

Anticuerpos antimitocondriales. ¿Valor patogénico o diagnóstico?

ALBERT PARÉS

Unidad de Hepatología. Institut de Malalties Digestives.
Hospital Clínic. Barcelona. España.

Cirrosis biliar primaria y anticuerpos antimitocondriales

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad crónica del hígado, de etiología desconocida, caracterizada por una inflamación y una destrucción progresiva de los conductillos biliares, y que da lugar a un cuadro clínico de colestasis. La enfermedad afecta predominantemente a mujeres de entre 40 y 60 años de edad^{1,2}. Desde el punto de vista histológico, se han descrito cuatro estadios que son progresivos: desde un estadio inicial con lesión ductular hasta el estadio de cirrosis plenamente establecida^{3,4}. La lesión histológica fundamental consiste en una destrucción del endotelio biliar y una inflamación por células mononucleadas con formación de un granuloma epitelioides no caseificante³.

Además del cuadro clínico, bioquímico e histológico de colestasis, la CBP se asocia con anomalías de la inmunidad tanto celular como humoral, con alteraciones del funcionamiento de los linfocitos T, y con aumento de gammaglobulinas, particularmente de la fracción IgM, y la presencia de anticuerpos antitulares circulantes. Entre éstos, la CBP se asocia característicamente con los anticuerpos antimitocondriales (AMA), que se presentan en casi todos los pacientes, y también con los anticuerpos antinucleares frente a componentes de la envoltura nuclear, que son específicos de la enfermedad⁵. Los AMA se describieron por Walker y Doniach en 1965⁶, y constituyen una de las bases para establecer el diagnóstico de la CBP. Se presentan en más del 95% de los casos, y la tasa de positividad depende de la sensibilidad de la técnica utilizada, aunque en la actualidad los métodos rutinarios incluyen la inmunofluorescencia indirecta (fig. 1) y el enzimoanálisis (ELISA). La inmunofluorescencia indirecta sobre cortes de hígado de rata es positiva, tanto en las células del túbulo distal como del proximal. Para caracterizar mejor los AMA, se recomienda una determinación de ELISA utilizando un antígeno E2 recombinante o suero de referencia, y finalmente un análisis de Western blot para confirmar los antígenos responsables de la reacción. La alta especificidad de los AMA en la CBP ha sugerido que estos anticuerpos podrían ser el marcador de un posible agente etiológico de la enfermedad. Sin embargo, este aspecto todavía no se ha podido establecer con rotundidad.

Puntos clave

- Se han identificado hasta nueve subtipos de AMA, y cuatro de estos subtipos (anti-M2, anti-M4, anti-M8 y anti-M9) son específicos de la CBP.
- Los anticuerpos antimitocondriales anti-M2 se detectan en el 95% de los pacientes y representan una notable ayuda para el diagnóstico de la cirrosis biliar primaria.
- La reacción cruzada de los AMA con antígenos bacterianos sugiere un potencial mecanismo lesional, en el sentido de que ciertos agentes exógenos, probablemente de origen bacteriano, podrían ser los iniciadores de la lesión en el endotelio biliar por un mecanismo de mimetismo molecular.
- Las células del endotelio biliar aisladas de pacientes con CBP expresan el componente E2 de los AMA.
- La presencia de AMA en sujetos sin evidencia clínica ni histológica de enfermedad hepática y desarrollo de cirrosis biliar primaria al cabo de unos años apoya el papel patogénico, y no exclusivamente diagnóstico, de estos anticuerpos.

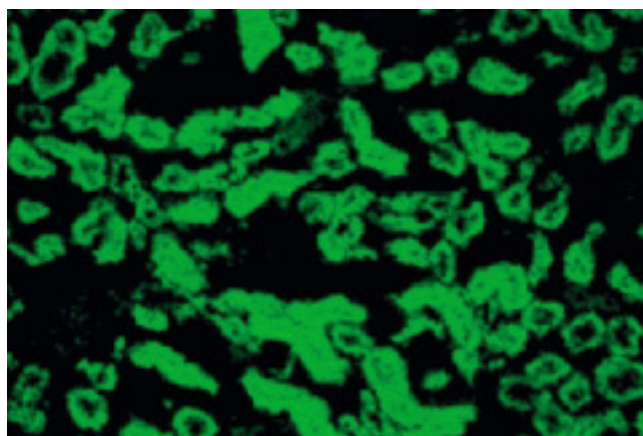


Figura 1. Imagen típica de los anticuerpos antimitocondriales detectados por inmunofluorescencia indirecta en cortes de riñón.

Imagen cedida por gentileza de la Dra. Odette Viñas del Servicio de Inmunología del Hospital Clínic de Barcelona.

Tipos de anticuerpos antimitocondriales

Se han identificado hasta nueve subtipos de AMA, y cuatro de estos subtipos (anti-M2, anti-M4, anti-M8 y anti-M9) son específicos de la CBP. El subtipo M2 está dirigido frente a diferentes antígenos de la membrana interna de las mitocondrias⁷. Los AMA M2 están dirigidos al menos contra cinco polipéptidos diferentes, todos ellos componentes de tres complejos multienzimáticos de las mitocondrias: el complejo de la piruvato deshidrogenasa (CPD), el complejo de la cadena ramificada de la oxoácido deshidrogenasa (CROAD) y el complejo de la oxiglutaratodeshidrogenasa (COGD) (tabla 1). Cada complejo está constituido por varias copias de tres enzimas E1, E2 y E3. El antígeno de 75-70 kDa ha sido caracterizado como la enzima E2 del CPD, el antígeno de 56 kDa ha sido denominado proteína X, y el antígeno de 52 kDa corresponde a la enzima E2 del complejo CROAD. Los restantes dos antígenos de 45 y 36 kDa corresponden a las subunidades alfa y beta, respectivamente, de la enzima E1 del CPD. La reactividad del suero de los pacientes con CBP frente a estos antígenos es variable, y oscila entre el 50 y el 95%. En la tabla 2 se resume la prevalencia de positividad de los sueros de los pacientes con CBP frente a los distintos antígenos mitocondriales. Las más prevalentes corresponden al antígeno E2 del CPD, y al E2 del COGD.

También se han asociado con la CBP otros tres tipos de AMA, el anti-M4, el anti-M8 y el anti-M9¹¹. Estos tres tipos de AMA reaccionan con otros antígenos mitocondriales. Se ha sugerido que los M4 reaccionan frente a la sulfito-oxidasa, una enzima localizada en la intermembrana mitocondrial. El sustrato para el M8 todavía no se ha reconocido, y el sustrato para el M9 parece corresponder a la glucógeno fosforilasa citoplasmática. Según el tipo de AMA, se ha pretendido hallar diferencias clínicas e histológicas, e incluso relacionadas con el curso y el pronóstico de la CBP¹², aunque no se han reportado resultados concluyentes. En este sentido, muy recientemente se ha reseñado la poca relevancia de los distintos patrones de AMA en relación con las diferencias clínicas

Tabla 1. Agentes infecciosos relacionados con la presencia de anticuerpos antimitocondriales en la cirrosis biliar primaria

<i>Escherichia coli</i>
<i>Paracoccus denitrificans</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Chlamydia</i>

y evolutivas de la enfermedad¹³. Los demás subtipos de AMA (M1, M3, M5, M6 y M7) no se presentan en la CBP. El subtipo M1, o anticardiolipina, se presenta en la sífilis, el M3 en el seudolupus inducido por venocuran, el M5 en enfermedades del colágeno, el M6 en la hepatitis inducida por iproniazida, y el M7, que se forma frente a la sarcosina deshidrogenasa, se ha descrito en casos de miocarditis.

Papel patogénico de los anticuerpos antimitocondriales

El papel de los AMA M2 en la CBP es muy provocador, ya que aunque son muy específicos, no hay una clara evidencia sobre su papel patogénico en el desarrollo de la enfermedad. En este sentido, se podría considerar que los AMA son únicamente marcadores de la enfermedad, de forma similar a lo que ocurre entre otros autoanticuerpos y otras enfermedades de probable naturaleza autoinmunitaria. Sin embargo, las células del endotelio biliar aisladas de pacientes con CBP expresan el componente E2 de los AMA, hecho que no se observa en células aisladas de pacientes sin CBP o de individuos normales¹⁴. Además, hay otras evidencias que apoyan el papel patogénico de los AMA, particularmente la presencia de es-

Tabla 2. Antígenos mitocondriales (AMA M2) reconocidos por el suero de pacientes con cirrosis biliar primaria

Enzimas	Peso molecular kDa	Frecuencia %
Complejo piruvato deshidrogenasa (CPD)		
PDH-E2 (piruvato decarboxilasa)	74	90-95
E3 binding proteina (proteína X)	56	90-95
E1 alfa (piruvato decarboxilasa)	41	41-66
E1 beta (piruvato decarboxilasa)	36	1-7
Complejo cadena ramificada oxoácido deshidrogenasa (CROAD)		
E2-BO ADC	52	53-55
E1 alfa (acetildecaboxilasa)	46	¿?
E1 beta (acetildecaboxilasa)	38	¿?
Complejo oxiglutarato deshidrogenasa (COGD)		
E2 (succiniltransferasa)	48	39-88
E1 (cetoglutarato deshidrogenasa)	113	baja
E3 (lipoamida deshidrogenasa)	55	38

Modificado de Nishio et al⁸ y Strassburg y Manns¹⁰.

tos anticuerpos en sujetos sin evidencia clínica ni histológica de la enfermedad, pero que la desarrollan posteriormente¹⁵. También se ha observado que las células del endotelio biliar procedentes de sujetos sanos pueden expresar el componente E2 cuando se incuban con homogenizados de ganglios linfáticos de pacientes con CBP, y que el sobrenadante de esta incubación es capaz de inducir la expresión del antígeno E2 en células de sujetos normales. Estos resultados apuntan la posibilidad de un posible agente transmisible como responsable de estos fenómenos y, por tanto, de una potencial etiología y patogenia de la CBP relacionada con los AMA¹⁶.

Agentes infecciosos relacionados con la patogenia de la cirrosis biliar primaria y la presencia de anticuerpos antimitocondriales

En la patogenia de la CBP se han implicado varios agentes infecciosos como desencadenantes de la enfermedad (tabla 1). Teniendo en cuenta que la lesión fundamental de la enfermedad consiste en la formación de granulomas, se ha considerado la potencial implicación de micobacterias, ya que estos agentes son los responsables de algunas enfermedades granulomatosas. En este sentido, se ha demostrado que el suero de los pacientes con CBP reaccionan con extractos de *Mycobacterium Gordonae*¹⁷, una micobacteria atípica aparentemente no patógena en la especie humana. Los mismos sueros reaccionan frente a los péptidos de 70-65 y 55 kDa de CPD y CROAD, y no se observa que el suero de los pacientes con CBP reaccionen frente a extractos de otras micobacterias. Los dos antígenos mitocondriales identificados por los sueros de CBP también reaccionan frente a los anticuerpos anti-*M. gordonae* eluidos, lo cual indica la existencia de una reacción cruzada entre los anticuerpos anti-*M. gordonae* y los AMA¹⁸ (fig. 2). Además, se ha detectado ADN de *M. gordonae* en el hígado de pacientes con CBP¹⁹. En la patogenia de la CBP también se han implicado otros agentes infecciosos, como algunas enterobacterias, incluyendo *Escherichia coli*. Asimismo, también se ha sugerido un papel patogénico a *Yersinia enterocolitica* y *Haemophilus influenzae*²⁰⁻²⁷. Mas recientemente se ha detectado ADN de *Propionibacterium aces* en las lesiones granulomatosas de pacientes con CBP²⁶ y una potencial asociación con *Chlamydia*²⁷. Todos estos datos indicarían, especialmente la reacción cruzada de los antígenos bacterianos o de otros agentes infecciosos con los antígenos mitocondriales, que estos agentes podrían iniciar la enfermedad por un mecanismo de mimetismo molecular.

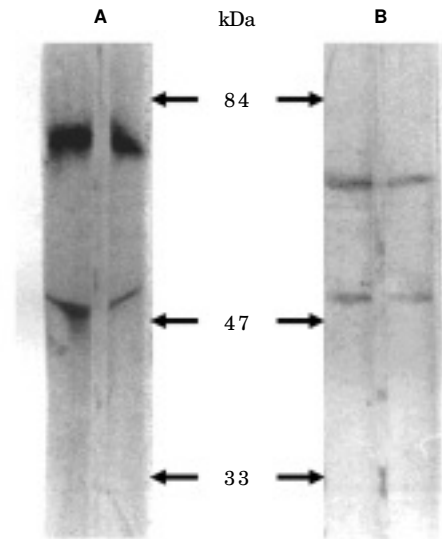


Figura 2. Reacción cruzada entre los anticuerpos anti-*Mycobacterium gordonae* y los anticuerpos antimitocondriales en la cirrosis biliar primaria. A) Los anticuerpos anti-*M. gordonae* reaccionan frente a los antígenos E2 del complejo de la piruvato deshidrogenasa y E2 del complejo de la oxoácido deshidrogenasa. B) Los anticuerpos antimitocondriales E2-PDC y E2-OGDC reaccionan frente a péptidos de 70-65 y 55 kDa de *M. gordonae*.

Conclusiones

Los AMA M2 son específicos de la CBP, y su presencia debe hacer pensar en el diagnóstico de la misma, incluso en los pacientes con o sin mínimas alteraciones bioquímicas de colestasis. Su existencia se asocia con una lesión específica en el conducto biliar de mediano calibre, que origina un proceso inflamatorio crónico con destrucción del endotelio biliar y el desarrollo de granuloma no caseificante. Aunque no se ha podido demostrar fehacientemente el papel patogénico de los AMA en la CBP, la reacción cruzada con antígenos bacterianos sugiere un potencial mecanismo lesional, en el sentido de que ciertos agentes exógenos, probablemente de origen bacteriano, podrían ser los iniciadores de la lesión en el endotelio biliar por un mecanismo de mimetismo molecular. La hipótesis es atractiva, pero todavía no existen suficientes elementos que permitan sustentarla. Desde un punto de vista clínico, en el momento actual el papel de los AMA en la CBP debe considerarse primordialmente en relación con el diagnóstico de la enfermedad.

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

1. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;335:1570-80.
2. Christensen E, Crowe J, Doniach D, Popper H, Ranek L, Rodes J, Williams R, Tygstrup N. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. *Gastroenterology* 1980;78:236-46.
3. Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 1967;60:1257-60.
4. Ludwig J, Dickson ER, MacDonald GSA. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch Pathol Anat* 1978;379:103-12.
5. ● Lozano F, Parés A, Borche L, et al. Autoantibodies against nuclear envelope-associated proteins in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:930-8.
6. Walker JG, Doniach D, Roitt M, et al. Serological test in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1965;1:827-33.
7. Gershwin ME, Mackay IR, Sturgess A, et al. Identification and specificity of a cDNA encoding the 70kD mitochondrial antigen recognised in primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 1987;138:3525-31.
8. ●● Nishio A, Keefe EB, Gershwin ME. Immunopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Sem Liv Dis* 2002;22:291-302.
9. ●● Neuberger J. Antibodies in primary biliary cirrhosis-piecing together the jigsaw. *J Hepatology* 2002;26:126-9.
10. ●● Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune tests in primary biliary cirrhosis. *Baillière's Clin Gastroenterol* 2000;14:585-99.
11. Berg P, Klein R, Lindenborn-Fotinos L. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1986;2:123-31.
12. Klein R, Kloppel G, Gashe W, et al. Antimitochondrial antibody profiles determined at early stages of primary biliary cirrhosis differentiate between a benign and a progressive course of the disease: a retrospective analysis of 76 patients over 6-18 years. *J Hepatol* 1991;12:21-7.
13. Joshi S, Cauch-Didek K, Hethcote EJ, Lindor KD, Jorgensen R, Klein R. Antimitochondrial antibody profiles: are they valid prognostic indicators in primary biliary cirrhosis? *Am J Gastroenterology* 2002;97:999-1002.
14. Keogh A, Sadamoto T, Joplin R, et al. Expression of pyruvate dehydrogenase complex PDC-E2 on biliary epithelial cells induced by incubation with lymph nodes from primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999;4:469A.
15. ● Metcalf JV, Mitchinson HC, Palmer J, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1399-402.
16. Haydon GH, Neuberger J. PBC: an infectious disease? *Gut* 2000;47:586-8.
17. ● Vilagut L, Vila J, Viñas O, et al. Cross reactivity of anti-Mycobacterium gordonae antibodies with the major mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1994;21:673-77.
18. Vilagut L, Parés A, Viñas O, et al. 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.
19. Vilagut L, Parés A, Vila J, et al. Mycobacterium gordonae DNA in liver tissue of patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1994;21:87S.
20. Lindenborn-Fotinos J, Baum H, Berg PA. Mitochondrial antigens in primary biliary cirrhosis; further characterisation of the M2 antigen by immunoblotting, revealing species and non-species determinants. *Hepatology* 1985;5:763-9.
21. Hopf U, Moller B, Stermerowicz R, et al. Escherichia coli rough R mutants in the gut and lipid A in the liver from patients with primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1989;2:1419-22.
22. Butler P, Valle F, Hamilton-Miller JMT, et al. M2 mitochondrial antibodies and urinary rough mutant bacteria in patients with primary biliary cirrhosis and in patients with recurrent bacteriuria. *J Hepatol* 1992;17:483-8.
23. Mayo I, Arizti P, Parés A, et al. Antibodies against the COOH-terminal region of E. coli ClpP protease in patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:528-36.
24. Baum H, Bogdanos DP, Vergani D. Antibodies to Clp protease in primary biliary cirrhosis: possible role of mimicking T-cell epitope. *J Hepatol* 2001;31:785-7.
25. Bogdanos DP, Baum H, Sharma UC, et al. Antibodies against homologous microbial caseinolytic proteases P characterize primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2002;36:14-21.
26. ● Harada K, Tsuneyama K, Sudo Y, et al. Molecular identification of bacterial 16S ribosomal RNA in liver tissue of primary biliary cirrhosis. Is propionibacterium acnes involved in granuloma formation? *Hepatology* 2001;33:5530-6.
27. Leung P, Park O, Gershwin ME. Is there a relation between Chlamydia infection and primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 2002;36:388A.

Bibliografía recomendada

Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune tests in primary biliary cirrhosis. *Baillière's Clin Gastroenterol* 2000;14:585-99.

Se describen los tipos de anticuerpos antimitocondriales en la cirrosis biliar primaria, así como los antígenos mitocondriales frente a los que se dirigen. Asimismo, se aporta una información práctica sobre la importancia de su determinación para el diagnóstico de la enfermedad.

Nishio A, Keefe EB, Gershwin ME. Immunopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Sem Liv Dis* 2002;22:291-302.

Revisión sobre el papel patogénico de los anticuerpos antimitocondriales en la cirrosis biliar primaria, con referencias específicas a posibles agentes transmisibles y la existencia de una base genética. También se hace referencia a la existencia de posibles agentes ambientales en el desarrollo de la enfermedad.

Haydon GH, Neuberger J. PBC: an infectious disease? *Gut* 2000;47:586-8.

Propuesta e hipótesis sobre el papel patogénico de los anticuerpos antimitocondriales y la existencia de potenciales agentes transmisibles en la etiopatogenia de la cirrosis biliar primaria.