

CASO CLÍNICO

Hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria: ¿asociación dependiente o independiente?

Dr. Ignacio Guerrero-Hernández,* Dr. Aldo Montaño-Loza,* Dr. Juan Fernando Gallegos-Orozco,* Dra. Mariana Weimersheimer-Sandoval**

* Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F. ** Departamento de Patología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

Correspondencia: Dr. Ignacio Guerrero Hernández. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga #15, sección XVI, Tlalpan. C.P. México, D.F. 14000. Tel.: 5487-09-00, ext. 2706. Correo electrónico: guerrerogallo@yahoo.com

Recibido para publicación: 2 de febrero de 2006.

Aceptado para publicación: 13 de marzo de 2006.

RESUMEN **Antecedentes y objetivo:** el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes hepáticas como hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP) o colangitis esclerosante primaria (CEP) se basa en criterios clínicos, bioquímicos, inmunológicos e histológicos particulares para cada una de estas entidades. Los síndromes de sobreposición (SS) se definen como la presencia de una enfermedad autoinmune bien establecida, principalmente HAI y dos o más características asociadas de otra enfermedad autoinmune hepática (CBP o CEP). La asociación de HAI y CEP es infrecuente en población adulta y sólo 43 casos han sido reportados en la literatura. El objetivo de este estudio es revisar y analizar las características de esta inusual asociación y discutir los conceptos actuales de los SS. **Métodos:** describimos las características clínicas y de presentación, evolución, estudios radiológicos, características histológicas y opciones terapéuticas en una mujer mexicana con SS (HAI-CEP) y además realizamos una revisión de la literatura actual. **Resultados:** la sobreposición entre HAI y CEP ha sido descrita en algunos reportes durante la última década y se asume que se presenta en una proporción considerable de jóvenes con enfermedades autoinmunes. La aparición secuencial de HAI y CEP ha sido descrita en niños, pero también se ha observado en adultos. Esta asociación se ha reportado entre 1.4-8%, probablemente debido a las diferencias del rango de edad de las poblaciones estudiadas, de los autoanticuerpos determinados y del cumplimiento de los criterios diagnósticos. **Conclusiones:** la HAI-CEP es una asociación inusual, siendo más común en niños. Su evolución y pronóstico parece ser similar a la HAI aislada. El ácido ursodesoxicólico en combinación con un esquema de inmunosupresión convencional parece

SUMMARY **Background and objective:** The diagnosis of an autoimmune liver disease is based on clinical, biochemical, immunological and histological criteria particular to each disease, such as autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC) or primary sclerosing cholangitis (PSC). Hepatic overlap syndromes (OS) are defined by the presence of a well established autoimmune liver disease, primarily AIH plus two or more characteristics associated with another liver disease (PBC or PSC); however the association of HAI and PSC is considered rare in adult population, and only 43 cases have been reported in the literature. The aim of this study is to review and reappraise the characteristics of this rare association, and to discuss current concepts on OS. **Methods:** We describe the clinical presentation, evolution, radiologic studies, histological characteristics and therapeutic options in a Mexican woman with OS (HAI-PSC). We also include an updated review of the literature. **Results:** Overlap of AIH and PSC has been described in a number of reports during the last decade, and is assumed to exist in a considerable part of mainly young patients with autoimmune liver diseases. Sequential appearance of AIH and PSC has been described in children, but also may be observed in adults. This association has been reported between 1.4%-8%, probably because differences in age of the study populations, range of autoantibodies taken into consideration, and degree of completeness of analyzed data. **Conclusions:** HAI-PSC is a rare disease, more common in children, and its outcome and evolution seem to be similar of AIH alone. Ursodesoxycholic acid in combination with an immunosuppressive regimen may be an adequate medical treatment for most patients with this association, and liver transplantation should be considered in late stage disease.

ser el tratamiento de elección para la mayoría de estos pacientes y el transplante hepático debe considerarse en etapas avanzadas de la enfermedad.

Palabras clave: hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, síndrome de sobreposición.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se conocen tres hepatopatías autoinmunes mayores (HAM): la colangitis esclerosante primaria (CEP), cirrosis biliar primaria (CBP) y hepatitis autoinmune (HAI);¹ dividiéndose esta última en tres subtipos propuestos por el grupo internacional de hepatitis autoinmune de acuerdo al tipo de anticuerpos presentes.²⁻⁴ Para definir cada una de las HAM, éstas deben cumplir una serie de criterios clínicos, bioquímicos, histopatológicos y colangiográficos.¹ A la asociación de dos HAM que cumplen completamente los criterios para ambas entidades se le denomina síndrome de sobreposición (SS); sin embargo, aún existe controversia en cuanto a si estos forman entidades diferentes o sólo variantes de las HAM.⁵⁻⁷

La asociación de HAI-CBP es considerada como el SS más frecuente en adultos y la asociación de HAI-CEP es considerada poco frecuente, existiendo hasta la actualidad sólo 45 reportes de casos en la literatura de lengua inglesa. Este artículo presenta el reporte de un caso de sobreposición de HAI-CEP, así como una revisión de la literatura y de las definiciones operacionales actuales de los SS.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Femenino de 22 años de edad sin antecedentes de importancia. Comenzó dos meses previos a su ingreso con tinte icterico en escleras, sin otros síntomas asociados. Un mes después se agregó astenia, adinamia, ictericia generalizada, hipocolia y coluria. Fue vista en un hospital general donde se realizó diagnóstico de CEP mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE, estudio con el que no contamos). Se inició manejo con ácido ursodesoxicólico sin mejoría clínica o bioquímica, por lo que fue referida a nuestro Instituto. A su ingreso se encontró con signos vitales en parámetros normales, con ictericia generalizada y huellas de rasgado, abdomen sin alteraciones. Los exámenes de laboratorio fueron los siguientes: Hb 13.2 g/dL, Leu 7.9 K/µL, Plt 533 K/µL, BT 9.2 mg/dL, BD 6.2 mg/dL, AST 652 UI/L, ALT 578 UI/L, Alb 3.36 g/dL, Glob 4.46 g/dL, FA 200 UI/L, GGT 60 UI/L, INR 1, DHL 280, anticuerpos

Key words: Autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, overlap syndrome.

antinucleares (ANA) 1:160, anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (*p*-ANCA) 1:260 y determinación de IgG de 1980. Los anticuerpos contra mitocondria (AMA), antimúsculo liso (AML), y contra microsomas de riñón e hígado (anti-LKM-1), así como el perfil viral fueron negativos. Además, se realizó una resonancia magnética de hígado con reconstrucción de vía biliar que mostró hígado de tamaño y características normales y datos compatibles con CEP a nivel de la vía biliar izquierda (*Figura 1*). Ante la persistente elevación de amiotransferasas, hipergamaglobulinemia y ANA positivos se realizó biopsia hepática que reportó hepatitis crónica de interfase con actividad moderada, asociada a infiltrado linfoplasmocitario y actividad lobulillar con disminución de conductos biliares en los espacios porta (*Figura 2*). Por último, se realizó colonoscopia que se reportó de características normales. Se inició tratamiento con prednisona, azatioprina y ácido ursodesoxicólico con lo que se obtuvo normalización de las pruebas de función hepática y mejoría clínica. La paciente sigue siendo vista por la consulta externa de nuestro Instituto.

DISCUSIÓN

Al igual que otras enfermedades autoinmunes, la sobreposición de HAM es una entidad bien reconocida,^{8,9} ob-



Figura 1. Colangiorresonancia que muestra un conducto biliar izquierdo arrosoariado.

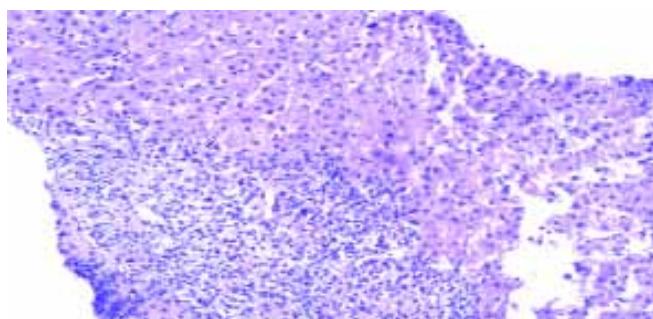


Figura 2. Tinción de H&E que muestra hepatitis de interfase con infiltrado linfoplasmocitario y ductopenia.

CUADRO 1
REPORTES DE LA
COEXISTENCIA DE HAI-CEP EN ADULTOS

Autor	Número de casos
Minuk GY, et al. ¹⁸	2
Rabinovitz M, et al. ¹⁹	1
Perdigoto R, et al. ²⁰	5
McNair AN, et al. ²¹	5
Lawrence SP, et al. ²²	1
Gohlke F, et al. ²³	3
Luketic VA, et al. ²⁴	5
van Buuren HR, et al. ¹³	9
Protzer U, et al. ²⁵	4
Boberg KM, et al. ²⁶	2
Wurbs D, et al. ²⁷	1
Muratori L, et al. ²⁸	4
Hong-Curtis, et al. ²⁹	1
Total	43

servándose en años recientes un importante aumento en su incidencia.^{10,11} La asociación de dos HAM de acuerdo a sus características clínicas, bioquímicas, imagenológicas e histopatológicas se puede definir de la siguiente manera: 1) sobreposición: presencia de dos HAM que cumplen criterios completos para cada una de ellas; 2) secuenciales: aquellas que durante su evolución viran de una HAM a otra; 3) entrecruzamiento: coexistencia de dos HAM, en la que una de ellas sólo cumple criterios parciales para el diagnóstico; 4) variantes: no cumplen criterios completos para una HAM (colangitis autoinmune y hepatitis criptogénica).^{1,7}

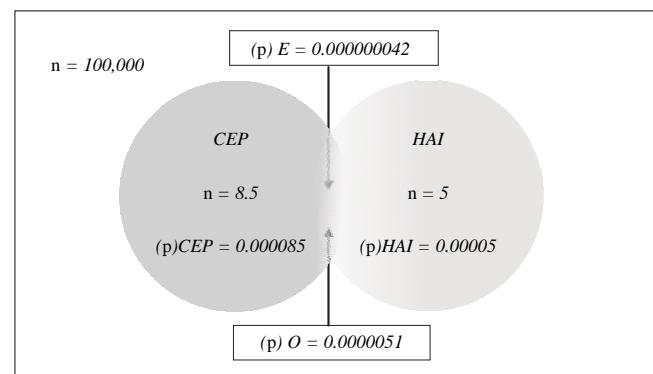
En la actualidad los dos SS reconocidos son la asociación de HAI-CBP y HAI-CEP; sin embargo, este último se ha descrito principalmente en población infantil,¹² existiendo pocos reportes de la coexistencia de HAI-CEP en adultos (Cuadro 1).

La sobreposición de HAI y CEP con base en la evaluación histológica se ha descrito en 6% de los pacientes con HAI.⁶ Por otra parte el diagnóstico de sobreposición se estableció en 8% de 113 pacientes con CEP evaluados de manera retrospectiva con el uso del puntaje internacional modificado para HAI.¹³ Por otra parte sólo 1.4% de 211 pacientes con CEP cumplieron los criterios de síndrome de sobreposición de HAI-CEP en otra cohorte diferente.¹⁴ Las diferencias en edades de los grupos estudiados, la diferencia de anticuerpos determinados y la diferencia del grado de cumplimiento de los criterios utilizados parecen contribuir a la variabilidad de los resultados reportados.¹⁵

Lo anterior podría originar las siguientes preguntas acerca de la coexistencia de HAI-CEP: *¿Es condicionada por una dependencia autoinmune?* o bien *¿es simplemente una asociación independiente?*

Si consideramos que la prevalencia es de 5 y 8 por 100,000 habitantes para HAI y CEP, respectivamente¹⁶ y con base en esto estimamos la probabilidad de presentación independiente para cada evento de manera aislada, asumiendo que cada uno de éstos es un evento independiente y no mutuamente excluyente, entonces tendremos que la probabilidad de que ambos eventos coexisten por azar es 121 veces menor que la probabilidad observada¹⁷ (Figura 3). Por lo tanto podemos concluir que ambos eventos dependen de alguna manera entre sí.

Ahora bien, tomando en cuenta lo anterior la pregunta sería: *¿En qué pacientes se debe sospechar dicha asociación?* En el caso de pacientes con CEP y elevación de enzimas hepáticas > 3 veces o IgG > 2 veces o globuli-



$(p) E \neq (p) O = \text{Eventos dependientes}$

Figura 3. Asociación dependiente o independiente entre la HAI y CEP. (p) CEP: Probabilidad de un evento de CEP; (p) HAI: probabilidad de un evento de HAI; p (E): probabilidad esperada; p (O): probabilidad observada.

nas > 2 veces el valor normal de forma persistente, estará indicado realizar una biopsia hepática para descartar otro componente autoinmune asociado,¹² no así en pacientes con HAI, ya que en este caso no existen parámetros bien definidos para indicar un estudio de imagen de la vía biliar.

En relación al tratamiento de la asociación de HAI-CEP, la poca experiencia actual en adultos y extrapolando evidencia de la población infantil, la recomendación actual de tratamiento es el esquema de inmunosupresión estándar para HAI, asociada a ácido ursodesoxicólico a dosis de 15 a 30 mg/kg de peso,^{11,12} observándose respuestas similares a las que se presentan en la HAI aislada.

Con base en lo descrito anteriormente podemos ver la importancia que representa el presente caso, ya que observamos la coexistencia de dos HAM que es infrecuente en adultos y que constituye el primer caso descrito de esta asociación en una mujer mexicana en ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal asociada.

REFERENCIAS

1. Beuers U. Hepatic overlap syndromes. *J Hepatol* 2005; 42: S93-S99.
2. Jonson PG, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18: 998-1005.
3. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FP, Bianchi L, et al. International Autoimmune Hepatitis Group report: review criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 928-37.
4. Czaja AJ. Current concepts in autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol* 2005; 4: 6-24.
5. Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001; 33: 994-1002.
6. Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 588-98.
7. Poupon R. Autoimmune overlapping syndromes. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 865-78.
8. Marie I, Levesque H, Trannouze JL, et al. Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis. A new overlap syndrome? *Rheumatology* 2001; 40: 102-6.
9. Durazzo M, Premoli A, Fagoonee S, et al. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 423-30.
10. Michieletti P, Wanless IR, Katz, et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 1994; 35: 260-5.
11. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28: 296-301.
12. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16 year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544-53.
13. van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, Schalm SW, Vleggaar FP. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 33: 543-8.
14. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatol* 2000; 33: 537-42.
15. Chazouilleres O. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: to score or not to score? *J Hepatol* 2000; 33: 661-3.
16. Boberg KM, Aadland E, Jahnson J. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis in Norwegian population. *Scan J Gastroenterol* 1998; 33: 99.
17. Henk R, van Buuren, Hubert JF, van Hoogstraten, et al. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 33: 543-8.
18. Minuk GY, Sutherland LR, Pappas SC, Kelly JK, Martin SE. Autoimmune chronic active hepatitis (lupoid hepatitis) and primary sclerosing cholangitis in two young adult females. *Can J Gastroenterol* 1988; 2: 22-7.
19. Rabinovitz M, Demetris AJ, Bou-Abboud CF, van Thiel DH. Simultaneous occurrence of primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis in a patient with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1606-11.
20. Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992; 14: 325-31.
21. McNair AN, Moloney M, Portmann BC, Williams R, McFarlane IG. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 777-84.
22. Lawrence SP, Sherman KE, Lawson JM, Goodman ZD. A 39 year old man with chronic hepatitis. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 97-105.
23. Gohlke F, Lohse AW, Dienes HP, Lohr H, Marker-Hermann E, Gerken G, et al. Evidence for an overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1996; 24: 699-705.
24. Luketic VA, Gomez DA, Sanyal AJ, Schiffman ML. An atypical presentation for primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2009-16.
25. Protzer U, Dienes HP, Bianchi L, Lohse AW, Helmreich-Becker I, Gerken G, et al. Post-infantile giant cell hepatitis in patients with primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. *Liver* 1996; 16: 274-82.
26. Boberg KM, Fausa O, Haaland T, Holter E, Mellbye OJ, Spurkland A, et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 23: 1369-76.
27. Wurbs D, Klein R, Terracciano LM, Berg PA, Bianchi L. A 28 year-old woman with a combined hepatic/cholestatic syndrome. *Hepatology* 1995; 22: 1598-605.
28. Muratori L, Cassani F, Pappas G, Guidi M, Mele L, Veronesi L, et al. The Hepatic/Cholestatic "Overlap" Syndrome: An Italian Experience. *Autoimmunity* 2002; 35: 565-68.
29. Hong-Curtis J, Yeh MM, Jain D, Lee JH. Rapid progression of autoimmune hepatitis in the background of primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 906-9.