

Síndrome de sobreposición entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria. Reporte de caso

Donaldo Arnulfo Bustamante Durón,^{1,2} Ana Carolina García Laínez,^{3,4} Cinthia Waleska Rodríguez Villeda,³ Diana Cristina Cruz Anariba,³ Gerardo José Ayestas Moreno,^{3,5} Heidy Larissa Romaña Alvarado,^{3,6} Julia Alejandra Cruz Henríquez^{3,4}

¹Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Universidad de Chile.

²Departamento de Medicina Interna, Hospital El Progreso.

³Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

⁴Hospital El Progreso.

⁵Instituto Hondureño de Seguridad Social IHSS.

⁶Hospital CEMESA. San Pedro Sula, Cortes, Honduras.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(2):94-97

Recibido: 12/07/2017 / Aceptado: 27/09/2017 / Publicado ON-line: 18/06/2018

Resumen

Las hepatopatías crónicas de origen autoinmune comprenden a la hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante y la colangitis autoinmune, que habitualmente se presentan por separado; los casos donde se presentan características clínicas, bioquímicas, serológicas e histológicas de dos de las mencionadas se designan comúnmente como síndrome de sobreposición u overlap. Presentamos el caso de una mujer de 68 años con hepatitis aguda, que cumple los criterios diagnósticos del síndrome de sobreposición y que respondió de forma satisfactoria al tratamiento con corticosteroides orales y ácido ursodesoxicólico.

Palabras claves. Hepatitis autoinmune, cirrosis biliar, ácido ursodesoxicólico, colangitis esclerosante.

Overlap syndrome with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. Case report

Summary

The chronic liver diseases of autoimmune origin include: autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, sclerosing cholangitis, and autoimmune cholangitis, they usually occur separately; cases where presented clinical characteristics, biochemical, serological and histological two of those mentioned are commonly designated as overlaying or overlap syndrome. We present the case of a 68-year woman with acute hepatitis, which meets the diagnostic criteria of overlap syndrome and who responded satisfactorily to treatment with oral corticosteroids and ursodeoxycholic acid.

Key words. Autoimmune hepatitis, biliary cirrhosis, acid ursodeoxycholic, sclerosing cholangitis.

Abreviaturas

SS: síndrome de sobreposición.

HAI: hepatitis autoinmune.

CBP: cirrosis biliar primaria.

CE: colangitis esclerosante.

AST: aspartato amino transferasa.

ALT: alanino amino transferasa.

GGT: gamma glutamil transpeptidasa.

FA: fosfatasa alcalina.

Correspondencia: Gerardo Ayestas Moreno
Instituto Hondureño de Seguridad Social IHSS. San Pedro Sula, Cortes,
Honduras
Teléfono: +504 3292 7268
Correo electrónico: gerardo3_7@hotmail.com

TP: tiempo de protrombina.

LDH: deshidrogenasa láctica.

TPT: tiempo parcial de tromboplastina.

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

CMV: citomegalovirus.

ANA: anticuerpos antinucleares.

AMA: anticuerpos antimitocondriales.

ASMA: anticuerpos antimúsculo liso.

P-ANCA: anticíttoplasma de neutrófilos específicos para la mieloperoxidasa.

LKM-Ab: anticuerpos antimicrosomales hígado riñón

USG: ultrasonido.

UDCA: ácido ursodesoxicólico.

Las hepatopatías autoinmunes se caracterizan por una respuesta inmune anómala dirigida a los hepatocitos o conductos biliares. Se denomina síndrome de sobreposición (SS) a aquellos casos de hepatitis autoinmune (HAI) comprobada que cumplen criterios clínicos e histológicos para el diagnóstico de cirrosis biliar primaria (CBP) o de colangitis esclerosante (CE). La asociación de HAI-CBP es el SS más frecuente en adultos, mientras que la sobreposición HAI-CE por lo general se presenta en niños, adolescentes y adultos jóvenes.¹⁻⁵

Caso clínico

Paciente femenina de 68 años, nacida y residente de El Progreso, Yoro, Honduras, soltera, maestra jubilada, que se presenta por primera vez a la consulta el 22 de octubre de 2012 con un cuadro de 2 meses de evolución de astenia, adinamia, prurito generalizado y pérdida de peso (6,4 kg). Con antecedentes personales patológicos de hipertensión arterial de 15 años de evolución, tratada con enalapril 20 mg/día por vía oral (VO); diabetes mellitus tipo 2 del mismo tiempo de evolución controlada con vildagliptina 50 mg/día VO, complicada hace seis meses con polineuropatía sensitiva tratada con amitriptilina 12,5 mg/día VO y esteatosis hepática secundaria a dislipidemia mixta de 1 año de evolución tratada con atorvastatina 20 mg/día VO. La historia fue negativa para alcoholismo, tabaco, transfusiones sanguíneas y tóxicos ambientales, sin antecedentes familiares de importancia.

Al examen físico se observó un ligero tinte icterico escleral, eritema palmo-plantar, en el abdomen se palpa el borde hepático a 4 cm de la parrilla costal derecha sin esplenomegalia y el resto del examen físico no presenta alteraciones.

Análisis de laboratorio

Pruebas de integridad del hepatocito: aspartato amino transferasa (AST) 69 U/L (v/n: 0-40), alanino amino transferasa (ALT) 353 U/L (v/n: 0-41), gamma glutamil transpeptidasa (GGT) 1070 U/L (v/n: 0-55).

Pruebas de colestasis: bilirrubina total 2,5 mg/dL (v/n: 0-1,2), bilirrubina directa 0,94 mg/dL (v/n: 0-0,6), bilirrubina indirecta 1,56 mg/dL, fosfatasa alcalina (FA) 512 U/L (v/n: 0-115).

Pruebas de función hepática: albúmina sérica 4,5 g/dL (v/n: 3-5), tiempo de protrombina (TP) 12,9 segundos (v/n: hasta 13 segundos), INR: 0,99.

Los resultados del hemograma y las pruebas de función renal fueron normales; las pruebas de función tiroidea revelaron hipotiroidismo primario. Otros análisis reportaron: deshidrogenasa láctica (LDH) 568 U/L (v/n: 207-414), tiempo parcial de tromboplastina (TPT) 23 segundos (v/n: hasta 45 segundos), triglicéridos 293 mg/dL (v/n: 20-150), colesterol total 293 mg/dL (v/n: 120-200), glicemia en ayunas 119 mg/dL, hemoglobina glicosilada 8,7% (v/n: 4-6,5%).

El perfil para hepatitis viral A, B, C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y citomegalovirus (CMV) fueron negativos. El estudio inmunológico fue positivo para anticuerpos antinucleares (ANA) 1:40, anticuerpos antimitocondriales (AMA) 1:40, anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales positivo 1:20 y antitiroglobulina negativo) y los anticuerpos antimúsculo liso (ASMA), anticíttoplasma de neutrófilos específicos para la mieloperoxidasa (P-ANCA) y anticuerpos antimicrosomales hígado riñón (LKM-Ab) fueron negativos.

Estudios por imágenes: el ultrasonido (USG) de abdomen reportó hígado aumentado de tamaño con ecogenicidad homogénea y doppler portal normal, el USG de tiroides resultó normal, la tomografía axial computarizada de abdomen reportó hígado aumentado de tamaño. La endoscopia digestiva alta demostró gastropatía antral crónica con pólipo gástrico hiperplásico por biopsia, sin evidencia de hipertensión portal.

Biopsia hepática: reportó distorsión focal por bandas fibrosas porto-portales con infiltrado inflamatorio linfocitario en los espacios porta y alrededor de los ductos biliares y necrosis "piecemeal" leve a moderada, identificando hepatocitos necróticos ocasionales (1-2 x 10 cap).

Ante dichos hallazgos y el estudio inmunológico positivo para ANA y AMA se omitieron medicamentos hepatotóxicos (atorvastatina, vildagliptina) y se inició insulino terapia basal, deflazacort a dosis 60 mg/día VO, ácido ursodesoxicólico (UDCA) 250 mg cada 12 horas VO y levotiroxina 50 mcg/día VO.

Discusión

La prevalencia del SS (HAI-CBP) resulta difícil de establecer debido a su baja frecuencia y complejidad diagnóstica, sin embargo, se estima en 2-20% de los pacientes con HAI y 4,3-9,2% en aquellos con CBP. Cabe mencionar que cerca del 10% de los pacientes con todas las características de HAI pueden tener persistentemente AMA positivos, pero esto último no es sinónimo de CBP.¹ La edad promedio inicial de presentación es hacia los cuarenta años, pero es muy variable y puede ir desde el primer año de vida hasta los ochenta años. Las mujeres son afectadas con mayor frecuencia que los hombres (3,6:1).^{6,7}

El espectro clínico es muy amplio, abarcando desde los pacientes asintomáticos que pueden ser identificados por exámenes de rutina hasta aquellos con síntomas importantes y variados de hepatopatía avanzada.^{5,8}

El diagnóstico de HAI-CBP se caracteriza por títulos positivos para AMA, ASMA, ANA, LKM-Ab y P-ANCA. Un rasgo característico de la HAI es la elevación de gammaglobulinas e IgG, la presencia de cambios necroinflamatorios en la histología hepática y la respuesta a la terapia inmunosupresora.^{2,6}

El estudio histopatológico hepático es recomendado al momento de la presentación inicial con fines diagnósticos y para guía terapéutica, aunque no disponerla en el cuadro agudo no impide el inicio del tratamiento.²

El diagnóstico de SS (HAI-CBP) se establece al menos con 2 de 3 criterios por entidad al utilizar los criterios de Chazouilleres o de París.^{1,5,9,10}

Para CBP:

1. FA ≥ 2 veces el límite superior normal o GGT ≥ 5 veces el límite superior normal.
2. AMA $\geq 1:40$.
3. Biopsia hepática con lesión florida del conducto biliar (degeneración del epitelio ductal biliar con obliteración ductal focal y formación de granulomas).

Para HAI:

1. ALT ≥ 5 veces el límite superior normal.
2. IgG ≥ 2 veces el límite normal o ASMA positivos.
3. Biopsia hepática con necrosis linfocítica periseptal o periportal.

El tratamiento adecuado mejora la calidad de vida, prolonga la supervivencia y retrasa la necesidad de trasplante hepático. En los casos de menor gravedad clínica no siempre hay indicación de tratamiento.⁶ La decisión de tratar debe ser individualizada, basada en los siguientes criterios:

- a) Severidad de los síntomas.
- b) Grado de elevación de las aminotransferasas séricas e IgG.
- c) Hallazgos histológicos.
- d) Posibilidad de efectos secundarios.

El 17-48% de pacientes con HAI puede presentar concomitantemente otras patologías autoinmunes, siendo las más frecuentes la tiroiditis, sinovitis y colitis ulcerativa; por otro lado, más del 80% de los pacientes con CBP también pueden presentarlas, siendo particularmente común el hipotiroidismo con o sin tiroiditis autoinmune.¹¹⁻¹³

En general se recomienda tratamiento combinado para ambas entidades a base de prednisona, azatioprina y UDCA, como primera elección la combinación de fármacos inmunosupresores (corticosteroides/azatioprina). Está bien establecido que para pacientes con CBP el UDCA a dosis de 13-15 mg/kg/día enlentece la progresión a fibrosis. Aproximadamente el 10% de los pacientes tiene un deterioro clínico y de laboratorio a pesar de cumplir con el tratamiento convencional. El fracaso se caracteriza por una actividad inflamatoria sostenida que lleva al desarrollo o empeoramiento de la cirrosis, con eventuales complicaciones, tales como encefalopatía portosistémica, ascitis y hemorragia digestiva alta variceal durante la terapia, que llevan a la necesidad de trasplante hepático en el 33% de los casos, que para la HAI tiene buenos resultados, con supervivencia a 5 y 10 años aproximadamente del 75%.^{5,14-16}

La paciente descrita presenta una asociación de marcadores de HAI-CBP y características histopatológicas de ambas, además con hipotiroidismo primario de carácter autoinmune (tiroiditis de Hashimoto). Cumpliendo con los siguientes criterios de Chazouilleres o de París para CBP: FA de 512 U/L o GGT de 1070 U/L, AMA $\geq 1:40$ y biopsia hepática con distorsión focal por bandas fibrosas porto-portales e infiltrado inflamatorio linfocitario en los espacios porta y alrededor de los ductos biliares. Para HAI: ALT 353 U/L y la biopsia hepática con necrosis "piecemeal" leve a moderada, identificando hepatocitos necróticos ocasionales (1-2 x 10 cap).

Después de 3 meses de la terapia combinada, todas las pruebas hepáticas y tiroideas en suero eran normales y se disminuyó el deflazacort gradualmente. En la última visita de seguimiento en el 2013, la paciente informó mejoría de la fatiga, del estado general y nutricional con desaparición del prurito e ictericia.

Referencias

1. Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de la hepatitis autoinmune. *Rev Gastroenterol Mex* 2015; 80: 150-159.
2. Zubieta-Rodríguez R, Gómez-Correa J, Rodríguez-Amaya R. Cirrosis hepática por hepatitis autoinmune: Serie de casos y revisión de la literatura. *Med UIS* 2016; 29: 175-182.
3. Guerra Montero, Ortega Álvarez, Márquez Teves, Asato Higa, Sumire Umeres. Síndrome de superposición: hepatitis autoinmune y colangitis autoinmune. *Rev Gastroenterol Perú* 2016; 36: 77-80.

4. Rene'e M. Marchioni Beery HVaFF. Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: a Review Featuring a Women's Health Perspective. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2014; 2: 266-284.
5. Albert CM. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 417-423.
6. Prieto Ortiz JE, Preciado J, Huertas Pacheco S. Hepatitis Autoinmune. *Rev Col Gastroenterol* 2012; 27: 303-315.
7. Mauricio Santos O, Muñoz Ortiz E, Pérez C, Restrepo JC. Síndrome de superposición de hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria en adultos: reporte de tres casos. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 254-258.
8. Guerra Montero L, Ortega Álvarez F, Márquez Teves M, Asato Higa C, Sumire Umeres J. Síndrome de superposición: hepatitis autoinmune y colangitis autoinmune. *Rev Gastroenterol Perú* 2016; 36: 77-80.
9. García Morales M, Peña González R, Barrera Santana L, González García S, Pardo Magro E, García Sardón E, Montaña Martínez A, Bureo Dacal J. Síndrome de overlap. Presentación de una serie de casos clínicos. *Rev Clin Esp* 2013; 213.
10. Mayo MJ. Cholestatic Liver Disease Overlap Syndromes. *Clinics in Liver Disease* 2013; 17: 243-253.
11. Tagle Arróspide M, Vega Dulanto J, Scavino Levy Y, Luna Campodónico E. Síndrome de sobreposición entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria: reporte de caso. *Rev Gastroenterol Perú* 2004; 24: 349-342.
12. Betancur JF, Jiménez, DF, Bonilla-Abadía AF, Tobón GJ. Compromiso hepático de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Colomb Reumatol* 2015; 22: 47-58.
13. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes and liver pathology. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 345-364.
14. Fickert P, Hirschfeld GM, Denk G, Marschall HU, Altorjay I, Färkkilä M, Schramm Ch, Spengler U, Chapman R, Bergquist A, Schrupf E, Nevens F, Trivedi P, Reiter FP, Tornai I, Halilbasic E, Greinwald R, Pröls M, Trauner M. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017; 67: 549-558.
15. Igarashi G, Endo T, Mikami K, Sawada N, Satake R, Ohta R, Sakamoto J, Yoshimura T, Kurose A, Kijima H, Fukuda S. Two cases of primary sclerosing cholangitis overlapping with autoimmune hepatitis in adults. *Intern Med* 2017; 56: 509-515.
16. Guarino MP, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5029-5034.