

AUTOINMUNIDAD EN APARATO DIGESTIVO

Comité Nacional de Gastroenterología

Sociedad Argentina de Pediatría

SANTA FE

16 de julio 2010

HEPATITIS AUTOINMUNE FISIOPATOGENIA

Dr. Isidoro Joaquin Kohn
Jefe del Servicio
de Gastroenterología y Hepatología
Hospital de Niños de Córdoba

HEPATITIS AUTOINMUNE

Enfermedad inflamatoria crónica del hígado

1. CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS

- a. Elevados niveles de gamma-globulina (IgG)
- b. Presencia de autoanticuerpos
 - No específicos de órgano
 - Específicos del hígado

2. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

- a. Denso infiltrado portal de células mononucleares (Ls T y B, macrófagos y plasmocitos)
- b. Necrosis periportal o de interfase
 - Con o sin necrosis lobulillar
 - Con o sin fibrosis y/o cirrosis

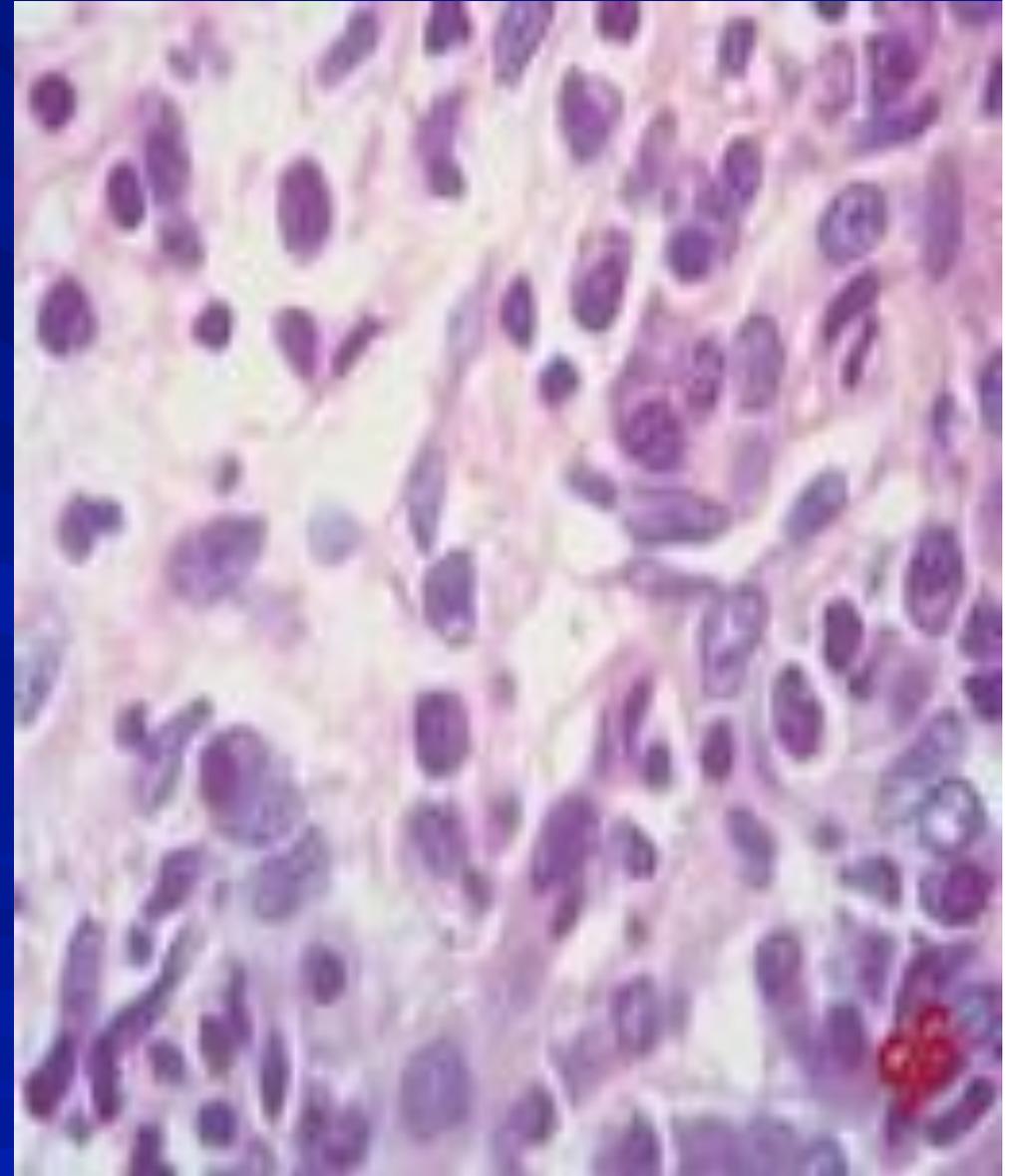
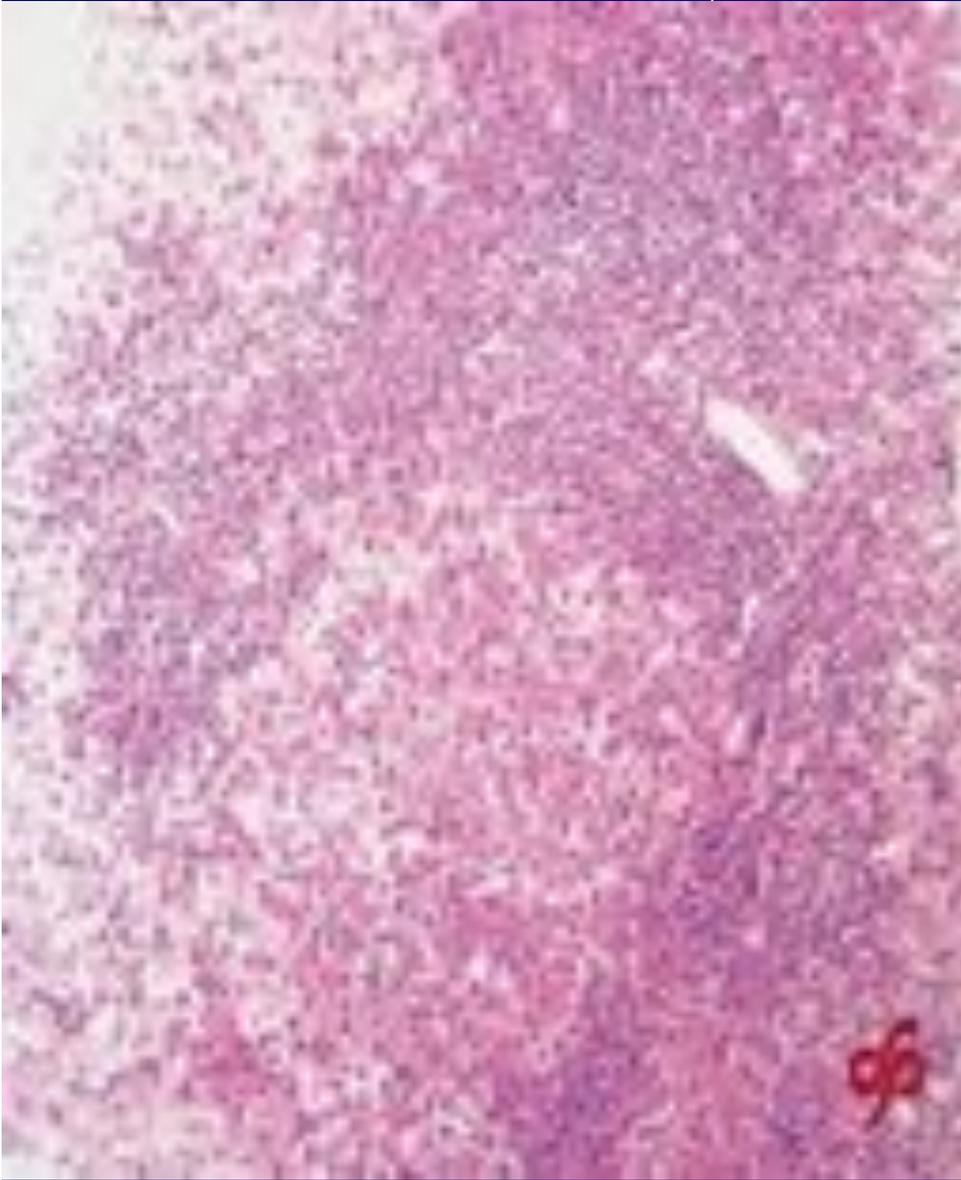
3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

FISIOPATOLOGÍA DE LA HAI

Hepatitis portal

HEPATITIS DE INTERFASE

Cirrosis



HEPATITIS AUTOINMUNE

FISIOPATOGENIA

➤ AUTOREACTIVIDAD PATOLÓGICA

- -Presencia de autoanticuerpos (incluso en parientes de 1° grado)
- -Predisposición familiar p/otras condiciones AI (tiroiditis, AR)
- -Predisposición genética a reactividad inmune alterada (títulos elevados de Ac circulantes p/diversos patógenos)
- -Asociación con HLA A1- B8 - DR3 o DR4 (DRB1*0301 y*0401)

BsAs adultos	DRB1*0404 y*0405
niños	DRB1*1301

HEPATITIS AUTOINMUNE AUTOANTICUERPOS

➤ NO ESPECÍFICOS DE ÓRGANO

- - Ac antinucleares
- - Ac anti-músculo liso
- - Ac anti-actina
- - Ac anti-microsomales de H-R (LKM₁)
- - p-ANCA

HEPATITIS AUTOINMUNE AUTOANTICUERPOS

➤ ESPECÍFICOS DE ÓRGANO

- - Ac anti antígeno soluble de hígado (Ac-anti-SLA)
tRNP (ser)sec
- - Ac anti citosol hepático (Ac-anti-LC₁)
Formiminotransferasa-ciclodeaminasa
- - Ac anti receptor de asialoglicoproteína humana
(Ac-anti-RASGP)
- - Ac anti lipoproteína específica de membrana de
hepatocitos (Ac-anti-LSP)
- - Ac anti alcohol dehidrogenasa (Ac-anti-ADH)

Hipótesis de mecanismos fisiopatogénicos en HAI

Condiciones que permiten la perpetuación de la respuesta AI

1. Presencia de:
 - Ac anti LSP
 - Ac anti RASGP
2. Presencia de linfocitos T “sensibilizados” a:
 - L S P
 - R-ASGP
3. Defecto T-supresor Ag específico (p/los Ag LSP y R-ASGP)
Se hereda en forma autosómica – no ligado al HLA
4. Defecto T-supresor generalizado No - Ag específico
Se hereda ligado al haplotipo A1- B8 –DR3 (o DR4)

El tratamiento con corticoides revierte (4)

La persistencia de (3) permite la recaída al suspender el tratamiento

HIPÓTESIS DE MECANISMOS FISIOPATOGÉNICOS en HAI

Mecanismo efector del daño hepático

- Citotoxicidad por Ls T citotóxicos
- Citotoxicidad por citoquinas
- CCDAc, c/participación de células K-NK

*Los Cs no actúan sobre cels no-T (B, K, NK)
AZT actúa sobre las STEM-CELLS de las cels
K y NK en MO (toma 6-12 m su reducción en
circulación a $\pm 5\%$)*

HEPATITIS AUTOINMUNE

FISIOPATOGENIA

- Agente/s desencadenante/s

- Predisposición genética

- Determinantes de

 - Expresión de autoantígenos

 - Activación de inmunocitos

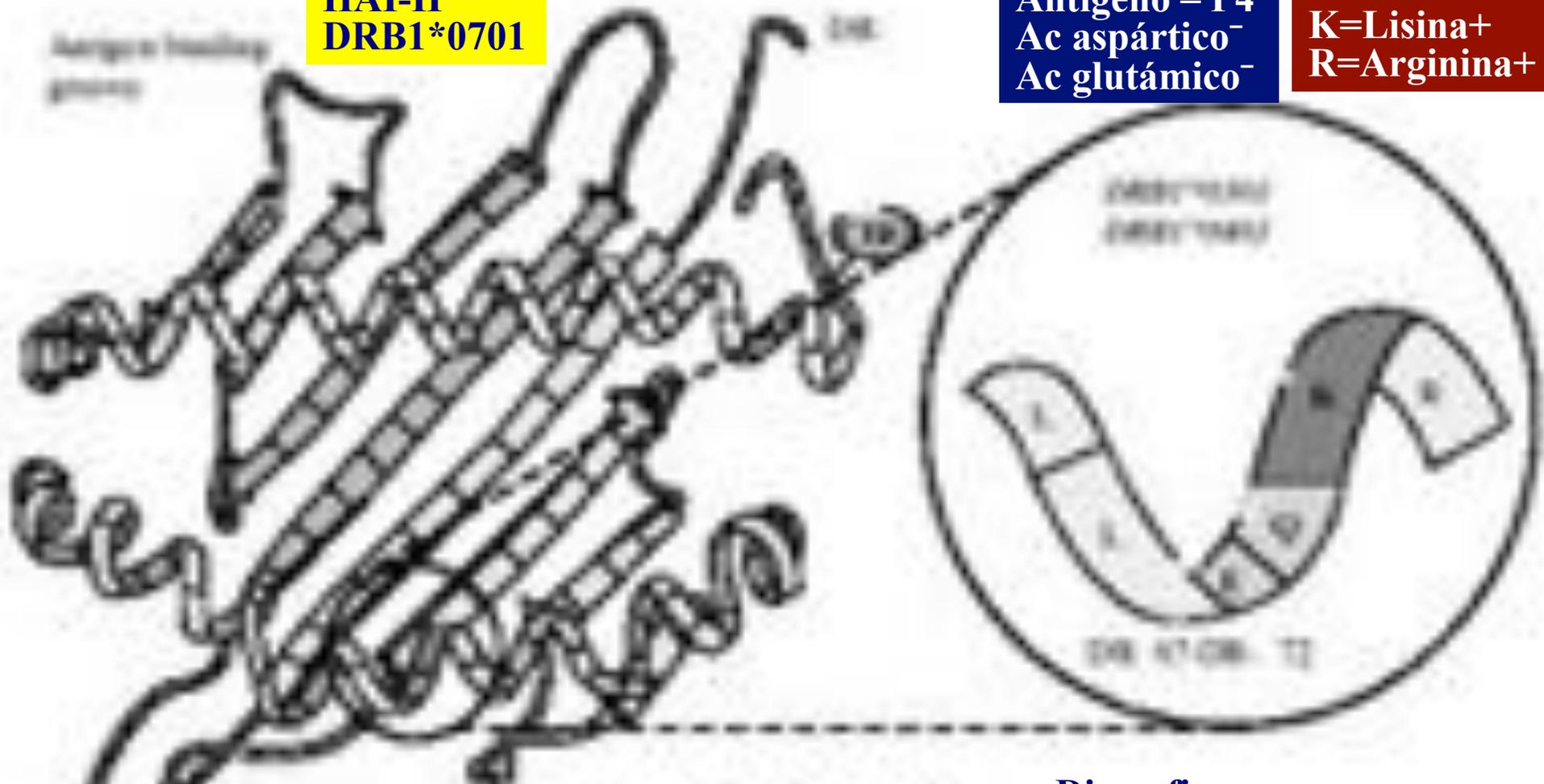
 - Expansión clonal de células efectoras

H A I – SUCEPTIBILIDAD GENÉTICA

**HAI-II
DRB1*0701**

**Antígeno – P4
Ac aspártico⁻
Ac glutámico⁻**

**K=Lisina+
R=Arginina+**



Japón-Arg-México

Argentina, niños

DRB1*0701
DRB1*0701
DRB1*0701

**Dimorfismo
valina/glicina
86-DRβ
(Arg-Brasil)**

**Histidina
13-DRβ
(Japón)**

H A I – SUCEPTIBILIDAD GENÉTICA

- OTROS GENES DE SUCEPTIBILIDAD dentro y fuera del CHM (hipótesis de los “promotores de AI”)
- Polimorfismos del gen de TNF- α (TNFA*2)
- Polimorfismos del gen CTLA4
- Pmfs del gen FAS en posición -670 (TNFRSF6)

Pueden afectar la sensibilidad a la HAI, el fenotipo clínico y el pronóstico

HAI-GENETICA-DESORDEN DE RASGOS COMPLEJOS

LA SUCEPTIBILIDAD ES DETERMINADA POR UNO O MAS GENES ACTUANDO SOLOS O EN FORMA CONCERTADA E INTERACTUANDO CON FACTORES AMBIENTALES

Rol de las moléculas de Clase II (DR) del CHM
Presentar antígenos a los LsT para su posterior activación

Aleles DR predisponentes (HAI-1)

HAI-2 DRB1*0701 y DRB1*0301

DRB1*0301 – DRB1*0401
Lisina(K)-71 (LLEQKR)
EEUU y Europa (N)

DRB1*0405 – DRB1*0404
Arginina(R)-71 (LLEQ-R)
Japón-Argentina-México

DRB1*1301 – Arg (niños)
Ac glut (E)-Ac asp (D)
(ILEDER)

Dimorfismo valina/glicina 86
Cadena polipeptídica DRβ
Argentina-Brasil

Aleles DRB1 que codifican
histidina-13 - Japón

Relación con fenotipo

DRB1*0301:
Enf más severa, en jóvenes

DRB1*0401: Enf mas leve,
comienzo mas tardío

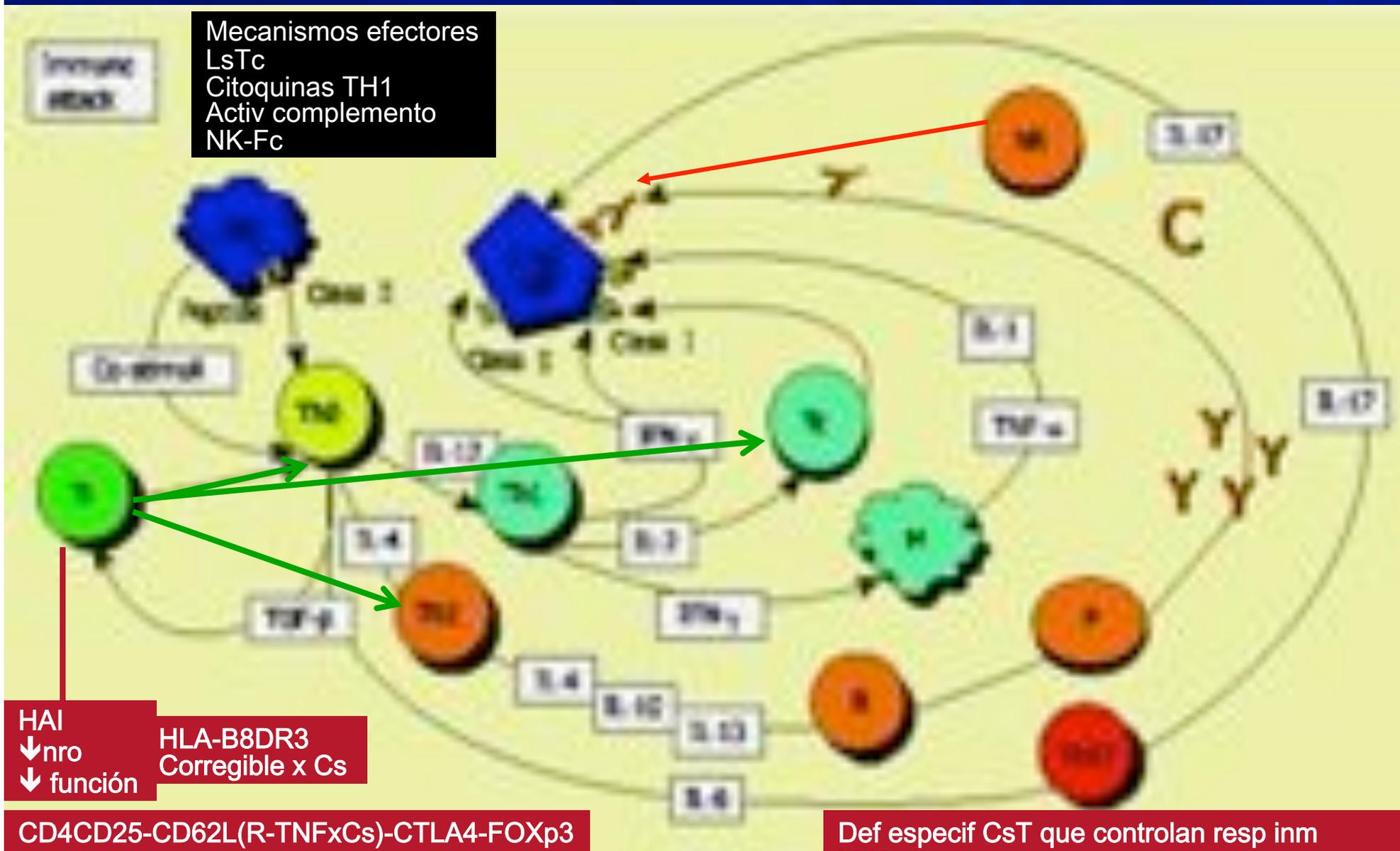
Ambos Lisina 71
Otros genes?

Complemento- TNFα y FAS (CHM-III)
MICA y MICB (CHM-I)

Diferentes asociaciones genéticas
en diferentes poblaciones
“Huella molecular” de diferentes
agentes desencadenantes?

HAI – FISIOPATOGENIA

(modificado de Vergani D, Mieli-Vergani G.
World J Gastroenterol 2008 June 7; 14(21): 3306-3312)



Agentes desencadenantes
Agentes infecciosos
Drogas
Toxinas
SIMILITUD MOLECULAR

Cel T autoreactivas

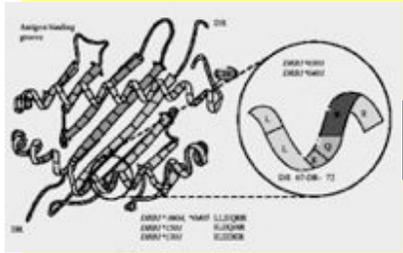
Activación

Microambiente tisular

AUTOINMUNIDAD

Predisposición genética

Brazo corto cr6 (CHM-Class II)



↓CTLA4

1°S

2°S

P4
AcAs⁻
AcG⁻
DRβ71
Lis⁺
Arg⁺

DRB1*0301
DRB1*0401
DRB1*1301

CD28
R-ag
CsTh0
CD4+

LigB7
CPA

CD4+ activ

IL 12

IL 4

Th1

Th2

TGFβ

CD4+CD25+
Cs T-regul

↓Cs T-reg

Reversible x Cs

Tox Cel M-Ac

ILs-4-10-13

↑Prod Ac

CsB → CsPI

Polimorf Gs
TNFA*2
(r-TNF)FAS

Ls T-citotox
Citotox M-Cs
↑Apopt Hs

Tox Cel M-Ac

HEPATOCITO

CsNK-PecFc

IL-1
TNF-α

DRB1*03
DRB1*07

DNA
FragmCit

AuAc
colats

Expresión de auto-Ag

Activación de inmunocitos

Expansión de células efectoras

Hipótesis de Respuestas Inmunológicas en HAJ

AGENTES DESINTEGRANTES (virus, otros agentes)

RESPUESTA DE LA T AL Ag DESINTEGRANTE Y A
Agg NORMALES DE LA SUPERFICIE CELULAR

La T^H "reguladora"

RESPUESTA DE LA B AL Ag DESINTEGRANTE Y A
Agg DE LA SUPERFICIE DEL HEPATOCITO

Regulada por La T^H
"reguladora"

La T_H Y CEL. K DESTROYEN HEPATOCITOS

TRANSITORIO EN
HEPATITIS AGUDA

PERMANENTE EN
HEPATITIS CRÓNICA
ACTIVA

Hipótesis de Respuesta Inapropiada de HAI

AGENTES DESINFECCIONANTES (fárm., otros agentes)

RESPUESTA AL CONTRA COMPONENTES DEL HEPATOCITO

RESPUESTA INMUNOLÓGICAMENTE SUSCEPTIBLE

RESPUESTA INMUNOLÓGICAMENTE RESISTENTE

REGULACIÓN INADECUADA DE REGULACIÓN INMUNOLÓGICA

REGULACIÓN INADECUADA DE REGULACIÓN INMUNOLÓGICA

DEGRADACIÓN DEL AGENTE DESINFECCIONANTE

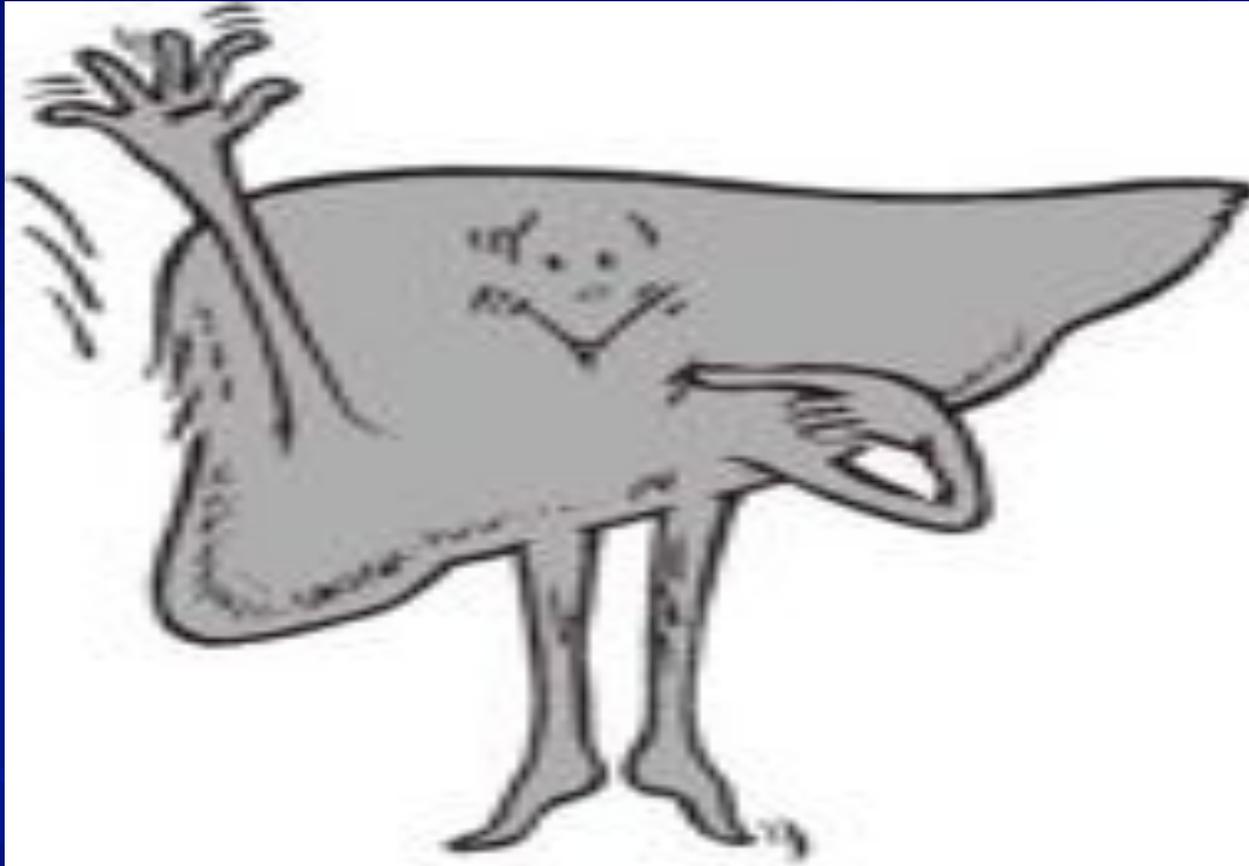
PROTECCIÓN INEFECTIVA DE LA RESPUESTA AUTOMUNERA (2)

HEPATITIS AUTOMUNERA

CURACIÓN

Presentado en Simposio
M.A.A.I. - México
Habrán de
19-04-2014

HAI: fisiopatogenia



MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCION