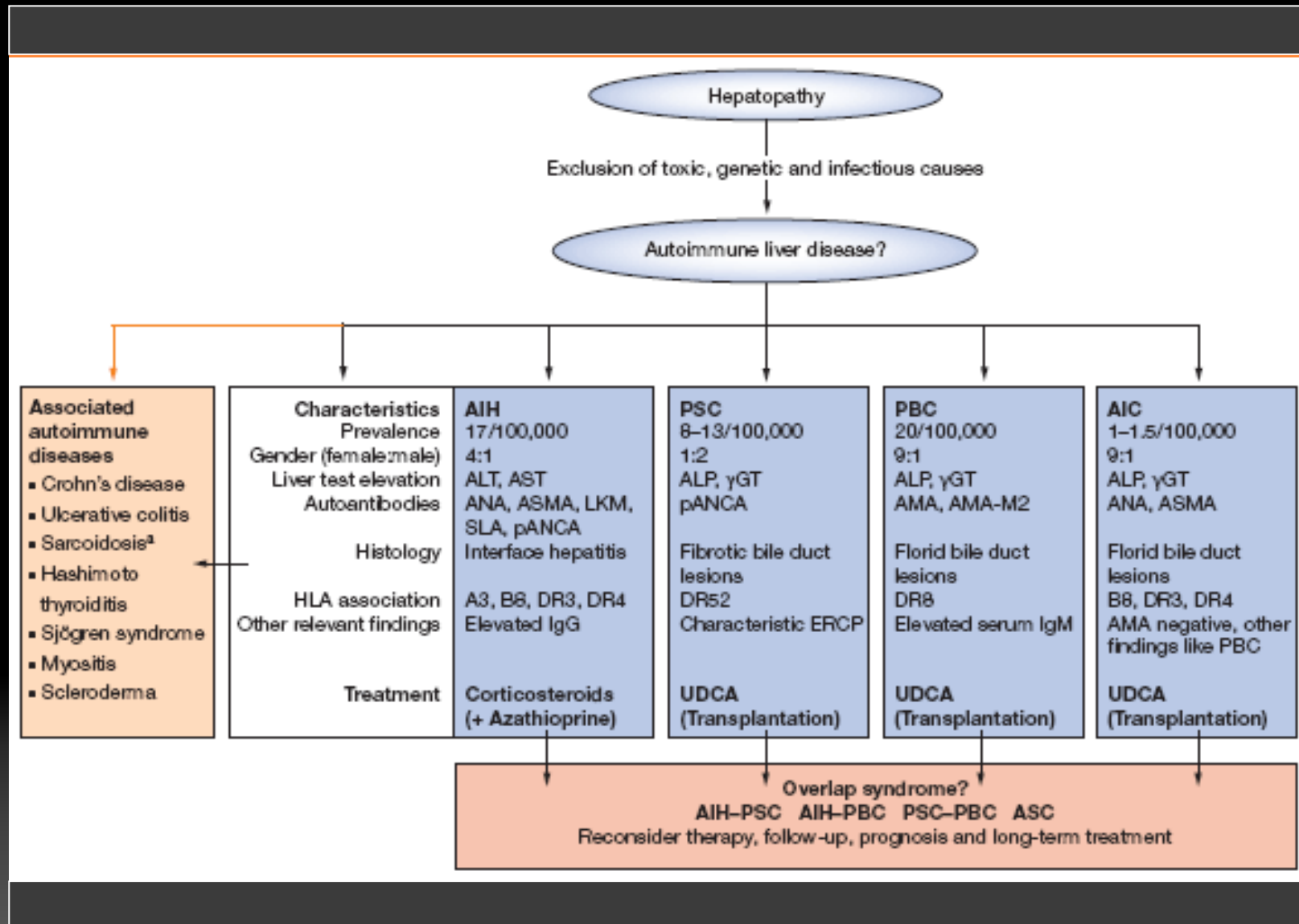
AUTOINMUNIDAD



TRASTORNOS DE INMUNORREGULACIÓN

FACTORES DESENCADENANTES

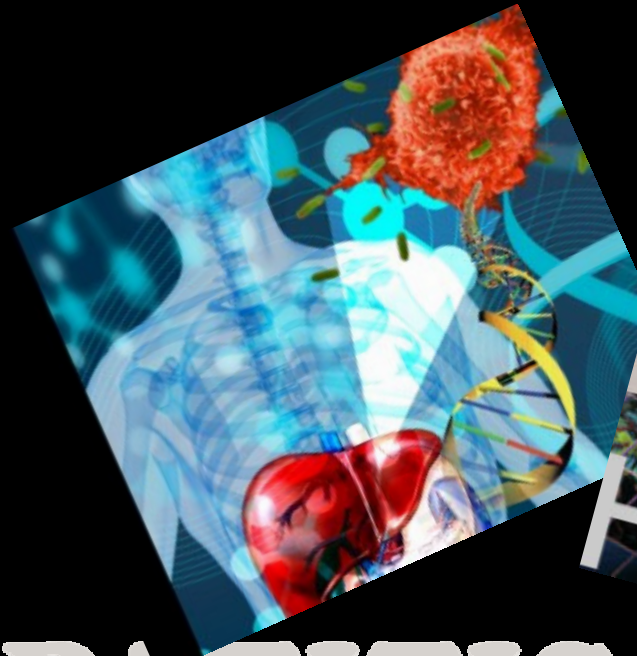




UDCA = ursodeoxycholic acid.

ERCP = endoscopic retrograde cholangiopancreatography



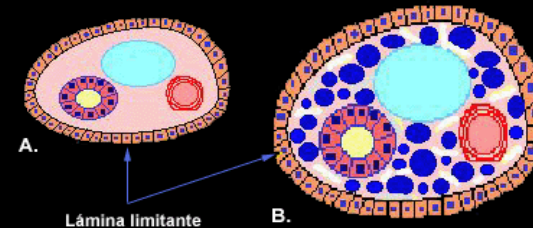


# HEPATITIS AUTOINMUNE

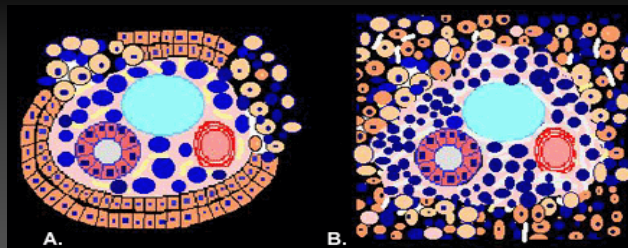
- El primer reporte de la enfermedad se debe a **Jan Waldenström** quien en el año **1950** describió una forma de hepatopatía crónica que afectaba principalmente a mujeres jóvenes y se manifestaba por **ictericia, hipergammaglobulinemia, amenorrea y ascitis en los últimos estadios**. A partir de entonces la describen otros autores con el nombre de **hepatopatía crónica en mujeres jóvenes**.
- La asociación con el síndrome de **lupus eritematoso y con la presencia de células LE en sangre** fue observada en 1955 y 1959, pero el término de **hepatitis lupoide fue propuesto en el año 1956**.

- Posteriormente, se observaron casos de cirrosis en mujeres con edad promedio de 35 años, de etiología desconocida y con **síntomas de actividad adrenocortical, aumento de la gammaglobulina en suero y células LE**, sin otras evidencias de lupus, que llamaron **cirrosis con síndrome adrenogenital en mujeres jóvenes**.

La designación de **hepatitis plasmocelular** surge al constatar un infiltrado inflamatorio prominente en el hígado compuesto por células plasmáticas, fue entonces cuando la enfermedad, se denominó **cirrosis activa juvenil** y señalaron que en sus fases iniciales no siempre se diagnosticaba cirrosis y no aparecía invariablemente en mujeres jóvenes.



**Figura 1**  
**A. Espacio Porta Normal**  
 El límite entre el mesénquima y el perénquima es preciso y está constituido por una hilera de hepatocitos normales que configuran la lámina limitante.  
**B. Hepatitis Crónica Actividad:0**  
 El espacio porta está ligeramente expandido e infiltrado por numerosas células mononucleares. Sin embargo, la lámina limitante está intacta por lo que no existe actividad necro-inflamatoria (Actividad:0). Los hallazgos son compatibles con el diagnóstico de "hepatitis crónica".



**Figura 2**  
**A. Actividad Necro-inflamatoria: leve-moderada A1-A2**  
 A.1 El infiltrado inflamatorio ha sobrepasado la lámina limitante y se extiende hacia el parénquima lesionando a los hepatocitos periportales configurando la "hepatitis o necrosis de interfase". La actividad puede ser leve o moderada (A-1, A-2) de acuerdo con el porcentaje de lámina limitante afectada, que no abarca la totalidad de la periferia del espacio porta.  
**B. Actividad Necro-inflamatoria severa A-3**  
 B.1 La actividad necro-inflamatoria es severa (A-3), ya que la necrosis de interfase se extiende en la totalidad de la periferia del espacio porta.



En 1994, el Grupo Internacional para el estudio de esta enfermedad recomendó el nombre de **hepatitis autoinmune.**

# Definición



## La hepatitis autoinmune (HAI) es:

- Una **enfermedad necroinflamatoria crónica del hígado, de etiología incierta.**
- **Caracterizada por:**
  - ❖ **Hipergammaglobulinemia.**
  - ❖ **Presencia de autoanticuerpos,**
  - ❖ **Hallazgos histológicos de hepatitis de interfase (“necrosis en sacabocado”) y la presencia de inflamación con células plasmáticas con infiltración portal de células plasmáticas y mononucleares y formación de rosetas.**



**Incidencia:**  
**1,9 / 100.000**  
**habitantes**

**Prevalencia:**  
**16.9 / 100.000**  
**habitantes**

A promotional graphic for a music event. It features a large, silver, mesh-covered microphone on a black stand. Below the microphone are two silver speakers. The background is dark with stylized, light-colored text including 'ZAWA...', '2008', 'JUEVES 17', 'ABRIL', 'ARRIBOS EN PUERTA', 'AMA RECORDS', and 'TRABURBANA'. A central vertical banner contains the word 'PRESENTACION' in large, bold, capital letters. At the bottom, there is a line of text: 'Sala Ritmo y Compas, C/ Conde de Vilches 22, Metro Avda de América o Cartagena'. Below this text are several logos, including 'O...', 'P...', and 'ONDERUIT PRODUCCIONES'.



# EXPRESIÓN CLÍNICA DE LA HEPATITIS AUTOINMUNE

Elevación de ALT  
Hipergammaglobulinemia  
ANA, ASMA y/o ALKM  
No colestasis, virus, ni alcohol

## Asintomática

15 %

ALT y  $\gamma$ GT bajas  
Poco progresiva

## Oligosintomática

55 %

Astenia,  
artralgias

## Ictérica

25 %

Hepatitis aguda-  
like

## Fulminante

5 %

Necrosis  
submasiva

Kessler WR et al. ClinGastroenterol Hepatol, 2004  
Feld JJ et al. Hepatology, 2005

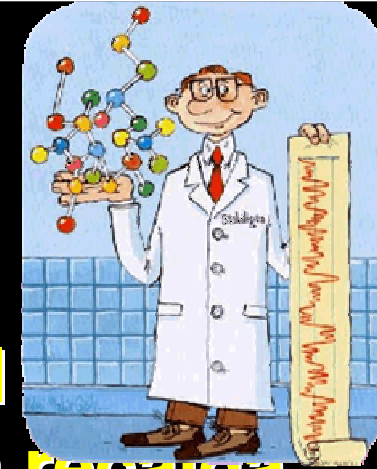


- **La frecuencia de HAI entre los pacientes que padecen enfermedades hepáticas crónicas varía entre el 11 y 23%.**
- **La hepatitis autoinmune no tratada es una enfermedad grave, progresiva, que progresa a CIRROSIS a los 6 – 12 meses, en 40% a 50% de los casos.**
- **Esta afección es responsable de un 2,6% de todos los TRASPLANTES en Europa y del 5,9% en USA.**

# INMUNOPATOGENÉISIS

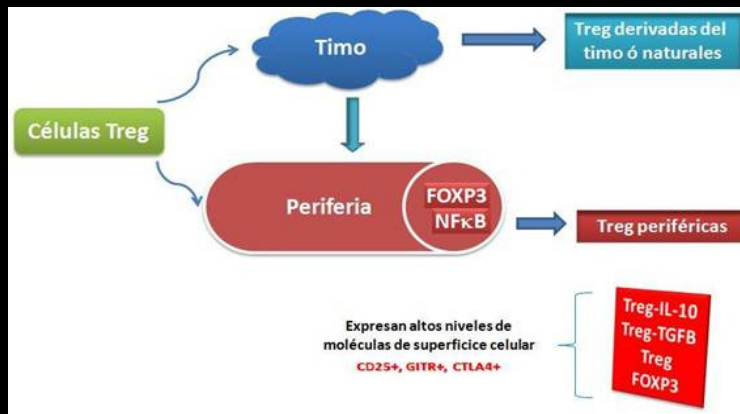
**En los pacientes con HAI, ya sea en el momento del diagnóstico o durante la recaída se ha demostrado un defecto en la inmunorregulación por células **TCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>** y **NKT**.**

**La destrucción del hepatocito es consecuencia de procesos citotóxicos mediados por células, **ADCC** o ambos.**

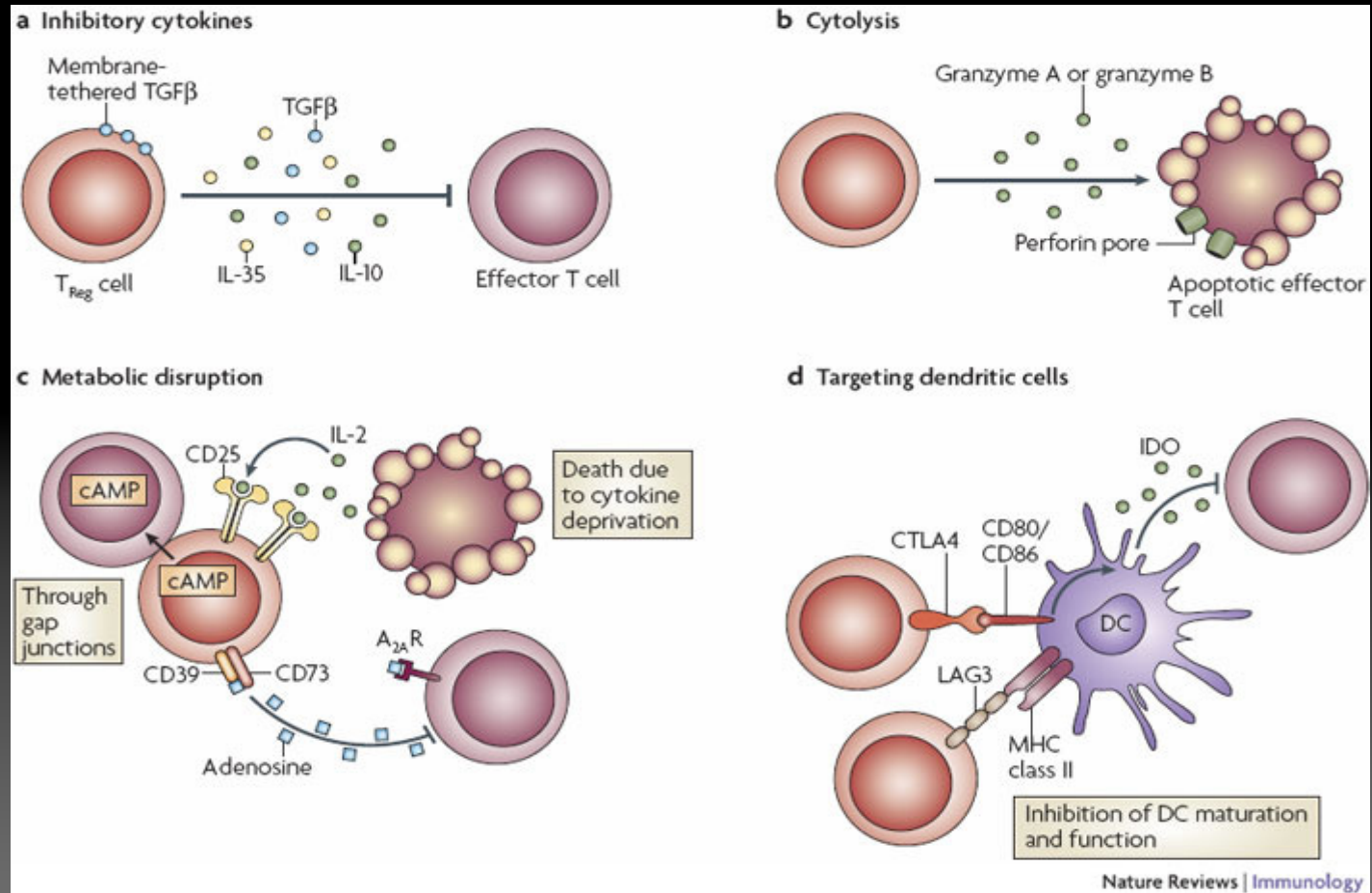


Longhi MS, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Adaptive immunity in autoimmune hepatitis. Dig Dis. 2010;28(1):63-9.

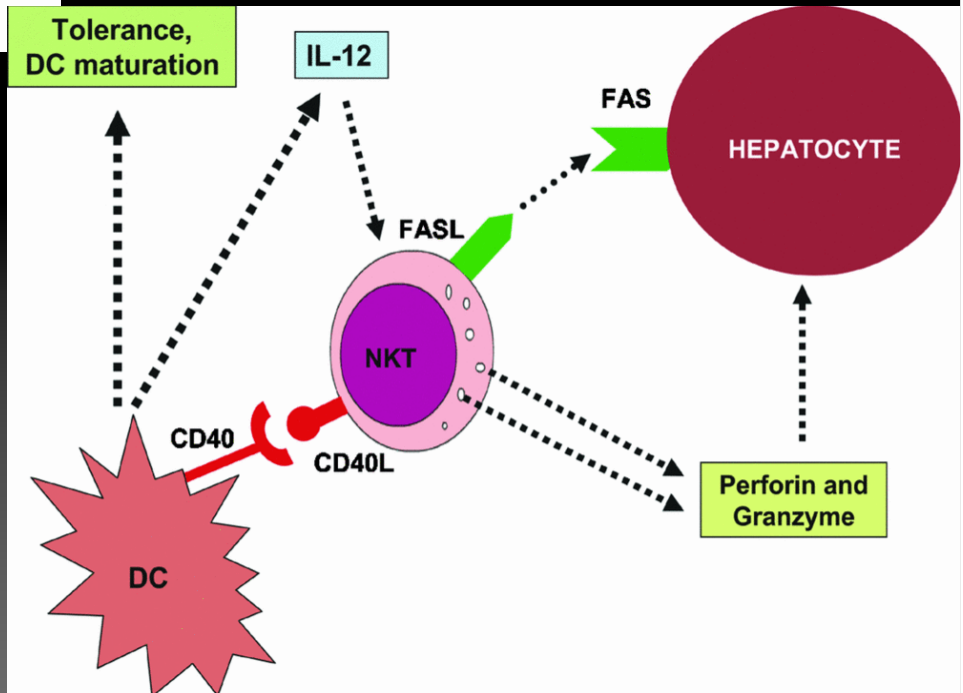
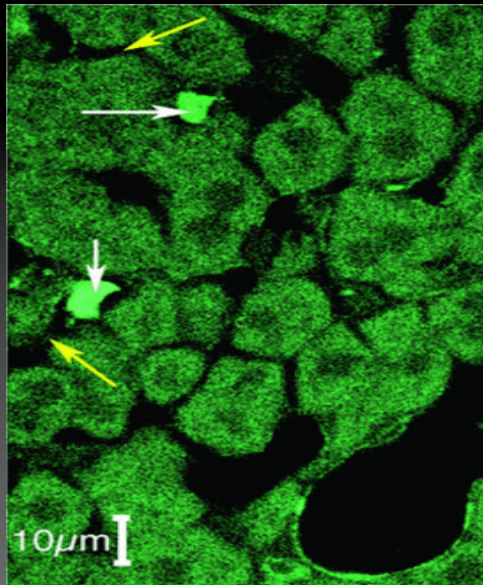
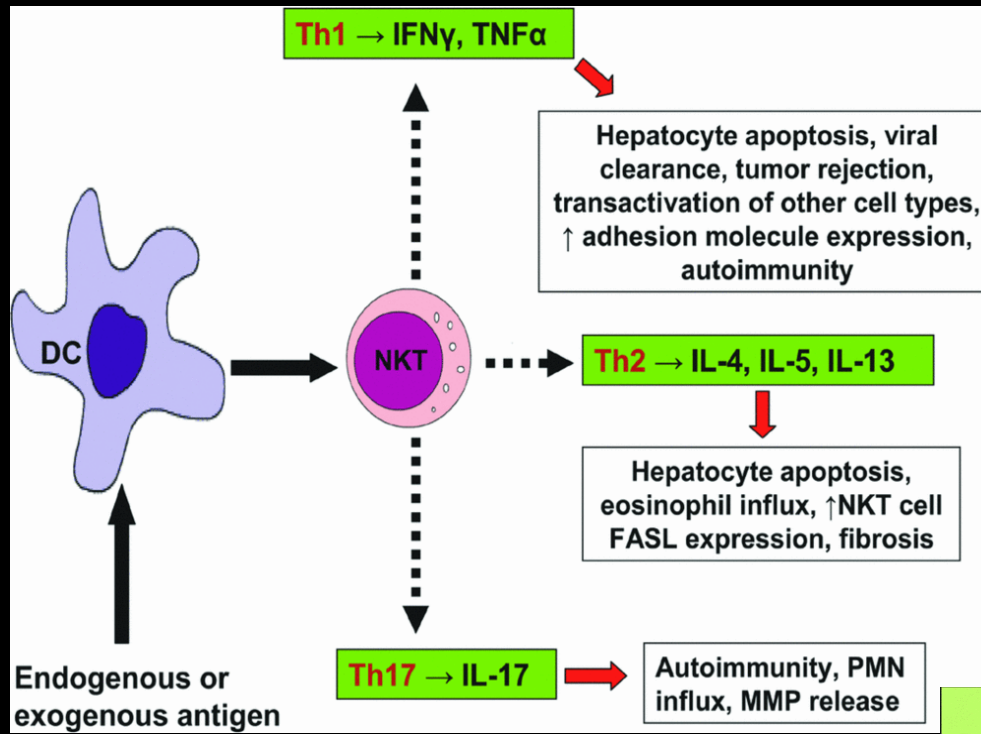
Vergani D, Mieli-Vergani G. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 2008 Jun 7;14(21):3306-12.



# Células TCD4+CD25+CD127- (nTreg)



# Células NKT





## FACTORES DESENCADENANTES

- **Virus:** Infección por Hepatitis A, Hepatitis B y Hepatitis C; asociada a **vacunación contra HVA y HVB**; herpes virus 6, HIV, Rubeóla virus, EBV y CMV.

Talha Aziz Malik. J Pak. Hepatitis C and Autoimmune Hepatitis: What Gets Treated First?

Med Assoc. Vol. 60, No. 5, May 2010.

PA Berry, G Smith-Laing. Hepatitis A vaccine associated with autoimmune hepatitis.

World J Gastroenterol 2007 April 21; 13(15): 2238-223.

- **Drogas:** Nitrofurantoína, Metilfenidato y Atomoxetina, Propitiouracilo, Risperidona, agentes anti-tuberculosos como Rifampina y Pirazinamida,  $\beta$  Interferón, Doxiciclina (así como Minociclina), Metil-Dopa, Ranitidina, Oxifenisatina, **Diclofenac**, Indometacina, Estatinas, Ezetimibe, Imatinib (antineoplásico).

Utrecht J. Current trends in drug-induced autoimmunity. *Autoimmun Rev* .2005  
Jun;4(5):309-14.

Christopher Chang and M. Eric Gershwin. Drugs and autoimmunity – A contemporary review and mechanistic approach. *Journal of Autoimmunity*. Volume 34, Issue 3, May 2010, Pages J266-J275



## Agentes herbáceos (productos de herboristería)

- Cohosh negro (*Actea racemosa*)
- Efedra
- Melatonina
- Dai-saiko-to,
- Sho-saiko-to



Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006; 354: 54-66.

Czaja AJ. Current concepts in autoimmune hepatitis. Ann Hepatol 2005; 4: 6-24.



CLASIFICACIÓN



	Type 1 AIH	Type 2 AIH
Characteristic antibodies	anti-SMA (F-actin), ANA, pANCA	anti-LKM1
Age of onset	Bimodal, peaks at 10-20, 45-70	2-14
Gender distribution	78% female	89% female
IgG increase	pronounced	Moderate
IgA decrease	Absent	Occasional
Association with HLA haplotypes	DRB1*0301, DRB1*0401 (USA, Northern Europe)*	DRB1*07, DQB1*0201

**\*DRB1\*0404, DRB1\*0405 (Mexico, Japan, China, Argentine - adults)**

**DRB1\*1301 (South America, Argentine-pediatrics)**

Albert J. Czaja, Michael P. Manns. Gastroenterology .139 (1) : 58-72, July 2010

# HAI tipo I

- Es más frecuente en pacientes del norte de Europa y Norte América.
- En el 40% de los casos, la HAI se instala en forma brusca y en algunos casos puede manifestarse en forma fulminante.
- **Autoanticuerpos convencionales:** ANA y/o ASMA.
- **Autoanticuerpos nuevos:** ANCAp, anti-ASGPR, anti-SLA/LP.
- 60% de los pacientes presenta serología falsa-positiva para el virus Hepatitis C.
- En pediatría la prevalencia es del 62-65%.



## HAI Tipo I y HLA

### **DR3 (*DRB1\*0301*)-B8**

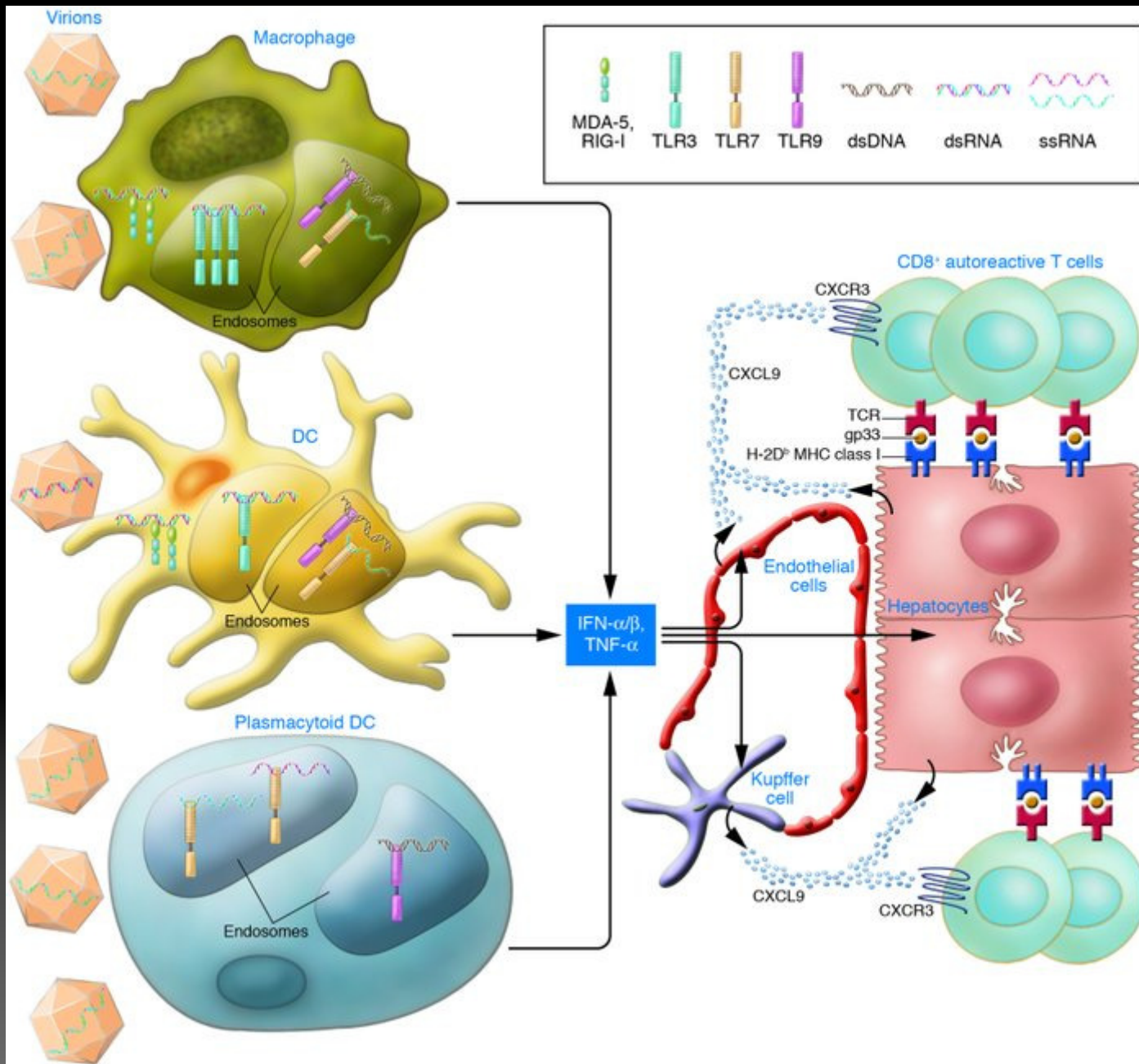
- Población joven, menos de 30 años
- Alta frecuencia de fallo terapéutico y presencia de recaídas
- Evolución a cirrosis y requerimiento de

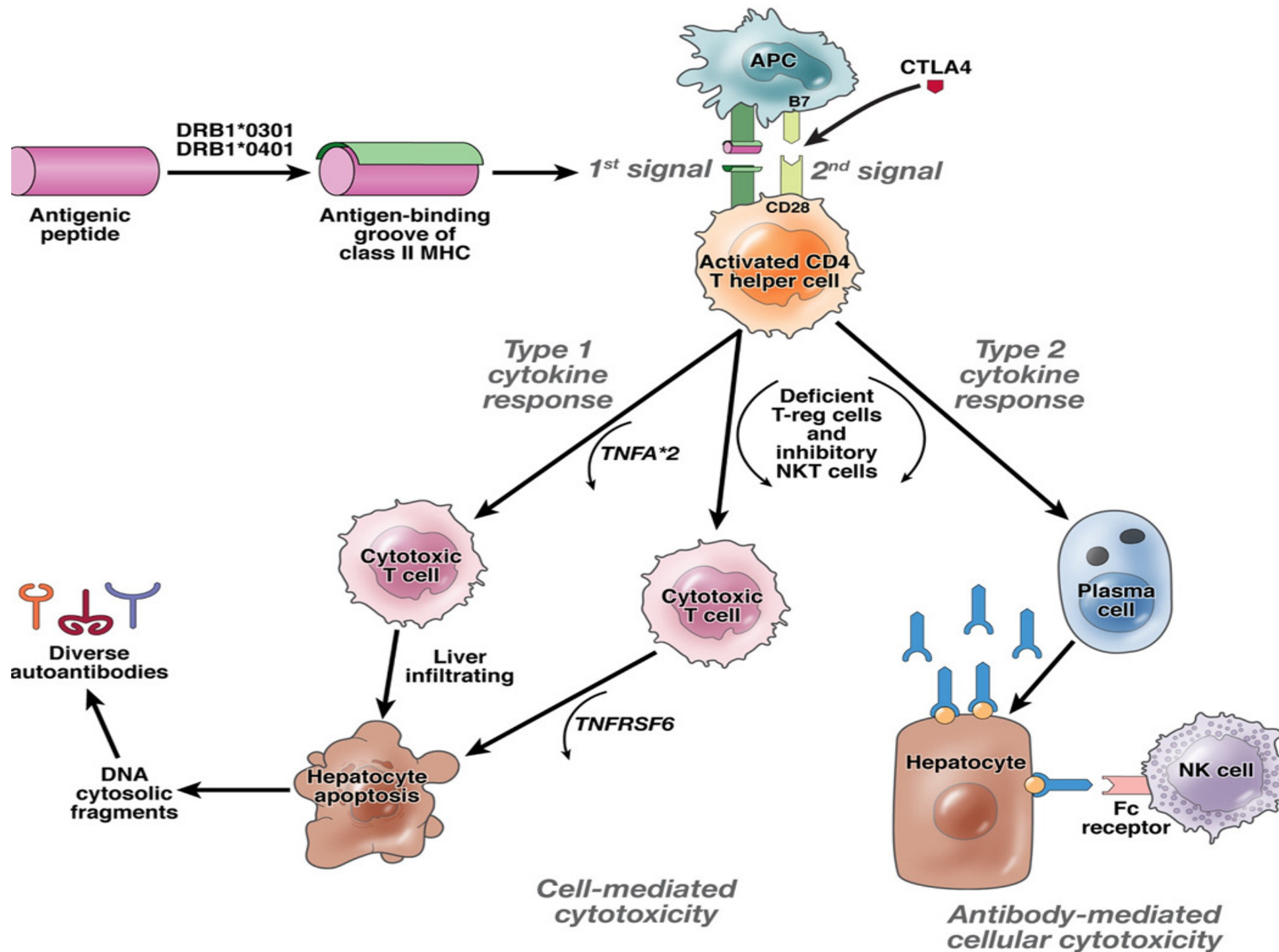
### **DR4 (*DRB1\*0401*)**

- Población adulta, más de 30 años
- Buena respuesta terapéutica y remisión al cabo de 18 meses
- Asociada con frecuencia a otras enfermedades autoinmunes

## **POLIMORFISMOS, DELECCIONES O MUTACIONES PUNTUALES EN GENES FUERA DEL MHC**

- **Polimorfismos de gen CTLA-4**
- **Polimorfismos del gene  $TNF\alpha^*2$**
- **Polimorfismos de genes TNFRSF6**
- **Mutación del gen de Tirosin fosfatasa CD45**
- **Polimorfismos de genes de receptores de IL-2, -4 y -6; Vitamina D**
- **Delección del gen C4A nulo**





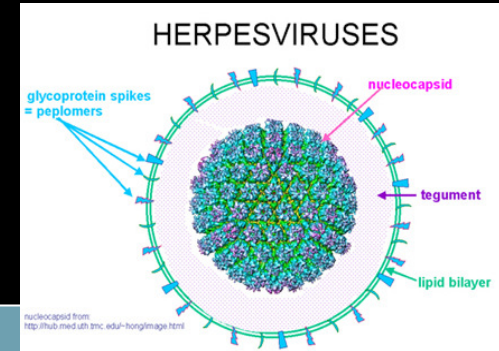


# HAI tipo II

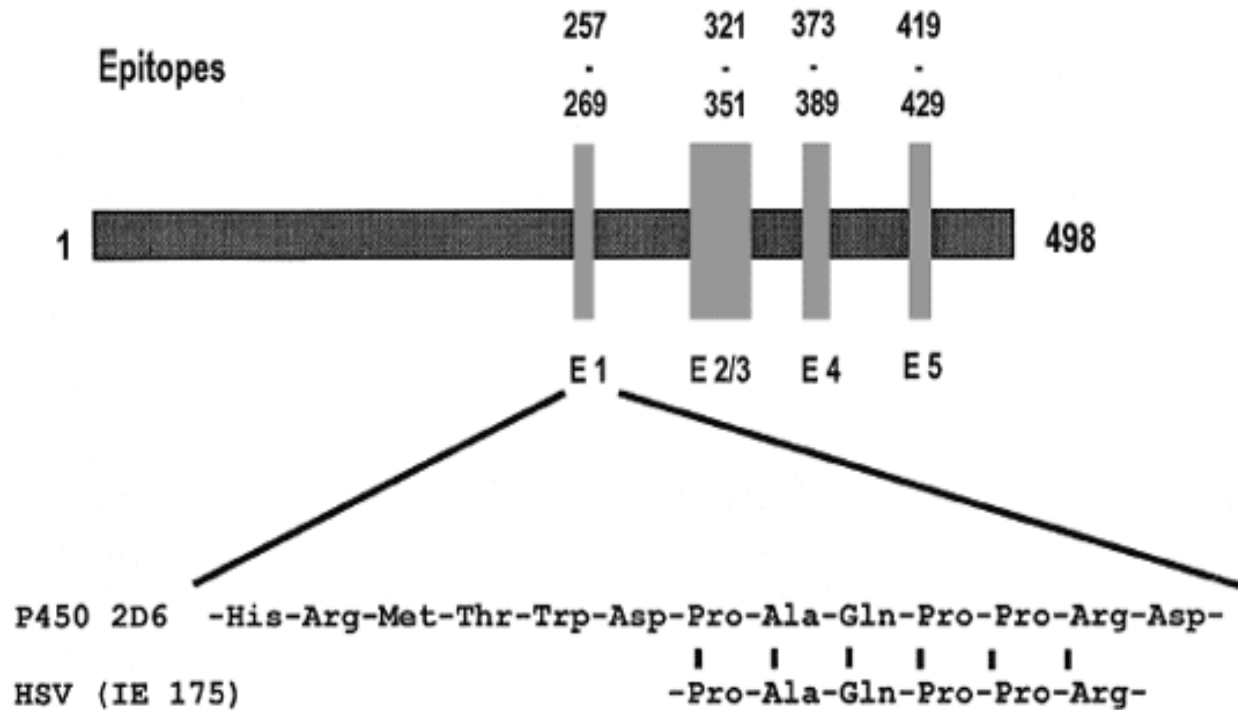
- Es más frecuente en Europa y en zonas de América del sur.
- La HAI tipo II puede presentarse en forma aguda o fulminante.
- HLA DR7 (*DRB1\*0701*)- y HLA-DQB1.
- **Autoanticuerpos: LKM1**, los que no se observan en HAI tipo I; **LC1**.
- Los títulos de anticuerpos contra LKM-1 no se correlacionan con la actividad de la enfermedad y son mutuamente excluyentes con los ANA y los ASMA.
- **Los individuos deficientes citocromo P450 DB1 (IID6), localizado en el retículo endoplásmico, no sufren hepatitis autoinmune tipo 2.**
- En pediatría la prevalencia es de 35-38%



# ¿¿Mimemtismo molecular???



The homology of herpes virus antigens and epitopes recognized by LKM-1 autoantibodies in AIH type 2 is an attractive model for this hypothesis.....





**HLA-DR2, HLA-DRB1\*1501  
están asociados  
con baja incidencia de HAI.**



- ✓ **La hepatitis autoinmune es frecuente en la población argentina de pacientes con falla hepática fulminante.**
- ✓ **La hepatitis autoinmune Tipo II y la necrosis extensa están asociadas a un mal pronóstico.**
- ✓ **El diagnóstico temprano y el inicio de precoz de tratamiento esteroide podrían tener un impacto favorable en la sobrevida.**

Villamil A, Seattle 2005

- ✓ **La historia natural de la HAI en niños es más agresiva, y cerca del 50-69% en el tipo I y 38% en el tipo II, tienen cirrosis hepática en el momento del diagnóstico. Esto puede ser interpretado como una expresividad clínica más larvada o un retraso en el diagnóstico .**

Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-97.

DIAGNÓSTICO

EL HIGADO  
ESTÁ  
MUY BIEN...

...Y  
SI NO ME  
CREEN,  
ESPÉRENSE  
A LA  
NECROPSIA...

ASTROENTERÓLOGO

www.monerohernandez.com

Diagnóstico

...requiere la exclusión de otras posibles causas de lesión hepática: infecciones virales; hepatotoxicidad por fármacos, tóxicos o alcohol y enfermedades metabólico-hereditarias como enfermedad de Wilson, hemocromatosis y déficit de alfa 1 antitripsina.

Corpechot C, Chazouillères O. Autoimmune hepatitis: diagnostic and therapeutic up-to-date. Rev Med Interne. 2010 Sep;31(9):606-14.

**International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG), 2008.  
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SIMPLIFICADOS PARA HAI**

Hermes et al. Hepatology 2008;48: 169-76

<b>Variable</b>	<b>Corte</b>	<b>Puntos</b>
ANA o SMA	Igual o mayor a 1:40	1
ANA o SMA o LKM-1 o SLA	Igual o mayor a 1:80 Igual o mayor a 1:40 Positivo	2*
IgG	Mayor que el límite superior normal	1
	Mayor que 1.10 veces el límite superior normal	2
Histología hepática (es necesaria la evidencia de hepatitis )	Compatible con HAI	1
	Condición Típica para HAI	2
Ausencia de hepatitis viral	Si	2

**Igual o mayor a 6 puntos: probable HAI.  
Igual o mayor a 7 puntos: definida HAI.**

*Sin embargo...*



Mujer de 52 años de edad presentó una forma atípica de HAI.

La presentación aguda, **con negatividad para todos los marcadores inmunológicos y los datos de necrosis confluyente acinar múltiple fueron los hallazgos que permitieron realizar el diagnóstico.**

La paciente se recuperó totalmente después de recibir tratamiento inmunosupresor standard.

Ozaslan E, Samsar U, Erden E. Acute seronegative autoimmune hepatitis.

Hepatology. 2010 Mar-Apr;57(98):334-5.

- **Paciente femenina de 61 años**, sin antecedentes de importancia, quien presenta cuadro de malestar general, **ictericia leve y coluria**, haciéndose el diagnóstico de **hepatitis viral aguda tipo A con marcador serológico IgM anti-HAV positivo**.
- El examen clínico se encontraba dentro de límites normales excepto por discreta ictericia. En ese momento los marcadores serológicos para hepatitis B y C fueron negativos, y los análisis iniciales fueron los siguientes: Hb 14.2 g/dL, Leucocitos 5,300/mm<sup>3</sup>, **Bilirrubina total 2.6 mg/dL a predominio directo, ALT 1200 UI/L, AST 1530 UI/L**, Fosfatasa Alcalina y tiempo de Protrombina dentro de límites normales.
- La paciente presentó rápida recuperación clínica y bioquímica de su cuadro, y un mes después los controles bioquímicos mostraron una **AST de 219 UI/L, ALT de 80 UI/L, y Bilirrubina total de 1.45 g/dL**.
- **Sin embargo, los controles periódicos de aminotransferasas mostraban siempre una elevación persistente aunque de bajo grado, siendo los valores de ALT 57 UI/L y AST 69 UI/L a los 6 meses y ALT 95 UI/L y AST 78 UI/L a los**

- **Mujer de 62 años de edad** que ingresa en setiembre de 1993 por presentar hematemesis y melena relacionados al use de diclofenac luego de una fractura radio cubital.
- Tenía el antecedente de gastritis erosiva en 1991 y de insuficiencia cardiaca y anemia en 1992, además de infecciones urinarias a repetición. Al examen clínico, se encontró pálida, no ictericia. Edema sacro leve e ingurgitación yugular presente. Ruidos cardiacos arrítmicos, soplo sistólico II/VI en áreas mitral y aórtica. **Hígado a 3 cm debajo del reborde costal.**
- Los exámenes de laboratorio mostraron: hematocrito de 12%, hemoglobina 3.65 gr/dl, recuento de leucocitos: 9,350/mm<sup>3</sup> (S:92,E:4,M:2,L:5), y plaquetas en 90,000/mm<sup>3</sup>. Glicemia 116 mg/dl, creatinina 1.22 mg/dl, **bilirrubina total 3.58 mg/dl (BD:2.10 y BI: 1.48 mg/dl), TGO: 218 mU/ml, TGP: 192 mU/ml, fosfatasa alcalina 187 UI, proteínas totales 4.99 gr/dl, albúmina 2.05 gr/dl, globulina 2.94 gr/dl, tiempo de protrombina 16”(57%). Anticuerpos antimitocondriales fueron negativos; HbsAg, antiHBeAg, anti HVA, antiHVC y antiHVD fueron negativos. Los anticuerpos antimúsculo liso fueron positivos.**
- **La paciente fue sometida a biopsia hepática.**



- **Mujer de 18 de edad**, con un tiempo de enfermedad de 6 meses caracterizada por artritis de rodillas y manos, **ictericia de mucosas, alza térmica, pérdida ponderal de 16 Kg. en 5 meses y amenorrea desde marzo de 1994**. El examen físico mostró: PA 100/65, FC: 119xmin. FR 26xmin. T° 39°C; regular estado general, **ictérica**, polipneica, eritema palmar, atrofia muscular tenar e hipotenar, edema palpebral, rodillas y tobillos con signos de flogosis, mamas turgentes con secreción láctea, ruidos cardiacos taquicárdicos, **dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia**.
- En los exámenes de laboratorio se encontró Hemoglobina en 8.12 gr/dl, leucocitos 3,400/mm<sup>3</sup> (E:4,S:55,Eo: 1 ,M: 1 ,L:39), glicemia 94 mg/dl, creatinina 0.53 mg/dl, proteinuria 0.381 gr/24h, **bilirrubina total 5.9 mg/dl (BD:4.7 y BI: 1.2 mg/dl), TGO: 484 mU/ml, TGP: 220 mU/ml, fosfatasa alcalina 247 UI, proteínas totales 8.58 gr/dl, albúmina 2.58 gr/ dl, globulinas 5.88 gr/dl, gammaglobulina 3.93 gr/dl y VSG 63 mm/h.**
- **anti HVA, HbsAg y anti HVC, fueron negativos, igualmente VDRL y HIV.**
- **El factor reumatoideo fue 1/20, la proteína C reactiva 192mg/l, ANA 1/80 patrón moteado y el anticuerpo antimúsculo liso 1/40.**
- **La biopsia hepática mostró, HCA con signos de regeneración**

- **Paciente de 6 años, sexo femenino**, con desarrollo psicomotriz e intelectual de niña sana. Consulta por decaimiento general, astenia, y leve malestar abdominal. Cumplía con el calendario completo de vacunación.
- Se solicita laboratorio: G.B.: 6.900 / mm<sup>3</sup>, Hb: 12,60 grs./dL, Hto: 38 %, fórmula: 41/6/1/45/7 s/p, con una ligera linfocitosis propia de la edad y una ligera eosinofilia. VCM: 81 fl., H.C.M.: 27 pg., C.H.C.M.: 33 g/dL .VSG: 30 mm, ferremia: 232 ug/dL (VR:55-140), transferrina : 540 ug/dL (VR:274-494), saturación: 43% (VR:20-50), glucosa: 0,62 (VR: 0,70-1,40), urea: 0,20 g/L (VR: 0,15-0,40), **bilirrubina: BD: 1,35 mg%, BT: 2,18 mg%, BI: 0,83 mg% GOT: 1.512 U/L (VR: 12-46), GPT: 1.320 U/L (VR: 3-50), fosfatasa alcalina: 1.203 U/L (VR: 250-950), GGT: 166 U/L (VR: 7-32).**
- **Hepatitis A anticuerpos IgM (Quimio), Hepatitis B HBc-G-Anticuerpo core IgG (Quimio), Hepatitis B HBc-M-Anticuerpo core IgM (MEIA), CMV- Citomegalovirus IgM (ELISA), Herpes Simplex 1 y 2 (HSV-1 y HSV-2 Anticuerpos IgM) (IFI), Toxoplasma gondii Anticuerpos IgM (MEIA), resultando todos NEGATIVOS.**

Anamnesis :

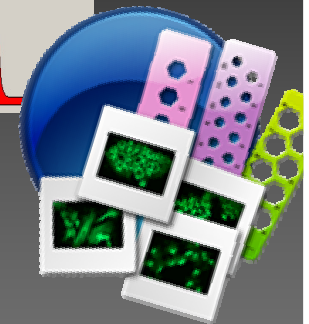
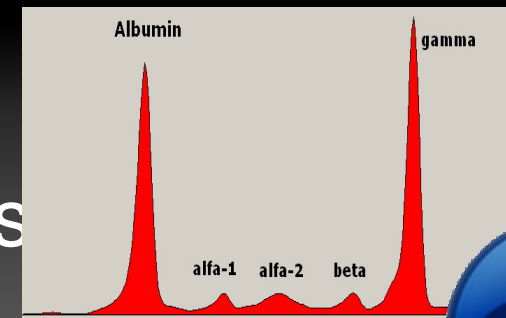
- Historia familiar de hepatopatía crónica
- Historia personal
- Signos y síntomas clínicos: fiebre, anorexia, pérdida de peso, ictericia, coluria, ascitis,....

Exploración física

Diagnóstico por imágenes

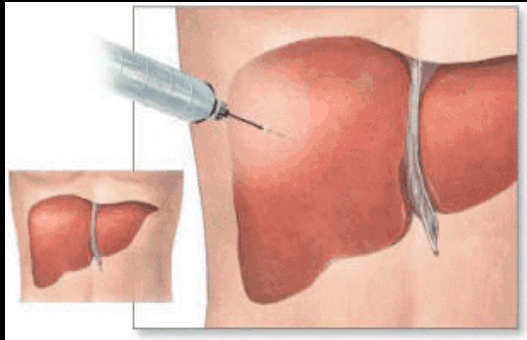
**Biopsia**

**Estudios de laboratorio**

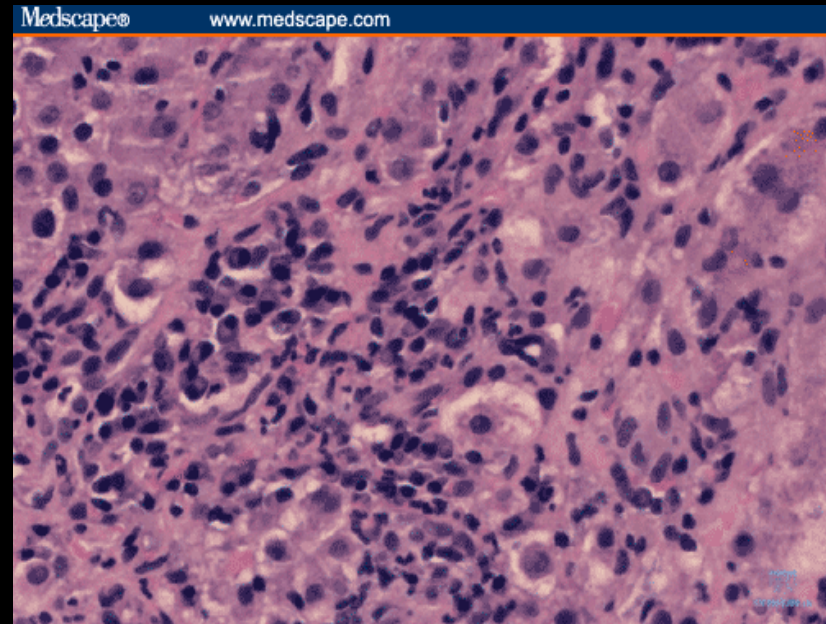


# Importancia de la histología

- **La histología** es importante **para conocer la evolución de la lesión hepática**, ya que ni las transaminasas ni los niveles de gammaglobulinas orientan hacia la presencia o ausencia de cirrosis hepática.
- Es interesante para descartar una patología biliar con granulomas o cambios sugerentes de otras enfermedades.



Plasma cell infiltration. Plasma cells are typified by a cytoplasmic halo around the nucleus, and they are present in the portal infiltrate. Hematoxylin and eosin; original magnification, x400



Interface hepatitis. The limiting plate of the portal tract is disrupted by a mononuclear infiltrate that extends into the hepatic lobule. Hematoxylin and eosin; original magnification, x200





# ESTUDIOS DE LABORATORIO

# Pruebas de laboratorio



- Hemograma, hepatograma, coagulograma, proteinograma, electroforético, serología hepatitis A, B y C.
- $\alpha$ 1 AT, ceruloplasmina, ferritina, autoanticuerpos órgano y no órganoespecíficos, de acuerdo a las historia clínica del paciente.



**NO EXISTE UNA MANIFESTACIÓN CLÍNICA O EXAMEN DE LABORATORIO AISLADO QUE PERMITA DIAGNOSTICAR CON CERTEZA ESTA ENFERMEDAD, Y SE EMPLEA UNA COMBINACIÓN DE CRITERIOS CLÍNICOS, DE LABORATORIO E HISTOLÓGICOS**





**ALGORITMO  
DIAGNÓSTICO PARA  
LA HAI**

**Niveles anormales de  
AST y GG  
AST:FAL >3**

**Exclusión de otras enfermedades  
hepáticas crónicas con  
manifestaciones similares**

**Hepatitis de interfase /  
hepatitis lobulillar**

**Enfermedad de  
Wilson, hepatitis  
viral crónica,  
deficiencia de  $\alpha$ 1-  
AT,  
hemocromatosis  
hereditaria,  
enfermedad  
hepática inducida  
por fármacos,  
esteatohepatitis no  
alcohólica, CBP,  
CEP, CAI.**

**DEFINITIVO:**

GG  $\geq$  1.5 veces el VN  
ANA, SMA O LKM  $\geq$  1:80  
Sin antecedentes de fármacos o productos  
sanguíneos  
Consumo de alcohol < 25 g/día

**PRESUNTIVO:**

GG < 1.5 veces el VN  
ANA, SMA O LKM  $\leq$  1:40  
Antecedentes de fármacos o productos  
sanguíneos  
Consumo de alcohol > 25 g/día  
Otros anticuerpos relacionados con el hígado

**DEFINITIVO:**

GG  $\geq$  1.5 veces el VN  
ANA, SMA O LKM  $\geq$  1:80  
Sin antecedentes de fármacos o productos  
sanguíneos  
Consumo de alcohol < 25 g/día

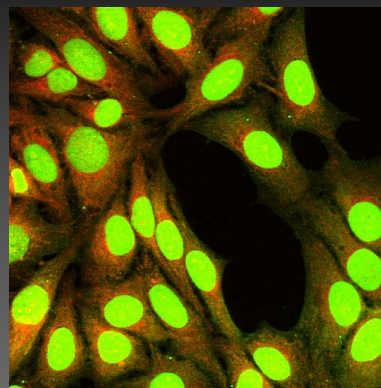
**PRESUNTIVO:**

GG < 1.5 veces el VN  
ANA, SMA O LKM  $\leq$  1:40  
Antecedentes de fármacos o productos  
sanguíneos  
Consumo de alcohol > 25 g/día  
Otros anticuerpos relacionados con el hígado



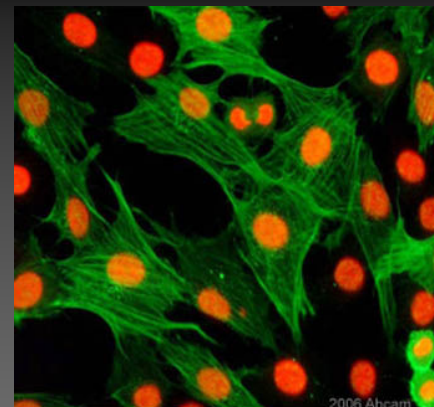
**TIPO I**

**ANA, SMA O AMBOS;  
anti-SLA/LP; anti-ASGPR;  
ANCAp**



**TIPO II**

**LKM1; anti-LC1**



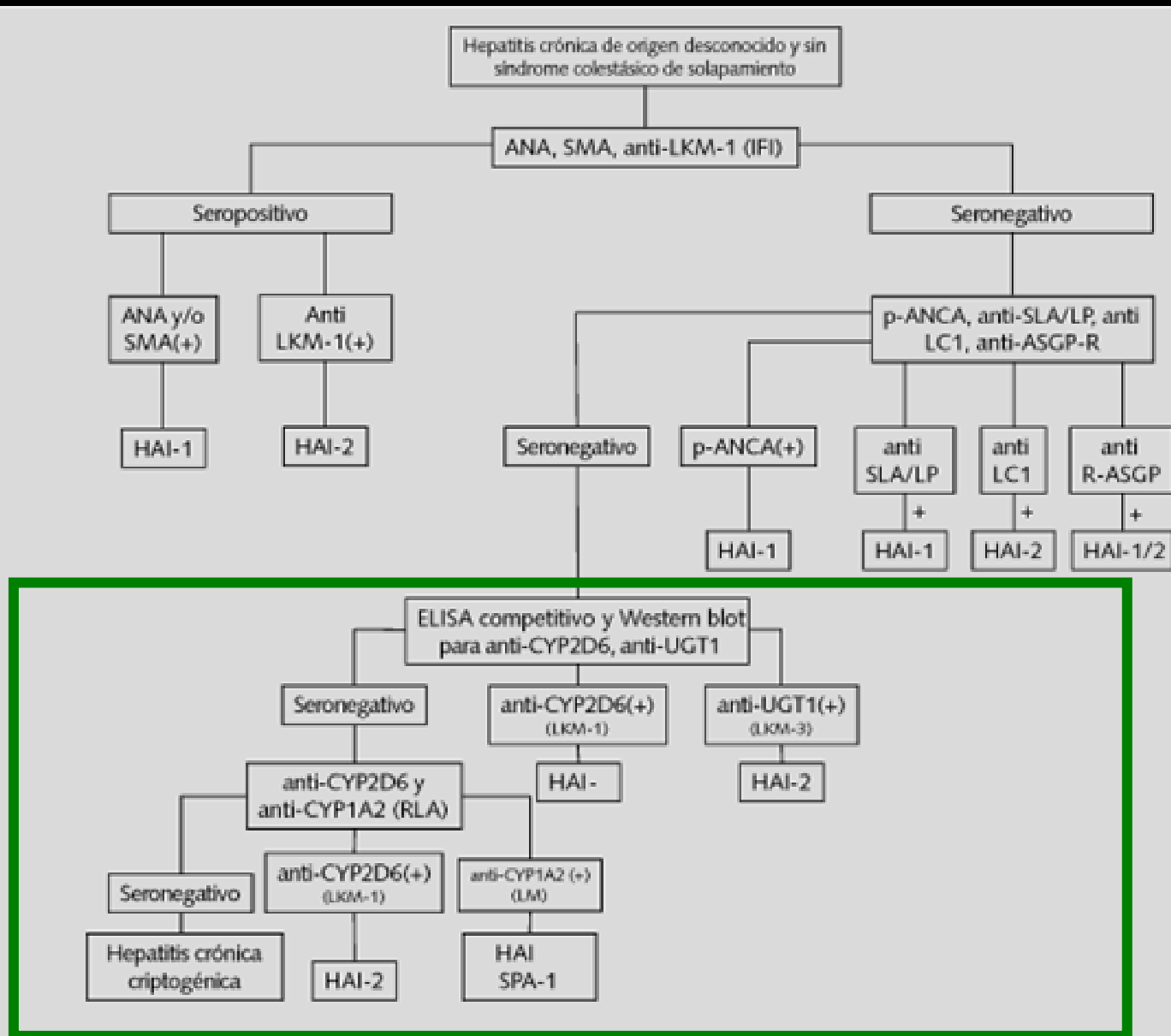
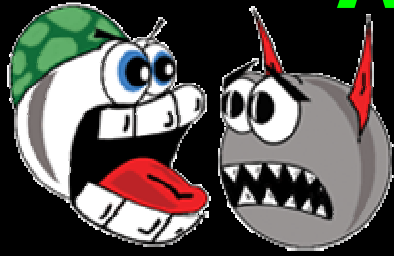


Fig. 3. Algoritmo clasificatorio según criterios serológicos para la hepatitis autoinmune (HAI). Basado en la presencia de autoanticuerpos. SPA-1: Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1; la interpretación del resto de abreviaciones se encuentra en el texto. Adaptado de Dalekos et al (41).

Autoantibody	Antigen	AIH Type	Overlap with other diseases
ANA	Multiple nuclear targets	AIH-1 (70-80%)	Drug, alcohol induced hepatitis, rheumatoid disorders
anti-SMA	Various cytoskeletal components, F-actin most specific for AIH	AIH-1 (80%)	HCV, PBC
anti-LKM1	CYP2D6	AIH-2 (100%)	HCV
anti-LKM3	UGT1A	AIH-2 (10%)	HDV
anti-SLA	UGA repressor t-RNA associated protein	AIH-1, AIH-2 in pediatric, (AIH-3?)	HCV, autoimmune cholangitis
anti-LC1	Formiminotransferase cyclodeaminase	AIH-2 (30-50%), AIH-1	HCV
anti-ASGPR	Asialoglycoprotein receptor	AIH (90%)	PBC, HCV, HBV, HDV, Drug induced hepatitis
pANCA	Unknown	AIH-1 (65-95%)	PSC, HCV

# Autoanticuerpos en HAI



**FAN - ASMA- Anti LKM 1**

- **No son patogénicos**
- **No son específicos de enfermedad**
- **Su expresión puede variar durante la evolución**
- **No reflejan la respuesta al tratamiento**



*No deben ser* **monitorizados**

## PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS EN LA HEPATITIS AUTOINMUNE

- Ausencia de anticuerpos.
- Autoanticuerpos positivos en paciente con hepatitis crónica C.
- Hepatitis autoinmune con colestasis.
- Biopsia hepática con necrosis centrolobulillar.

## HEPATITIS AUTOINMUNE SIN AUTOANTICUERPOS EN SUERO

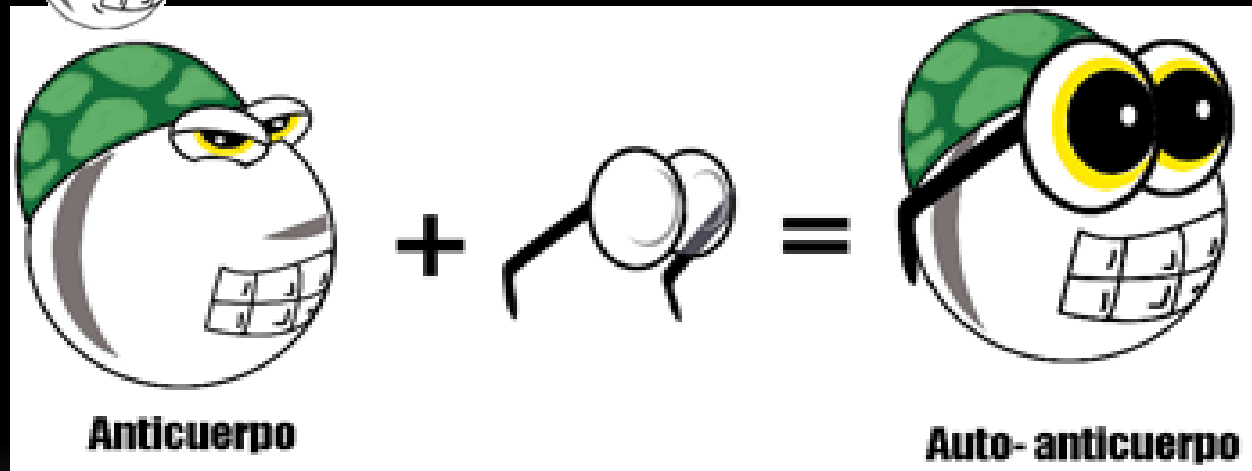
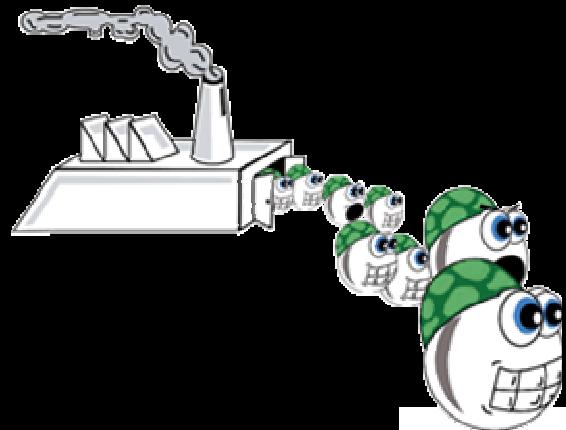
- **10 – 20 % de los casos**
- **Buscar otros autoanticuerpos (anti LC 1, pANCA...)**
- **Ensayar tratamiento esteroideo si :**
  - 1) se han excluido otras causas de hepatopatía;**
  - 2) el paciente es mujer;**
  - 3) existe alguna manifestación autoinmune**
    - o**
  - 4) la biopsia hepática es compatible.**



## AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C

- **Pensar en HAI asociada a la HVC si ALT > 5 VN, ANA o AML > 1/320, sexo femenino, anomalías autoinmunes extrahepáticas o aumento de las gammaglobulinas**
- **Valorar la biopsia hepática (muchísima actividad, células plasmáticas)**
- **Si se mantiene la sospecha de HAI ensayar corticoides**

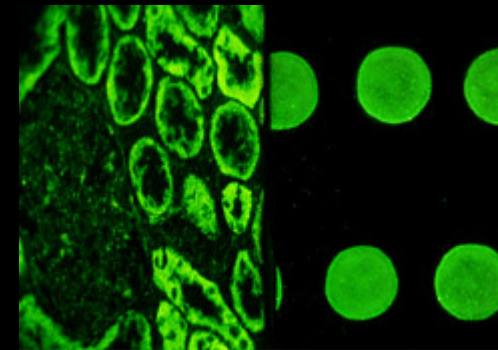
Washington MK, Modern Pathol, 2007



# AUTOANTICUERPOS

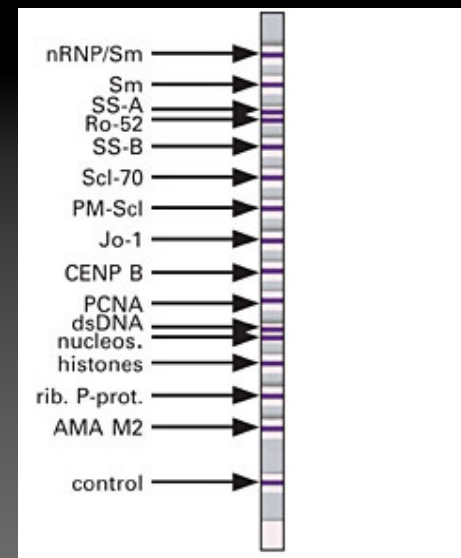
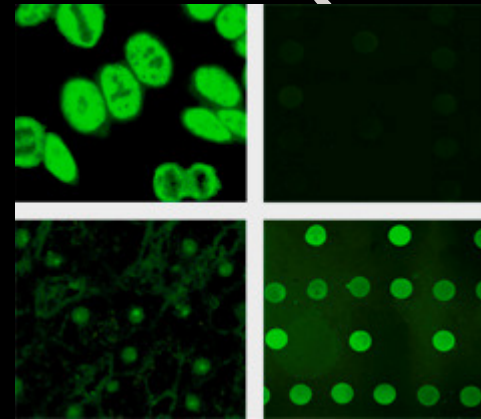
- Grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos a la subunidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa de la membrana interna mitocondrial (M2).
- AMA-M2 (en un 90-95%) :excelente marcador de la cirrosis biliar primaria (PBC), junto a hipergamaglobulinemia IgM
- Los AMA también son hasta en el 25% positivos en los pacientes con hepatitis autoinmune, aunque en estos

## Anti-AMA-M2

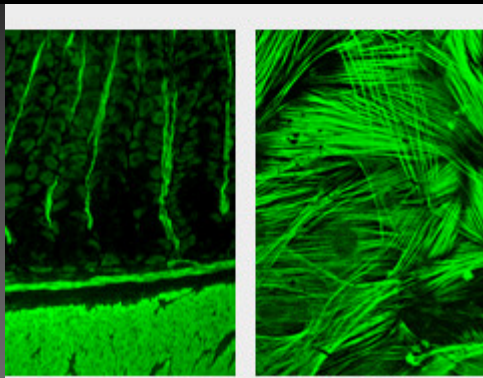


- Son marcadores tradicionales de la enfermedad.
- **Presentes en el 67% de los casos de HAI tipo I (en el 13% de forma aislada y en el 54% asociados a SMA).**
- Están dirigidos contra una variedad de antígenos: DNAss, DNA ds, centrómero, histona, laminina, cromatina.
- Se consideran significativos para el diagnóstico de la

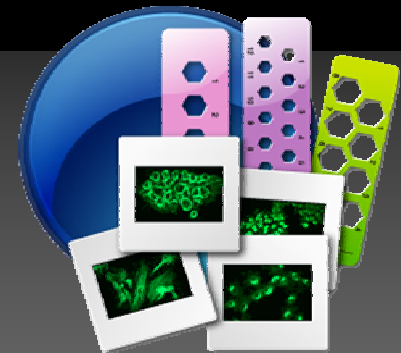
## Anticuerpos antinucleares (ANA)



- Se detectan en el 87% de los pacientes con hepatitis autoinmune, ya sea como el único marcador de la enfermedad (33%) o en combinación con ANA (54%).
- **Anti- SMA pueden ser dirigidos contra microfilamentos (F-actina, miosina, tubulina) o contra filamentos intermedios (desmina) del músculo.**
- La mediana de los títulos enfermedad es de 1/160.



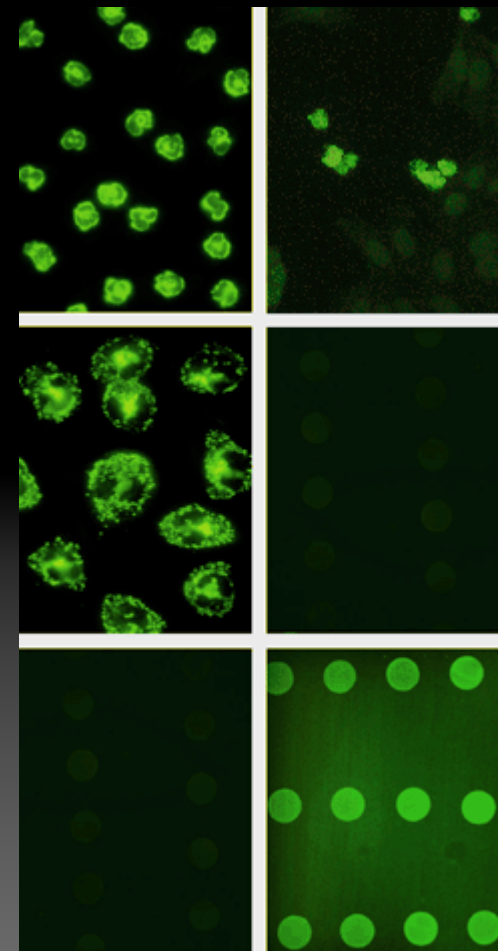
Anti-SMA



- Los **autoanticuerpos frente actina, están asociados a un comienzo más temprano de la enfermedad**, a la presencia del haplotipo HLA-B8 y DR3, y a una peor respuesta a la terapia en aquellos pacientes que los presentan.
- **La determinación inmunológica de los autoanticuerpos es principalmente diagnóstica.**

- **Altos títulos de pANCAs (isotipo IgG1) se detectan en pacientes con tipo 1, que, sin embargo, no se detectan en pacientes con tipo 2.**
- Los autoantígenos diana reconocidos por los ANCAs en la hepatitis autoinmune tipo 1: catepsina G, lactoferrina, actina y principalmente, las proteínas cromosómicas de alta movilidad no histonas HMG1 y HMG2.
- La determinación de ANCAs es útil como un marcador adicional en el diagnóstico de la hepatitis autoinmune tipo 1, particularmente en aquellos casos en los que ANA, ASMA y LKM son negativos.

## pANCA

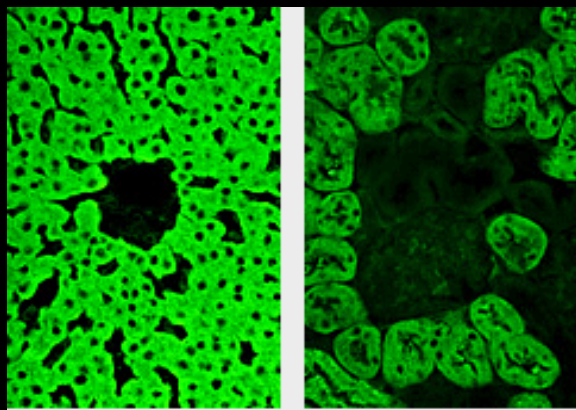


# Anti-ASGPR

- Los autoanticuerpos contra la ASGP-R van dirigidos contra la subunidad RHL-1 del receptor, y son detectados en el 70 % de pacientes con hepatitis autoinmune tipo 1 y tipo 2, pero también, aunque en menor porcentaje, en pacientes con cirrosis biliar primaria y hepatitis viral a títulos bajos.
- **Los títulos de anti-ASGPR se correlacionan con los indicadores bioquímicos e histopatológicos de actividad de la inflamación y la persistencia de seropositividad durante el tratamiento permite identificar pacientes con mayores probabilidades de recidivas después de su**



## Anti- LKM1

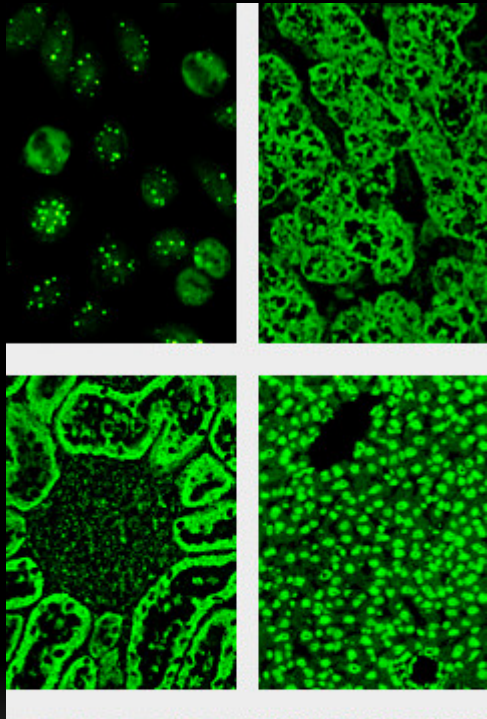


Los anticuerpos que reaccionan contra antígenos microsomales generan una imagen fluorescente homogénea intensa en el citoplasma de los hepatocitos y granular fina en las células de los túbulos proximales del riñón (reconocibles por el ribete en cepillo luminal), con túbulos distales negativos.

Son marcadores serológicos para el diagnóstico de Hepatitis autoinmune tipo 2 (AIH-2).

El antígeno objetivo es citocromo P450 2D6 (CYP2D6).

Anticuerpos Anti-LKM1 son también detectados en hasta un 7% de los pacientes con hepatitis crónica.



## Anti- SLA / LP

Anticuerpos anti-antígeno soluble hepático (SLA) dirigidos a citoqueratinas 8 y 18 y glutatión-S-transferasa y/o anticuerpos anti-hepatopancreático (LP) frente a proteínas citosólicas.

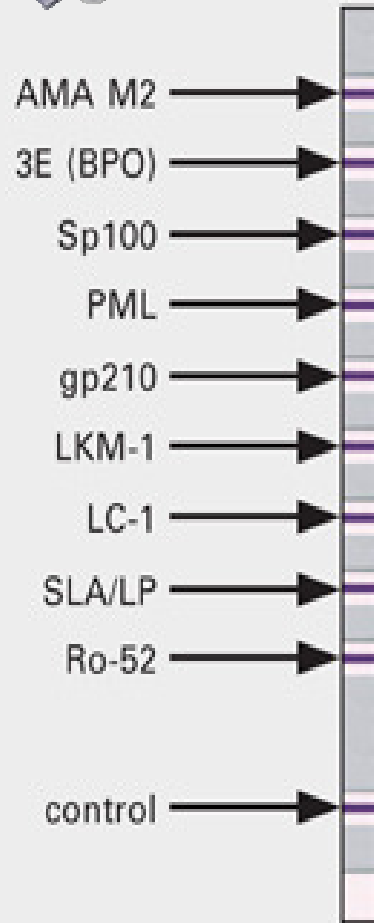
## Anti- LC-1

Anticuerpos contra el antígeno citosólico hepático tipo 1 (LC-1) son marcadores específicos que se encuentran hasta en el 50% de HAI 2.





# Immunoblotting



## Anti-

M2, Sp100,  
PML, gp210

LKM-1,  
SLA/LP, LC-1

Ro-52

## Associated diseases

Primary-biliary  
cirrhosis

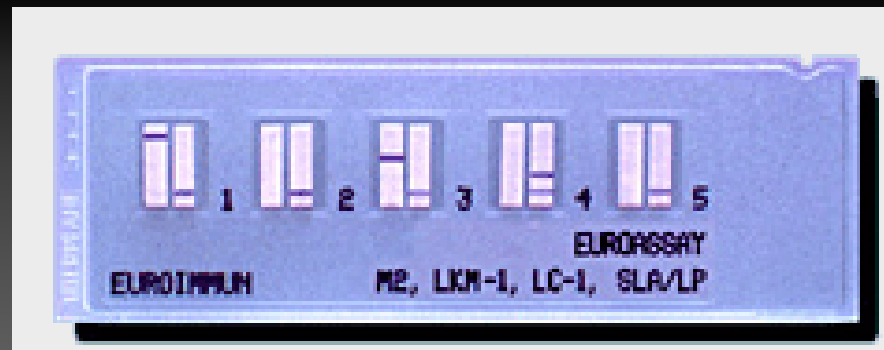
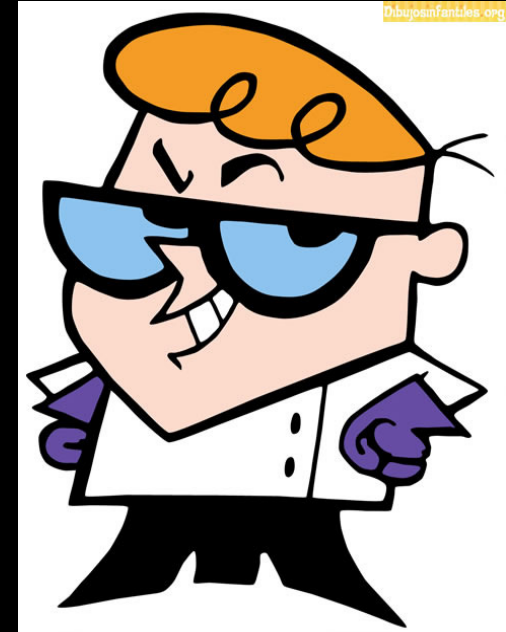
Autoimmune  
hepatitis

Autoimmune  
hepatitis,  
rheumatic  
diseases

## Liver Profile (Anti-M2, -LKM-1, LC-1, -SLA/LP)

### Antígenos:

- Pyruvate dehydrogenase complex (M2,native),
- Cytochrome P450 IID6 (LKM-1, recombinant),
- Formiminotransferase-cyclodeaminase (LC-1,recombinant),
- Soluble liver antigen/liver-pancreas antigen (SLA/LP, recombinant).





Microplate  
ELISA: Anti-  
SLA/LP, Anti-LC-  
1, Anti-LKM-1



### **Antígenos recombinantes:**

- Soluble liver antigen/liver-pancreas antigen (SLA/LP),
- Formiminotransferase-cyclodeaminase (LC-1),
- Cytochrome P450 IID6 (LKM-1).

The corresponding human cDNA was expressed in *E. coli* (SLA/LP) or insect cells (LC-1, LKM-1).



**TRATAMIENTO**

# Criterios de tratamiento

TABLA III			
INDICACIONES PARA TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA HAI, SEGÚN CZAJA (68,70,72,74)			
	<i>Indicación absoluta</i>	<i>Indicación relativa</i>	<i>No indicado</i>
Sintomatología	Incapacitante	Moderada o carente	Carente
Progresión clínica	Imparable	Moderada o carente	Carente
AST (GOT). Veces superior al límite superior de referencia	>10	3-9	<3
AST (GOT). Veces superior al límite superior de referencia +	>5 y	>5 y	<3 y
IgG. Veces superior al límite superior de referencia	>2	<2	<2
Histología	Puentes de necrosis, necrosis multilobular	Hepatitis periportal	Cirrosis inactiva o hepatitis periportal moderada Cirrosis descompensada con varices esofágicas (está indicado el trasplante)
Citopenia	-	-	+++



- Los medicamentos más utilizados son los **corticoides (prednisona) y la azatioprina.**

- El tratamiento se continúa hasta lograr la remisión o hasta que se evidencian efectos adversos del tratamiento.
- Se recomienda mantener al paciente en remisión por al menos 2 años antes de intentar la suspensión gradual del tratamiento.



# CRITERIOS DE REMISIÓN Y RECIDIVA DE LA HAI

TABLA IV

CRITERIOS DE REMISIÓN Y RECIDIVA DE LA HAI SEGÚN EL GRUPO INTERNACIONAL PARA LA HEPATITIS AUTOINMUNE

	Biopsia	Clinica		Laboratorio	Duración
Remisión	Enfermedad inactiva	Notable mejora de los síntomas	+	Normalización de aminotransferasas (inferior a 2 veces el límite superior de referencia), albúmina*, bilirrubina e inmunoglobulina séricas	≥ 1 año
Recidiva	Enfermedad activa	Reaparición grave de los síntomas	y/o	Aminotransferasas >2 veces el límite superior de referencia	

\*Se propone que se monitorizen los cambios en la función metabólica hepática (como mejora en la concentración sérica de albúmina) como parte de la definición de remisión (78).

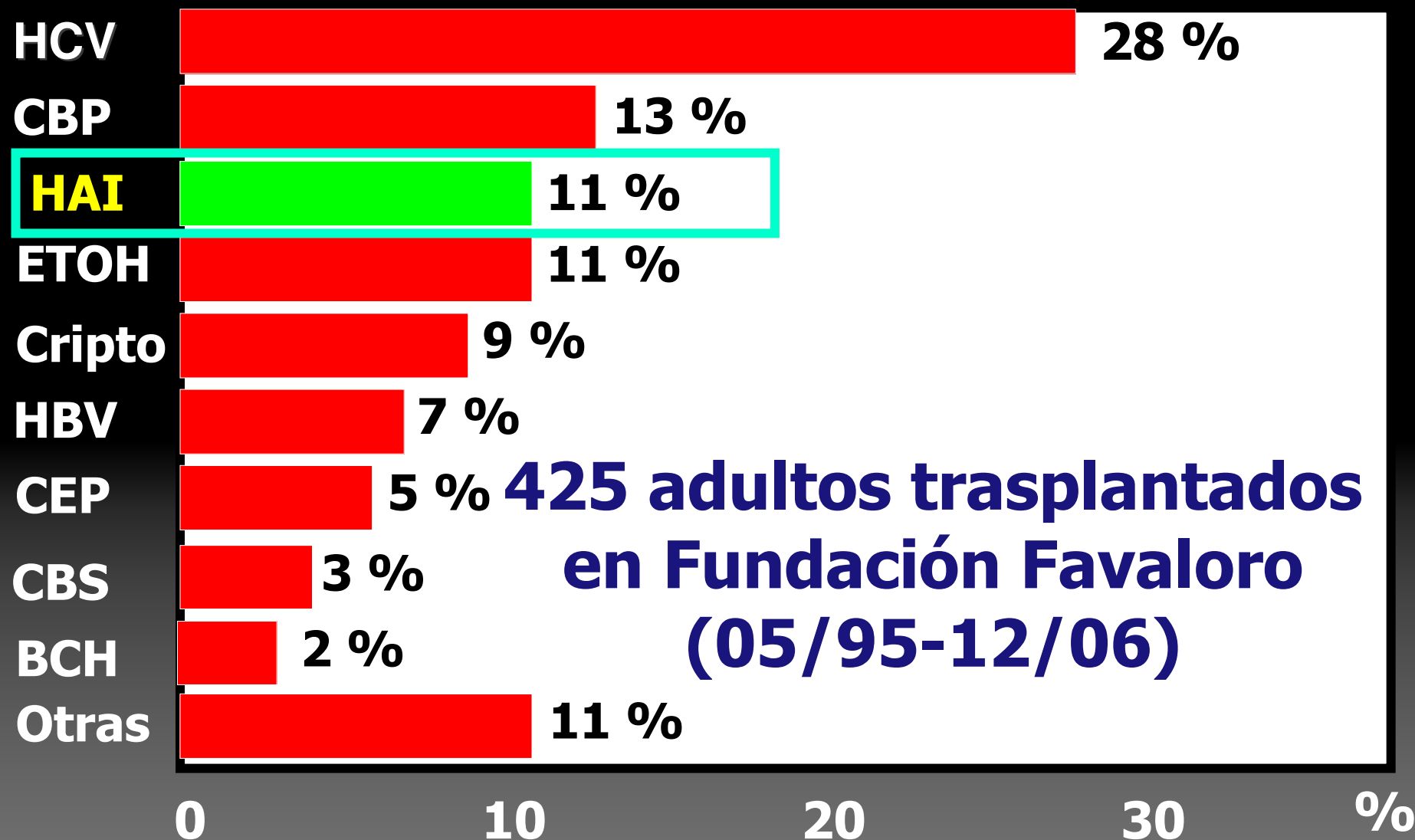
An. Med. Interna (Madrid) v.21 n.7 Madrid jul. 2004

**La enfermedad recurre en un 80% de los pacientes.** Uno de los factores que mejor predice la recaída es la presencia de actividad inflamatoria histológica.

- Un **10% de los pacientes no responde al tratamiento inicial.** Esta situación es más frecuente en pacientes cirróticos, los más jóvenes, aquellos con un período prolongado de síntomas antes de comenzar el tratamiento y en pacientes con HLA DR3 y B8.
- En estos casos se han utilizado terapias de segunda línea que incluyen **ciclosporina, micofenolato y tacrolimus.**
- **Trasplante hepático:** está indicado en aquellos pacientes con falla de tratamiento y complicaciones de la cirrosis hepática;

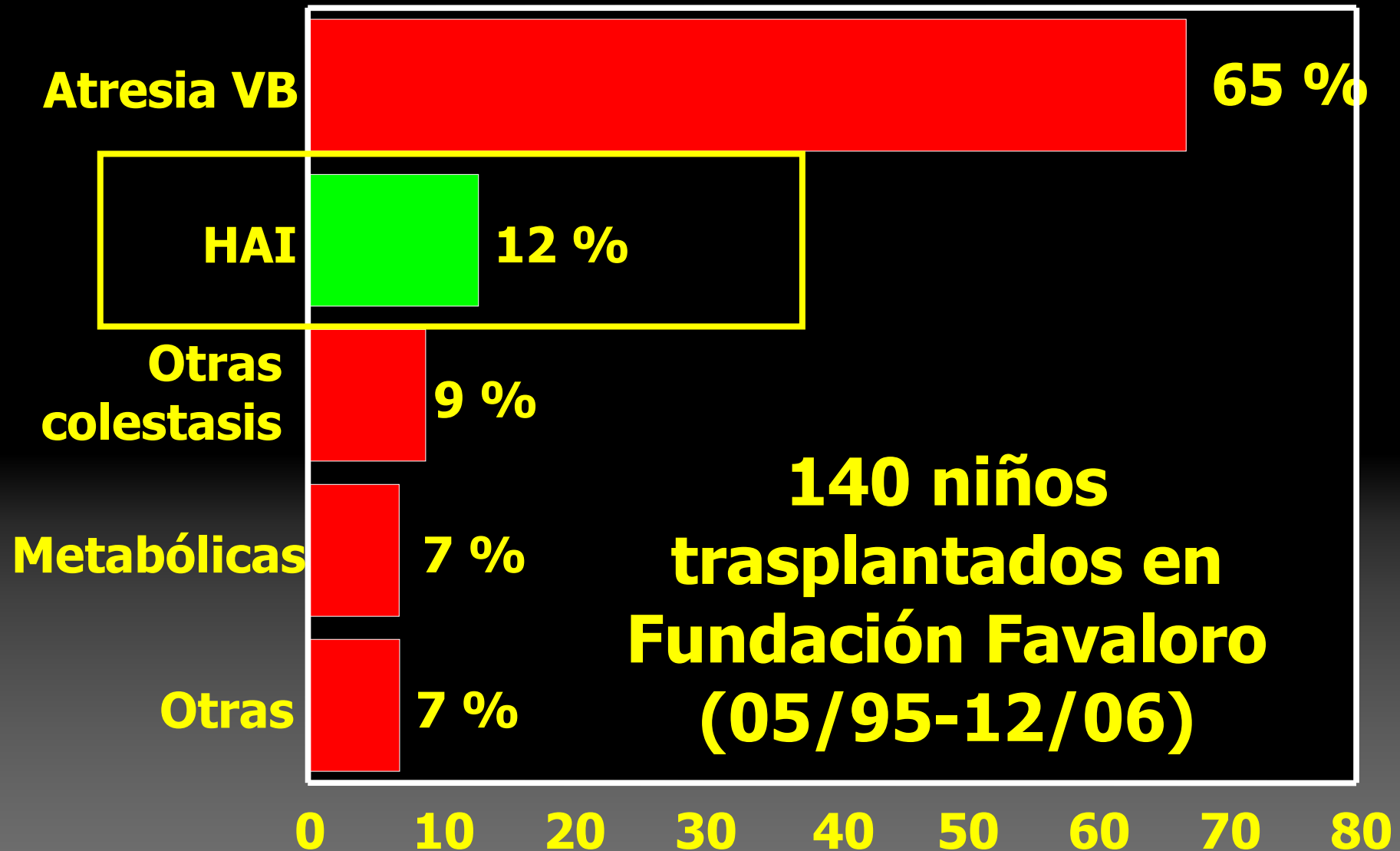
# Indicaciones de Trasplante Hepático

## Etiología de la Cirrosis en Adultos

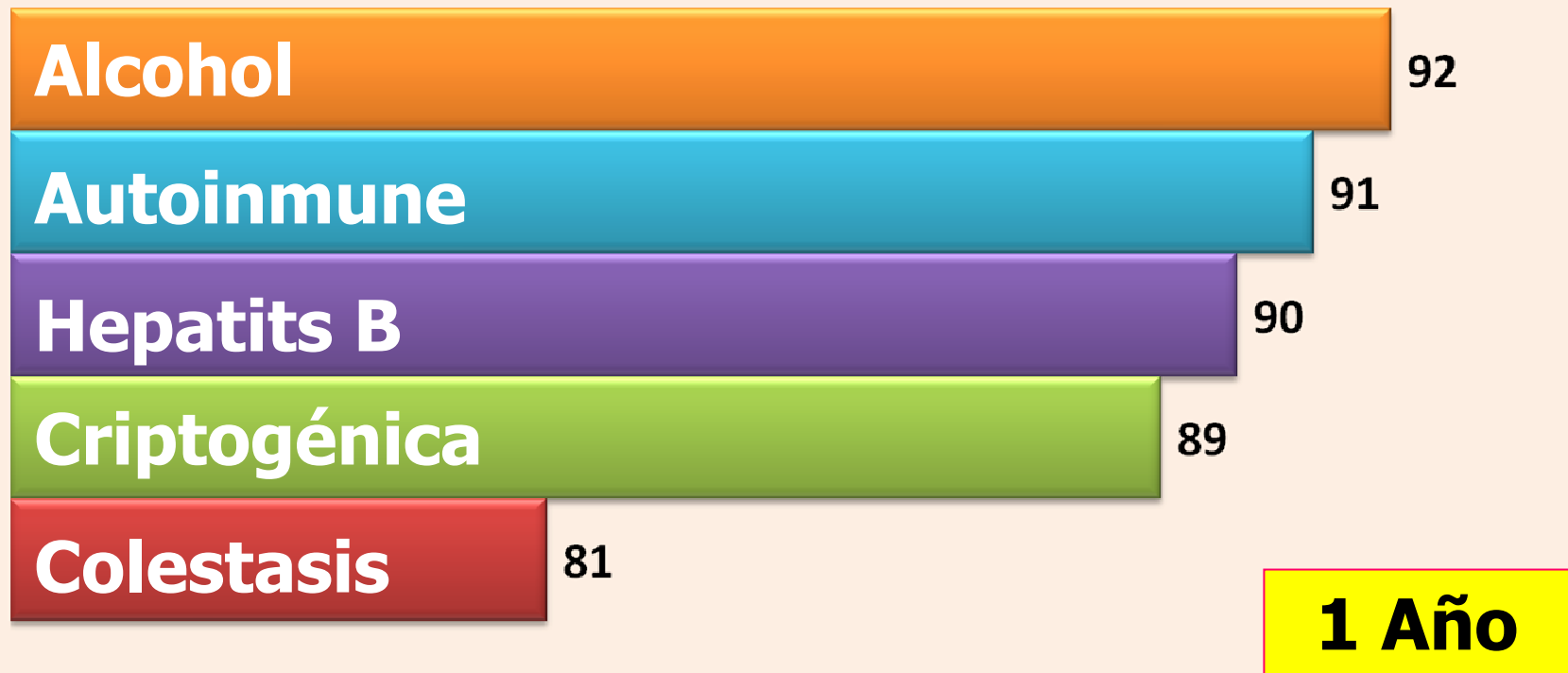


## Indicaciones de Trasplante Hepático

# Etiología de la Cirrosis en Niños

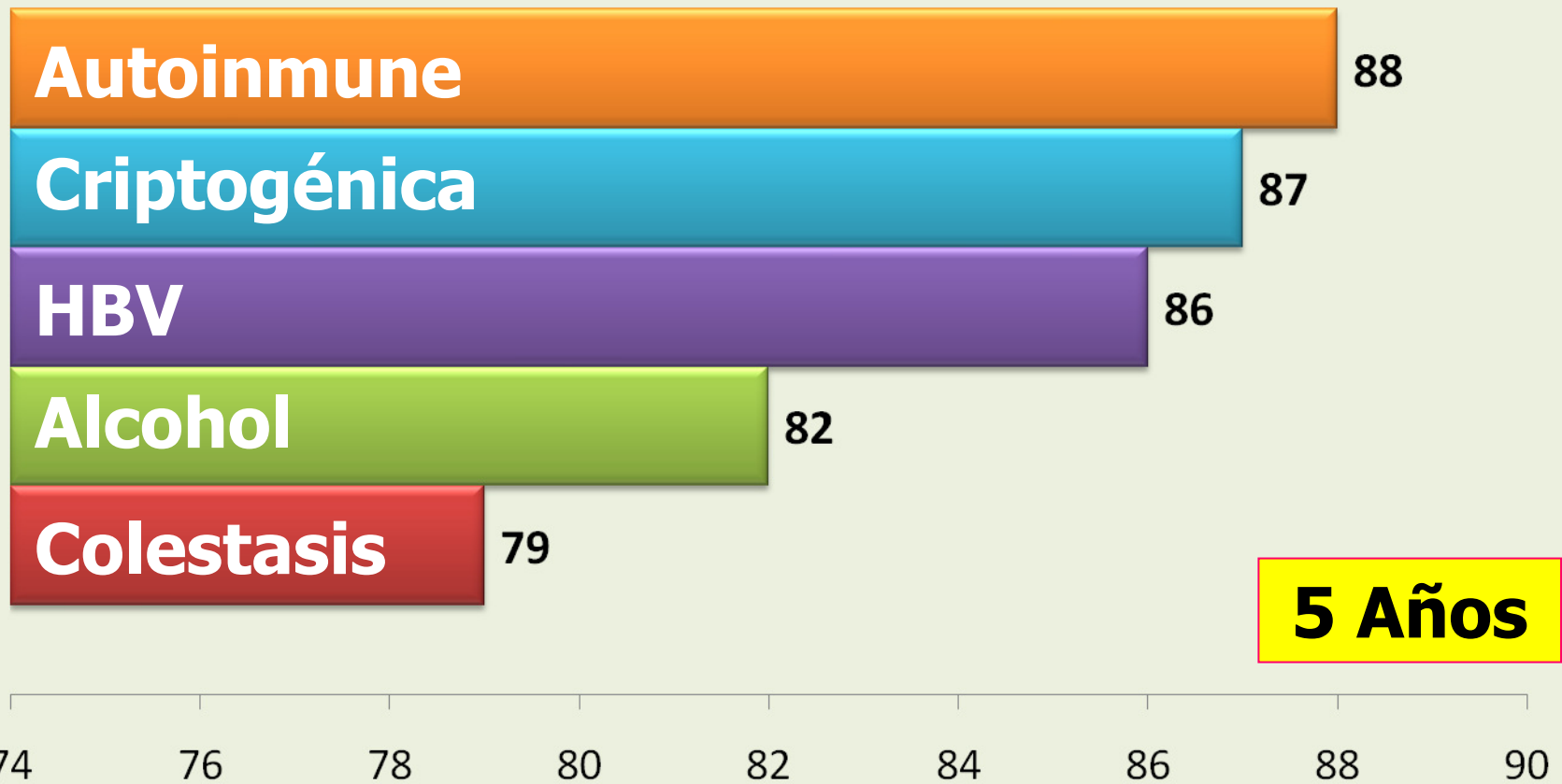


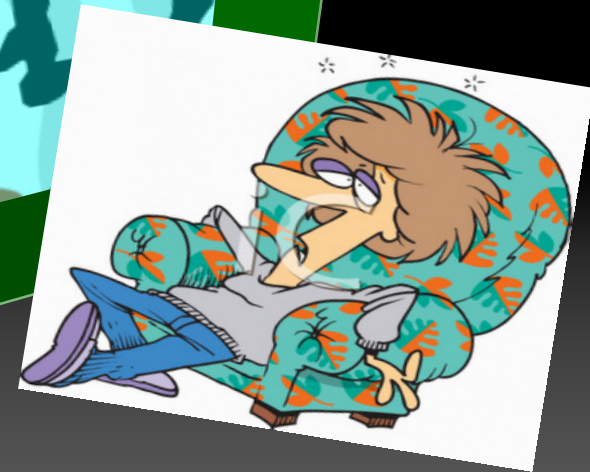
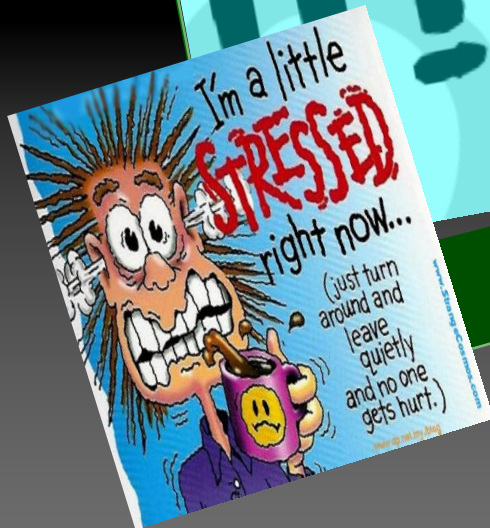
# Sobrevida al Año Pos-Trasplante Según la Etiología de la Cirrosis



74 76 78 80 82 84 86 88 90 92 94

# Sobrevida a 5 Años Pos-Trasplante Según la Etiología de la Cirrosis





**SOCEB 2010**