



Revista Habanera de Ciencias Médicas

ISSN: 1729-519X

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

La Rosa Hernández, Deyanira; Castellanos Fernández, Marlen Ivon
Avances en la inmunopatogenia de la hepatitis autoinmune
Revista Habanera de Ciencias Médicas, vol. 21, núm. 2, e4411, 2022, Marzo-Abril
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180473697005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UDEM
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto



Avances en la inmunopatogenia de la hepatitis autoinmune

Advances in the immunopathogenesis of autoimmune hepatitis

Deyanira La Rosa Hernández^{1,2*} , Marlen Ivon Castellanos Fernández^{1,2} 

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

²Instituto de Gastroenterología. La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia: deyani@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

La Rosa Hernández D, Castellanos Fernández MI. Avances en la inmunopatogenia de la hepatitis autoinmune. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado]; 21(2):e4411. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4411>

Recibido: 6 de Septiembre del año 2021

Aprobado: 28 de Marzo del año 2022

RESUMEN

Introducción: en la hepatitis autoinmune los mecanismos inmunopatogénicos no están totalmente esclarecidos, múltiples son las investigaciones en este campo, con vistas a enriquecer los conocimientos y ampliar las opciones terapéuticas.

Objetivo: sintetizar los conocimientos más recientes acerca de la inmunopatogenia de esta enfermedad.

Material y Métodos: se efectúa una búsqueda exhaustiva de la bibliografía disponible en SciELO, ScienceDirect, Google Académico y PubMed, incluyendo artículos de revisión, estudios experimentales, clínicos, de cohorte y metaanálisis.

Desarrollo: se explican los principales mecanismos de tolerancia central y periférica, así como el papel de las subpoblaciones linfoides, las citocinas y el microambiente en la patogenia de la enfermedad.

Conclusiones: los avances en el conocimiento de la inmunopatogenia de la hepatitis autoinmune permiten una mejor comprensión de esta enfermedad y son el referente para el diseño de estrategias futuras de tratamiento.

Palabras claves:

hepatitis autoinmune, tolerancia hepática, células presentadoras de antígenos, subpoblaciones linfoides, autoanticuerpos, microbiota intestinal.

ABSTRACT

Introduction: Immunopathogenic mechanisms are not fully clarified in autoimmune hepatitis; there are many investigations in this field with a view to enriching knowledge and expanding therapeutic options.

Objective: To synthesize the most recent knowledge about the immunopathogenesis of this disease.

Material and Methods: An exhaustive search of the bibliography available in SciELO, ScienceDirect, Google Scholar and PubMed was carried out, including review articles, experimental, clinical, cohort and meta-analysis studies.

Development: The main mechanisms of central and peripheral tolerance are explained, as well as the role of lymphoid subpopulations, cytokines and the microenvironment in the pathogenesis of the disease.

Conclusions: Advances in the knowledge of the immunopathogenesis of autoimmune hepatitis allow a better understanding of this disease and are the referents in the design of future treatment strategies.

Keywords:

autoimmune hepatitis, liver tolerance, antigen presenting cells, lymphoid subpopulations, autoantibodies, gut microbiota.



INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad crónica, autoinmune, órgano específica, que evoluciona frecuentemente a daños hepáticos severos como: la cirrosis y la insuficiencia hepática, en ocasiones llega a causar la muerte.⁽¹⁾ Por lo que las formas de presentación son diversas e incluyen la asintomática, la subclínica, la insuficiencia hepática aguda y la enfermedad hepática terminal.^(1,2) Un oportuno diagnóstico puede retrasar la aparición de complicaciones e inducir el estado de remisión de la enfermedad. El diagnóstico se basa en la aplicación de sistemas de puntuación que tienen en cuenta la presencia de hallazgos histológicos, autoanticuerpos, concentraciones de inmunoglobulinas totales y ausencia de marcadores de infección por hepatitis virales.^(1,2) Esta entidad suele asociarse con frecuencia con otros padecimientos autoinmunes como: la tiroiditis autoinmune, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome sjögren y la celiaquía.^(1,2,3)

La incidencia anual de HAI varía entre 0,67 y 2,0 casos por 100 000 habitantes y la prevalencia anual oscila entre 4,0 y 24,5 por 100 000 habitantes, de acuerdo con la ubicación geográfica.⁽²⁾ En regiones del Pacífico y Asia se mantiene una incidencia alta y estable, mientras que se ha reportado un incremento en varios países europeos en los últimos años.⁽²⁾ En América Latina, existen pocos estudios. Brasil y Colombia reportan las mayores series de casos con una incidencia variable,⁽⁴⁾ los datos de Cuba estiman que la HAI es responsable del 56,6 % de las enfermedades hepáticas autoinmunes atendidas en su centro de referencia nacional.⁽⁵⁾

La HAI puede afectar a cualquier edad y género, independiente de la etnia, no obstante los registros de incidencia y prevalencia muestran diferencias geográficas.^(6,7,8,9) Inicialmente fue definida como un padecimiento de mujeres jóvenes, de raza blanca.^(1,2,3,6,10) Con el decursar de los años, se ha establecido como una entidad con una distribución universal.

La disbiosis microbiana secundaria a los altos estándares de higienización y el uso de antimicrobianos que minimizan la exposición microbiológica son hipótesis recientes que intentan explicar las diferencias geográficas de su incidencia;⁽⁶⁾ no obstante investigadores más pragmáticos asumen estas discrepancias en relación con un sub registro diagnóstico, lo cual refuerza el interés de la comunidad científica en estudios poblacionales.^(6,7,9,11) La mortalidad en la HAI durante el primer año de diagnóstico es alta y supera casi seis veces la de la población general, se considera que el acceso limitado a la atención médica puede ser un factor socioeconómico determinante.^(6,8,12)

La HAI, de no ser tratada ofrece un pobre pronóstico con desarrollo de insuficiencia hepática y cirrosis.^(13,14) El manejo terapéutico está basado en el uso de inmunosupresores fundamentalmente corticosteroides y azatioprina, ya sea en monoterapia como en terapia combinada, a la cual se han sumado nuevos tratamientos biológicos y celulares.^(2,15,16) El trasplante hepático se esgrime como una alternativa terapéutica para pacientes en insuficiencia hepática aguda fulminante sin respuesta esteroidea, de igual manera aquellos casos con enfermedad hepática terminal, acompañados o no de carcinoma hepatocelular también pueden ser favorecidos con esta intervención.^(17,18,19)

La patogenia de la HAI no está totalmente esclarecida y como cualquier enfermedad autoinmune tiene un origen multifactorial con influencia de mecanismos genéticos, inmunológicos y medio ambientales. En los últimos años se ha incrementado la evidencia acerca del impacto de la predisposición genética en la HAI.^(1,4,11,16,17,18,20,21)

Se han identificado genes tanto dependientes como independientes del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC), que codifican para los antígenos leucocitarios humanos (HLA), asociados a la incidencia y curso de esta enfermedad.^(1,2) Estos genes de manera directa o indirecta determinan modificaciones en los procesos inmunológicos de presentación antigénica, activación y diferenciación linfocitaria.

En pacientes caucásicos se han establecido asociaciones entre los alelos HLA-DR3 y DR4 con la predisposición a padecer HAI.^(1,2) Algo similar ocurre en Japón para los alelos HLA-DR4.⁽²⁾ En latinoamericanos los alelos de HLA DRB1*1301 se correlacionan con la susceptibilidad a padecer HAI,^(1,2,4) un metaanálisis de estudios procedentes de México, Venezuela y Colombia concluye que los alelos DRB1*0405 y DRB1*1301, DQB1*02 y DQB1*0603 son factores de riesgo para la HAI.^(4,21)

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado correspondencia entre la HAI y el polimorfismo de genes no HLA que incluyen los genes que codifican para citocinas y moléculas coestimuladoras como: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la molécula antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4).^(1,2) Estos genes no solo se han relacionado con la predisposición sino además con la edad de presentación y la gravedad de este padecimiento, pudiéndose considerar como una causa de las variaciones étnicas reportadas.^(1,2,17)

En los últimos años la comprensión de los mecanismos inmunopatogénicos basados en la pérdida de la autotolerancia a antígenos expresados en el tejido hepático ha sido un tema de interés para el diseño de estrategias terapéuticas para pacientes con HAI.^(20,22,23) Las diferencias en cuanto a fenotipo clínico, severidad y complicaciones sugieren que los factores medioambientales desempeñan un papel esencial como elementos desencadenantes y evolutivos en la inmunopatogenia de esta entidad.^(2,3,6,16) En este sentido, dos términos se han convertido en una constante: mimetismo molecular y microbioma intestinal, ambos estrechamente relacionados con las infecciones virales y el uso de algunos fármacos.^(24,25)

El **objetivo** de esta revisión es sintetizar los resultados de los aspectos más novedosos publicados acerca de la inmunopatogenia de la HAI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión documental para la recopilación de información publicada sobre “la patogenia de la hepatitis autoinmune” desde la perspectiva del sistema inmune.

La búsqueda de fuentes de información se realizó entre los meses de febrero a junio de 2021 e incluyó las bases de datos: SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Pubmed-Medline, *ScienceDirect*, así como el buscador *Google Académico*. En cada base de datos se realizó una búsqueda libre de la información con un límite de 5 años de antigüedad para analizar los aspectos más novedosos.

Se utilizaron los términos clave en español: “*hepatitis autoinmune*”, “*tolerancia hepática*”, “*células presentadoras de antígenos*”, “*subpoblaciones linfoides*”, “*autoanticuerpos*” y “*microbiota intestinal*”. Los términos en inglés incluyeron: “*autoimmune hepatitis*”, “*liver tolerance*”, “*antigen presenting cells*”, “*lymphoid subpopulations*”, “*autoantibodies*” and “*gut microbiota*”.

Se incluyeron artículos originales de los tipos: ensayos clínicos, estudios de cohortes, metaanálisis, revisiones y estudios experimentales.

La exploración ubicó 44 fuentes de información distribuidas en: 7 ensayos clínicos, 25 revisiones, 5 estudios de cohortes, 3 metaanálisis y 4 estudios experimentales.

DESARROLLO

Mecanismos de tolerancia inmunológica en la HAI

Tolerancia central

La médula ósea y el timo constituyen los órganos centrales o generadores del sistema inmune, en ellos ocurre el proceso de ontogenia de las células linfoides, la eliminación de clonas linfoides autorreactivas en estas localizaciones se conoce como tolerancia central.^(2,6,20) En el timo este proceso adquiere una gran trascendencia ya que son eliminadas células T autorreactivas con capacidad de reconocimiento para autoantígenos expresados en tejidos no tímicos.^(2,6,20) Las células T interactúan con autoantígenos expresados por las células epiteliales reticulares del estroma tímico e inician un proceso de selección clonal que culmina con la eliminación de los linfocitos T autorreactivos.^(2,6,8,20,26) Estos autoantígenos incluyen proteínas tímicas y no tímicas, presentes en tejidos periféricos cuya síntesis está regulada por el factor de transcripción denominado, regulador autoinmune conocido como AIRE, por sus siglas en inglés, *autoimmune regulator*, codificado por un gen de igual nombre.^(6,8,20)

En el contexto de las enfermedades hepáticas autoinmunes, el fallo de estos mecanismos de tolerancia central tímica constituye un factor crucial para el desarrollo de la HAI. La mutación del gen AIRE da lugar a una enfermedad autoinmune denominada Síndrome de poliendocrinopatía tipo 1 (SPA-1) que afecta diversos órganos y tejidos entre ellos el hígado, causando HAI.^(1,6,8) La autoinmunidad hacia diferentes tejidos en un mismo padecimiento, como sucede en esta enfermedad, puede ser explicada sobre la base de la existencia de autoantígenos comunes expresados en varios tejidos derivados de la misma capa germinal.^(6,10,27)

Tolerancia periférica en el tejido hepático

En el hígado se desarrollan mecanismos de regulación inmune de carácter dual, que garantizan el mantenimiento de la tolerancia local a antígenos extraños y propios, y de igual manera desencadenan respuestas inmunes efectivas si algún patógeno invade. Continuamente a través de la vena porta los tejidos hepáticos se exponen a diversos antígenos procedentes de organismos comensales y patógenos.^(1,6,20) Con los primeros, se establece una simbiosis, mientras que los microorganismos invasores son eliminados. El hígado es reconocido como un órgano altamente tolerógeno, con un mecanismo muy eficiente de tolerancia periférica.^(1,6,20) Este proceso es dependiente de las poblaciones celulares presentes en el tejido hepático.

Poblaciones celulares del tejido hepático

Las células presentadoras de antígenos (APC) que están en el hígado incluyen varios tipos que difieren en su funcionalidad y especialización, pudiendo organizarse en dos grupos: APC convencionales, tal es el caso de: células dendríticas (CD) y macrófagos (Mo) y APC no convencionales, que incluyen a: células de Kupffer (KC), células endoteliales sinusoidales (LSEC), células estrelladas hepáticas (HSC), hepatocitos y colangiocitos.^(2,6,28)

El proceso de presentación de antígenos a los linfocitos T está restringido por la interacción entre las MHC clase I (MHC-I) con las moléculas CD8 del linfocito T CD8⁺ y las MHC clase II (MHC-II) con las moléculas CD4 del linfocito T CD4⁺.^(1,2) Este proceso determina la activación y diferenciación de linfocitos T en diversas subpoblaciones. A punto de partida de los linfocitos T CD4⁺ conocidos también como T cooperadores o T *helper* (Th) se originan las subpoblaciones T *helper* tipo 1 (Th1), tipo 2 (Th2), tipo 9 (Th9), tipo 17 (Th17), tipo 22 (Th 22) y T reguladoras (Treg).^(1,2,29) En este proceso el microambiente de citocinas es definitorio. La interleucina 2 (IL-2) es una citocina clave en la inducción de los patrones Treg a nivel hepático.^(1,2,6) Las células Treg hepáticas suprimen las respuestas contra autoantígenos hepáticos.^(1,2,6,8,29)

Las APC como su nombre lo indica tienen como función la presentación de antígenos en el contexto de las MHC a los linfocitos T, las APC hepáticas convencionales expresan de manera constitutiva MHC-II, su interacción con los linfocitos T CD4⁺ hepáticos inducen su diferenciación fundamentalmente hacia células Treg, que tienen un fenotipo tolerogénico especializado en la síntesis de interleucina 10 (IL-10) y factor de crecimiento beta (TGF-β), citocinas antiinflamatoria, que media reacciones de tolerancia inmune.^(1,2,6,8,10,16,30)

La mayoría de las CD hepáticas tiene un fenotipo tolerogénico, caracterizado por una baja expresión de receptores tipo Toll (TLR), MHC-II y moléculas coestimuladoras (CD80/CD86).^(1,2,6,8,10,16,30) Esto trae por consecuencia una deficiente presentación antigénica y activación de linfocitos T vírgenes. Las CD hepáticas

producen además un perfil de citocinas antiinflamatorias: IL-2, IL-10 e interleucina 27 (IL-27), que inducen la diferenciación de los linfocitos T hacia subpoblaciones de células Treg.^(8,14,16,30)

Las KC son macrófagos residentes en el hígado, mediadores de la tolerancia hepática ya que expresan niveles aún más bajos de MHC-II y moléculas coestimuladoras que las CD hepáticas, son incapaces de activar por sí mismas a los linfocitos T, sus funciones de fagocitosis y presentación antigénica promueven la expansión de clones de células Treg.^(6,23,30) En un microambiente inflamatorio inducido por la presencia de patógenos, las KC secretan las citocinas pro inflamatorias: TNF- α , interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 (IL-1) que promueven el reclutamiento de granulocitos para la eliminación del microorganismo. Una vez que ocurre el aclaramiento de estos patógenos las KC liberan prostaglandinas y citocinas antiinflamatorias: IL-10 y factor de crecimiento beta (TGF- β), contribuyendo a la homeostasis regulatoria y regresando al ambiente hepático tolerogénico.^(7,10)

Ruptura de los mecanismos de tolerancia

Aunque no están identificados claramente los factores inmunológicos implicados en la aparición de la HAI, es válido considerar que el proceso ocurre por el desarrollo de una respuesta inmune a los autoantígenos hepáticos. Las APC no convencionales no expresan de manera constitutiva MHC-II, la expresión de novo de estas moléculas es dependiente del microambiente hepático, las señales de daño, estrés celular e inflamación, inducen la expresión aberrante de MHC-II por KC, LSEC, HSC, hepatocitos y colangiocitos,^(6,8,11,28,31) incrementando el proceso de presentación antigénica en el hígado, en este contexto la presencia de ciertos loci de HLA de las regiones DR y DQ, se asocia con mayor riesgo de HAI, tal es el caso de los alelos DRB1 *13, DRB1 *03 y DRB1 *07 que incrementan la predisposición a la enfermedad y han sido identificados como factor predisponente en países de Suramérica,^(2,8,21) otro tanto sucede en Asia, con los alelos DRB1*0405 y DRB1*0401.⁽²⁾

A pesar de ello, estudios en murinos con sobreexpresión selectiva de MHC-II en los hepatocitos no mostraron predisposición o incremento en la prevalencia de HAI,⁽³¹⁾ lo que refuerza la idea del carácter multifactorial en la patogenia de esta entidad, que no solo basta con la predisposición genética capaz de inducir un incremento en la expresión de MHC-II en las APC hepáticas no clásicas, sino además el microambiente generado por las señales de daño, estrés e inflamación con inducción de patrones de citocinas proinflamatorias y respuestas efectoras Th1, que son claves para la ruptura de la tolerancia contra autoantígenos hepáticos.

Durante la sinapsis inmunitaria en el hígado entre las APC y los linfocitos T, puede ocurrir la transferencia de fragmentos de membrana plasmática desde la APC hacia el linfocito, por liberación de vesículas extracelulares o por contacto célula-célula proceso denominado trogocitosis, evento implicado en la patogenia de varias enfermedades hepáticas como la HAI.^(20,23,31)

Los fragmentos que pueden ser transferidos incluyen complejos MHC- I y MHC-II cargados con péptidos. ¿Qué consecuencia tiene para el linfocito T la adquisición de estos complejos? Los linfocitos T efectores que incorporan los complejos MHC-péptido pueden actuar como APC, induciendo la activación de linfocitos T vírgenes vecinos, los cuales son activados en ausencia de señales coestimuladoras, conduciéndolos a un estado de anergia clonal, lo que provoca la apoptosis e inactividad funcional de estas células y por tanto una disminución en el número de Treg.^(31,32)

La transferencia de moléculas MHC y complejos MHC-péptido entre APC y linfocito T puede conducir al incremento de las sinapsis inmunológicas en el tejido hepático y generar la pérdida de los mecanismos de tolerancia periférica. En el curso de las infecciones hepáticas, la transferencia de las moléculas MHC-I entre las HSC y las LSEC potencia la activación de linfocitos TCD8⁺, incrementándose la actividad antiviral.⁽³¹⁾ Este intercambio es bidireccional, con implicaciones también para la APC que participa en la sinapsis. En el caso del hepatocito, la pérdida de fragmentos de su membrana plasmática socava su superficie celular e induce la necrosis del hepatocito.^(31,33)

En las hepatitis virales se ha documentado la transferencia de fragmentos de membrana de complejos MHC-péptido entre las HSC y la LSEC, lo cual incrementa la activación de linfocitos T CD8⁺ por presentación cruzada y consecuentemente los linfocitos T CD8⁺ activados destruyen los hepatocitos infectados.⁽³¹⁾ Pudiera ser esta, una explicación no exclusiva para las afecciones hepáticas virales y justifica su papel como factores desencadenantes de la HAI por mimetismo molecular y reactividad cruzada, entre antígenos hepáticos y epítomos extraños procedentes de diferentes virus como: virus hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis E (VHE), virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus del herpes simple.^(2,31)

En modelos experimentales murinos de HAI se ha documentado el mimetismo molecular entre antígenos hepáticos y xenoantígenos procedentes de la microbiota intestinal.^(34,35,36) El aumento de la permeabilidad intestinal, facilita la transición de bacterias comensales a la circulación portal, incrementando las posibilidades de reactividad cruzada y el desarrollo de respuestas inmunes contra autoantígenos hepáticos que comparten similitudes estructurales con los xenoantígenos de la microbiota intestinal.^(2,8,10,34) También han sido demostrado cambios patognomónicos en la composición de la microbiota intestinal en roedores con HAI,^(24,25,36) por lo que el mapeo del microbioma intestinal se abre como un campo de investigación para el esclarecimiento de este factor en la patogenia de esta entidad.

Un estudio en humanos confirmó que las personas con HAI sin tratamiento esteroide, tienen una composición de la microbiota intestinal menos diversa que el grupo control de voluntarios sanos, lo cual refuerza la hipótesis que la diversidad genómica del microbioma intestinal influye en la patogenia de la HAI.^(24,25) Es reconocida la influencia que tiene el uso de antibióticos y el tipo de dieta, en la composición de la microbiota intestinal, este es un tema de interés en el diseño de estrategias para el manejo y seguimiento de pacientes con HAI.^(14,24,25,37)

En este sentido, en los últimos años se destaca el beneficio de la dieta libre de gluten en el control y mejoría de las enzimas hepáticas de pacientes con HAI.^(38,39,40) Se ha demostrado que los pacientes con HAI y enfermedad celiaca, bajo régimen libre de gluten tienen menor tendencia a la recaída tras la suspensión del tratamiento inmunosupresor que grupos de comparación de pacientes con HAI no asociada a enfermedad celiaca.^(7,24,25,36,39,40) Si bien es cierto que la combinación similar de genes que codifican para las MCH II, es una condición que puede explicar la coexistencia de estos padecimientos autoinmunes en una misma persona,⁽⁴⁰⁾ contribuir al control de la HAI a expensas de cambios en los estilos de vida, promete ser una opción terapéutica fiable.

La presentación de autoantígenos a linfocitos T vírgenes en presencia de IL-12 induce la diferenciación de estos, hacia Th1, secretores de interferón gamma (IFN- γ), IL-12 y factor de la migración de macrófagos (MIF), estas citocinas promueven la activación de macrófagos y linfocitos T CD8+, con capacidad citotóxica directa sobre los hepatocitos.^(14,20,30) El equilibrio entre las subpoblaciones Th17 y Treg ha sido un tema recurrente en la patogenia de diversos padecimientos autoinmunes.^(1,6,13)

Las células Th17 inducen la supresión de Treg mediante la secreción de interleucina 17 (IL-17) pero además las Treg en presencia de IL-1, IL-6 y TGF- β pueden transformarse en células Th17, esta subpoblación es proinflamatoria por excelencia y promueve la destrucción del hepatocito.^(6,14,20,30)

En los últimos años ha sido investigado el papel de las Treg en la patogenia de la HAI, no existe consenso, algunos autores han reportado un déficit hepático en la cantidad y función de esta subpoblación, mientras otros, han evidenciado una respuesta numérica y funcional en rango fisiológico.^(6,30) En este sentido la divergencia de los niveles séricos de Treg intrahepáticos podría estar relacionado con los procesos de fibrosis y el tratamiento inmunosupresor.^(14,20,30) La capacidad de las células Treg para suprimir las respuestas inflamatorias es la base de noveles enfoques terapéuticos en la HAI.^(3,6,7,8,19,37) Tanto la terapia con IL-2 como la transferencia de Treg son estrategias esperanzadoras para pacientes con pobre respuesta a la terapia inmunosupresora convencional.^(6,30)

Durante los procesos infecciosos hepáticos, el número de células T no convencionales, NK-T y $\gamma\delta$ T se incrementa, estas células una vez activadas producen citocinas inflamatorias: TNF- α , factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) e IL-17 en respuesta a patógenos bacterianos y virales, lo cual rompe el equilibrio tolerogénico y genera una respuesta eficiente.^(6,8,26)

Se han propuesto varios mecanismos patogénicos de las células B en la HAI que incluyen la generación de anticuerpos autorreactivos, la sobreactivación de células B, la producción excesiva de inmunoglobulinas y la activación de células T a través de su función como APC.^(19,41) La respuesta humoral mediada por anticuerpos desempeña un papel importante en la inmunopatogenia de la HAI, la presencia de estos biomarcadores es utilizada como criterio diagnóstico.^(6,8,10,41)

Estos autoanticuerpos no se han podido relacionar con la expresión de autoantígenos hepáticos, en la mayoría comprenden múltiples antígenos expresados en diferentes tipos celulares tal es el caso de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos contra el músculo liso (SMA) cuyos autoantígenos no están bien definidos.^(2,8,14,19,26,41) Otros autoanticuerpos que se han identificado como biomarcadores son: el anticuerpo microsomal tipo 1 de riñón e hígado (anti-LKM1), el anticuerpo contra el antígeno hepático soluble (SLA) y el anticuerpo contra antígeno del citosol hepático tipo 1 (LC-1) cuyo ligando es la enzima formiminotransferasa que interviene en el metabolismo de los folatos.^(8,14,26,41,42,43)

El anti LKM1 tiene como ligando un autoantígeno de la membrana de los hepatocitos, el citocromo P450IID6 (CYP2D6), de igual manera se han detectado respuestas inmunes contra antígenos derivados de metabolitos, virus y fármacos, con los que el CYP2D6 comparte homología estructural,^(37,41) lo que remarca el impacto de los factores ambientales en la génesis de la HAI.

La similitud de epítopes entre péptidos extraños y propios explica la aparición de clones de linfocitos autorreactivos, además durante el curso de una infección la diversificación del repertorio de linfocitos puede originar clones autorreactivos.^(16,25,36,42,43) La correlación entre los títulos de anticuerpos y el curso clínico de la HAI ha sido tema frecuente de investigación, se han encontrado asociaciones entre la presencia de anti SLA con el curso clínico más grave y el peor pronóstico de la HAI.^(14,42) No obstante, no existe suficiente evidencia que respalde la utilización periódica de estos marcadores para el seguimiento de los pacientes adultos.^(6,7,14,19,42)

En pacientes con HAI se han registrado altas concentraciones de células B activadas, varios factores podrían regular la sobreactivación de células B en la HAI.^(2,20,26,41) El incremento en la concentración de las subpoblaciones de células T cooperadoras foliculares (THF), inductoras de diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas secretoras de anticuerpo, es un hallazgo frecuente en el suero de los pacientes con HAI y se correlaciona con las concentraciones de inmunoglobulina G (IgG) sérica y la inflamación hepática.^(14,19,20,26)

Las células THF sintetizan altas concentraciones de IL-21 que promueve la activación y diferenciación de células B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. La correlación entre los altos niveles séricos de IL-21 y la actividad hepática necroinflamatoria ha sido el sustento del uso de esta citocina como biomarcador de daño hepático en la HAI. En modelos murinos se ha concluido que el bloqueo de los THF mediante la neutralización de IL-21 puede prevenir el desarrollo de HAI.^(8,26,36)

El desequilibrio entre las subpoblaciones THF y células T reguladoras foliculares (TFR) es otro mecanismo invocado en la génesis de la patogenia de la HAI.^(14,26,27) Las subpoblaciones TFR suprimen la reacción del centro germinal, sitio donde ocurren los procesos de expansión clonal y diferenciación de células B en los folículos linfoides, regulando la producción de anticuerpos.^(2,26,44) Los hallazgos acerca de la inmunorregulación hepática de células B, ejercida por las subpoblaciones THF/TFR marcan un punto de partida para el diseño de marcadores diagnósticos y dianas terapéuticas en la HAI.

Estudios experimentales en roedores han evidenciado el papel de las células B como APC en la patogénesis de la HAI, se ha identificado clonas de linfocitos B CD19⁺ con una elevada eficacia en el procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T y un incremento en la secreción de citocinas proinflamatorias.^(2,26,44) Estas citocinas proinflamatorias atraen a las células T para interactuar con ellas. La depleción de las subpoblaciones B CD19⁺ se correlaciona con la disminución de las concentraciones de citocinas proinflamatorias, lo que respalda el papel de las células B en la respuesta inflamatoria hepática.^(2,26,44)

Como *limitación* declaramos que esta revisión no incluyó artículos en idiomas distintos al inglés y al español, por lo que es posible que hallazgos relevantes en otras lenguas no fueran considerados.

CONCLUSIONES

Las investigaciones en el campo de la inmunopatogenia de la HAI han permitido el desarrollo de nuevas alternativas diagnósticas y terapéuticas. La mayor comprensión de los mecanismos causales destaca su beneficio en pos del mejor manejo y seguimiento de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Czaja AJ. Incorporating mucosal-associated invariant T cells into the pathogenesis of chronic liver disease. *World Journal Gastroenterology*. 2021;27(25):3705-33.
2. Assis DN. Immunopathogenesis of Autoimmune Hepatitis. *Clinical Liver Disease* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];15(3):129-32. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cld.873>
3. Sucher E, Sucher R. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J Immunol Res* [Internet]. 2019 [Citado 17/06/2021];2019:9437043. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6899271/>
4. Aizawa Y, Hokari A. Autoimmune hepatitis: current challenges and future prospects. *Clinical Experimental Gastroenterology* [Internet]. 2017;10:9-18.
5. Fischer HP, Goltz D. Autoimmune liver diseases. *Der Pathologe* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];41(5):444-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32749523>
6. Terrabuio D, Porta G, Cancado E. Particularities of Autoimmune Hepatitis in Latin America. *Clinical Liver Disease* [Internet]. 2020 [Citado 22/06/2021];16(3):101-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33005390>
7. Fernández MIC, Hernandez DR, Cabrera Eugenio DE, Palanca W, Guridi ZD, Gonzalez Fabian L. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Liver Diseases in a Tertiary Referral Center in Cuba. *Current Therapeutic Research Clinical Experimental* [Internet]. 2017 [Citado 21/06/2021];85:8-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29158853>
8. Engel B, Taubert R, Jaeckel E, Manns MP. The future of autoimmune liver diseases – Understanding pathogenesis and improving morbidity and mortality. *Liver International* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];40(S1):149-53. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.14378>
9. Kovalic AJ, Bonkovsky HL. The Pathogenesis of Autoimmune Liver Diseases. En: Russo MW. *Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis: A Clinical Guide* [Internet]. Switzerland: Springer; 2020 .p.9-50. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-33628-8_2
10. Lee BT, Tana MM, Kahn JA, Dara L. We Are Not Immune: Racial and Ethnic Disparities in Autoimmune Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2021 [Citado 21/06/2021];19:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34056734>
11. Doherty DG. Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: A comprehensive review. *Journal Autoimmunity* [Internet]. 2016;66:60-75.
12. Chen C, Ke R, Yang F, Cai Q, Liu J, Huang X, et al. Risk factors for recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation: A meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2020 [Citado 01/10/2020];99(20):[e20205 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32443344>
13. Lamba M, Ngu JH, Stedman CAM. Trends in Incidence of Autoimmune Liver Diseases and Increasing Incidence of Autoimmune Hepatitis. *Clinical Gastroenterology Hepatology* [Internet]. 2021 [Citado 21/06/2021];19(3):573-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32526342>
14. Bischoff S, Yesmembetov K, Antoni C, Sollors J, Evert M, Ebert M, et al. Autoimmune Hepatitis: a Review of Established and Evolving Treatments. *Journal Gastrointestinal Liver Diseases* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];29(3):429-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32919424>
15. Vierling JM, Kerkar N, Czaja AJ, Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Immunosuppressive Treatment Regimens in Autoimmune Hepatitis: Systematic Reviews and Meta-Analyses Supporting American Association for the Study of Liver Diseases Guidelines. *Hepatology* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];72(2):753-69. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32500593>
16. Czaja AJ. Review article: opportunities to improve and expand thiopurine therapy for autoimmune hepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];51(12):1286-304. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32363674>
17. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];72(2):671-722. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31863477>
18. Tunio NA, Mansoor E, Sheriff MZ, Cooper GS, Sclair SN, Cohen SM. Epidemiology of Autoimmune Hepatitis (AIH) in the United States Between 2014 and 2019: A Population-based National Study. *Journal Clinical Gastroenterology* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];54:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33074948>
19. Tanaka A. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. *Gut Liver* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];14(4):430-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32301319>
20. Kerkar N, Mayo MJ. Autoimmune Hepatitis: Highlights for Liver Transplant Providers From the American Association for the Study of Liver Diseases 2019 Guidelines. *Liver Transplantation* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];26(8):973-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32133751>
21. Bozward A, Ce M, Dell'oro L, Oo YH, Ronca V. Breakdown in hepatic tolerance and its relation to autoimmune liver diseases. *Minerva Gastroenterology* [Internet]. 2021 [Citado 17/06/2021];42:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33793157>

22. Duarte Rey C, Pardo AL, Rodríguez Velosa Y, Mantilla RD, Anaya JM, Rojas Villarraga A. HLA class II association with autoimmune hepatitis in Latin America: a meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2009 [Citado 17/06/2021];8(4):325-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19041429>
23. Arvaniti P, Giannoulis G, Gabeta S, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Belimumab is a promising third-line treatment option for refractory autoimmune hepatitis. *JHEP Reports: Innovation in Hepatology* [Internet]. 2020 [Citado 16/06/2021];2(4):100123. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32671332>
24. Buitrago Molina LE, Pietrek J, Noyan F, Schlue J, Manns MP, Wedemeyer H, et al. Treg-specific IL-2 therapy can reestablish intrahepatic immune regulation in autoimmune hepatitis. *Journal Autoimmunity* [Internet]. 2021 [Citado 17/06/2021];117:102591. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33387980>
25. Qian Q, He W, Tang R, Ma X. Implications of gut microbiota in autoimmune liver diseases. *Minerva Gastroenterology* [Internet]. 2021 [Citado 17/06/2021];42:[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33793160>
26. Wei Y, Li Y, Yan L, Sun C, Miao Q, Wang Q, et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis. *Rheumatology, Allergy, and Clinical Immunology* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];69(3):569-77. Disponible en: <https://ucdavis.pure.elsevier.com/en/publications/alterations-of-gut-microbiome-in-autoimmune-hepatitis>
27. Li L, Xu P, Zhou Q, Xu J. The Function of T Follicular Helper Cells in the Autoimmune Liver Diseases. *Journal Immunology Research* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];2020:5679254. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33294464>
28. He C, Yang Y, Zheng K, Chen Y, Liu S, Li Y, et al. Mesenchymal stem cell-based treatment in autoimmune liver diseases: underlying roles, advantages and challenges. *Therapeutic Advances Chronic Disease* [Internet]. 2021 [Citado 17/06/2021];12:2040622321993442. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33633826>
29. Fan X, Men R, Huang C, Shen M, Wang T, Ghnewa Y, et al. Critical roles of conventional dendritic cells in autoimmune hepatitis via autophagy regulation. *Cell Death & Disease* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];11(1):23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31932577>
30. Wang H, Feng X, Yan W, Tian D. Regulatory T Cells in Autoimmune Hepatitis: Unveiling Their Roles in Mouse Models and Patients. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];11:575572. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33117375>
31. Liu Z, Gu J, Qin Z, Yang C, Yu S, Dai X, et al. Decreased Foxp3 and function of Tregs caused immune imbalance and liver injury in patients with autoimmune liver diseases post-liver transplantation. *Annals of Translational Medicine* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];8(8):534. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3241175715>
32. Horst AK, Kumashie KG, Neumann K, Diehl L, Tiegs G. Antigen presentation, autoantibody production, and therapeutic targets in autoimmune liver disease. *Cellular & Molecular Immunology* [Internet]. 2021 Jan [Citado 17/06/2021];18(1):92-111. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33110250>
33. Zhou G, Ding ZC, Fu J, Levitsky HI. Presentation of acquired peptide-MHC class II ligands by CD4+ regulatory T cells or helper cells differentially regulates antigen-specific CD4+ T cell response. *Journal Immunology* [Internet]. 2011 Feb [Citado 17/06/2021];186(4):2148-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21242518>
34. French SW. Change in nomenclature for the immunologic synapse from Trox Necrosis to trogocytosis. *Experimental Molecular Pathology* [Internet]. 2017 Oct [Citado 17/06/2021];103(2):162. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843649>
35. Elsherbiny NM, Rammadan M, Hassan EA, Ali ME, El Rehim ASA, Abbas WA, et al. Autoimmune Hepatitis: Shifts in Gut Microbiota and Metabolic Pathways among Egyptian Patients. *Microorganisms* [Internet]. 2020 [Citado 16/06/2021];8(7):7409351. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32640728>
36. Granito A, Muratori P, Muratori L. Editorial: gut microbiota profile in patients with autoimmune hepatitis-a clue for adjunctive probiotic therapy?. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];52(2):392-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32592252>
37. Liu SP, Bian ZH, Zhao ZB, Wang J, Zhang W, Leung PSC, et al. Animal Models of Autoimmune Liver Diseases: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews Allergy & Immunology* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];58(2):252-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32076943>
38. Huang C, Xing X, Xiang X, Fan X, Men R, Ye T, et al. MicroRNAs in autoimmune liver diseases: from diagnosis to potential therapeutic targets. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];130:110558. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32781357>
39. Hoffmanova I, Sanchez D, Tuckova L, Tlaskalova Hogenova H. Celiac Disease and Liver Disorders: From Putative Pathogenesis to Clinical Implications. *Nutrients* [Internet]. 2018 Jul [Citado 17/06/2021];10(7):6073476. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30002342>
40. Arizaga G, Castiella A, Zubiaurre L, Zapata E. Hepatitis autoimmune y enfermedad celiaca. Aparición simultánea de las 2 enfermedades. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. 2019 [Citado 17/06/2021];42(6):391-2. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7349447>
41. Narciso Schiavon JL, Schiavon LL. To screen or not to screen? Celiac antibodies in liver diseases. *World Journal Gastroenterology*. 2017;23(5):776-91.
42. Taylor SA, Assis DN, Mack CL. The Contribution of B Cells in Autoimmune Liver Diseases. *Seminars Liver Disease* [Internet]. 2019;39(4):422-31.
43. Richardson N, Ng STH, Wraith DC. Antigen-Specific Immunotherapy for Treatment of Autoimmune Liver Diseases. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];11:1586. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32793226>
44. Wei Q, Jiang Y, Xie J, Lv Q, Xie Y, Tu L, et al. Analysis of antinuclear antibody titers and patterns by using HEp-2 and primate liver tissue substrate indirect immunofluorescence assay in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Journal Clinical Laboratory Analysis* [Internet]. 2020 [Citado 17/06/2021];34(12):e23546. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33047841>

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribución de autoría

Deyanira La Rosa Hernández: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Marlem Ivón Castellanos Fernández: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, redacción-revisión y edición.

Ambas autoras participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.