

## Médica Sur

Volumen  
*Volume* **11**

Número  
*Number* **1**

Enero-Marzo  
*January-March* **2004**

*Artículo:*

Caso 1-2003-Mujer de 34 años de edad con hipertiroidismo e ictericia

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**

# Caso 1-2003-Mujer de 34 años de edad con hipertiroidismo e ictericia

Dra. Diana Vera,\* Dr. Raúl Pichardo,\*\*\*\* Dr. Jorge Hernández,\*\*\* Dr. Rafael Vidal,\*\*\*\*\* Dr. Javier Lizardi\*\*\*\*\*  
Dr. Nahum Méndez-Sánchez\*\*

## Resumen

El diagnóstico diferencial de los desórdenes que usualmente son clasificados como enfermedades hepáticas autoinmunes son hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP), se requiere de la exclusión cuidadosa de otras causas de enfermedad hepática crónica junto con los hallazgos de patrones sugeritivos de anomalías bioquímicas y la presencia de autoanticuerpos convencionales. Se presenta un caso de una mujer con hipertiroidismo autoinmune y cuadro de colangiopatía autoinmune.

**Palabras clave:** Cirrosis hepática, colestasis, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria.

## Resumen clínico

Se trata de paciente del sexo femenino de 34 años de edad, casada, originaria y residente de la Ciudad de México, dedicada al hogar, escolaridad: técnica dental.

Con antecedentes de familiares de diabetes mellitus tipo 2 por rama paterna y materna; bocio e hipotiroidismo. Sedentaria, con insomnio inicial con sueño no reparador. Ciclos menstruales irregulares desde hace 7 meses, con ciclos de 29-40 x 4, IVSA: 24 años, FUM 26/03/03, G0 P0 A0 C0, sin anticoncepción actual.

Hipertiroidismo diagnosticado en enero del 2003 con tratamiento sustituido con 150 µg/día de levotiroxina.

\* Residente de Medicina Interna.

\*\* Departamentos de Investigación Biomédica, Gastroenterología y Unidad de Hígado.

\*\*\* Jefe de Radiología e Imagen.

\*\*\*\* Director de Anatomía Patológica.

\*\*\*\*\* Revisor de Piso.

\*\*\*\*\* Subdirector Académico.

Fundación Clínica Médica Sur.

Este caso fue presentado en la Sesión Clínico Patológica de Caso Cerrado.

## Abstract

The differential diagnosis of the three disorders that are usually classified as autoimmune liver diseases are namely as autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC), requires careful exclusion of other causes of chronic liver disease, together with the finding of suggestive patterns of abnormalities in biochemical parameters as the presence of conventional autoantibodies. We present a woman case with autoimmune hyperthyroidism and autoimmune cholangiopathy.

**Key words:** Liver cirrhosis, cholestasis, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis.

Inicia en octubre del 2002 con síntomas de hipertiroidismo (fatiga, astenia, adinamia, diaforesis profusa, adelgazamiento y caída de pelo, piel húmeda y delgada, intolerancia al calor, palpitaciones, taquicardia, aumento de la frecuencia de las evacuaciones, eritema palmar e hiperpigmentación de miembros inferiores); confirmándose el diagnóstico, recibe desde enero del presente año tratamiento con levotiroxina, cuya dosis se fue incrementando paulatinamente hasta alcanzar una dosis de 150 µg/día; acompañado de pérdida de peso de 23 kg aproximadamente desde el inicio del padecimiento hasta el día de su internamiento. El 15/abril/2003 presentó ictericia progresiva, con tendencia a la generalización, acompañada de coluria sin acolia, prurito y edema de miembros inferiores +/+ + +, así como aparición de placas equimóticas de manera espontánea en extremidades y epistaxis de manera ocasional, agregándose el 01/mayo/2003 fiebre de 38.5°C que remitía a la administración de antipiréticos; así como edema pretibial, temblor distal, insomnio, nerviosismo, mialgias, disminución de la fuerza en miembros inferiores de predominio proximal, y finalmente debilidad muscular generalizada, por lo que acude a este hospital para diagnóstico y manejo de su problema.

## Mujer con hipertiroidismo e ictericia

A la exploración física se encontraba con FC 125 lpm, FR 19 rpm, TA 136/75 mmHg, temp 36.8°C, peso 75 kg, talla 1.60 cm, IMC 30. Paciente alerta, orientada en las 3 esferas, de constitución endomórfica, pelo delgado, piel delgada y caliente; con equimosis palpebral, ictericia escleral + + + + / + + + + , incremento de la hendidura palpebral; leve temblor lingual, mucosa oral mal hidratada; cuello con tiroides aumentada de tamaño sin soplos, no adenomegalias; ruidos cardiacos aumentados en frecuencia e intensidad, con presencia de soplo sistólico plurifocal de predominio aórtico; abdomen sin alteraciones y edema de miembros inferiores.

Exploración neurológica: funciones mentales conservadas, nervios craneales sin alteraciones; fuerza muscular disminuida en las 4 extremidades de predominio proximal 3/5, sensibilidad normal, reflejos de estiramiento muscular + bicipital, + estillorradiales, + rotulianos y + + aquileos, sin dolor a la palpación muscular. Estudios de laboratorio y gabinete de ingreso: (*Cuadros I-V, Figuras 1-2*).

### EVOLUCIÓN

Se inició reposición de potasio, vitamina K, albúmina, propanolol, ácido ursodesoxicólico e hidrocortisona a dosis de estrés.

**Cuadro I. Biometría hemática y química sanguínea a su ingreso.**

Hb (g/dL.)	11.8
Hto (%)	33.7
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	176000
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	2.8
Neutrófilos (%)	89
Glucosa (mg/dL)	209
Creatinina (mg/dL)	1.36
Na (meq/L)	135
K (meq/L)	2.41

**Cuadro II. Pruebas de funcionamiento hepático a su ingreso.**

Bilirrubina total (mg/dL)	28.2
Bilirrubina directa (mg/dL)	16.93
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	11.31
Fosfatasa alcalina (UI)	176
GGT (UI)	26
ALT (UI)	49
AST (UI)	112
Albúmina (g/dL)	1.7
Amonio (μg/dL)	116
Tiempo de protrombina (seg)	36.1

Un día después de su ingreso presentó dolor abdominal, fiebre de 38.8°C, náuseas y leucocitosis (26,300 mm<sup>3</sup>) por lo que se inició ciprofloxacina y clindamicina, considerando la posibilidad de colangitis. Dos días después de su ingreso presentó disminución de los volúmenes urinarios (500 cc/24 hrs) con elevación de azoados BUN 51/ Cr 1.9, por lo que se colocó catéter central para control estricto de líquidos y medición de presión venosa central, continuando con albúmina, cristaloïdes y furosemide, además de iniciar metamizol 10 mg cada 8 hrs.

Los marcadores virales fueron todos negativos y el gammagramma tiroideo realizado el día 07/05 con I-131, mostró bocio difuso probablemente tóxico, con aumento en la captación muy por arriba de los límites normales (*Figura 3*). El día 08/05 se solicitó ecocardiograma que mostró dilatación ligera del VD con función sistólica

**Cuadro III. Pruebas de funcionamiento tiroideo a su ingreso.**

Perfil tiroideo	(05/05/03)
T3 Triyodotironina	8.6 (0.6-1.8)
T3 Captación	59.8 (22.5-37)
T4 Tiroxina	30.8 (3.2-12.6)
Índice de tiroxina libre	18.4 (1.4-3.1)
TSH	< 0.0011 (0.35-5.5)

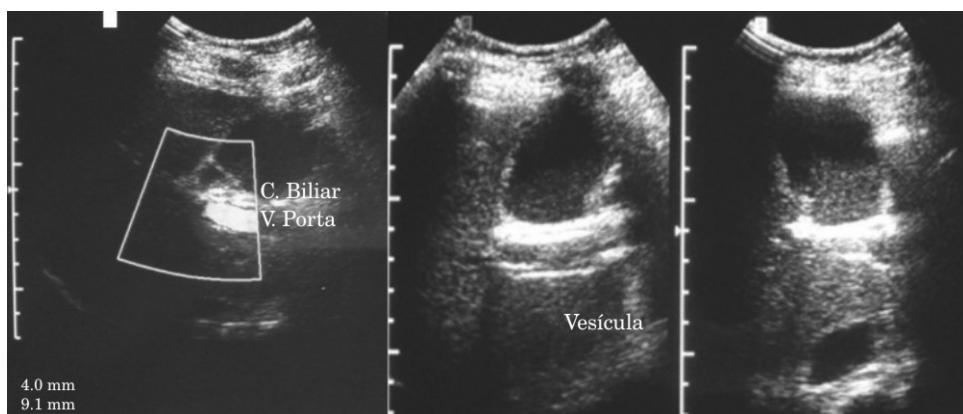
**Cuadro IV. Panel viral.**

Perfil viral

Hepatitis A Ac total	Reactiva
Hepatitis A anticuerpo IgM	No reactiva
Hepatitis B superficie antígeno	No reactiva
Hepatitis B superficie anticuerpo	No reactiva
Hepatitis B core AC Total	No reactiva
Hepatitis B core IgM	No reactiva
Hepatitis Be antígeno	No reactiva
Hepatitis Be anticuerpo	No Reactiva
Hepatitis C virus anticuerpo	No Reactiva

**Cuadro V. Reporte histopatológico de biopsia hepática, con datos compatibles con cirrosis biliar primaria.**

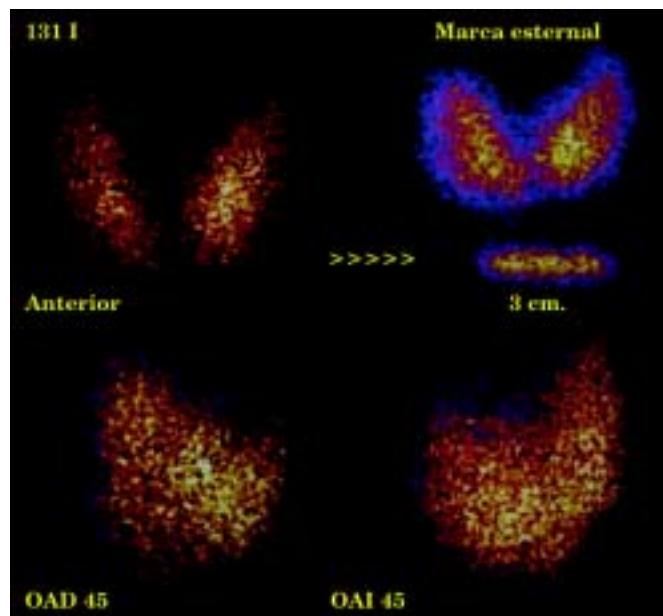
8 espacios porta ensanchados  
Proliferación de conductos  
Aumento del depósito  
Infiltrado linfoplasmocitario con histiocitos  
Fibrosis intersticial leve a moderada  
Colestasis intra y extracitoplasmática



**Figura 1.** Ultrasonido de hígado y vías biliares con esteatosis focal, sin dilatación de la vía biliar intra y extrahepática, vesícula biliar sin engrosamiento y ligera cantidad de lodo biliar sin ascitis.



**Figura 2.** Radiografía de tórax a su ingreso.



**Figura 3.** Gammagrama tiroideo con bocio difuso probablemente tóxico, con aumento en la captación muy por arriba de los límites normales.

ca normal, insuficiencia tricuspídea ligera, con gradiente transvalvular de 25 mmHg, presión sistólica de la arteria pulmonar 35 mmHg y fracción de expulsión de 64%. Se realizó electroencefalograma que evidenció moderada disfunción cortico-subcortical difusa, con presencia de ondas agudas bifásicas. Otros estudios realizados fueron velocidad de conducción nerviosa y electromiografía mostrando datos inespecíficos (leve a moderado proceso neuropático motor de carácter axonal, franco patrón miopático, posiblemente compatibles también

con etiología metabólica). Los anticuerpos antimitocondriales, antimúsculo liso, antinucleares, anticuerpos LKM fueron negativos; los niveles de CPK normales. Los niveles de bilirrubina no mejoraron por lo que se realizó biopsia hepática guiada por ultrasonido el día 13/05 que reportó cambios morfológicos compatibles con cirrosis biliar primaria (*Cuadro VI, Figuras 4-6*).

#### Discusión Clínica

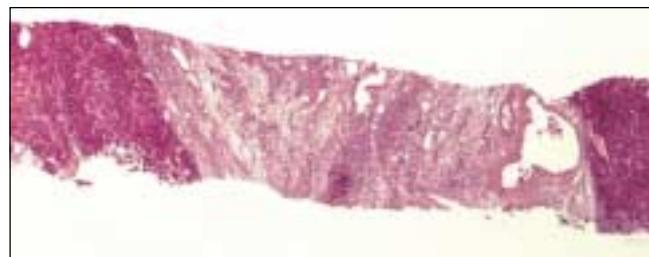
Dr. Nahum Méndez-Sánchez

De acuerdo a los datos clínicos y de laboratorio encontrados en la paciente a su ingreso podrían ser compatibles con colestasis por la elevación de los niveles de bilirrubina y en menor proporción de aminotransferasas; pudiendo ser encontrada una elevación de ambas cifras desde leve a severa; así como la actividad de la fosfatasa alcalina que puede estar normal o ligeramente incrementada en esta entidad, como en el caso de la paciente. Este patrón de niveles de bilirrubina, aminotransferasas y fosfatasa se invierte en la CBP y la CEP, en las cuales la actividad de FA está típicamente elevada (algunas ocasiones severamente marcada) pero los niveles de aminotransferasas y la concentración de bilirrubina son usualmente normales o se encuentran ligeramente elevados; lo que difiere con nuestra paciente porque como ya se mencionó la actividad de la fosfatasa alcalina se encontraba ligeramente incrementada, sin embargo, tanto en la CBP como en la CEP las concentraciones de bilirrubina pueden ser normales en estadios tempranos, pero pueden incrementarse inexorablemente conforme la enfermedad progresá, como se observa en el caso de la paciente.

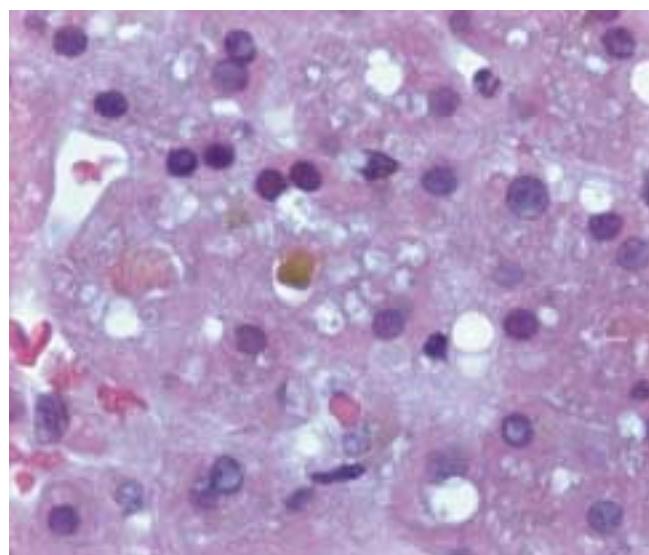
En cuanto a los anticuerpos, aproximadamente el 80% de los pacientes con HAI presentan títulos significativos de anticuerpos antinucleares (ANA) y/o autoanticuerpos anti-músculo liso (ASMA)(2), los cuales resultaron negativos en la paciente, sin embargo, una pequeña proporción de los pacientes con HAI (cerca del 3-4%) presentan los anticuerpos llamados anticuerpos microsomales hígado-riñón (anti-LKM1), también negativos en esta paciente. Cerca del 15-20% de los pacientes con HAI no presentan ninguno de estos 3 autoanticuerpos, y los ANA y ASMA pueden aparecer posteriormente durante el curso de la enfermedad.

Hay que enfatizar que de todos los casos, una pequeña proporción de los pacientes con CBP no tienen inicialmente AMA detectables por inmunofluorescencia, pudiéndose encontrar anticuerpos anti-PDC-E2 o ANA o anti-Sp100 o anti-gp210, los cuales no fueron realizados en esta paciente.

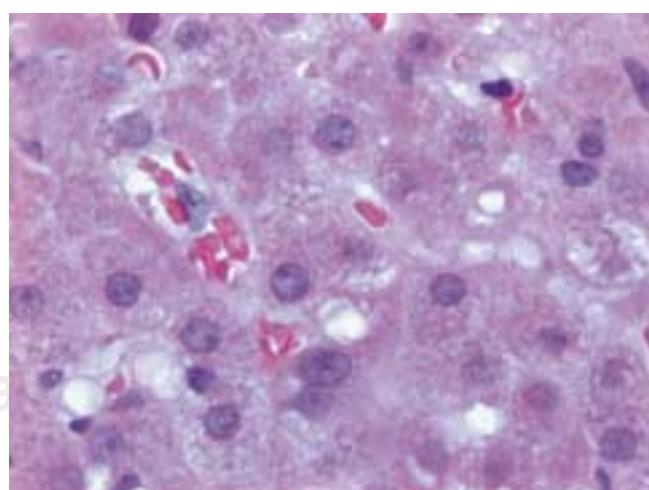
En cuanto a la incidencia y el cuadro clínico, otra posibilidad diagnóstica se consideraría la CBP ya que se presenta predominantemente en mujeres, con una relación mujer/hombre de 9:1; la edad media del inicio de la enfermedad es de 50 años, pero varía entre 20 y 90 años de edad. Entre los síntomas y signos al inicio de la CBP se encuentran la fatiga, siendo el primer síntoma reportado, presente en la paciente; el prurito se reporta en el 55% de los pacientes; el 8 al 17% de los pacientes con CBP presentan dolor abdo-



**Figura 4.** En la biopsia hepática hay ensanchamiento de los espacios porta. (Tinción de PAS, 4x).



**Figura 5.** Hay proliferación de conductos, con irregularidades de los contornos luminales y migración de linfocitos hacia el epitelio de los conductos.



**Figura 6.** En el lobulillo hay colestasis intra y extra citoplasmática con formación de trombos biliares en los canalículos biliares.

minal a nivel de hipocondrio derecho; la ictericia ocurre en el 10% de los pacientes y generalmente se presenta en etapas tardías; otros son la hiperpigmentación cutánea, estigmas de enfermedad hepática todos presentes en la paciente.

Este caso confirma la importancia de excluir otras causas de deterioro de las pruebas de función hepática. Rutinariamente esta exclusión incluyen a otras formas de enfermedad hepática, presencia de tumores, infección con sobreposición, y oclusión de la vena porta; sin olvidar la realización de pruebas de función tiroidea como pruebas esenciales. Es probable también que la fatiga y la debilidad sean secundarias al hipertiroidismo, sin embargo, hay que enfatizar que se debe excluir otras causas de estos síntomas, los cuales son comunes en pacientes con enfermedad hepática crónica, siendo incluso indicaciones de trasplante hepático.

**Diagnóstico:** Hipertiroidismo. Síndrome colestásico probablemente secundario a hepatopatía autoinmune vs cirrosis biliar primaria

#### Discusión Anatomopatológica

Dr. Raúl Pichardo

En la biopsia hepática hay ocho espacios porta. Hay espacios porta ensanchados con proliferación de conductos, con aumento en el depósito de colágena, cambio mejor observado con la tinción de Mason, hay infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, células plasmáticas y ocasionales histiocitos. Hay áreas con migración de linfocitos hacia el epitelio de los conductos, con daño a los conductos. Los conductos son de tamaño y formas variables. Hay fibrosis intersticial leve a moderada. En el lobulillo colestasis intra y ex-

tracitoplasmática con formación de trombos biliares en los canalículos biliares (*Figuras 4-6*).

**Biopsia hepática:** Cambios morfológicos compatibles con cirrosis biliar primaria

#### REVISIÓN DE LA LITERATURA

#### Enfermedades hepáticas autoinmunes e hipertiroidismo

#### Introducción

Los 3 desórdenes de hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP) están asociados con hipergammaglobulinemia y anticuerpos circulantes en contra de un amplio rango de antígenos.<sup>1</sup>

La HAI es una enfermedad que afecta el parénquima hepático, en la cual los cambios morfológicos característicos son los de una hepatitis de interface, con un infiltrado compuesto principalmente por células T y células plasmáticas localizadas por fuera de los tratos portales, por lo que se denomina “necrosis piecemeal” de los hepatocitos periportales, sin daño significativo a los conductos.<sup>1,2</sup> En contraste la CBP y CEP, son enfermedades predominantemente de los conductos biliares. En la CBP el daño a los conductos está confinado a los conductos biliares interlobulares pequeños, mientras que en la CEP los conductos biliares intrahepáticos o extrahepáticos o ambos, pueden estar afectados conduciendo al patrón característico de estenosis de los conductos que pueden ser visualizados por colangiografía.<sup>2-5</sup> Todos estos “síndromes de sobreposición” han sido llamados de varias formas como *colangitis autoinmune*, *colangiopatía autoinmune* o *colangitis esclerosante autoinmune* (en niños), siendo reto diagnóstico.<sup>2,6</sup>

Las dificultades en el diagnóstico también se relacionan con el conocimiento de que existen más de 600 drogas y otros compuestos químicos que son hepatotóxicos. Las reacciones idiosincráticas de algunos de estos compuestos pueden conducir al desarrollo de estos síndromes que imitan una enfermedad autoinmune. Un diagnóstico definitivo de HAI no debe ser realizado sin histología, mientras que la colangiografía se requiere usualmente para confirmación del diagnóstico de CEP, por otro lado las características distintivas bioquímicas e inmunológicas de la CBP hacen que su diagnóstico pueda realizarse sin la obtención

Cuadro VI. Anticuerpos específicos.

Ac Antinucleares	Negativos
Ac Antimitocondriales	Negativos
Ac Anti-músculo liso	Negativos
Anticuerpos LKM	Negativos
Anti U1 RNP/SN RNP IGG	Negativos
Ac anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO)	> 70 ( NI: 1.9 )
Ac Anti tiroglobulina (anti- TG)	7 (NI: No > 1.9) 3.6 (8.3)
AFP	Negativo
Ac Scl-70/Escleroderma	

de biopsia hepática, aunque se debe realizar para valorar el estadio de la enfermedad.

### Características bioquímicas

Las características bioquímicas séricas típicas de la HAI son similares a las encontradas en la fase aguda de la hepatitis, con elevación de los niveles de aminotransferasas y bilirrubinas séricas, pero con actividad de fosfatasa alcalina (FA) normal o ligeramente elevada.<sup>2</sup> Este patrón se invierte en la CBP y la CEP, en las cuales la actividad de FA está típicamente elevada (algunas ocasiones severamente marcada) pero los niveles de aminotransferasas y la concentración de bilirrubina son usualmente normales o se encuentran ligeramente elevados. Tanto en la CBP como en la CEP las concentraciones de bilirrubina pueden ser normales en estadios tempranos, pero pueden incrementarse inexorablemente conforme la enfermedad progresiona. Pudiéndose utilizar los niveles de bilirrubina como marcador pronóstico en la CBP, pero no así en la CEP debido a que sus concentraciones tienden a fluctuar; especialmente durante los episodios de obstrucción y/o inflamación del tracto biliar.<sup>3,7</sup>

### Inmunoglobulinas séricas

Los 3 desórdenes de hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP) están asociados con hipergammaglobulinemia y anticuerpos circulantes en contra de un amplio rango de antígenos.<sup>1</sup>

La elevación leve a moderada de la IgG ocurre en el 60% de los pacientes con CEP y las concentraciones de IgM se elevan en aproximadamente en el 45% de los casos,<sup>8</sup> en las tres entidades los niveles de IgA están usualmente normales.

### Marcadores inmunogenéticos

La HAI está asociada a la herencia del haplotipo HLA A1-B8 y particularmente con los haplotipos DR3 y DR4.<sup>2</sup> El haplotipo truncado DR-52 es más común en la CEP.

### Autoanticuerpos

#### *Hepatitis autoinmune (HAI)*

Aproximadamente el 80% de los pacientes con HAI presentan títulos significativos de anticuerpos anti-

nucleares (ANA) y/o autoanticuerpos anti-músculo liso (ASMA).<sup>2</sup> Una pequeña proporción de los pacientes con HAI (cerca del 3-4%) presentan los anticuerpos llamados anticuerpos microsómicos hígado-riñón (anti-LKM1) los cuales están dirigidos contra la isoforma del citocromo P4502D6 (CYP2D6). Los pacientes con anti-LKM1 positivos son usualmente mujeres jóvenes con enfermedad severa quienes no presentan ANA o SMA. Estas pacientes son comúnmente clasificadas con HAI tipo 2, distinguidas de aquellas con HAI tipo 1 (ANA/ASMA positivos). Los anti-LKM1 son casi exclusivos de la HAI tipo 2, no habiéndose reportado en ninguna otra condición. Cerca del 15-20% de los pacientes con HAI no presentan ninguno de estos 3 autoanticuerpos, pero los ANA y ASMA pueden aparecer posteriormente durante el curso de la enfermedad. En el contexto de enfermedad hepática, la tinción perinuclear de los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (pANCA) se asocian con CEP, siendo recientemente reportados en el 90% de los pacientes con HAI (incluyendo algunos de los cuales no presentan ANA, SMA ó anti-LKM1) (2). Cerca del 50% de los pacientes con HAI presentan factor reumatoide (FR) en títulos moderadamente bajos y frecuentemente en ausencia de enfermedad reumática significativamente clínica, cerca del 25% de los casos presentan anticuerpos anti-tiroideos (usualmente en asociación con otra enfermedad tiroidea concomitante).<sup>1</sup>

En adición a los anticuerpos convencionales no-órgano específicos, los pacientes pueden presentar otros anticuerpos que actúan en contra de antígenos hepáticos como anticuerpos en contra del receptor de la sialoglicoproteína hepática (ASGPR), en contra del antígeno soluble hepático (SLA) y el antígeno "hígado-páncreas" (LP) y en contra el "antígeno citosólico hepático" (LC1), estas pruebas son poco accesibles y se realizan sólo con fines de investigación. Los anti-SLA/LP se encuentran en cerca del 30% de los pacientes con HAI, incluyéndose dentro del grupo del 15-20% de los pacientes sin anticuerpos convencionales. El anti LC1 es un autoanticuerpo que se encuentra en cerca del 20% de los pacientes jóvenes con HAI tipo 2.<sup>1</sup>

### Cirrosis biliar primaria

Los ANA y/o ASMA se encuentran usualmente en cerca del 20 al 30% de los pacientes con CBP, existiendo una variación geográfica, reportándose hasta en un 50-70% de los pacientes. En la CBP hay 2 tipos de ANA, que reaccionan aparentando ser completamen-

te específicos de la enfermedad. Uno de estos anticuerpos es contra de la proteína nuclear denominada Sp100 la cual muestra un patrón nuclear llamado "puntilleo nuclear"; el otro reacciona en contra de la glicoproteína del núcleo poro gp210.<sup>9,10</sup> Los autoanticuerpos que están más comúnmente asociados con cualquier enfermedad hepática son los anticuerpos antimitocondriales (AMA)(11). Se han identificado por lo menos 9 tipos distintos de AMA, los cuales se han clasificado desde M1 hasta M9 en acorde con las especificidades antigenicas y las enfermedades asociadas. De éstos, los tipos M2, M8 y M9 son los asociados a CBP, pero el anticuerpo M2 es uno de los más específicos de esta enfermedad, M2 reacciona con los epitopes del componente E2 del complejo piruvato deshidrogenasa (PDC-E2) y otros con la 2-oxo-ácido deshidrogenasa.<sup>11</sup> El anticuerpo es virtualmente patognomónico de CBP. Éste se encuentra en el 95% de los pacientes y es extremadamente raro en otras enfermedades, se encuentra en títulos altos y no fluctúa con la actividad de la enfermedad, persistiendo incluso después de la terapia inmunosupresora o trasplante hepático.

De todos los casos una pequeña proporción de los pacientes con CBP no tienen inicialmente AMA detectables por inmunofluorescencia, pudiéndose encontrar anticuerpos anti-PDC-E2 o ANA o anti-Sp100 o anti-gp210.<sup>9,10,12</sup>

### **Colangitis esclerosante primaria**

No se han identificado autoanticuerpos u otros marcadores serológicos específicos de CEP, asociándose principalmente a pANCA y en un 20 al 30% a ANA y SMA.<sup>2</sup>

### **Cirrosis biliar primaria**

#### *Definición y epidemiología*

La CBP es una enfermedad hepática colestásica crónica del adulto, progresiva, de causa desconocida. Caracterizada histológicamente por la destrucción no supurativa de los conductos biliares interlobulares y septales, conduciendo a fibrosis avanzada, cirrosis y eventualmente a falla hepática que requiere la necesidad de trasplante hepático.

Ocurre en todo el mundo, afecta a todas las razas, con un predominio en mujeres, con una relación mujer/hombre de 9:1; la edad media del inicio de la enfermedad es de 50 años, pero varía entre 20 y 90 años de edad. Se estima que la incidencia y la prevalencia anual

es de 2 a 24 casos por millón y de 19 a 240 casos por millón respectivamente. La variación en la prevalencia de la enfermedad sugiere que existen factores ambientales necesarios para la expresión fenotípica de la CBP. Se ha observado que las personas con un familiar con CBP presentan el doble de riesgo de tener una enfermedad autoinmune.<sup>13-16</sup>

#### *Patogénesis*

Aunque la causa de la CPB es aún desconocida, existe evidencia que sugiere el origen autoinmune de esta condición, como son las anomalías en el sistema inmune tanto a nivel humorar (elevación de los niveles de inmunoglobulinas, principalmente IgM; presencia de múltiples autoanticuerpos circulantes, principalmente los anticuerpos antimitocondriales (AMA) altamente específicos) y celular (demostración del involucro de las células T en la destrucción de los conductos biliares por citotoxicidad directa de las células T CD4(+) y CD8(+) que se encuentran en contacto con el epitelio biliar); los numerosos defectos en la regulación inmunológica, así como la frecuente asociación con otras enfermedades autoinmunes.<sup>13-16</sup>

#### *Características clínicas*

Dentro de los síntomas y signos al inicio de la CBP se encuentran la fatiga, siendo el primer síntoma reportado, puede causar incapacidad en algunos pacientes y se ha visto asociada a depresión y un comportamiento obsesivo compulsivo. No existe correlación entre ésta y el estadio de la enfermedad hepática o los niveles de enzimas hepáticas. Su etiología no es clara pero se sugieren anomalías en el eje hipotálamo-hipófisis.<sup>15</sup> El prurito se reporta en el 55% de los pacientes, estimándose que aproximadamente el 10% de éstos presentarán un prurito severo; es intermitente durante el día y empeora por la noche, la causa es también desconocida, no se encuentra relación con el depósito de ácidos biliares en la piel, se puede deber al incremento en la producción de péptidos opioides. En ocasiones puede ser tan intenso e intratable que se convierte en indicación de trasplante hepático. El 8 al 17% de los pacientes con CBP presentan dolor abdominal a nivel de hipocondrio derecho. La ictericia ocurre en el 10% de los pacientes y generalmente se presenta en etapas tardías. Otros son la hiperpigmentación cutánea, hepatoesplenomegalia, xantelasma, síndrome de sicca, estígmas de enfermedad hepática avanzada, entre otros.

### Enfermedades asociadas

Las enfermedades extrahepáticas autoinmunes coexisten en el 70% de los individuos con CBP.<sup>13</sup> La queratoconjuntivitis sicca (síndrome de Sjögren) es el desorden más frecuente, ocurriendo en el 75% de los pacientes. Esclerodermia o cualquier componente del síndrome de CREST puede presentarse en el 10% de los casos. La enfermedad de Graves y el hipertiroidismo son poco frecuentes.<sup>13,17</sup> La acidosis tubular renal proximal o distal se presenta usualmente sin significancia clínica, sin embargo es descrita en el 50% de los pacientes. La fibrosis pulmonar idiopática y la enfermedad inflamatoria intestinal se presentan en menos del 5% de los individuos con CBP.<sup>13</sup>

### Características radiológicas

La ultrasonografía es la herramienta diagnóstica más frecuentemente utilizada para excluir obstrucción de la vía biliar a nivel extrahepático. Otras técnicas de imagen, como la tomografía o la imagen por resonancia magnética, pueden proveer información adicional, como características de hipertensión portal (esplenomegalia, várices y reflujo portal).<sup>13</sup>

### Características histológicas

La biopsia hepática es el método más útil para establecer la enfermedad, a pesar de que su valor diagnóstico es cuestionable.<sup>13,18</sup> A pesar de que se encuentren anticuerpos antimitocondriales negativos, la cirrosis biliar primaria no puede descartarse sin una biopsia hepática. Existen varias clasificaciones sin embargo la clasificación más utilizada es la de Ludwig la cual divide a la enfermedad en 4 estadios:<sup>13,14,18</sup>

- 1) Estadio portal (lesiones de los conductos biliares floridos)
- 2) Estadio periportal
- 3) Estadio septal (fibrosis septal y reforzamiento)
- 4) Cirrosis

### Tratamiento

#### Terapias modificadoras de la enfermedad

El ácido ursodesoxicólico es el único tratamiento aprobado por la FDA para el tratamiento de la CBP; es el medicamento principal que disminuye la progre-

sión de la enfermedad. Los pacientes que lo utilizan en fases tempranas presentan mejoría a nivel clínico, bioquímico e histológico, siendo cuestionable su utilización en fases tardías (cirrosis).

#### Drogas inmunosupresoras

Los corticoesteroides, la azatioprina, ciclosporina y metotrexate no han mostrado efectividad en el tratamiento de la CBP.<sup>13</sup>

En otros estudios se ha demostrado que los agentes inmunosupresores pueden inhibir la respuesta inmune, mediando la progresión de la enfermedad; el metotrexate puede mejorar los hallazgos bioquímicos e histológicos después del tratamiento; así como los corticoesteroides ayudan a aliviar los síntomas.<sup>15</sup>

### Colangitis autoinmune o CBP con anticuerpos antimitocondriales negativos

La colangitis autoinmune o CBP con AMA-negativos, está caracterizada por las características clínicas, bioquímicas e histológicas clásicas pero sin la presencia de anticuerpos antimitocondriales séricos por técnica de inmunofluorescencia indirecta. La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos antinucleares o antimúsculo liso o ambos positivos y tienden a presentar un curso clínico y respuesta al tratamiento al ácido ursodesoxicólico similar a los pacientes con CPB y AMA positivos. Estos pacientes deben ser tratados con ácido ursodesoxicólico (13 a 15 mg/kg/día); sin embargo, si las características de la biopsia hepática sugiere un síndrome de sobreposición se debe considerar la utilización glucocorticoides.<sup>14</sup>

### Hipertiroidismo e hígado

El hígado es el principal sitio del metabolismo periférico de las hormonas tiroideas. En el hígado se lleva a cabo aproximadamente el 85% de la conversión de T4 a T3.<sup>19</sup> Las características clínicas del hipertiroidismo son diversas y pueden involucrar a la mayor parte de los sistemas del organismo, siendo divididos convenientemente en 2 tipos: hepático y colesterolítico.

#### 1) Daño hepático

Se reporta un incremento de las transaminasas en el 27 y 37% de los casos respectivamente, sin mostrar características bioquímicas clásicas. El meca-

nismo de daño parece ser secundario a hipoxia en las regiones perivenulares, junto con un incremento en la demanda de oxígeno sin un incremento apropiado del flujo sanguíneo hepático. La presentación clínica de este tipo de daño es parecida al de una hepatitis autolimitada, sin embargo se han reportado casos de tirotoxicosis con falla hepática fulminante asociada.

## 2) Daño colestásico

En el 64% de los casos se observa un incremento de la fosfatasa alcalina en los pacientes con tirotoxicosis; sin embargo ésta no es hígado específica, originándose también en hueso. Existen elevación en la GammaGlutamylTranspeptidasa y niveles de bilirrubina como indicadores de colestasis en el 17 y 5% respectivamente. Una pequeña parte de los pacientes desarrollan falla hepática fulminante y la presencia de acidosis en combinación de una encefalopatía grado III o IV, falla renal con coagulopatía pueden hacer requerir de trasplante hepático.<sup>20</sup>

El hipertiroidismo es una causa rara pero reconocida de la disfunción hepática. El daño hepático se ha reportado severo cuando se asocia a falla cardíaca o hepatitis crónica activa autoinmune. El hipertiroidismo asociado con PBC ha sido reportado en muy pocos casos, en algunos de ellos la función hepática no empeoró por el hipertiroidismo.<sup>21,22</sup>

La asociación entre hipertiroidismo y función hepática anormal se ha documentado raramente. En un estudio realizado, de carácter retrospectivo de 48 pacientes con hipertiroidismo y disfunción hepática, se sugirió que la disfunción hepática fue secundaria al hipertiroidismo en 18 pacientes, y en otros 18 pacientes secundaria a falla cardíaca, en 6 pacientes tenían una causa subyacente sin relación con enfermedad hepática. El mecanismo por el que existe disfunción hepática en hipertiroidismo no es claro.<sup>21,22</sup> El tratamiento del hipertiroidismo resulta en un descenso dramático de los niveles de bilirrubina.

En cuanto a la incidencia y el cuadro clínico se consideraría CBP en nuestra paciente ya que éstas tienen un predominio en mujeres, con una relación mujer/hombre de 9:1; la edad media del inicio de la enfermedad es de 50 años, pero varía entre 20 y 90 años de edad.

## Referencias

1. McFarlane I. Autoimmune liver diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 53-60.
2. International Autoimmune Hepatitis Group report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
3. Lee Y-M, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 924-33.
4. Nakanuma Y, Yasoshima M, Tsuneyama K, Harada K. Histopathology of primary biliary cirrhosis with emphasis on expression of adhesion molecules. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 35-47.
5. Batts KP, Ludwig J. Histopathology of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and sclerosing cholangitis. In: Krawitt EL, Wiesner RH, Nishioka M. *Autoimmune Liver Diseases*, 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier, Amsterdam 1998: 115-140.
6. Mieli Vergani G Vergani D. Immunological liver diseases in children. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 271-79.
7. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 1005-1013.
8. Wiesner RH. Diagnostic criteria, clinical manifestations and natural history of primary sclerosing cholangitis. In: Krawitt EL, Wiesner RH, Nishioka M eds. *Autoimmune Liver Diseases*, 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier, Amsterdam; 1998:381-412.
9. Szostecki J, Guldner HH, Will H. Autoantibodies against "nuclear dots" in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 71-78.
10. Courvalin J-C, Wormann HJ. Nuclear envelope protein autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997: 79-90.
11. Leung PSC, Coppel RL, Ansari A, Muñoz S, Gershwin ME. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17: 61-69.
12. Neuberger J, Thompson R. PBC and AMA What is the connection? *Hepatology* 1999; 29: 271-276.
13. Jayant A Talwalkar, Keith D. Lindor. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003; 362: 53-61.
14. Angulo P, Lindor KD. Chapter 76. *Primary Biliary Cirrhosis*. Feldman: Sleisenger & Fordmtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7<sup>th</sup> ed. 2002.
15. Pyrsopoulos NT, *Primary Biliary Cirrhosis*. Last Update: July 30, 2002.
16. Marshall MK. Primary Biliary Cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1570-79.
17. Nieri S, Ricardo CG, Salvadori G, Surrenti S. Primary biliary cirrhosis and Graves' disease. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 434-37.
18. Zein CO, Angulo P, Lindor KD. When is a liver biopsy needed in the diagnosis of primary biliary cirrhosis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 89-96.
19. Youssef WI, Mullen KD. The liver in other (nondiabetic) endocrine disorders. *Clinics in Liver Disease* 2002; 6(4).
20. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and liver. *Q Med* 2002; 95: 559-569.
21. Serena LNP, Crawford PJ, W. Burnham WR, Burroughs. Reversible Jaundice in Primary cirrhosis Due to Hyperthyroidism. *Gastroenterology* 1994; 106: 1342-43.
22. Floreani A, Caroli, Chiramonte M, Gasparoni P, Naccarato R. Hyperthyroidism associated with primary biliary cirrhosis. *Rec Prog Med* 1989; 80: 582-583.

### Correspondencia:

Dr. Nahum Méndez-Sánchez  
Departamentos de Investigación Biomédica,  
Gastroenterología y Unidad de Hígado.  
Fundación Clínica Médica Sur,  
Puente de piedra 150, Col. Toriello Guerra,  
C.P. 14050, México, D.F.