

Enfermedades colestásicas

CBP DIAGNÓSTICO

CBP TRATAMIENTO *pág. 99*DIAG. Y TRAT. *pág. 104*ENF. COLESTÁSICAS TRASPLANTE *pág. 108*

MANUEL ROMERO
Y DIEGO SÁNCHEZ-
MUÑOZ

Unidad de Hepatología.
Hospital Universitario de Valme.
Sevilla, España.

Etiopatogenia y diagnóstico de la cirrosis biliar primaria

Puntos clave

La subunidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa expresada en la superficie apical de las células epiteliales biliares es el epítipo antigénico frente al que se dirige la respuesta inmune que conduce al desarrollo de la cirrosis biliar primaria.

Factores infecciosos y medioambientales parecen ejercer un papel fundamental en el desarrollo y progresión de la enfermedad.

Los AMA detectados en el suero son marcadores diagnósticos de cirrosis biliar primaria aunque no parecen participar en la patogenia de la enfermedad.

En pacientes con AMA negativo por inmunofluorescencia indirecta, la presencia de antiM2 por ELISA o inmunoblot, así como de los anticuerpos frente a antígenos del poro nuclear Gp210 o nuclear dots (Sp100), en pacientes con elevación de la FA, permiten el diagnóstico de CBP sin necesidad de realizar biopsia hepática dada su alta especificidad.

Etiopatogenia de la cirrosis biliar primaria

La cirrosis biliar primaria (CBP) se considera una enfermedad de base autoinmune caracterizada por el desarrollo de fenómenos inflamatorios sobre el epitelio biliar que conducen a la desaparición de los ductos biliares de pequeño y mediano tamaño y que se acompañan de una fibrosis progresiva que puede desencadenar una cirrosis hepática.

Papel de los anticuerpos antimitocondriales

A pesar de que los anticuerpos antimitocondriales (AMA) se han detectado en el suero de más del 95% de los pacientes con CBP, y que su detección puede preceder al desarrollo de la enfermedad, parece que los AMA son simples marcadores serológicos de CBP y que no ejercen *per se* un papel patogénico en el desarrollo de la enfermedad¹. Los AMA se detectan en personas sanas y en enfermedades infecciosas como tuberculosis, así también, el título de AMA no se relaciona con la gravedad de la enfermedad, ni se modifica tras el trasplante hepático, exista o no recidiva de la enfermedad². Por último, la administración de la subunidad E2 en ratones provoca la aparición de AMA en suero, pero no el desarrollo de la enfermedad.

Daño selectivo de células epiteliales biliares

El dominio lipoil de la subunidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa (PDC-E2), expresado en la membrana interna de la mitocondria, es el epítipo antigénico frente al que reaccionan los AMA³. La expresión de la PDC-E2 se ha detectado de forma aberrante en el borde apical de las células epiteliales biliares⁴. Esta expresión "aberrante" podría explicar el daño selectivo de estas células epiteliales

biliares a pesar de que la PDC-E2 está presente en la mayoría de las células⁵.

¿Es la cirrosis biliar primaria una enfermedad infecciosa o medioambiental?

Se ha comunicado una serie de datos clínico-epidemiológicos que implicarían a ciertos agentes infecciosos en la patogenia de la CBP. Se ha demostrado agregación familiar⁶, una alta incidencia de infecciones urinarias de repetición en mujeres con CBP⁷ en comparación con grupos de mujeres sanas, el desarrollo de la enfermedad en inmigrantes que pasan a residir en regiones con alta prevalencia de CBP⁸, junto con la recurrencia tras el trasplante, en estrecha relación con la inmunosupresión⁹. El mecanismo por el que las infecciones ejercerían un papel patogénico en la CBP parece consistir en la similitud antigénica entre ciertas proteínas bacterianas y PDC-E2, provocando una reacción cruzada; como se ha demostrado con la subunidad proteolítica ATP dependiente Clp proteasa de la *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Haemophilus influenzae*¹⁰. Por otro lado, se han detectado anticuerpos en suero frente a proteínas retrovirales p24 o HAIP¹¹. Así también, se han visualizado *Helicobacter hepaticus* y *H. bilis*¹² en tejido hepático por microscopia y se han detectado trazas de ADN de estas bacterias por técnicas de PCR. Por último, ciertas proteínas de *Mycobacterium gordonae*¹³ presentan reacción cruzada con los AMA.

Dado que en la superficie apical de las células epiteliales biliares de pacientes con CBP se han detectado diferentes antígenos, una posibilidad es que podría tratarse de una molécula PDC-E2 modificada por sustancias xenobióticas (como productos halogenados)¹⁴. Diversos fármacos han sido implicados en la etiopatogenia de la CBP, probablemente debido a este mecanismo. Por tanto, aunque la CBP no pue-

Lectura rápida



La cirrosis biliar primaria es una enfermedad de patogenia desconocida, aunque de probable base autoinmune.

La pérdida de la tolerancia inmune permite la proliferación de linfocitos autorreactivos que serán responsables en parte de la patogenia de la enfermedad.

La expresión aberrante de PDC-E2 en el borde apical de las células epiteliales biliares explica por qué estas células son las únicas afectadas en la CBP, a pesar de que esta molécula está presente en las mitocondrias de todas las células nucleadas.

Datos como la alta incidencia de infecciones urinarias de repetición en mujeres con CBP, la recidiva tras el trasplante, la agregación geográfica (tanto en familiares como en inmigrantes), avalan el papel de las infecciones en el desarrollo de la enfermedad.

Aunque la CBP no se puede considerar una enfermedad infecciosa, una reacción cruzada entre péptidos bacterianos y la molécula PDC-E2 explicaría en parte la patogenia de la enfermedad.

Agentes medioambientales como los productos halogenados pueden modificar la antigenicidad de las moléculas de PDC-E2 e intervenir en la patogenia de la CBP.



de considerarse una enfermedad infecciosa o medioambiental, estos factores ejercen, por diferentes mecanismos, un papel fundamental en el desarrollo y progresión de la enfermedad.

Respuesta inmune frente a los epítomos apicales PDC-E2: desencadenamiento de la lesión

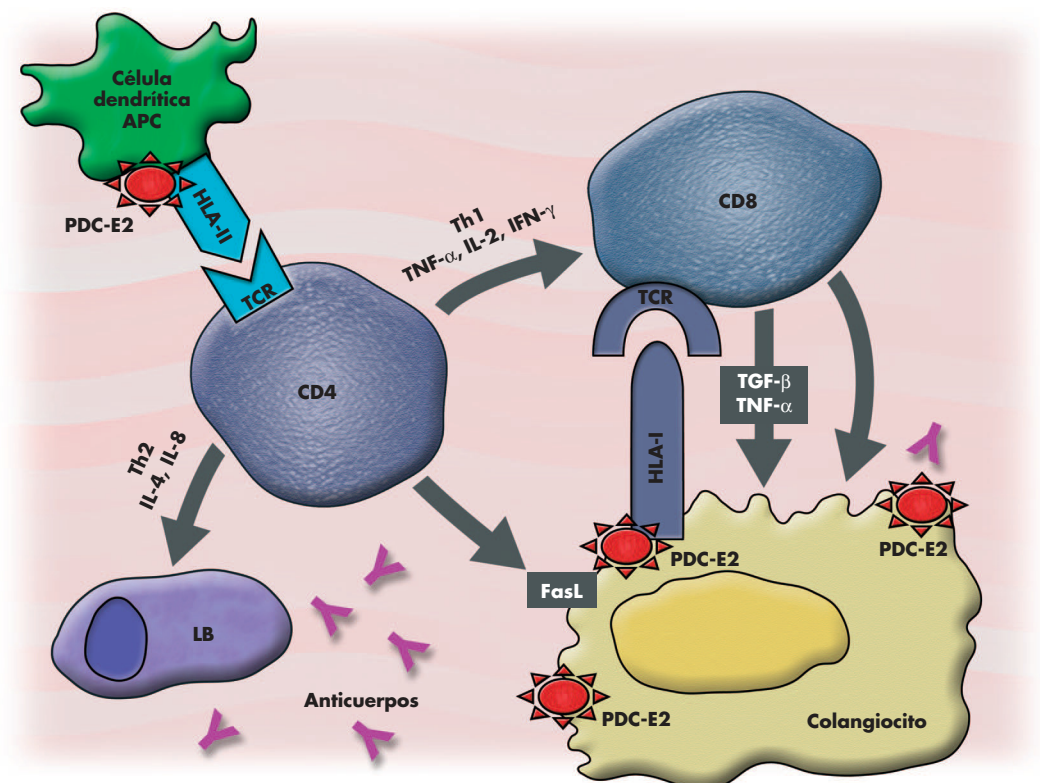
Mediante la utilización de péptidos sintéticos, anticuerpos monoclonales, antígenos recombinantes y técnicas de inmunohistoquímica e inmunoensayos competitivos, se ha podido demostrar que la expresión apical de PDC-E2 provoca una respuesta inmune alterada, tanto humoral como celular. Hasta el 10% de los linfocitos B que infiltran los espacios porta secretan anticuerpos que reaccionan frente a PDC-E2. Así también, la infiltración portal por linfocitos CD4 autorreactivos frente a PDC-E2 está aumentada 100 veces y los CD8 unas 10 veces en comparación con su presencia en sangre periférica^{15,16}. Por tanto, estos linfocitos activados podrían secretar citocinas como TNF- α , IL-6, IL-12 e IFN- γ ¹⁷ que ponen en marcha la apoptosis de las células epiteliales biliares (fig. 1). De hecho, se ha observado un descenso de la expresión de bcl-2 (molécula

antiapoptótica) en los ductos de mediano y pequeño tamaño¹⁸. Se ha demostrado una relación directa entre las concentraciones de citocinas, como TNF- α y TGF- β ¹⁹, y la progresión de la enfermedad, así también, se ha comunicado que el óxido nítrico^{20,21} puede ser responsable en parte de los fenómenos inflamatorios que provocan la enfermedad.

Diagnóstico de la cirrosis biliar primaria

El diagnóstico de la CBP se establece según criterios clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos. La presencia de colestasis crónica y AMA en suero permite el diagnóstico de cirrosis biliar primaria con seguridad. El estudio histológico permitiría hacer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades colestásicas, así como valorar el pronóstico mediante estadificación. No obstante, existen casos de difícil diagnóstico por la ausencia de alguno de estos criterios o la aparición de datos de hepatitis autoinmune (HAI), por lo que se han descrito

Figura 1. Respuesta inmune en la cirrosis biliar primaria. Se detecta una respuesta tanto de linfocitos B (LB) como de linfocitos T CD4 y CD8. La liberación de citocinas está implicada en el desarrollo de apoptosis y perpetuación de la inflamación. APC: célula presentadora de antígenos; TCR: receptor de células T; PDC-E2: subunidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa; Th1 y Th2: linfocito T helper 1 y 2; HLA-I y HLA-II: antígeno de histocompatibilidad tipo I y II.



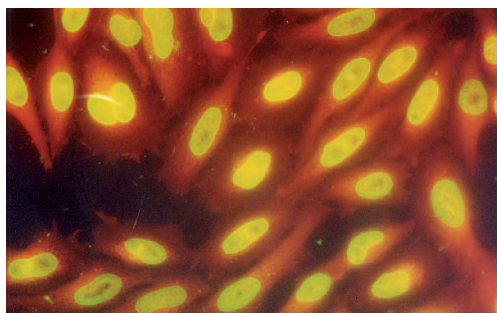


Figura 2. Inmunofluorescencia indirecta que muestra un patrón de poro nuclear.

Cortesía de la Dra. Ingeborg Wichmann.

casos de CBP, CBP-AMA negativo, colangitis autoinmune y cuadro de solapamiento CBP-HAI²².

Criterios bioquímicos

La anormalidad bioquímica más común entre estos pacientes es la elevación de la fosfatasa alcalina (FA)²³. Sus valores tienden a ser máximos al comienzo de la enfermedad, y su elevación suele ser tres o cuatro veces sus valores normales. No obstante, existen pacientes con clínica, serología e histología compatible que presentan normalidad de la FA. Otras enzimas de colestasis, como la gammaglutamil transpeptidasa o la 5-nucleotidasa también se elevan, mientras que las transaminasas se movilizan mínimamente. La bilirrubina no suele elevarse hasta estadios avanzados de la enfermedad, aunque se considera un signo de mal pronóstico²⁴. Las cifras de IgM y colesterol suelen elevarse al tiempo que la albúmina y la actividad de protrombina disminuyen^{25,26}.

Criterios serológicos

Los AMA se detectan en el 90-95% de los pacientes con CBP, aunque pueden observarse en otras hepatopatías como la hepatitis autoinmune²⁸, hepatopatías víricas o tóxicas, colangitis esclerosante primaria, sífilis o tuberculosis. Existen pacientes con CBP que presentan AMA negativo por inmunofluorescencia pero se pueden detectar por técnicas de inmunoblot o ELISA²⁹. Así también, anticuerpos antinucleares altamente específicos de CBP, como los anti-Sp100, anti-Gp210 y anti-Np-62 (fig. 2), permiten el diagnóstico de CBP incluso en ausencia de los típicos AMA, ya que poseen una especificidad cercana al 99%³⁰. Aunque se han demostrado AMA falsos negativos por inmunofluorescencia indirecta, esta técnica no se debe abandonar, ya que las técnicas de ELISA presentan una menor especificidad cuando se utilizan como herramienta diagnóstica de primera línea³¹.

En los pacientes con CBP existe otra serie de anticuerpos no órgano específicos circulantes en

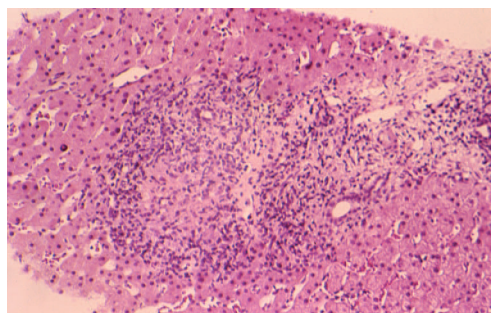


Figura 3. Lesión ductal florida (estadio I). Obsérvese el granuloma epiteliode portal.

HE (× 200). Cortesía del Dr. Castellano-Megías.

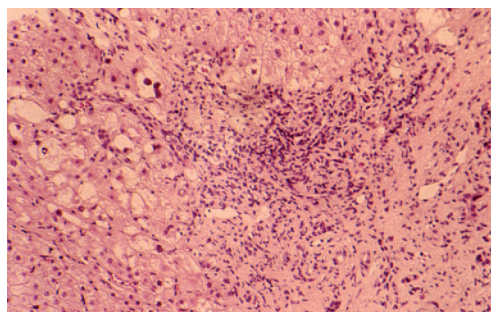


Figura 4. Proliferación ductulillar (estadio II). Obsérvese, además de la proliferación de ductulillos periportales, la presencia de degeneración plumosa hepatocitaria periportal atribuible a colestasis.

HE (× 200). Cortesía del Dr. Castellano-Megías.

distinta proporción, y de significado incierto tales como anticuerpos antinucleares, anticuerpos antitiroideos, antimusculo liso y antihistonas, entre otros³². Por último, se ha visto asociación de la CBP con distintos haplotipos del sistema HLA, fundamentalmente con el alelo DR8 y DR4 en pacientes con CBP AMA positivos³³.

Criterios histológicos

El diagnóstico histológico de CBP se basa en la ausencia de conductos biliares de pequeño y mediano calibre, con rotura de la membrana basal y desarrollo de la lesión ductal florida, presencia de un infiltrado inflamatorio portal rico en CD4 y CD8, así como linfocitos B y eosinófilos en menor proporción. La presencia de granulomas epitelioides portales bien conformados es otra característica histológica de la CBP. Se han establecido cuatro estadios, siguiendo la propuesta de Ludwig³⁴ y Scheuer³⁵:

- Estadio I. Lesión ductal florida (Scheuer) o estadio portal (Ludwig) (fig. 3).
- Estadio II. Necrosis erosiva periportal con proliferación ductular (Scheuer) o estadio periportal (Ludwig) (fig. 4).
- Estadio III. Fibrosis (Scheuer y Ludwig). Tractos fibrosos portoportales o portocentrales.
- (Estadio IV. Cirrosis (Scheuer y Ludwig).

Lectura rápida



Desde el punto de vista genético, se ha detectado asociación entre la CBP y ciertos haplotipos de HLA de clase II como DRB1*0108 y DRB1*0104, sobre todo en pacientes con AMA positivos en suero.

Se considera que el desarrollo de una respuesta inmune mediada por linfocitos B, linfocitos T CD4 y CD8, dirigida frente a PDC-E2 conduce a la lesión inflamatoria del epitelio biliar.

De entre las citocinas implicadas en el desarrollo de la lesión destacan el TNF- α y TGF- β , ya que sus concentraciones correlacionan con el estadio de progresión de la enfermedad.

El óxido nítrico parece estar implicado en la progresión de la inflamación y la fibrosis.

Los AMA detectados en suero en pacientes con colestasis crónica son diagnósticos de cirrosis biliar primaria pudiéndose obviar la realización de biopsia hepática.

En pacientes con AMA negativo por inmunofluorescencia indirecta, la detección de anti-M2 por ELISA o inmunoblot o de anti-Sp100 o anti-Gp210 permiten el diagnóstico de cirrosis biliar primaria.

La biopsia hepática permite descartar otras causas de hepatopatía y valorar el pronóstico mediante estadificación.



Bibliografía recomendada

Nishio A, Keeffe EB, Gershwin ME.
Immunopathogenesis of primary biliary cirrhosis.
Sem Liver Dis 2002;22:291302.

Excelente revisión del estado actual de conocimiento de la etiopatogenia de la cirrosis biliar primaria, analizando el papel de los anticuerpos antimitocondriales, los agentes infecciosos y medioambientales, así como la alteración de la respuesta inmune en la aparición y progresión de esta enfermedad.

Mitakawa H, Tanaka A, Kikuchi K, Matsushita M, Kitazawa E, Kawaguchi N, et al. Detection of antimitochondrial autoantibodies in immunofluorescent AMA-negative patients with primary biliary cirrhosis using recombinant autoantigens. Hepatology 2001;34:243-8.

Estudio casos-controles en el que se postula el uso de técnicas de Elisa y/o inmunoblot para establecer el diagnóstico de CBP en los pacientes AMA-negativos. En este estudio, un 73% de los pacientes AMA-negativos mediante inmunofluorescencia indirecta, se reconsideraron como AMA-positivos mediante ELISA y/o inmunoblot. A partir de este estudio, pacientes con diagnóstico previo inconsistente de CBP pueden ser correctamente clasificados mediante estos métodos de determinación de AMA.

Bandin O, Courvalin JC, Poupon R, Dubel L, Homberg JC, Johanet C. Specificity and sensitivity of gp210 autoantibodies detected using an enzyme-linked immunosorbent assay and a synthetic polypeptide in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. Hepatology 1996;23:1020-4.

En este trabajo se analizó el suero de 285 pacientes con CBP y 497 controles con diversas enfermedades autoinmunes y hepatopatías comprobando una especificidad del 99,5% y una sensibilidad del 25,5%. Pone de manifiesto que la especificidad de estos anticuerpos es superior a la de lo AMA en el diagnóstico de CBP.

Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. Hepatology 2000;31:1005-13.

Excelente guía de práctica clínica de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) en la que se hace exhaustiva revisión del diagnóstico y tratamiento de la cirrosis biliar primaria, y establece recomendaciones para el manejo de estos pacientes.

Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis: chronic non-suppurative destructive cholangitis. Am J Pathol 1965;46:387.

Ludwig J, Dickson ER, McDonald GSA. Staging of chronic non-suppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). Virchows Arch 1978;379:103-12.

Estos dos artículos históricos adquieren gran importancia, a pesar del tiempo transcurrido desde su publicación, por la validez de la que aún gozan, y siguen siendo referencia para clínicos y patólogos en el establecimiento del pronóstico y de la estadificación de la cirrosis biliar primaria.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología

- Neuberger J. Antibodies and primary biliary cirrhosis - piecing together the jigsaw. J Hepatol 2002;36:126-9.
- Mattalia A, Luttig B, Rosina F, Leung PS, Van de Water J, Bauducci M, et al. Persistence of autoantibodies against recombinant mitochondrial and nuclear pore proteins after orthotopic liver transplantation for primary biliary cirrhosis. J Autoimmun 1997;10:491-7.
- Coppel RL, McNeillage LJ, Surh CD, Van de Water J, Spithill TW, Whittingham S, et al. Primary structure of the human M2 mitochondrial autoantigen of primary biliary cirrhosis: dihydrolipoamide acetyltransferase. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:7317-21.
- Joplin R, Lindsay JG, Hubscher SG, Johnson GD, Shaw JC, Strain AJ, et al. Distribution of dihydrolipoamide acetyltransferase (E2) in the liver and portal lymph nodes of patients with primary biliary cirrhosis: an immunohistochemical study. Hepatology 1991;14:442-7.
- Fukushima N, Nalbandian G, Van De Water J, White K, Ansari AA, Leung P, et al. Characterization of recombinant monoclonal IgA anti-PDC-E2 autoantibodies derived from patients with PBC. Hepatology 2002;36:1383-92.
- Caldwell SH, Leung PS, Spivey JR, Prindiville T, de Medina M, Saicheur T, et al. Antimitochondrial antibodies in kindreds of patients with primary biliary cirrhosis: antimitochondrial antibodies are unique to clinical disease and are absent in asymptomatic family members. Hepatology 1992;16:889-905.
- Parikh-Patel A, Gold EB, Worman H, Krivy KE, Gershwin ME. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the united states. Hepatology 2001;33:16-21.
- Hamlyn AN, Macklorn AF, James O. Primary biliary cirrhosis: geographical clustering and symptomatic onset seasonality. Gut 1983;24:940-5.
- Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. Hepatology 2001;33:22-7.
- Bogdanos DP, Baum H, Sharma UC, Grasso A, Ma Y, Burroughs AK, et al. Antibodies against homologous microbial caseinolytic proteases P characterise primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2002;36:14-21.
- Mason AL, Xu L, Guo L, Munoz S, Jaspan JB, Bryer-Ash M, et al. Detection of retroviral antibodies in primary biliary cirrhosis and other idiopathic biliary disorder. Lancet 1998;351:1620-4.
- Wadstrom T, Ljungh A, Willen R. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis are of infectious origin! Gut 2001;49:454.
- Vilagut L, Pares A, Vinas O, Vila J, Jimenez de Anta MT, Rodes J. Antibodies to mycobacterial 65-kD heat shock protein cross-react with the main mitochondrial antigens in patients with primary biliary cirrhosis. Eur J Clin Invest 1997;27:667-72.
- Long SA, Quan C, Van de Water J, Nantz MH, Kurth MJ, Barsky D, et al. Immunoreactivity of organic mimeotopes of the E2 component of pyruvate dehydrogenase: connecting xenobiotics with primary biliary cirrhosis. J Immunol 2001;167:2956-63.
- Shimoda S, Van de Water J, Ansari A, Nakamura M, Ishibashi H, Coppel RL, et al. Identification and precursor frequency analysis of a common T cell epitope motif in mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. J Clin Invest 1998;102:1831-40.
- Bjorkland A, Loof L, Mendel-Hartvig I, Totterman TH. Primary biliary cirrhosis. High proportions of B cells in blood and liver tissue produce anti-mitochondrial antibodies of several Ig classes. J Immunol 1994;153:2750-7.
- Nagano T, Yamamoto K, Matsumoto S, Okamoto R, Tagashira M, Ibuki N, et al. Cytokine profile in the liver of primary biliary cirrhosis. J Clin Immunol 1999;19:422-7.
- Iwata M, Harada K, Kono N, Kaneko S, Kobayashi K, Nakanuma Y. Expression of Bcl-2 familial proteins is reduced in small bile duct lesions of primary biliary cirrhosis. Hum Pathol 2000;31:179-84.
- Neuman M, Angulo P, Malkiewicz I, Jorgensen R, Shear N, Dickson ER, et al. Tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta reflect severity of liver damage in primary biliary cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2002;17:196-202.
- Sanz-Cameno P, Medina J, Garcia-Buey L, Garcia-Sanchez A, Borque MJ, Martin-Vilchez S, et al. Enhanced intrahepatic inducible nitric oxide synthase expression and nitrotyrosine accumulation in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. J Hepatol 2002;37:723-9.
- Hokari A, Zeniya M, Esumi H, Kawabe T, Gershwin ME, Toda G. Detection of serum nitrite and nitrate in primary biliary cirrhosis: possible role of nitric oxide in bile duct injury. J Gastroenterol Hepatol 2002;17:308-15.
- Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, Covini G, De Valle G, Larghi A, et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive. Hepatology 1997;25:1090-95.
- Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. Hepatology 2000;31:1005-13.
- Krzeski P, Zych W, Kraszewska E, Milewsky B, Butruk E, Habor A. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? Hepatology 1999;30:865-9.
- Lindgren S, Eriksson S. IgM in primary biliary cirrhosis: physicochemical and complement activating properties. J Lab Clin Med 1982;99:636-45.
- Floreani A, Bagariotta A, Pizzuti D, Martines D, Cecchetto A, Chiarelli S. Mucosal IgA defect in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2002;97:508-10.
- Van de Water J, Cooper A, Surh CD, Coppel R, Dannel D, Ansori A. Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1989;320:1377-80.
- Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, Dickson ER. Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic hepatitis. Dig Dis Sci 1986;31:705.
- Miyakawa H, Tanaka A, Kikuchi K, Matsushita M, Kitazawa E, Kawaguchi N, et al. Detection of antimitochondrial autoantibodies in immunofluorescent AMA-negative patients with primary biliary cirrhosis using recombinant autoantigens. Hepatology 2001;34:243-8.
- Romero-Gómez M, Wixmann I, Otero Fernández MA, Suárez García E, Grande L, Núñez J, et al. Anti Sp100 and anti Gp210 in the diagnosis of primary biliary cirrhosis in patients with autoimmune cholangitis. Gastroenterol Hepatol 1999;22:11-3.
- Pate D, Egner W, Gleeson D, Wild G, Ward A. Detection of serum M2 anti-mitochondrial antibodies by enzyme-linked immunofluorescent assay is potentially less specific than by immunofluorescence. Ann Clin Biochem 2002;39:304-7.
- Marshall M, Kaplan MD. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 1996;335:1570-80.
- Stone J, Wade JA, Cauch-Dudek K. Human leukocyte antigen class II associations in serum antimitochondrial antibodies (AMA)-positive and AMA-negative primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2002;36:8-13.
- Ludwig J, Dickson ER, McDonald GSA. Staging of chronic non-suppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). Virchows Arch 1978;379:103-12.
- Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis: chronic non-suppurative destructive cholangitis. Am J Pathol 1965;46:387.