

APRUEBA “RECOMENDACIONES PARA SEROLOGÍA EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS AUTOINMUNES”, ELABORADAS POR EL DEPARTAMENTO LABORATORIO BIOMÉDICO NACIONAL Y DE REFERENCIA DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE.

00223 07.02.2024

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____

SANTIAGO,

VISTOS estos antecedentes; la Providencia Interna N° 14, de fecha 4 de enero de 2024, de la Jefatura Departamento Jurídico; la Providencia N° 15, de fecha 3 de enero de 2023, del Jefe Gabinete de la Dirección; Memorándum N° 555, de fecha 29 de diciembre de 2023, de la Jefatura del Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia; y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, el inciso final del artículo 57 del D.F.L. N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, dispone que el Instituto de Salud Pública “servirá de laboratorio nacional y de referencia en los campos de la microbiología, inmunología, bromatología, farmacología, imagenología, radioterapia, bancos de sangre, laboratorio clínico, contaminación ambiental y salud ocupacional y desempeñará las demás funciones que le asigna la presente ley”.

SEGUNDO: Que, en ese contexto, el Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia ha elaborado una propuesta de Recomendaciones para Serología en Enfermedades Hepáticas Autoinmunes, respecto de cuyo texto se ha solicitado por el Jefe Gabinete de la Dirección que sea oficializado mediante el pertinente acto aprobatorio según lo indicado en la Providencia N° 15, de fecha 3 de enero de 2023.

TERCERO: Que, las recomendaciones que por el presente acto se aprueban se refirieren a los exámenes serológicos que son realizados por los laboratorios clínicos en Chile, específicamente para la detección de autoanticuerpos, asociados a las tres principales enfermedades autoinmunes que afectan al hígado, estas son: Hepatitis autoinmune (HAI), Colangitis biliar primaria (CBP) y Colangitis esclerosante primaria (CEP).

CUARTO: En ese sentido, las recomendaciones están dirigidas a profesionales del área de la salud relacionados a los laboratorios clínicos que realizan exámenes para detección de autoanticuerpos asociados con HAI, CBP y CEP, los que se indican en su alcance.

TENIENDO PRESENTE lo dispuesto en la Ley N° 18.575; lo prescrito en la Ley N° 19.880; lo señalado en los artículos 59 letra b), 60 y 61 del D.F.L. N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud; lo prescrito en los artículos 8 y 10 letra a) del Decreto Supremo N° 1222, de 1996, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile; en el Decreto Supremo 20, de 2011, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento de Laboratorios Clínicos; lo previsto en la Resolución Exenta N° 7, de 2019, de la Contraloría General de la República; y las facultades que me confiere el Decreto Supremo N° 32, de 2023, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- APRUÉBASE las “Recomendaciones para Serología en Enfermedades Hepáticas Autoinmunes”, cuyo texto íntegro es el siguiente:

“RECOMENDACIONES PARA SEROLOGÍA EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS AUTOINMUNES

AUTORES:

- BQ. Carolina Valenzuela Barros. Sección Inmunología. Subdepartamento de Enfermedades No Transmisibles. Departamento Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.
- TM. Ana María Castillo Monsálvez. Sección Inmunología. Subdepartamento de Enfermedades No Transmisibles. Departamento Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.
- BQ. Patricia Santis Avalos. Sección Inmunología. Subdepartamento de Enfermedades No Transmisibles. Departamento Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.
- BQ. Leopoldo Galdames Verdugo. Sección Inmunología. Subdepartamento de Enfermedades No Transmisibles. Departamento Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.
- BQ. Carlos Cuevas Lizana. Sección Inmunología. Subdepartamento de Enfermedades No Transmisibles. Departamento Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.

REVISORES DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE:

- Dra. Verónica Ramírez Muñoz. Subdepartamento Coordinación Externa. Departamento Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.
- BQ. Hugo Moscoso Espinoza. Jefe Subdepartamento Enfermedades No Transmisibles. Departamento Biomédico Nacional y de Referencia. Instituto de Salud Pública de Chile.

REVISORES EXTERNOS:

- TM. Soledad Ripamonti Zañartu. Laboratorio de Inmunología. Hospital Clínico Universidad de Chile.
- TM. Marcelo Ramírez Sandoval. Laboratorio de Inmunología. Hospital Sótero del Río.
- TM. Rebeca Montalva Díaz. Laboratorio de Inmunología. Clínica BUPA.
- Dr. Máximo Cattaneo Buteler. Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínico Universidad de Chile.

RESUMEN

Este documento establece recomendaciones para los exámenes serológicos que son realizados por los laboratorios clínicos en Chile, específicamente para la detección de autoanticuerpos, asociados a las tres principales enfermedades autoinmunes que afectan al hígado: Hepatitis autoinmune (HAI), Colangitis biliar primaria (CBP) y Colangitis esclerosante primaria (CEP).

ALCANCE

Está dirigido a profesionales del área de la salud relacionados con el laboratorio clínico que realizan exámenes para detección de autoanticuerpos asociados con HAI, CBP y CEP: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti músculo liso (SMA), anticuerpos anti microsomales de hígado-riñón (anti LKM), anticuerpos anti citosol hepático tipo 1 (anti LC1), anticuerpos anti antígeno soluble hepático/hígado-páncreas (anti SLA/LP), anticuerpos anti mitocondriales (AMA), anticuerpos anti sp100 y anticuerpos anti gp210. Las metodologías disponibles actualmente en el país para su detección son inmunofluorescencia indirecta (IFI) para screening e inmunoensayos para detección específica tales como ELISA e inmunoblot.

Para efectos de comprensión del lenguaje, los autoanticuerpos mantendrán la denominación de su acrónimo en idioma inglés.

1.- INTRODUCCION

Los exámenes que detectan autoanticuerpos relacionados con procesos autoinmunes que afectan al hígado, se realizan en pacientes con hepatitis o colestasis de origen desconocido y aunque la mayoría de ellos no son específicos de una enfermedad, su determinación se realiza para apoyar el diagnóstico de Hepatitis autoinmune (**HAI**) y Colangitis biliar primaria (**CBP**). La presencia de estos autoanticuerpos otorga puntaje a los criterios diagnósticos desarrollados por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG), la European Association for the Study of the Liver (EASL) y la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) y se basan principalmente en hallazgos clínicos, exámenes bioquímicos, serológicos e histopatológicos (1, 2, 3, 4). En el caso de la Colangitis esclerosante primaria (**CEP**), como recientemente lo ha indicado la AASLD, se presentan autoanticuerpos que no tienen relevancia diagnóstica; su diagnóstico principalmente se basa en hallazgos clínicos, exámenes bioquímicos y de imagen (colangiografía) (5).

La **Hepatitis autoinmune** es una enfermedad crónica provocada por destrucción de los hepatocitos y la consiguiente inflamación del hígado, la que en el tiempo, conduce a la cicatrización del tejido hepático con reemplazo de parénquima sano y la consecuente pérdida de su funcionalidad. El tratamiento farmacológico consiste en reducir la inflamación, y por ende la fibrosis, previniendo así el desarrollo de complicaciones; sin embargo, en casos extremos puede llegar a un nivel de irreversibilidad tal en el que se puede requerir el trasplante hepático como única alternativa. Para el médico es una enfermedad de difícil diagnóstico ya que no existen exámenes de laboratorio específicos para ello. En 1999 el IAIHG estableció un sistema de puntuación diagnóstica basado en

parámetros clínicos, de laboratorio e histológicos el cual fue simplificado en 2008. Este sistema considera serología autoinmune que además de apoyar el diagnóstico de HAI, la clasifica en tipos (3,4). Inicialmente, se propusieron dos tipos, HAI-1 y HAI-2:

- HAI-1 es el tipo más común, predominante en adultos y niños, y corresponde al 80% de las HAI. Se caracteriza por la presencia de ANA y/o SMA.
- HAI-2 se presenta en un 5-10% de los pacientes con HAI, jóvenes a menudo niños y con una presentación más agresiva que HAI-1; se caracteriza por la detección de anti LKM1 y/o anti LC1.

El descubrimiento de los autoanticuerpos anti-SLA/LP llevó a proponer HAI-3, debatido hasta hoy, porque se ha asociado a una mayor gravedad y necesidad de inmunosupresión de por vida y por otra parte a un comportamiento clínico similar a HAI-1. Hasta en un 10% de los pacientes con HAI, los anti-SLA/LP son los únicos anticuerpos detectados. En 5 a 10% de los pacientes con HAI, los anti-SLA/LP están presentes en combinación con ANA y/o SMA (1,3,6,7).

La **Colangitis biliar primaria** (CBP) es una enfermedad que afecta a los conductos biliares pequeños intrahepáticos provocando su inflamación crónica (colangitis). La destrucción progresiva de éstos dificulta el flujo regular de la bilis, la cual al acumularse en el hígado ocasiona fibrosis con sus consecuentes complicaciones (hipertensión portal y disfunción hepática). El tratamiento está dirigido a prevenir o retrasar esta condición, aunque, si el grado de afectación es superior, puede requerir trasplante hepático. Los anticuerpos AMA son característicos de CBP, en tanto que anti sp-100 y anti gp210 se solicitan cuando los AMA resultan negativos (7).

De forma similar a CBP, en la **Colangitis esclerosante primaria** (CEP) se afectan los conductos biliares intra y extrahepáticos, provocando inflamación crónica en ellos y sucesivamente se genera fibrosis periductal. Esta característica que adopta el tejido, hace que los conductos se estrechen y se restrinja el flujo regular de bilis, causando un daño progresivo al hígado y por consiguiente pérdida de su funcionalidad requiriendo en algunos casos trasplante hepático. A diferencia de CBP, que puede tratarse con medicamentos, la CEP no tiene un tratamiento eficaz (8,9) Los anticuerpos ANA, SMA y p-ANCA pueden estar presentes de forma variable, mostrando probablemente un estado de desregulación inmune y por ello no tienen un rol en el diagnóstico (5).

Para conocimiento de lo complejo que resulta el diagnóstico para el clínico, es necesario mencionar además los "síndromes de sobreposición" que presentan características tanto de enfermedades hepáticas colestásicas (es decir CBP o CEP) como de hepatitis autoinmune (HAI). Estas condiciones continúan siendo discutidas por las organizaciones internacionales de la especialidad, EASL y AASLD (10,11).

Los estudios de laboratorio comenzaron hacia los años 60s en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. Mediante inmunofluorescencia sobre tejido hepático, se comenzó a observar

anticuerpos dirigidos a citoplasma de hepatocitos, a citoplasma de células de conductos biliares y a núcleo de todo tipo de células. Estos ensayos acompañados de estudios histológicos, contribuyeron inicialmente a la comprensión de la fisiopatología y a su caracterización como autoinmunes (12,13,14,15).

A través de los años, el desarrollo de metodologías, tecnología para la obtención de antígenos recombinantes e investigación clínica, ha permitido al laboratorio disponer de exámenes de screening y específicos para ir resolviendo la necesidad diagnóstica en esta área de la medicina. La **inmunofluorescencia indirecta (IFI) en tejido de roedor (triple tejido) continúa siendo el método de referencia para la detección simultánea de autoanticuerpos relevantes en las enfermedades hepáticas autoinmunes** y complementando la información de los patrones obtenidos en células HEp-2 por el mismo método, resaltados con (*) en este documento técnico, entonces se busca dirigida y justificadamente la reactividad específica de estos autoanticuerpos hacia sus "target" usando métodos en base a antígenos purificados o recombinantes (7,16). Los actuales y futuros esfuerzos de los grupos investigadores alineados a la iniciativa ICAP en búsqueda de la significancia clínica de los patrones ANA, validarán su utilidad en la práctica clínica.

El laboratorio de especialidad debe seleccionar los exámenes y métodos para llevar a cabo la función de apoyo diagnóstico al clínico. La Figura N°1 muestra el algoritmo del Grupo Español de Autoinmunidad para la serología en este grupo de enfermedades (17).

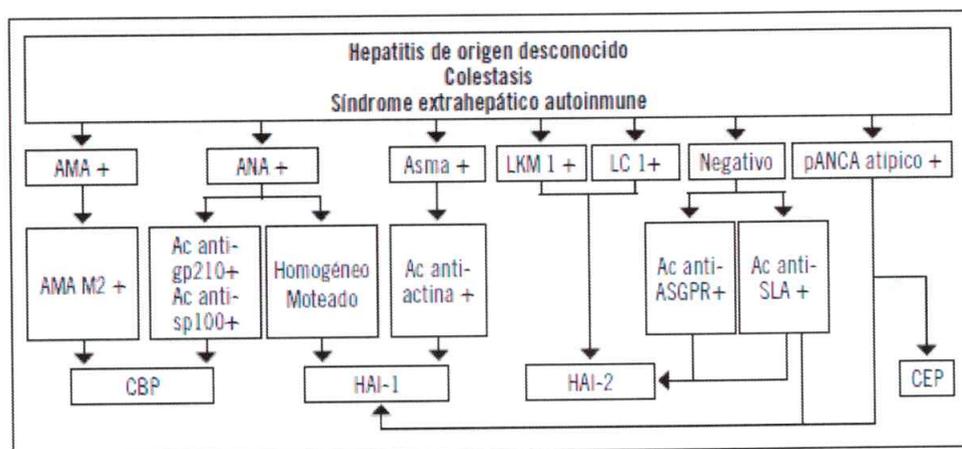


FIGURA N°1: Algoritmo de determinación de autoanticuerpos en sospecha de hepatopatía autoinmune. AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; ASGPR: receptor de la asialoglucoproteína; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; CBP: cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; HAI: hepatitis autoinmune; LC: liver cytosol (citoplasma hepático); LKM: liver-kidney microsomes (microsomos de hígado y riñón); pANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo de patrón perinuclear; SLA: soluble liver antigen (antígeno soluble hepático). Fuente: Grupo Español de Autoinmunidad (GEAI) de la Sociedad Española de Inmunología (17)

2.- MARCADORES SEROLÓGICOS PARA HEPATITIS AUTOINMUNE

El diagnóstico se basa en la combinación de hallazgos los cuales no son específicos de la enfermedad y deben excluir las hepatitis virales (7,18), ver Tabla N°1. Aunque la presencia de estos autoanticuerpos apoya su diagnóstico, la mayoría de ellos no son específicos de HAI. Es importante considerar que aproximadamente un 10-15% de los pacientes no presentan autoanticuerpos (HAI seronegativa) (19,20).

| Determinación | Criterio | Puntos ^a |
|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| ANA ^b o SMA | ≥ 1:40 | 1 |
| ANA ^b o SMA | ≥ 1:80 | 2 |
| o anti LKM | ≥ 1:40 | |
| o anti SLA | Positivo | |
| IgG | Por encima del límite superior normal | 1 |
| | > 1.1 veces el límite superior normal | 2 |
| Histología hepática | Compatible con HAI | 1 |
| | Típica HAI | 2 |
| Ausencia de hepatitis viral | Sí | 2 |

^aUn puntaje ≥ 6 indica una posible HAI; un puntaje ≥ 7 indica una definitiva HAI.

^bEl título de ANA obtenido mediante IFI HEp-2 debe ser dividido por un factor de 2 para el criterio diagnóstico de HAI (basado en la detección de ANA en secciones de tejido hepático). Esto significa que un título de 1:80 en ANA IFI HEp-2 corresponde a un título de 1:40 especificado en el criterio diagnóstico para hepatitis autoinmune.

TABLA N°1: Criterios diagnósticos simplificados para HAI. Traducido de van Beers et al (18)

2.1- Anticuerpos antinucleares (ANA)

Grupo de autoanticuerpos que en HAI reconoce diversas proteínas celulares entre ellas dsDNA, ssDNA, histonas, cromatina, ribonucleoproteínas entre las conocidas y otras que permanecen sin identificar. Aún cuando los criterios diagnósticos fueron establecidos en base a ANA detectados sobre hígado de roedor, éstos se mantienen vigentes con el advenimiento de células HEp-2 y su diversidad de patrones caracterizados (ICAP; www.anapatterns.org). En el contexto de un suero de paciente en evaluación para enfermedad autoinmune hepática por el laboratorio, ANA se evidencia en IFI triple tejido de roedor y su positividad permite distinguir el patrón que lo caracteriza sobre células HEp2 (16, 21).

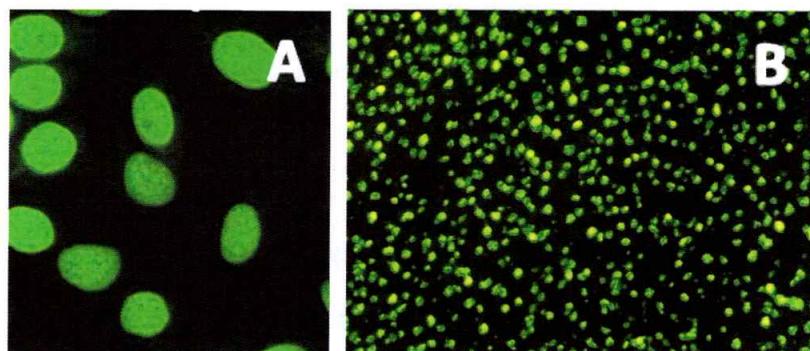


FIGURA N°2: Inmunofluorescencia indirecta para ANA
A: ANA (+) patrón AC-1 en HEp-2; B: ANA (+) en tejido hepático de roedor. Tomado de Terziroli et al (16)

Aproximadamente el 75% de los pacientes con HAI muestran un patrón homogéneo AC-1 en células HEp2, y el resto muestra un patrón moteado o nucleolar (7,16,18,21), ver Figura N°2. No se recomienda hacer exámenes adicionales para ahondar en especificidades antigénicas.

2.2- Anticuerpos anti músculo liso (SMA)

Grupo heterogéneo de autoanticuerpos que tiene reactividad a diferentes proteínas del tejido muscular liso, tales como actina, tubulina y filamentos intermedios. En IFI, utilizando triple tejido de roedor (estómago/hígado/riñón), los SMA reaccionan con músculo liso de los tres. Se definieron tres patrones de detección sobre riñón: **V** al reaccionar exclusivamente con las paredes de los vasos sanguíneos, **VG** al reaccionar con vasos sanguíneos y mesangio de los glomérulos y **VGT** al reaccionar con vasos, glomérulos y membrana basal de los túbulos (22,23,24,25,29), ver Figura N°3.

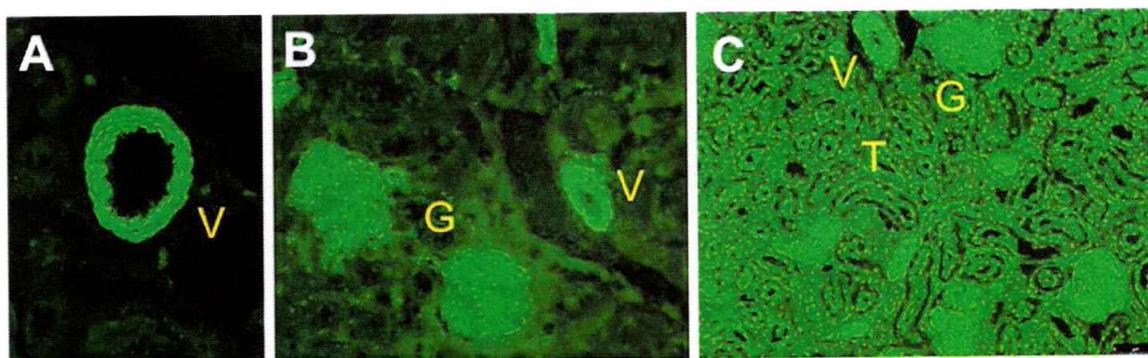


FIGURA N°3: Inmunofluorescencia indirecta para SMA en triple tejido de roedor
A: patrón vascular (V); B: patrón vascular y glomerular (VG); C: patrón vascular, glomerular y tubular (VGT). Tomado de Terziroli et al (29)

El patrón V se observa también en otras enfermedades hepáticas y no hepáticas. Los patrones VG y VGT se asocian de forma más confiable a HAI. De hecho, VGT correspondería a lo que se conoce actualmente como actina filamentosa (f-actina) (24,25) estando presente en el 80% de los pacientes con HAI-1. Los anticuerpos anti f-actina pueden confirmarse mediante inmunoensayos específicos (7).

Dentro los SMA, es importante mencionar que el patrón citoplasmático AC-15 (*) observado por IFI en células HEp-2 presenta reactividad a fibras de actina y se asocia a pacientes con HAI-1 (21).

2.3- Anticuerpos anti microsomales de hígado-riñón (anti LKM)

Estos autoanticuerpos tienen reactividad en túbulos proximales del riñón y citoplasma de los hepatocitos. Se ha descrito tres tipos de ellos: LKM1, LKM2 y LKM3. El anti LKM1 es el marcador serológico más importante de la HAI-2 siendo su principal "target" el citocromo p450 IID6 (CYP2D6). En IFI con triple tejido de roedor (estómago/hígado/riñón), el patrón característico de anti LKM1 se presenta sin reactividad en células parietales gástricas/fluorescencia granular en citoplasma de hepatocitos/ fluorescencia granular en los túbulos proximales (más grandes) respectivamente, ver Figura N°4 (7,16,26).

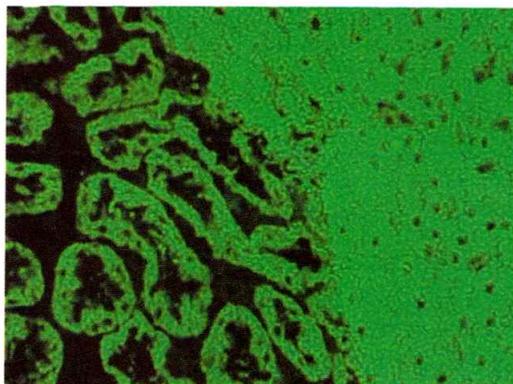


FIGURA N°4: Inmunofluorescencia indirecta para anti LKM en triple tejido de roedor
Patrón de anticuerpos LKM-1 en tejido renal de roedor (lado izquierdo) que muestra tinción de los túbulos proximales y en tejido de hígado de roedor (lado derecho) que muestra una tinción brillante del citoplasma en los hepatocitos, respetando núcleo. Tomado de Terziroli et al (16)

HAI-2 afecta principalmente a niños y adolescentes y es particularmente agresiva; considera aproximadamente un tercio de las HAI juveniles y sólo al 10% de las HAI de adultos. LKM2 y LKM3 se asocian a otras enfermedades hepáticas no autoinmunes. Existen inmunoensayos disponibles para la detección de LKM1 elaborados con antígenos purificados o recombinantes con el fin de confirmar especificidad.

2.4- Anticuerpos anti citosol hepático (anti LC1)

El autoanticuerpo anti LC1 tiene reactividad con el citoplasma de los hepatocitos. Su "target" es la formimino transferasa ciclodeaminasa que cataliza la conversión de histidina en ácido glutámico. La IFI sobre hígado de roedor, muestra un patrón de tinción del citoplasma en los hepatocitos con un debilitamiento de la tinción alrededor de la vena central; ésta generalmente es enmascarada por la presencia de anti LKM1 debido a que se presentan juntos (16,26). Por esta razón anti LC1 se detecta por inmunoensayos específicos.



FIGURA N°5: Patrón de inmunofluorescencia indirecta de anti LC1 en tejido hepático de roedor: tiñe el citoplasma de hepatocitos con un debilitamiento alrededor de la vena central. Tomado de Liberal et al (26)

Anti-LC1 es, junto con anti-LKM1, marcador serológico de HAI-2. Se encuentra en aproximadamente el 66% de los pacientes con HAI tipo 2; se desconoce la frecuencia de pacientes HAI-2 que tienen sólo anti-LC1, pero se estima que es baja.

2.5- Anticuerpos anti antígeno soluble hepático/hígado-páncreas (anti SLA/LP)

Los autoanticuerpos anti-SLA y anti-LP, originalmente se describieron como anticuerpos individuales y posteriormente se identificó que eran el mismo autoanticuerpo. El antígeno "target" se ha caracterizado como una O-fosfoseril-ARNt: selenocisteína-ARNt sintetasa. Los Anti-SLA/LP se detectan mediante inmunoensayos, pero no pueden detectarse por IFI. Los anti SLA/LP son altamente específicos para el diagnóstico de HAI, pronostica mayor gravedad y peor evolución; sin embargo, están presentes sólo en 10 a 20% de los pacientes (7,26).

3.- MARCADORES SEROLÓGICOS PARA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

En el caso de CBP el diagnóstico también se basa en la combinación de hallazgos que no son específicos de la enfermedad siendo los autoanticuerpos uno de los criterios para llegar a éste (2,28). El hallazgo principalmente de AMA, aunque también de anti sp-100 y anti gp210, apoyan el diagnóstico pero no son específicos de CBP. En este contexto la AASLD propone la siguiente directriz de orientación al diagnóstico de CBP, la cual indica que se puede establecer cuando se cumplen dos de los tres siguientes criterios:

1. Evidencia bioquímica de colestasis basada en la elevación de fosfatasa alcalina en sangre.
2. Presencia de AMA u otros autoanticuerpos específicos de PBC, incluidos sp-100 o gp210, si es que AMA es negativo.
3. Evidencia histológica de colangitis destructiva no supurativa y destrucción de conductos biliares interlobulillares.

3.1- Anticuerpos anti mitocondriales (AMA)

Los AMA son un grupo de autoanticuerpos dirigidos principalmente contra la proteína enzimática ubicada en la membrana interna de las mitocondrias denominada M2. Estos AMA-M2 reconocen las subunidades E2 de los complejos PDC-E2, BCOADC-E2, OGDC-E2 y/u otras proteínas de PDC: subunidad E1 α y proteína de unión a E3. En IFI, utilizando triple tejido de roedor (estómago/hígado/riñón), los AMA-M2 muestran un patrón característico de fluorescencia granular citoplasmática en células parietales gástricas/ hepatocitos/túbulos distales (más pequeños) y proximales (más grandes), respectivamente (16,27).

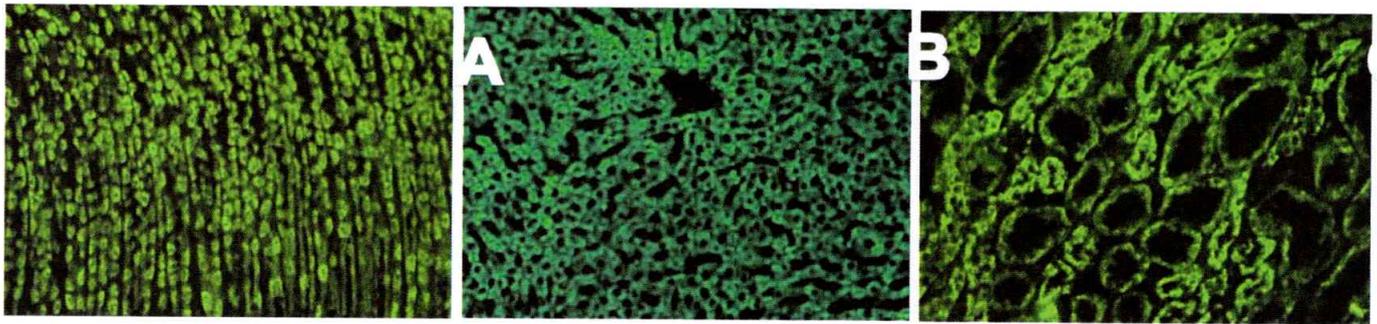


FIGURA N°6: Inmunofluorescencia indirecta para AMA en triple tejido de roedor
 A: en estómago de roedor anticuerpos AMA tiñe las células parietales gástricas.
 B: en hígado de roedor anticuerpos AMA tiñe los hepatocitos.
 C: en riñón de roedor anticuerpos AMA tiñe los túbulos distales con mayor brillo que los proximales.
 Modificado de Liberal et al (26)

AMA es marcador serológico de CBP. Se encuentra presente en el 95 a 98% de los pacientes con CBP. Actualmente se encuentran disponibles inmunoensayos para la detección de AMA-M2 elaborados con antígenos purificados o recombinantes con el fin de confirmar e especificidad (28). Es importante mencionar que el patrón citoplasmático AC-21(*) observado por IFI en células HEp-2, se asocia consistentemente a pacientes con CBP (21).

3.2- Anticuerpos anti sp100; Anticuerpos anti gp210

Ambos autoanticuerpos, anti sp100 y anti gp210, son indicados a realizar en ese 5% de pacientes CBP que tienen AMA negativo. Estos pueden detectarse por IFI en células HEP-2 reconocidos en los patrones nucleares AC-6(*) y AC-12(*) respectivamente y también en distintos inmunoensayos (18,21).

3.3- Autoanticuerpos anti centrómero

Entre los estudios realizados las últimas dos también se mencionan los anticuerpos anti centrómero con un posible pronóstico de hipertensión portal (2).

El patrón nuclear anti centrómero corresponde a AC-3(*) observado por IFI en células HEp-2 y se encuentra asociado a un grupo particular de pacientes con CBP (21).

4.- SEROLOGÍA EN COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

Como se ha indicado previamente la CEP debe considerarse en pacientes con colestasis de origen desconocido, especialmente en el contexto de una Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) dada la fuerte asociación con ésta. Más del 70% de los pacientes con CEP tienen EII, dos tercios diagnosticados como Colitis Ulcerosa y el otro tercio como Enfermedad de Crohn o colitis indeterminada (5).

Diversos estudios realizados identifican p-ANCA, SMA y ANA como los autoanticuerpos con mayor prevalencia en pacientes con CEP, aunque muy variable y por ello no se les ha otorgado aún una significancia clínica (30).

5.- RECOMENDACIONES ANALÍTICAS PARA LOS MARCADORES SEROLÓGICOS

Las recomendaciones analíticas referidas a los marcadores serológicos mencionados en este documento, se encuentran descritas en los documentos del ISP “Recomendaciones para la Determinación de Autoanticuerpos en el Laboratorio de Inmunología” y “Recomendaciones para la Determinación de Anticuerpos Antinucleares”, ambas publicaciones disponibles en <https://n9.cl/prsi9>. Como se menciona en este documento, al screening de IFI en tejido de roedor (triple tejido) le sigue la búsqueda de reactividad específica de estos autoanticuerpos hacia sus “target” usando métodos de paneles o immunoblots diseñados para la detección simultánea de diez o más autoanticuerpos (por ejemplo Anti LKM1, Anti LC1, Anti SLA/LP, Anti Ro 52, Anti F-actina, Anti AMA-M2, Anti M2-3E, Anti sp-100, Anti PML, Anti gp210) que en algunos casos resultan difíciles de detectar por IFI y en otros definitivamente ello no es posible; de esta forma se puede tener mayor evidencia serológica en la etapa de diagnóstico para estos pacientes.

6.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lohse A.W, Lammert F, Hofer H, Lenzi M, Drenth J, Dalekos G, Heneghan M and Chazouillères O. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 971–1004
- 2.- Hirschfield G.M, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marziani M and Schramm C. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017; 673: 145 –172
- 3.- Alvarez F, Berg P.A, Bianchi F.B, Bianchi L, Burroughs A.K, Cancado E.L, Chapman R.W, Cooksley W.G.E, Czaja A.J, Desmet V.J, Donaldson P.T, Eddleston A.L.W.E, Fainboim L, Heathcote J, Homberg J.-C, Hoofnagle J.H, Kakumu S, Krawitt E.L, Mackay I.R, MacSween R.N.M, Maddrey W.C, Manns M.P, McFarlane I.G, Meyer zum Btischenfelde K.-H, Mieli-Vergani G, Nakanuma Y, Nishioka M, Penner E, Porta G, Portmann B.C, Reed W.D, Rodes J, Schalm S.W, Scheuer J.P, Schruppf E, Seki T, Toda G, Tsuji T, Tygstrup N, Vergani D and Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 1999; 31: 929 -938
- 4.- Hennes E.M, Zeniya M, Czaja A.J, Parés A, Dalekos G.N, Krawitt E.L, Bittencourt P.L, Porta G, Boberg K.M, Hofer H, Bianchi F.B, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle P.R, McFarlane I, Dienes H-P, Lohse A.W and IAHG. Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2008; 48(1): 169-176
- 5.- Bowlus C.L, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas S.I, Lunsford K.E, Martinez M, Sapisochin G, Shroff R, Tabibian J.H and Assis D.N. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2022; 00: 1–44
- 6.- Lohse A.W and Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2011; 55: 171–182
- 7.- Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T and Schramm C. Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease-Clinical and Diagnostic Relevance. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 1-12
- 8.- Lazaridis K.N and LaRusso N.F. The Cholangiopathies. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(6): 791-800
- 9.- Kasztelan-Szczerbinska B, Rycyk-Bojarzynska A, Szczerbinska A and Cichoz-Lach H. Selected Aspects of the Intricate Background of Immune-Related Cholangiopathies—A Critical Overview. *Nutrients* 2023; 15: 760 <https://doi.org/10.3390/nu15030760>
- 10.- Boberg K.M, Chapman R.W, Hirschfield G.M, Lohse A.W, Manns M.P, Schruppf E on behalf of the IAHG. Overlap syndromes: The IAIHG position statement on a controversial issue. *Journal of Hepatology* 2011; 54: 374–385

- 11.- Czaja A.J. Overlap Syndromes. *Clinical Liver Disease* 2014; 3(1): 2-5
- 12.- Hunter F.M, Sparks R.D and Salzman R.T. Autoagglutinins in Hepatic Disease. *Gastroenterology* 1960; 39(4): 394 -403
- 13.- Schenker S, Nasou J.P and Lasersohn J.T and Bethesda. L.E Cell Phenomenon in Acute Hepatitis. *Arch Intern Med* 1962; 109: 447-457
- 14.- Paronetto F, Schaffner F, Mutter R.D, Kniffen J.C and Popper H. Circulating Antibodies to Bile Ductular Cells in Various Liver Diseases. *JAMA* 1964; 15: 187(7): 503-506
- 15.- Tsuji T and Ocawa K. An immunofluorescent study of circulating anti-liver antibodies in chronic liver diseases. *Acta Path Jap* 1965; 15(3): 273-286
- 16.- Terziroli B, Mieli-Vergani G and Vergani D. The clinical usage and definition of autoantibodies in immune-mediated liver disease: A comprehensive overview. *Journal of Autoimmunity* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.004>
- 17.- Grupo español de Autoinmunidad (GEAI) de la Sociedad Española de Inmunología. Protocolos de diagnóstico inmunológico en enfermedades autoinmunes -2014, Elsevier. Capítulo 11: Hepatopatías Autoinmunes <https://doi.org/10.1016/B978-84-9022-602-5.00011-2>
- 18.- Joyce J.B.C. van Beers, Ger H. Koek, and Jan G.M.C. Damoiseaux. The Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Autoimmune Liver Disease: Lessons Learned from Clinical Practice. *J Appl Lab Med* 2022; 5; 7(1): 259-267
- 19.- Sherigar J.M, Yavgeniy A, Guss D, Ngo N and Mohanty S. Seronegative Autoimmune Hepatitis A Clinically Challenging Difficult Diagnosis. *Case Rep Med.* 2017; 2017:3516234. doi: 10.1155/2017/3516234
- 20.- Bhumi S.A and Wu G.Y. Seronegative Autoimmune Hepatitis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2023; 11(2): 459–465
- 21.- Damoiseaux J, Andrade L.E.C, Carballo O.G, Conrad K, Paulo Luiz Carvalho Francescantonio, Fritzler M.J, Garcia de la Torre I, Herold M, Klotz M, de Melo Cruvinel W, Mimori T, von Muhlen C, Satoh M and Chan E.K. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 879–889
- 22.- Bottazzo G, Florin-Christensen A, Fairfax A, Swana G, Doniach D and Groeschel-Stewart U. Classification of smooth muscle autoantibodies detected by immunofluorescence. *J. Clin Path* 1976; 29: 403-410
- 23.- Bogdanos D.P, Invernizzi P, Mackay I.R and Vergani D. Autoimmune liver serology: Current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008; 14(21): 3374-3387
- 24.- Soares A, Cunha R, Rodrigues F and Ribeiro H. Smooth muscle autoantibodies with F-actin specificity. *Autoimmunity Reviews* 2009; 8: 713–716
- 25.- Vergani D, Alvarez F, Bianchi F.B, Cançado E.L.R, mackay I.R, Manns M.P, Nishioka M and Penner E. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the IAHG. *Journal of Hepatology* 2004; 41: 677- 683
- 26.- Liberal R, Mieli-Vergani G and Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Journal of Autoimmunity* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2013.08.001>
- 27.- Muñoz-Sánchez G, Pérez-Isidro A, Ortiz de Landazuri I, López-Gómez A, Bravo-Gallego L.Y, García-Ormaechea M, Julià M.R, Viñas O, Ruiz-Ortiz E and on behalf of the 2020 GEAI-SEI Workshop Participants. *Diagnostics* 2022, 12, 697. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030697>

28.- Lindor K.D, Bowlus C.L, Boyer J, Levy C and Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the AASLD. Hepatology 69; 1: 394 - 419

29.- Terziroli B, Mieli-Vergani G and Vergani D. Autoimmune Hepatitis: Serum Autoantibodies in Clinical Practice. Clinical Reviews in Allergy & Immunology 2022; 63: 124–137

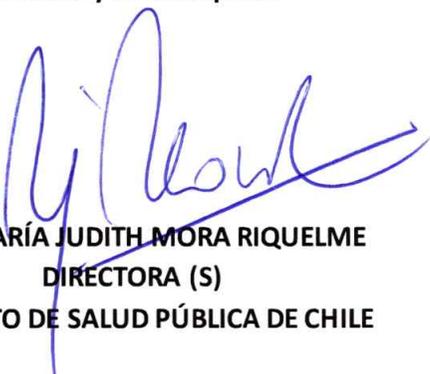
30.- Hov J.R, Boberg K.M and Karlsen T.H. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 2008; 14(24): 3781-3791

2.- INSTRUYASE al Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia a gestionar la difusión de estas recomendaciones en el formato que se estime conveniente resguardando la fidelidad del texto aprobado en la presente resolución.

3.- PUBLÍQUESE un extracto de la presente resolución en el Diario Oficial y su texto íntegro en el sitio web institucional www.ispch.cl.

Anótese y comuníquese




DRA. MARÍA JUDITH MORA RIQUELME
DIRECTORA (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

22/01/2024
Resol. A1/N° 84
ID N°994548

Distribución:

- Dirección
- Departamento Jurídico
- Depto. Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia
- Comunicaciones e Imagen Institucional
- Oficina de Partes

Handwritten signature and date: 7/2/24

Avenida Marathon N° 1000, Ñuñoa – Casilla 48 – Teléfono 25755100 – Santiago, Chile – www.ispch.cl -