

Evaluación del panel de enfermedades hepáticas autoinmunes (INMUNOBLOT) en el diagnóstico de enfermedades hepáticas

FODDA CHELECH¹, JOSÉ MARCEL BONILLA¹, JAIME PONIACHIK^{2,3},
ÁLVARO URZÚA^{2,3}, DANIELA SIMIAN^{2,a}, CARMEN HURTADO^{4,b}

Utility of the detection of autoantibodies in autoimmune liver diseases using immunoblot

Introduction: For the diagnosis of liver diseases, clinical criteria, biochemical, immunological and histological parameters are included. The autoimmune panel is an immunoblot that contemplates the detection of antibodies against 9 different hepatic antigens, which could guide the diagnosis of these pathologies. **Objective:** To describe the usefulness of the autoimmune panel in the diagnosis of liver diseases. **Methods:** Observational, descriptive study. All autoimmune panels performed between January 2020 and August 2021 (n = 279) were reviewed, and the ones with positive result selected (n = 101). Clinical records were reviewed, including: clinical, biochemical, immunological and histological characteristics. Diagnosis was determined by clinical suspicion (clinical, biochemical and immunological parameters), only through autoimmune panel, and according to liver biopsy in available cases. **Results:** 45 patients with complete clinical history were included in the analysis; 82% women, median age 58 years (16-79). Clinical suspicions included autoimmune hepatitis (AIH) in 12 patients (27%), primary biliary cholangitis (PBC) in 10 patients (22%), overlap syndrome (AIH/PBC) in 17 (38%), and others in 6 (13%). The diagnosis of PBC was confirmed by autoimmune panel in 9/10 and 11/17 patients with clinical suspicion of PBC and HAI/PBC, respectively. Of the 27 patients with initial clinical suspicion of PBC, 14 had negative AMA and AMA-M2 (6 had Sp100 and 5 gp210 as the only markers and 3 had positive Sp100 and PML). In 10/14 patients, the diagnosis was confirmed by panel and/or compatible liver biopsy. **Conclusion:** The autoimmune panel turns out to be a useful diagnostic tool for liver diseases, especially PBC in isolation or in overlap syndrome.

(Rev Med Chile 2023; 151: 461-468)

Key words: Autoimmune Disease ;Liver Disease; Autoantibodies.

Las enfermedades hepáticas autoinmunes son un grupo de enfermedades complejas y heterogéneas, caracterizadas por una respuesta inmune anómala, dirigida a los hepatocitos y/o conductos biliares. Estas se dividen en dos grupos principalmente, el primero se caracteriza por daño predominantemente hepatocelular y su forma más representativa es la hepatitis autoinmune (HAI) y el segundo, se caracteriza por la presencia de

colestasis crónica y daño a conductos biliares, e incluye la colangitis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP)^{1,2}. Existen además hepatopatías asociadas a enfermedad por IgG4 y síndromes de sobreposición, entre ellos HAI y CBP (HAI/CBP)³.

Dada la complejidad de estas patologías, para su diagnóstico se cuenta con varias herramientas, entre ellas, las características clínicas, parámetros

¹Becado Gastroenterología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Servicio de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

⁴Laboratorio de Gastroenterología, Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aEnfermera.

^bQuímico Farmacéutico.

Recibido el 20 de julio de 2022, aceptado el 04 de enero de 2023.

Correspondencia a: Carmen Hurtado.

Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

churtado@hcuch.cl

bioquímicos, inmunológicos, imagenológicos e histopatológicos⁴⁻⁶. Dentro del estudio de autoinmunidad se encuentra disponible el recuento de inmunoglobulinas (IgG e IgM) y más de 60 tipos de autoanticuerpos que han sido detectados en pacientes con CBP y HAI, entre ellos, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti mitocondriales (AMA), anticuerpos anti músculo liso (AML) y anticuerpo microsomal hígado-riñón (Anti LKM1)⁷. La frecuencia de estos autoanticuerpos varía según la enfermedad estudiada, no son exclusivos, ni generan enfermedad por sí solos, más bien se utilizan en forma complementaria a otros hallazgos^{4,8-11}. Además los anticuerpos no son totalmente específicos de cada enfermedad. En el caso de AML, está presente entre 50-60% en HAI, pero entre 25-50% en CBP^{8,12}. AMA es más específico para CBP que para otras enfermedades autoinmunes, descrito hasta en el 95% de los casos. Sin embargo, en nuestro país es más baja, reportándose entre un 56 y 65% de los pacientes^{13,14}. En relación con los AMA, se han identificado hasta nueve subtipos y cuatro de estos (anti-M2, anti-M4, anti-M8 y anti-M9) son específicos para CBP¹⁵⁻¹⁸.

La forma rutinaria de detección de estos anticuerpos, corresponde a inmunofluorescencia (IFI), que detecta la totalidad de AMA, y ELISA (ensayo por inmuoadsorción ligado a enzimas) que detecta los M2 3E¹⁶. En los últimos años, en forma complementaria para el estudio de enfermedades hepáticas autoinmunes, se dispone de inmunoblots que posibilitan la detección *in vitro* simultánea de anticuerpos humanos de la clase inmunoglobulina IgG contra 9 o más diferentes antígenos hepáticos (panel de enfermedades hepáticas autoinmunes). Entre ellos se incluye la detección en forma separada de los anticuerpos AMA-M2 y M2-E3, los 3 complejos enzimáticos antimitocondriales utilizados en el diagnóstico de CBP; además agrega los anticuerpos Sp100, PML y Gp210 como antinucleares específicos para esta patología^{6,7}. Por otro lado, detecta los anticuerpos SLA/LP, LKM1 y LC1, reconocidos para el diagnóstico de HAI, en donde el primero está presente en HAI tipo 1 y los otros dos en HAI tipo 2. Por último, se evalúa la presencia de Ro-52, que habitualmente está presente cuando existe paralelamente alguna mesenquimopatía, principalmente enfermedad de Sjögren, y que en relación a hepatopatías autoinmunes puede estar

presente tanto en HAI como CBP en hasta 20 y 30%, respectivamente^{7,8,19,20}.

Desde el año 2020, el Hospital Clínico de la Universidad de Chile dispone de un panel de enfermedades hepáticas autoinmunes (Euroimmun), para medir simultáneamente 9 diferentes autoanticuerpos, lo que permitiría apoyar el diagnóstico de diferentes hepatopatías autoinmunes. El objetivo del presente estudio es describir los hallazgos de los paneles autoinmunes con resultado positivos realizados en nuestro centro y evaluar su utilidad diagnóstica en enfermedades hepáticas autoinmunes. Como objetivo secundario, describir la utilidad del panel de enfermedades hepáticas autoinmunes en el diagnóstico de CBP, en ausencia de AMA y AMA-M2.

Metodología

Se desarrolló un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Se revisaron todos los resultados de los paneles autoinmunes realizados a pacientes con alteraciones del perfil hepático inicial e historia sugerente de enfermedad hepática autoinmune y/o con estudio autoinmune inicial negativo, en el Hospital Clínico Universidad de Chile entre enero de 2020 y agosto de 2021 (n = 279).

Se seleccionaron los pacientes con panel positivo (n = 101). Se revisaron las fichas clínicas incluyendo aquellos pacientes con alteraciones inmunológicas, clínicas o de laboratorio que sugerían HAI, según criterios diagnósticos establecidos por el grupo internacional de HAI, con valor para HAI probable ≥ 6 del score²¹ o en el caso de CBP, pacientes que presentaron criterios de colestasia según definición (Fosfatasa alcalinas (FA) > 1,5 veces el valor normal (VN) y/o Gama Glutamil Transpeptidasa (GGT) > 3 veces VN), en conjunto con valoración de AMA total (IFI), AMA M2 (ELISA) y panel autoinmune (inmunoblot)²². En relación a síndrome de sobreposición (HAI/CBP), la sospecha clínica se fundamentó en caso de cumplir con criterios bioquímicos e inmunológicos¹.

Se incluyeron variables demográficas (sexo y edad), perfil hepático, inmunológicas (recuento de inmunoglobulinas, ANA, AMA, AML, panel de enfermedades hepáticas autoinmunes) e informe anatomopatológico en los pacientes a los que se les realizó biopsia hepática.

Se incluyeron en el análisis aquellos pacientes

con panel de enfermedades hepáticas autoinmunes positivos, que tuvieran antecedentes clínicos completos y que no presentaran otra enfermedad hepática asociada.

El diagnóstico de hepatopatía autoinmune se determinó mediante cuatro estrategias: 1) Sospecha clínica (parámetros clínicos, bioquímicos e inmunológicos), 2) Diagnóstico sólo a través de panel autoinmune, 3) Diagnóstico post-panel (sospecha clínica + panel) y 4) Diagnóstico según biopsia hepática en los casos disponibles.

En el caso del subgrupo de sospecha de CBP con AMA negativo, se evaluó que estos pacientes presentarían ausencia de AMA tanto por IFI como por ELISA e inmunoblot.

La detección de los autoanticuerpos fue realizada con una técnica de inmunoblot (Euroline-Enfermedades Hepáticas Autoinmunes IgG, EUROIMMUN Lübeck, ALEMANIA) mediante tiras de ensayos en las cuales se encuentran adosados distintos antígenos que se unirán a los autoanticuerpos que presente la muestra de suero del paciente. El inmunoanálisis produce una tinción cuya intensidad mayor o igual a 11 se considera como positiva. La intensidad de los anticuerpos que resultan positivos fue determinado usando un Scanner de lectura de las tiras unido a un software EUROLinScan. Las reacciones positivas evidenciadas mediante cambios de coloración en la tira del inmunoblot fueron escaneadas, leídas e interpretadas por un programa específico para el reactivo, determinando objetivamente su positividad²³. En este estudio se utilizó un inmunoblot que contempla la detección simultánea de anticuerpos de clase inmunoglobulina IgG, contra 9 diferentes antígenos hepáticos: AMA-M2, M2-3E, anti-Sp100, anti-PML, anti-Gp210, LKM1, LC1, SLA/LP y anti Ro-52.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación local, y se realizó bajo los estándares de la Declaración de Helsinki, respetando la confidencialidad y seguridad de la información. Los datos fueron analizados de forma anónima.

Resultados

Para el análisis, se incluyeron 45 pacientes que contaban con antecedentes clínicos completos; 82% mujeres, mediana de edad 58 años (16-79). Las sospechas clínicas incluyeron síndrome de

sobreposición (HAI/CBP) en 17 pacientes (38%), HAI en 12 (27%), CBP en 10 (22%) y otras en 6 (13%) (Figura 1).

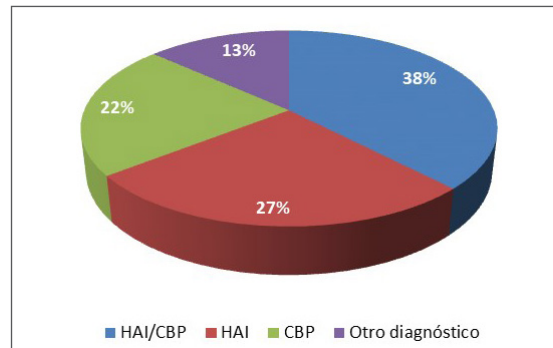


Figura 1. HAI: Hepatitis Autoinmune; CBP Colangitis Biliar Primaria. Sospecha clínica inicial de los pacientes con panel de enfermedades autoinmune positivo (n = 45).

En el grupo de pacientes con sospecha inicial de CBP y HAI/CBP, el diagnóstico de CBP se confirmó por panel autoinmune en 9/10 y 11/17 pacientes, respectivamente (Figura 2).

En los pacientes con sospecha inicial de HAI y HAI/CBP (n = 29), se observó la presencia de autoanticuerpos específicos en 3 de 10 pacientes (1 fue positivo a LC1, 2 a SLA/LP y ninguno a LKM1).

Se realizó biopsia hepática a 16 pacientes (36%); 3/10 (30%) en pacientes con sospecha de CBP, 5/17 (29%) con sospecha de HAI/CBP y en 7/12 (58%) en pacientes con sospecha clínica inicial de HAI. En 13/45 pacientes, el diagnóstico fue concordante con la sospecha clínica inicial.

De los 27 pacientes que presentaban sospecha clínica de CBP, 7 (25%) presentaron AMA y AMA-M2 negativos, resultado concordante tanto por IFI, Elisa e Inmunoblot. En la Tabla 1 se describen las características de los 7 pacientes. En cuanto al resultado del panel de enfermedades autoinmunes, 2 pacientes presentaron Sp100 y 2 Gp210 como únicos marcadores y 3 presentaron Sp100 y PML positivos (Figura 3). Se analizó valor de ANA y sus patrones correspondientes; 6/7 pacientes presentaron títulos sobre 1:160, 4 sobre 1:640 y los patrones fueron los siguientes: 2 homogéneo, 2 centroméricos, 1 puntos nucleares y 1 citoplasmático (Tabla 1). A 4 pacientes se le realizó biopsia hepática: en 3 pacientes se confirmó el diagnóstico de CBP y en uno HAI/CBP. Los 3

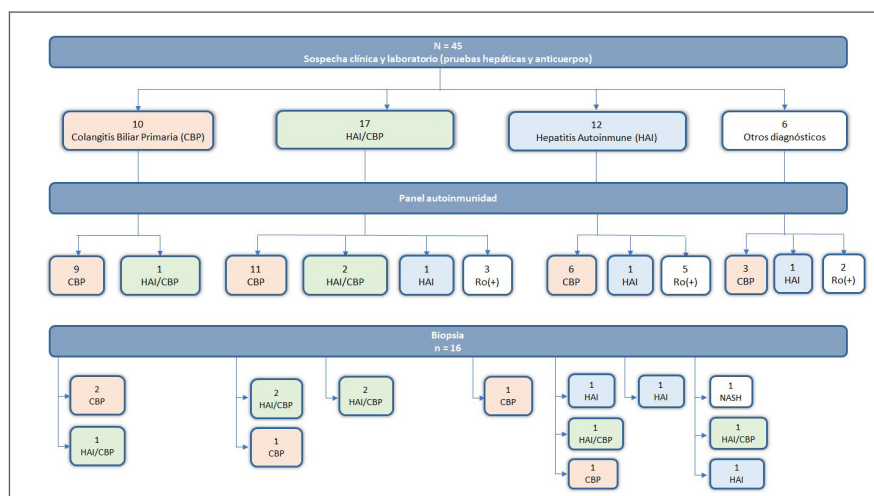


Figura 2. Flujograma de positividad de pacientes según criterio implementado (clínico, panel de enfermedades autoinmunes y/o biopsia disponible).

Tabla 1. Información demográfica, autoinmune y tratamiento de pacientes con Colangitis Biliar Primaria y AMA negativo

ID	Edad	Sexo	ANA	AMA IFI	AMA M2 Elisa	AMA Inmunoblot	Sospecha Clínica	Panel	Biopsia	Tratamiento para CBP
1	52	Fem	160 (Cito)	(-)	(-)	(-)	CBP	gP210	CBP	Sí
2	64	Fem	640 (Centro)	(-)	(-)	(-)	CBP	Sp100	Sobreposición	Sí
3	56	Fem	(-)	(-)	No	(-)	CBP	gP210	No	No (fallecida)
4	62	Fem	640 (Homo)	(-)	No	(-)	CBP/HAI	Sp 100 PML	CBP	Sí
5	67	Fem	320 (Homo)	(-)	No	(-)	CBP/HAI	Sp 100 PML	CBP	Sí
6	51	Fem	1280 (Centro)	(-)	No	(-)	CBP	Sp 100	No	Sí
7	76	Masc	640 (Homo)	(-)	(-)	(-)	CBP	Sp 100 PML	No	Sí

Fem: femenino; Masc: masculino; (-): negativo; ANA: anticuerpos antinucleares; Cito: citoplasmático; Centro: centromérico; Homo: homogéneo; AMA: anticuerpos anti mitocondriales; CBP: colangitis biliar primaria; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; HAI: hepatitis autoinmune.

pacientes restantes, diagnosticados con CBP a través de panel de enfermedades hepáticas autoinmunes, actualmente se encuentran en tratamiento con ácido ursodeoxicólico con respuesta clínica adecuada (Tabla 1).

Discusión

El panel de enfermedades hepáticas autoinmunes es una herramienta útil para el diagnóstico de enfermedades hepáticas autoinmunes. Con respecto a la positividad del panel, así como en el resto de los estudios de autoinmunidad previamente

mencionados, un porcentaje de la población sana puede presentar positividad sin tener expresión clínica de enfermedad. Así, en una reciente publicación se menciona un valor de hasta 4,4% en población sana que acudía a banco de sangre con exámenes generales normales y asintomáticos, por lo que no se sugiere como un método de tamizaje poblacional²³. Además, existen valores de corte por sobre 11 de intensidad los que se consideran positivos y sobre 50 positivos intensos, sin embargo, está por definirse cuál de estos valores de corte estaría mejor correlacionado con la clínica²⁴. Dentro de las especificaciones, el fabricante afirma que no tendría interferencias ni con muestras

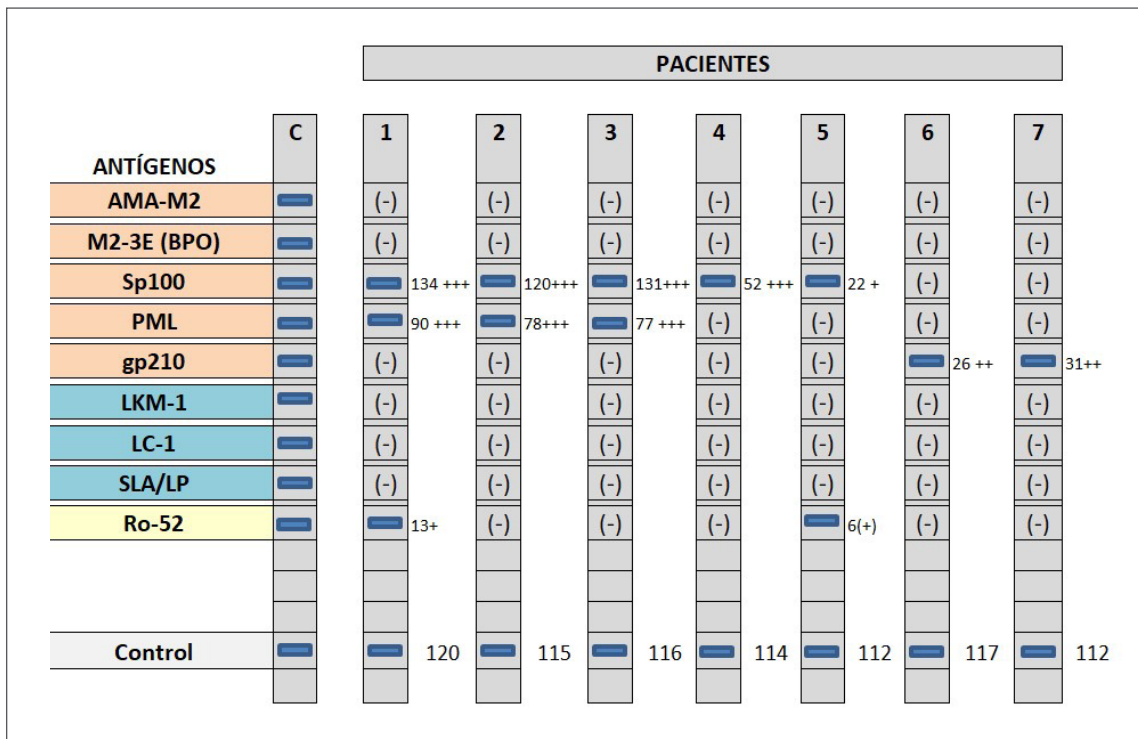


Figura 3. Imagen representativa de resultado de inmunoblot de 7 pacientes con CBP y AMA negativo.

lipémicas, ictericas ni hemolíticas. La intensidad de la mancha no se correlaciona con la severidad de la enfermedad y se debe tener en cuenta que pacientes en terapias inmunosupresoras (corticoides) podrían disminuir las intensidades de las manchas en la tira.

En nuestra cohorte, este examen resultó de mayor utilidad para CBP que HAI. Creemos que en parte se debe a que el panel incluye mayor número de antígenos específicos presentes en CBP que HAI. Por otro lado, los antígenos específicos para CBP (Sp100, GpP210) son más prevalentes que los específicos para HAI (SLA/LP, LKM1, LC-1). En relación con esto último, al analizar los pacientes con HAI confirmada por biopsia, aislada y en conjunto con CBP, 3 de estos 10 pacientes biopsiados, presentaron algún marcador específico de HAI, que correspondería a 30% del total, siendo más frecuente a lo publicado^{4,16,25}. Según la literatura, para el diagnóstico de HAI se describe la positividad de LKM1 entre 5-10% de los casos y hasta 20% según población estudiada (20% europeos y 4% norteamericanos), siendo de los marcadores más específicos, pero uno de

los menos prevalentes. Por otro lado, LC1 está descrito como positivo hasta 30-50% de pacientes con LKM1 positivo y hasta 10% como marcador aislado positivo. Finalmente, SLA/LP se describe habitualmente en pacientes con HAI con ANA-AML negativos, y entre el 11 y 20% de los pacientes con HAI^{1,4,11,26,27}.

Con respecto a pacientes con sospecha de CBP y AMA negativos, en esta serie de casos, el panel de enfermedades hepáticas autoinmunes fue un aporte para el diagnóstico de pacientes con sospecha de CBP y en 6 de 7 pacientes se pudo evitar la biopsia hepática. Esto es concordante con la literatura, pues existen algunas publicaciones con relación al rol de la biopsia hepática y que es posible evitarla en pacientes con otras herramientas diagnósticas presentes y que respondan satisfactoriamente a tratamiento convencional^{5,28,29}.

La sospecha de CBP y AMA negativo se ha descrito en 5-22% del total de pacientes con CBP en publicaciones extranjeras³ y de 35% en nuestro medio¹⁴. En este estudio observamos 25% de sujetos con sospecha de CBP y AMA negativos, posiblemente porque el estudio fue dirigido y no

una pesquisa poblacional general, como lo reportado en la literatura. Es importante destacar que la seropositividad del AMA varía también según el contexto clínico, incluyendo enfermedades hepáticas crónicas (HAI, CEP, Virus de la hepatitis C), falla hepática aguda y otras enfermedades autoinmunes (Lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, artritis reumatoidea), enfermedad de injerto contra huésped e incluso pueden detectarse en pacientes sanos^{3,16,30}. En estos casos, se pueden analizar otros marcadores como recuento IgM total, buscar los ANA específicos para CBP, (Sp100, Gp210 y PML) o complementar con una biopsia hepática en caso de falta de claridad diagnóstica^{3,6,16,30}. Los anticuerpos antinucleares anti Gp210, Sp100 y PML, que son posibles de analizar individualmente mediante el inmunoblot, se visualizan en la IFI con patrones de envoltura nuclear, poros de la membrana nuclear para la Gp210 y múltiples puntos nucleares (6 a 20 puntos) para el Sp100 y PML. Estos anticuerpos se encuentran presentes en 30-50% de pacientes con CBP, con una sensibilidad del 30% y una especificidad del 99%¹⁵. En nuestra serie, 7 pacientes negativos para los anticuerpos tradicionales AMA (25%), fueron positivos para estos otros anticuerpos, lo que constituyó un aporte importante en el diagnóstico de CBP. En relación al pronóstico, se ha observado que la ausencia de AMA no confiere una peor evolución clínica en pacientes con CBP^{6,16,30}.

Dentro del estudio realizado a pacientes con CBP y AMA negativo, existió concordancia en el resultado de AMA negativo, tanto por IFI, ELISA e inmunoblot en el total de pacientes analizados. Según lo indicado por la literatura, la sensibilidad diagnóstica de AMA por IFI es sobre 80%, y variable dado que es operador dependiente. En relación a AMA por ELISA y por inmunoblot, la sensibilidad aumenta a sobre 95% dada mejoras en técnicas de detección, pero no necesariamente deben ser estas concordantes¹⁶.

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes presentaron títulos de ANA sobre 1:640 y los patrones encontrados no fueron en su mayoría concluyentes para CBP (3/7), lo que concuerda con lo descrito en la literatura, en donde sólo un 20-30% de los casos presenta patrón sugerente³¹.

Es necesario mencionar que la ventaja que supone este inmunoblot frente a otras herramien-

tas diagnósticas de hepatopatías autoinmunes, además de la sensibilidad y especificidad, es poder realizar en forma simultánea la detección de nueve autoanticuerpos, lo que incide en un menor costo. Como referencia, realizar AMA por ELISA y realizar inmunoblot completo tienen un costo similar. Sin embargo, no se debe perder de vista que cada uno de estos exámenes son complementarios en el estudio de enfermedades hepáticas autoinmunes y deben ser correlacionados con la clínica, dado que son métodos de estudios diferentes y miden distintos parámetros, por lo tanto, su principal utilidad es aquella donde el estudio inicial se encuentra negativo.

En cuanto a la necesidad de biopsia hepática, es importante destacar que se debe realizar en pacientes con sospecha diagnóstica de HAI y síndrome de sobreposición HAI/CBP, para confirmar el diagnóstico. En pacientes con sospecha clínica de CBP, si el panel de enfermedades autoinmunes es concordante con el diagnóstico, se podría evitar la biopsia hepática. En nuestro estudio se indicó biopsia hepática a todos los pacientes con sospecha clínica de HAI y HAI/CBP, sin embargo, ésta fue realizada en 58% y 29% de los pacientes respectivamente, posiblemente por dificultad económica y disponibilidad del examen, considerando el período de pandemia en el cual fue realizado el estudio (2020-2021).

Este estudio presenta algunas debilidades. Se analizaron sólo los pacientes con resultado de panel positivo, por lo que no fue posible evaluar el valor predictivo negativo del panel de enfermedades hepáticas autoinmunes.

Conclusiones

Podemos concluir que el panel autoinmune es una herramienta diagnóstica útil ante la sospecha clínica de hepatopatías autoinmunes, especialmente de CBP, ya sea de forma aislada o como síndrome de sobreposición. Con respecto a los pacientes con sospecha de CBP pero con AMA negativos, la presencia de anticuerpos específicos, fue de utilidad apoyando el diagnóstico de CBP, en ausencia de AMA y AMA-M2, en esta serie de casos.

Adicionalmente, en pacientes con CBP con criterios bioquímicos e inmunológicos claros de esta patología, se podría prescindir de realizar biopsia hepática.

Referencias

1. Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. *Revista de Gastroenterología de México* 2015; 80: 150-9.
2. Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, Schramm C. Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease-Clinical and Diagnostic Relevance. *Front Immunol* 2018; 9: 609.
3. Chascsa DM, Lindor KD. Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis: Is It Really the Same Disease? *Clin Liver Dis* 2018; 22: 589-601.
4. Mitra S, Minz RW. Autoantibodies in Autoimmune Liver Diseases-Methods of Detection and Interpretation: An Update for the Reporting Pathologist. *Int J Surg Pathol* 2016; 24: 576-85.
5. Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 283-307.
6. Horwich BH, Han H. Diagnosis and Treatment of Primary Biliary Cholangitis: A Patient-Friendly Summary of the 2018 AASLD Practice Guidance. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2021; 18: 255-9.
7. Saito H, Takahashi A, Abe K, Okai K, Katsushima F, Monoe K, et al. Autoantibodies by line immunoassay in patients with primary biliary cirrhosis. *Fukushima J Med Sci* 2012; 58: 107-16.
8. Méndez-Rayó T, Ochoa-Zárate L, Posso-Osorio I, Ortiz E, Naranjo-Escobar J, Tdbón GJ. Interpretación de los autoanticuerpos en enfermedades reumatológicas. *Rev Colomb Reumatol* 2018; 25: 112-25.
9. Zeman MV, Hirschfield GM. Autoantibodies and liver disease: uses and abuses. *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 225-31.
10. Couto CA, Terrabuio DRB, Cançado ELR, Porta G, Levy C, Silva AEB, et al. Update of the Brazilian society of hepatology recommendations for diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol* 2019; 56: 232-41.
11. Czaja AJ. Emerging therapeutic biomarkers of autoimmune hepatitis and their impact on current and future management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 547-64.
12. A. Riquelme. Enfermedades hepáticas autoinmunes. *Gastroenterología y hepatología clínica*. Capítulo 36, Tercera edición. 2020.
13. Valera JM, Smok G, Poniachik J, Oksenberg D, Silva G, Ferrario M, et al. Cirrosis biliar primaria: experiencia de trece años en dos centros de referencia. *Rev Med Chile* 2006; 134: 469-74.
14. Ramírez F, Urzúa A, Roblero JP, Cattaneo M, Hurtado C, Poniachik J. Colangitis biliar primaria: experiencia de cinco años en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev Med Chile* 2022 (aceptado para publicación).
15. Parés, A. Anticuerpos antimitocondriales. ¿Valor patogénico o diagnóstico? *GH Continuada* 2003; 2: 68-71.
16. Ozaslan E, Efe C, Gokbulut Ozaslan N. The diagnosis of antimitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 553-61.
17. Nishio A, Keeffe EB, Gershwin ME. Immunopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 291-302.
18. Leung PS, Iwayama T, Prindiville T, Chuang DT, Ansari AA, Wynn RM, Dickson R, Coppel R, Gershwin ME. Use of designer recombinant mitochondrial antigens in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1992; 15: 367-72.
19. Defendenti C, Atzeni F, Spina MF, Grosso S, Cereda A, Guercilena G, et al. Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 150-4.
20. Bogdanos DP, Komorowski L. Disease-specific autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 502-12.
21. Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T, Carey I, Heaton ND, Portmann BC, et al. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009; 50: 538-45.
22. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-308.
23. Ahmad A, Dahle C, Rönnelid J, Sjöwall C, Kechagias S. Autoantibodies Associated with Autoimmune Liver Diseases in a Healthy Population: Evaluation of a Commercial Immunoblot Test. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12: 1572.
24. Durán A, Çetin Durán A, Taşkıran İ. Karaciğer Patolojilerinde Otoantikörlerin Klinik Tanıya Katkısının ve Eşlik Eden Otoimmün Hastalıkların Tanımlanmasındaki Rolünün Araştırılması [Investigation of the Contribution of Autoantibodies to Clinical Diagnosis in Liver Pathologies and the Identification of Accompanying Autoimmune Diseases]. *Mikrobiyol Bul* 2022; 56: 81-94.
25. Sucher E. Autoimmune Hepatitis-Immunologically triggered liver pathogenesis-Diagnostic and therapeutic Strategies. *Journal of Immunology Research Volume* 2019, Article ID 9437043, 19 pages.

26. Montaña A, Angulo P. Auto-anticuerpos en las enfermedades hepáticas. *Rev Gastroenterol Mez* 2007; 72: 62-8.
27. Vargas JI, Torres J, Benítez C. Clasificación de hepatitis autoinmune. *Gastroenterol latinoam.* 2015; 26: 260-5.
28. Tan D, Goodman ZD. Liver Biopsy in Primary Biliary Cholangitis: Indications and Interpretation. *Clin Liver Dis* 2018; 22: 579-88.
29. Couto CA, Terrabuio DRB, Cançado ELR, Porta G, Levy C, Silva AEB, et al; Members of the Pannel of the 2nd Consensus of the Brazilian Society of Hepatology on the Diagnosis and Management of Autoimmune Diseases of the Liver. Update of the Brazilian society of hepatology recommendations for diagnosis and management of autoimmune diseases of the liver. *Arq Gastroenterol* 2019; 56: 232-41.
30. de Liso F, Matinato C, Ronchi M, Maiavacca R. The diagnostic accuracy of biomarkers for diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC) in anti-mitochondrial antibody (AMA)-negative PBC patients: a review of literature. *Clin Chem Lab Med* 2017; 56: 25-31.
31. Delgado de la Poza JF, Palomino MP, Rodríguez Hernández C. Hepatopatías Autoinmunes: Cirrosis Biliar Primaria, Hepatitis Autoinmune y Colangitis Biliar Primaria. En: Sociedad Española de Inmunología – Grupo Español de Autoinmunidad (GEAI). *Protocolos de diagnóstico inmunológico en enfermedades autoinmunes.* España: Editorial Elsevier; 2014. p. 50-55 [Disponible en: <https://atlasautoinmunidad.org/wp-content/uploads/2018/06/Protocolos-de-Diagn%C3%B3stico-Autoinmunidad-GEAI-1.pdf>. [consultado el 3 de marzo de 2022].