

## PRESENTACIÓN DE CASO

# COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA Y ENFERMEDAD DE CROHN

## PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS ASSOCIATE WHITH CROHN DISEASE

**Milay Bello Núñez,<sup>1</sup> Martín Rapado Viera<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Especialista de II grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar. Máster en Enfermedades Infecciosas. Hospital General Docente "Iván Portuondo", San Antonio de los Baños, Artemisa, Cuba.

<sup>2</sup>Especialista I grado en Medicina General Integral y de II grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Máster en Enfermedades Infecciosas. Hospital General Docente "Iván Portuondo", San Antonio de los Baños, Artemisa, Cuba.

### RESUMEN

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad crónica del hígado de etiología desconocida caracterizada por inflamación y fibrosis del árbol biliar. Provoca una cirrosis biliar e incrementa el riesgo de colangiocarcinoma. Afecta más a hombres en la cuarta década de vida. Debuta con escasos síntomas ó con un cuadro sintomático florido. La forma primaria se asocia a enfermedades inflamatorias intestinales, en el 90 % a la colitis ulcerosa y rara vez a enfermedad de Crohn. Se presenta paciente femenina de 53 años, raza negra y antecedente de salud, que comenzó con coloración amarilla-verdosa de piel y mucosas, orinas oscuras, prurito intenso y cambios del hábito intestinal. Al examinarla se constató ictero y hepatomegalia. Se realizó diagnóstico enzimático, imagenológico, endoscópico e histopatológico de una colangitis esclerosante primaria asociada a una enfermedad de Crohn. El tratamiento medicamentoso con ácido ursodeoxicólico reportó beneficios, sin embargo, la paciente muere por complicaciones antes del trasplante hepático.

**Palabras clave:** colangiti, esclerosante primaria, cirrosis hepatica, enfermedad de Crohn.

### ABSTRACT

Primary sclerosing cholangitis is a chronic cholestatic liver disease of unknown aetiology characterised by inflammation and fibrosis of the biliary tree. The disease progresses to cirrhosis and liver failure and cholangiocarcinoma develops in many of patients. The mean age at diagnosis is around 40 years and men are affected more often. The disease started is usually insidious and many patients are asymptomatic at diagnosis or have many symptoms. It is often associated with inflammatory bowel disease, especially ulcerative colitis. A case of black female 53 years old patient, who began to present fatigue, abdominal discomfort, pruritus, weight loss, jaundice and

churia. She develops hepatomegaly. The diagnosis of primary sclerosing cholangitis was made by lab tests, immunological tests, retrograde endoscopic cholangiopancreatography and liver biopsy. Liver transplantation remains the only effective therapeutic option for these kinds of patients with end-stage liver disease, although high dose ursodeoxycholic acid may have a beneficial effect.

**Key words:** primary sclerosing cholangitis, Crohn disease, autoimmune, liver transplants.

## INTRODUCCIÓN

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad poco frecuente, de etiología desconocida, caracterizada por una reacción inflamatoria del árbol biliar asociada a fibrosis obliterativa.<sup>1</sup> En el 10-20 % de los casos se afecta exclusivamente la vía biliar extrahepática, en el resto también los conductos biliares intrahepáticos y la ampolla de Váter. Se divide en dos tipos: primario ó idiopática y secundaria. La forma primaria suele asociarse con la enfermedad inflamatoria intestinal, en un 90 % con colitis ulcerosa y solo el 10 % con la enfermedad de Crohn.

Las manifestaciones clínicas comienzan por un cuadro de colestasis crónica que conduce a una cirrosis hepática (CH), hipertensión portal e insuficiencia hepática. El riesgo de desarrollar colangiocarcinoma es de 8 a 30 %.<sup>2</sup> La causa de la enfermedad aún se desconoce sin embargo, se han sugerido algunas variantes etiológicas: dentro de las que se encuentran la infecciosa, la vírica, la bacteriana, o como una enfermedad de origen autoinmune en personas genéticamente predispuestas. La CEP es una enfermedad progresiva que deriva en la necesidad de un trasplante hepático.

La mediana de sobrevida sin trasplante es menor de 10 años.<sup>3</sup> La aparición de ésta patología en un paciente del sexo femenino, de la raza negra, con afectación exclusiva y difusa de la vía biliar intrahepática, asociada además con la enfermedad de Crohn, y con una evolución tórpida en poco tiempo constituyeron el motivo principal de ésta investigación.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de la raza negra, de 53 años de edad con antecedentes de salud anterior. Que acudió al médico en septiembre de 2009 por coloración amarillo-verdosa de piel y mucosas, orinas oscuras (coloria) y heces blanquecinas (acolia). Al examen físico se constató ictero verdínico y hepatomegalia. Mostraba huellas del rascado por prurito intenso.

*Complementarios:*

Se detectaron cifras elevadas de fosfatasa alcalina (FAL), gammaglutamiltranpeptidasa (GGT) y bilirrubina a expensas de la directa. Las cifras de alaninoaminotransferasa (ALAT) y aspartatoaminotransferasa (ASAT) se elevaron al doble de su valor normal. Prolongación del tiempo de protrombina y el TPT Kaolin. Marcadores virales negativos y marcadores inmunológicos: anticuerpo antinuclear positivo, anticuerpos antimúsculo liso y antimitocondrial negativos.

La ecografía abdominal mostró hepatomegalia de 2 cm a expensas del lóbulo izquierdo, lóbulo derecho retraído y pequeño, hígado de textura granular fina con moderado aumento de la ecogenicidad, esplenomegalia grado 1, no ascitis.

Se realizó laparoscopía diagnóstica que mostró un hígado pequeño con superficie irregular a gránulos gruesos con abundantes tractos fibrosos, consistencia aumentada. Esplenomegalia grado 1, no ascitis. Durante la misma se realizó una biopsia hepática que informó depósito de pigmento biliar intrahepatocitario, edema e infiltración portal con proliferación de pseudoconductillos, fibrosis en puente y nódulos de regeneración.

La colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) como se demuestra en la figura 1 mostró: irregularidades en el calibre de las vías biliares intrahepáticas de ambos lóbulos, con estenosis y dilataciones alternativamente. Respetando conductos hepáticos derecho e izquierdo y colédoco. No evidencias de colangiocarcinoma.

**Fig 1.** Imagen característica de CEP en la CPRE, donde se aprecian irregularidades en el calibre de las vías biliares intrahepáticas de ambos lóbulos, con estenosis y dilataciones alternativamente.



El diagnóstico positivo fue el de una CEP. El tratamiento se inició con medidas sustitutivas, administración parenteral de vitaminas liposolubles, empleo oral de calcio y triglicéridos de cadena media.

Se decidió una dosis de 100 mg de fenobarbital diaria. Se administró ácido ursodesoxicólico en dosis de 15 mg por kg de peso diariamente con lo que se logró disminuir notablemente la colestasis mejorando el íctero y el prurito.

Dos años después comenzó con diarreas y sangramiento rectal (enterorrágia). Se decidió realizar colonoscopía con biopsia confirmándose el diagnóstico de una enfermedad de Crohn. Iniciándose terapéutica correspondiente con salasulfapiridina tabletas de 500 mg tres veces al día.

Se le propone a la paciente la opción del trasplante hepático como la única alternativa definitiva de tratamiento, a lo cual se negó. La paciente fallece a los dos años de comenzadas las primeras manifestaciones clínicas por complicaciones de la CH ya establecida. El resultado de la necropsia coincidió con los diagnósticos planteados.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico planteado en ésta paciente fue la CEP basado en los hallazgos clínicos, bioquímicos, inmunológicos, histológicos y las pruebas de imágenes. La CEP es una enfermedad poco frecuente, de etiología desconocida, que afecta sobre todo a adultos jóvenes entre 30 y 50 años. Es más frecuente en varones que en mujeres, con una relación 2:1. Se caracteriza por una reacción inflamatoria del árbol biliar asociada a fibrosis obliterativa, que se manifiesta clínicamente por un cuadro de colestasis crónica. Existen reportes de incidencia anual de 0.9–1.31/100,000 y cifras de prevalencia de 8.5–13.6/100,000, las cuales tienden a incrementarse.<sup>4</sup>

En Estados Unidos se estima que su prevalencia se sitúa entre 1 y 5 casos por 100 000 habitantes. En el 10-20 % de los casos afecta exclusivamente la vía biliar extrahepática, y en el resto también

los conductos biliares intrahepáticos. Se divide en dos tipos: primario ó idiopático y secundario. La CEP o idiopática posee una patogenia inmune, con factores etiológicos desconocidos. El hecho que ciertas infecciones, como la criptosporidiosis en pacientes con inmunodeficiencia, puedan cursar con alteraciones colangiográficas y morfológicas muy similares, ha permitido sugerir que la enfermedad está en relación con un agente/s infeccioso todavía no identificado.<sup>5</sup>

La colangitis esclerosante secundaria (CES) es más rara, aparece secundariamente a obstrucción de la vía biliar por litiasis ó tumores, cirugía de la vía biliar, daño provocado por químicos ó isquemia, infección bacteriana ó anomalías congénitas.<sup>6</sup>

La principal asociación de la CEP es con la enfermedad inflamatoria intestinal. En el 70 % de los casos a la colitis ulcerativa idiopática (CUI) y en un reducido número de casos a la enfermedad de Crohn. Aproximadamente más de la mitad de los individuos caucásicos que tienen una CEP presentan una enfermedad inflamatoria intestinal asociada. En la CEP asociada a colitis ulcerosa, la sintomatología intestinal suele preceder en meses o años a la clínica biliar, y ésta puede persistir a pesar de la proctocolectomía. No hay paralelismo entre los brotes de la colitis ulcerosa y las exacerbaciones de la CEP.<sup>6</sup> El paciente puede permanecer asintomático durante años, sin embargo, el síntoma inicial más frecuente es la ictericia acompañada de prurito y dolor abdominal esporádico difuso o localizado en el hipocondrio derecho. Con menor frecuencia es responsable de manifestaciones generales como fiebre y adelgazamiento. Otras veces se manifiesta como una cirrosis hepática.

Los exámenes de laboratorio revelan alteraciones en las enzimas que miden colestasis como la FAL y la GGT, también existe hiperbilirrubinemia y elevación ligera ó moderada de las aminotransferasas. En casos de enfermedad avanzada se puede ver hipergammaglobulinemia a expensas de los niveles de IgM. Difiere de la cirrosis biliar primaria(CBP), cuya clínica es muy similar, por la negatividad de los anticuerpos antimitocondriales y por su curso a menudo fluctuante, con remisiones y exacerbaciones espontáneas.<sup>7</sup>

El diagnóstico de la CEP se realiza con la demostración de las alteraciones típicas del árbol biliar, que incluyen zonas estenóticas (estrecheces) y dilataciones multifocales. El diagnóstico de elección hasta hace algunos años era realizado a través de una CPRE, pero actualmente la colangiografía por resonancia magnética (colangiorresonancia) prácticamente ha reemplazado a la colangiografía retrógrada. Esta última se reserva para casos de duda diagnóstica y para cuando se planifica una intervención sobre la vía biliar.<sup>8</sup>

En el diagnóstico diferencial de la CEP se deben considerar las colangitis bacterianas crónicas, la isquemia de la vía biliar, las colangitis infecciosas (colangiopatía asociada a SIDA) y la pancreatocolangitis esclerosante (también llamada pancreatitis autoinmune). El riesgo de desarrollar colangiocarcinoma en pacientes con CEP es de 1,5 % anual. Los pacientes con colitis ulcerosa tienen un riesgo mayor.

Dentro de las herramientas que pueden ayudar a establecer el diagnóstico de colangiocarcinoma están los marcadores tumorales séricos como CA 19-9 (mayor de 129 U/mL) y antígeno carcinoembrionario (CEA), las imágenes como el PET-scan, y los métodos directos como la citología de cepillados de la zona sospechosa. Es recomendable realizar una colangiorresonancia cada año.

Ninguno de los tratamientos actualmente disponibles ha demostrado tener un efecto comprobado modificando la historia natural de la enfermedad. El medicamento más usado es el ácido ursodeoxicólico, basado fundamentalmente en los beneficios de este ácido biliar en otras enfermedades colestásicas como la CBP. El uso de éste medicamento en dosis de hasta 10-15mg/kg ha demostrado beneficios (disminución de la FA y GGT), pero no ha demostrado claros beneficios histológicos o en la sobrevida de los pacientes. Hay estudios prospectivos en curso utilizando dosis más elevadas (20 a 30 mg/kg) y evidencias de que pudieran ser más efectivas estas dosis. Un nuevo

derivado del ácido ursodeoxicólico llamado nor-ursodeoxicólico parece promisorio en estudios pre-clínicos.<sup>9</sup>

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en los casos en que la enfermedad ha avanzado. Los criterios de indicación de trasplante son similares a los de cualquier otra enfermedad hepática crónica. La supervivencia pasados 5 años post-trasplante es alrededor del 75 %. La presencia de colangiocarcinoma se considera generalmente una contraindicación del trasplante. El pronóstico de ésta enfermedad se considera grave y la mayoría de los pacientes fallecen por procesos infecciosos colangíticos, amiloidosis secundaria o colangiocarcinoma. La enfermedad puede recurrir luego del trasplante hepático en un 20 % de los pacientes.<sup>10</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendes F, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: overview and update. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 Nov [cited 2011 Jan 20];7(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20938459>
2. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM [et al]. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* [Internet]. 2003 Nov [cited 2011 Jan 20];125(5) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598252>
3. Tischendorf JJ, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2011 Jan 20];102(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17037993>
4. Rodríguez Fernández R, Buchaca Faxas E, Roselló Silva N, Rodríguez Amador L, Yáñez MA, Domínguez Álvarez C. Colangitis esclerosante primaria en paciente con panhipopituitarismo autoinmune: presentación de 1 caso. *Rev Cubana Med* [Internet]. 2008 Mar [citado 27 Mar 2012];47(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232008000100010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232008000100010&lng=es).
5. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM [et al]. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* [Internet]. 2003 Nov [cited 2011 Jan 20];125(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598252>
6. Ananthakrishnan AN, Beaulieu DB, Ulitsky A, Zadvornova Y, Skaros S, Johnson K [et al]. Does primary sclerosing cholangitis impact quality of life in patients with inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2010 Mar [cited 2012 Jan 20];16(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19637332>
7. Gaj P, Habior A, Mikula M, Ostrowski J. Lack of evidence for association of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis with risk alleles for Crohn's disease in polish patients. *BMC Med Genet* [Internet]. 2008 Aug [cited 2012 Jan 20];9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715515>
8. Emmrich J, Jaster R. Autoimmune diseases in gastroenterology. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2012 [cited 2012 Jan 20];18(29). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22612745>
9. Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2001 Oct [cited 2012 Jan 20];121(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11606503>
10. Brandaeter B, Isoniemi H, Broomé U, Olausson M, Bäckman L, Hansen B [et al]. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol* [Internet]. 2004 [cited 2012 Jan 20];40(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15094230>

