

PRESENTACIÓN DE CASO**SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN HEPÁTICA
(CIRROSIS BILIAR PRIMARIA –
HEPATITIS AUTOINMUNE)**

Jorge Eliecer Rivas*, Wilson Giovanni Collazos**, Fredy Calambás***

RESUMEN

Se presentan 3 casos con síndrome de sobreposición. Aún hay controversia si los síndromes overlap son entidades distintas o son solo variantes de las hepatopatías autoinmune mayores. El termino overlap describe entidades que comparten características de hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria.

Palabras clave: *hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis, colangitis autoinmune.*

ABSTRACT

There is still controversy whether these overlap syndromes form distinct entities or are only variants of the major autoimmune hepatopathies. The term 'overlap syndrome' has been introduced to the field of hepatology to describe variant forms of autoimmune hepatitis (AIH) which present with characteristics of AIH and primary biliary cirrhosis (PBC) or primary sclerosing cholangitis (PSC).

Key words: *Autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, cholestasis, hepatitis, autoimmune cholangitis*

Recibido para evaluación: Marzo 1 de 2009. Aprobado para publicación: Marzo 23 de 2009.

* Médico Interno, Universidad del Cauca

** Especialista en Medicina Interna, Universidad del Cauca.

*** Especialista en Medicina Interna Universidad del Cauca, Gastroenterólogo Universidad del Valle.

INTRODUCCIÓN

Los criterios diagnósticos de hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP) incluyen datos clínicos, bioquímicos, histopatológicos y colangiográficos. Los síndromes *overlap* se caracterizan por llenar criterios de diferentes hepatopatías autoinmunes, pero falta la estandarización o consenso para su diagnóstico. Se presentan con patrones de daño hepatocelular y colestasis, pueden tener curso progresivo hasta llegar a enfermedad hepática terminal

REPORTE DE 3 CASOS

Caso 1

Mujer de 35 años, procedente del área rural del departamento del Cauca, G: 2 P: 2 A: 0, usa DIU, con historia de quiste de ovario izquierdo, sin antecedentes familiares de importancia. Ingresa al servicio de urgencias por presentar cuadro clínico de un mes de evolución con malestar general, astenia, adinamia e hiporexia asociado a ictericia mucocutánea. Revisión por sistemas sin hallazgos de importancia. Al examen físico paciente en regulares condiciones generales, hemodinámicamente estable con los siguientes signos vitales: presión arterial de 120/80, pulso 80/min, frecuencia respiratoria 20/min, afebril. Marcado tinte icterico en escleras, hepatomegalia levemente dolorosa a 3cm bajo la reja costal derecha, alerta, sin signos de encefalopatía.

Se plantea hepatitis viral como impresión diagnóstica y sobre esa base se solicitan los siguientes estudios paraclínicos que muestran: bilirrubina total: 5.3 mg/dl, bilirrubina directa: 3.9 mg/dl, bilirrubina indirecta: 1.4 mg/dl, GOT (AST): 210 U/L, GPT (ALT): 218 U/L, Fosfatasa alcalina 338 (65-300 U/L), albúmina: 3.2 gr. TP: 18"/13", TPT: 40"/30". Hb: 7.7 gr/dl, VCM 71 fL, reticulocitos 0.1%, Aspecto del suero: icterico. HbsAg: No Reactivo, AntiHAV IgM: Positivo 3.46 (positivo índice mayor de 1.1), Anti HBc (core) IgG: Negativo, Anti HVC ELISA: Negativo, Citomegalovirus IgG: 33.70 Positivo, Citomegalovirus IgM: 0.242 Negativo. Hepatitis A total (Ac): 0.09 Reactivo.

Se realiza esófago-gastro-duodenoscopia que muestra: várices esofágicas grado I. (Hipertensión portal). Úlcera antral. Gastritis crónica antral y el informe de patología reporta: región prepilórica-endoscopia-biopsia: Gastritis crónica atrófica, *Helicobacter pylori* positivo.

Se solicita ecografía abdominal que muestra: Litiasis vesicular múltiple, eplénomegalia, desarquitecturización hepática. Dilatación portal sin flujo reverso, lo que sugiere hipertensión portal de leve intensidad. Se sugiere descartar cirrosis hepática.

Se plantean los siguientes diagnósticos: 1. Hipertensión portal de etiología a estudio, 2. Úlcera gástrica, 3. Colelitiasis, 4. Recaída de Hepatitis viral, 5. Colestasis, 6. Síndrome anémico. 7. Gastritis crónica atrófica antral.

Se inicia manejo con omeprazol V.O. 20 mg c/12h (1 mes), ursacol 300mg c/12h (2 meses), amoxicilina 1gr c/12h (10 días), claritromicina 500mg c/12h (10 días). Se sugiere colecistectomía por vía laparoscópica y biopsia hepática en el mismo acto quirúrgico.

Se solicitan pruebas de anticuerpos en suero que muestran: Anticuerpos anti-nucleares (ANAs): Positivos 1/640 patrón periférico, Anticuerpos anti-músculo liso: Negativos, Anticuerpos anti-mitocondriales: Positivos.

Con los anteriores resultados se plantea el diagnóstico de Hepatitis autoinmune Vs. Cirrosis biliar primaria (Síndrome de *overlap* hepático) y se inicia manejo con Ursacol 300mg c/12h permanente y Furozolidina-Bismuto-Tetraciclina por 10 días (2da línea H. pylori). La paciente ha presentado evolución clínica con tendencia progresiva a la mejoría.

Caso 2

Hombre indígena de 20 años, agricultor, soltero, procedente del área rural del departamento del Cauca con antecedentes personales de retraso mental (retardo del desarrollo psicomotriz secundario a hipoxia perinatal severa: llanto a los 20 minutos) confirmado por laboratorio de electroencefalografía anormal caracterizado por una disfunción córtico-subcortical, con trenes de ondas lentas de 2-4 Hz, 100-200 Mv y puntas aisladas generalizadas, a los 13 años neumonía necrotizante mas absceso pulmonar izquierdo y síndrome convulsivo (crisis parcial compleja) manejado desde entonces con Carbamazepina (tegretol®), antecedentes de síndrome anémico Hb: 9.2 gr/dl (secundario a hemorragia de vías digestivas altas) y leucopenia: 3.500.

Ingresa al servicio de urgencias por presentar un cuadro clínico de 4 días con astenia, adinamia, hiporexia, 2 episodios de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, pérdida del conocimiento, desviación de la mirada, posteriormente náuseas y vómito de contenido alimenticio. 3 días previos al ingreso presenta fiebre alta no cuantificada

de predominio nocturno, y al día siguiente refiere ictericia mucocutánea y orinas colúricas sin acolia con leve dolor abdomen en hemiabdomen superior.

Como antecedentes familiares su hermana falleció por neumonía, abuela paterna padece síndrome convulsivo. Revisión por sistemas sin otros hallazgos de importancia además de los ya mencionados.

Al examen físico paciente en regulares condiciones generales, hemodinámicamente estable con los siguientes signos vitales: presión arterial de 100/50, pulso 80/min, frecuencia respiratoria 20/min, afebril. Mucosas ictericas, hepatomegalia, abdomen con peristaltismo aumentado, dolor a la palpación en hipocondrio derecho. Se plantea como impresión diagnóstica 1. Hepatitis viral aguda, 2. Hepatitis por carbamazepina, 3. Síndrome convulsivo crónico en tratamiento.

Se solicitan paraclínicos que muestran: bilirrubina total: 15 mg/dl, bilirrubina directa: 10.4 mg/dl, bilirrubina indirecta: 4.6 mg/dl, AST: 49, LDH: 570, K⁺: 3.3, leucocitos: 6900 con alteraciones tóxico-degenerativas de los leucocitos, anemia normocrómica, normocítica Hb: 8.1, Htc: 25.2, plaquetas: trombocitopenia 30000, TP y TTP normales, plasma icterico, coombs directo: negativo. El uroanálisis muestra: proteínas urinarias: 30 mg/dl, urobilinógeno: +, bilirrubina: ++, color colúrico, leucocitos: 10-12 xc, cuerpos granulosos: 0-2 xc.

Se plantea el diagnóstico de síndrome *lupus like* por carbamazepina e infección de vías urinarias.

Se solicita ecografía hepatobiliar que reporta: hepatopatía crónica, hepatomegalia, y se piden solicitan pruebas de anticuerpos en suero que muestran: anticuerpos antimúsculo liso: positivos, anticuerpos antimitocondriales por IFI: positivos, anticuerpos anti DNA: negativos, HBsAg y anti HCV: negativos.

Se le practicó endoscopia de vías digestivas altas que muestra: Várices esofágicas grado III, gastritis crónica antral. Se realiza biopsia de médula ósea que muestra: hiperplasia reactiva, No hay neoplasia. Mielograma: médula ósea hiperclular, proliferación normal de todas las series, pero con cambios megaloblásticos moderados mas destacados en la serias mieloides. No se observó infiltración tumoral.

Se lleva a cabo doppler portal que mostró: colaterales portales con flujo bidireccional de baja velocidad, colaterales esplénicas, hígado atrofico, esplenomegalia homogénea, compatible con hipertensión portal.

Se plantean los siguientes diagnósticos: 1) Hepatitis autoinmune Vs. Cirrosis biliar primaria (Síndrome de *overlap* hepático), 2) Síndrome de hipertensión portal. Evolución posterior paciente anictérico, sin ascitis, sin edemas, sin encefalopatía, se deja manejo con propranolol 20 mg c/12 horas y ácido ursodeoxicólico 900 mg /día en forma permanente.

Caso 3

Mujer de 20 años, procedente del área rural del departamento del Cauca, G: 0 P: 0 A: 0, con antecedente de exposición a malathion por 8 años.

Ingresa al servicio de urgencias por presentar un cuadro clínico de 3 días de evolución con dolor y edema en glúteo izquierdo, asociado a dolor en miembro inferior izquierdo e incapacidad para la marcha, astenia, adinamia, fiebre alta no cuantificada, al parecer por inyección IM de Diclofenac aplicada un cuadro previo de edema, calor y dolor en hemicara izquierda.

Revisión por sistemas antecedente de melenas 3 semanas antes, 1 episodio de pérdida súbita de la conciencia con palidez marcada. Edema de miembros inferiores desde hace 2 semanas.

Al examen físico paciente en regulares condiciones generales, hemodinámicamente estable con los siguientes signos vitales: presión arterial de 110 /70, pulso 80/min, frecuencia respiratoria 20/min, afebril, escleras anictéricas, abdomen de batracio, onda ascítica, ascitis a tensión, hepatomegalia, reflujo hepatoyugular positivo, edema de miembros inferiores. Se realiza ecografía en glúteo que muestra absceso en glúteo izquierdo en fase organización. Plan: drenaje quirúrgico del absceso, antibióticoterapia: oxacilina, gentamicina.

Se practica hemograma que muestra: leucocitos: 15700, neutrófilos: 11200, Hb: 4.1, VCM: 96, plaquetas: 134.000; uroanálisis con proteínas: 15 mg/dl, glóbulos rojos eumórficos: 15-20 xc, leucocitos: 10-15 xc, cilindros granulosos 1 xc, Hb: +++; creatinina sérica: 5, BUN: 70; commbs directo positivo débil, Rouleaux: +.

Se interconsulta con nefrología quien plantea: 1. LES, 2. Falla renal aguda no oligúrica por necrosis tubular aguda en resolución, 3. Nefropatía preexistente, practican ecografía renal en la cual se observa insuficiencia renal con ascitis y sugieren biopsia.

Se solicita ecografía de abdomen en la cual se observa esplenomegalia, ascitis, esteatosis hepática, hiperecoge-

nicidad del parénquima renal, se plantea insuficiencia renal crónica. Se reporta el anticoagulante lúpico: 1/1000 = 125"/38" positivo, C3 = 86 mg dl (84 a 193), C4 = 15 mg dl (20 a 40), anti DNA = 159 (negativo < 150, borderline 150 a 180, positivo > 180), ANAS positivo 1/ 80, ANCAS c y p negativos. TP: 37/13 sg, TPT > 2min/33 sg, K⁺: 2.2.

En nueva consulta se reinterroga la paciente se encuentra que no hay historia de hepatitis viral, no tatuajes, ni acupuntura, no alcohol, recibió una transfusión de sangre hace 10 meses, no antecedentes quirúrgicos.

Al examen físico llamó la atención la facies de luna llena, eritema malar, telangiectasias en tórax, estrías en abdomen.

Se interconsulta con gastroenterología quien solicitan los siguientes exámenes de laboratorio: albúmina: 3.2, fosfatasa alcalina: 232, ALT: 235, AST: 225, Bilirrubina total: 1, VSG: 42. IgM core: negativo. AntiHBs: positivo 100, ANAS positivo. HBsAg positivo bajo: 0.108 para 0.072, anti VHC negativo. Anticuerpos anti músculo liso positivo. Anticuerpos antimitocondriales positivo. Se plantea el diagnóstico de Hepatitis autoinmune versus cirrosis biliar primaria y se practica nueva ecografía hepatobiliar en la que se observa: colesterosis vesicular, colelitiasis. Se sugiere biopsia hepática pero la paciente no acepta.

Se inicia lantadin 30 mg deflazacort, aldactone 25 mg , aralen 125 mg permanentes, azatioprina, calcitriol, ursacol 300 mg cada 12h.

DISCUSIÓN

Se presentan 3 casos interesantes con cuadro clínico de síndrome de sobreposición, termino adoptado para des-

cribir variantes de hepatitis autoinmune (HAI) que se presentan con características de HAI y cirrosis biliar primaria (CBP) o colangitis esclerosante primaria (CEP). Además de la sobreposición HAI-CBP, HAI-CEP, se reporta el síndrome de colangitis autoinmune (CAI).

Características diagnósticas de las hepatopatías autoinmunes mayores (Tabla 1): primero se requiere excluir otras causas de daño hepático como alcohol, virus, drogas, tóxicos, enfermedad hepática grasa no alcohólica, etc. El diagnóstico de HAI, CBP Y CEP es clínico, bioquímico, histopatológico y por hallazgos colangiográficos.

Hepatitis autoinmune: se define como inflamación crónica persistente, necrosis hepatocelular continua y fibrosis del hígado caracterizada por el desarrollo de anticuerpos séricos, hipergammaglobulinemia y que evoluciona a cirrosis y falla hepática. Algunas manifestaciones clínicas: similares a las de hepatitis viral crónica, inicio insidioso o abrupto, confundiendo con una hepatitis viral aguda, fatiga, malestar, anorexia, artralgias, ictericia, ocasionalmente artritis, erupción maculopapular, vasculitis cutánea, eritema nodoso, colitis, pleuresía, pericarditis, anemia, azohemia, síndrome seco (queratoconjuntivitis, xerostomía). El curso puede ser variable. Una forma leve con lesiones histológicas limitadas, progresión limitada a cirrosis, episodios de remisiones y exacerbaciones espontáneas. Forma sintomática severa con niveles de aminotransferasas 10 veces lo normal, hiperglobulinemia marcada, lesiones histológicas agresivas dado por necrosis en puente o calapso multilobar y cirrosis El Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune ha propuesto un score que comprende datos clínicos, bioquímicos e histológicos: genero femenino>masculino, aumento de transaminasas, IgG elevada, autoanticuerpos séricos como antinucleares [ANAs], antimúsculo liso [ASMA] y anti-liver-kidney

Tabla 1. Características diagnósticas de las hepatopatías autoinmunes mayores

Criterio	HAI	CBP	CEP	CAI
Fem:masc	4:1	9:1	1:2	9:1
Enzimas	ALT, AST	FA, GGT	FA, GGT	FA, GGT
IgG	IgG	IgM	IgM	IgM
Autoanticuerpos	ANA, ASMA, LKM	AMA	pANCA	ANA, ASMA
Terapia	Esteroides, azatioprina	UDCA	UDCA	UDCA

HAI: hepatitis autoinmune, CBP: cirrosis biliar primaria, CEP: colangitis esclerosante primaria, CAI: colangitis autoinmune, FA: Fosfatasa alcalina, GGT: gama glutamil transferasa, ANA: antinucleares, ASMA: antimusculo liso, AMA: antimitocondriales. UDCA: ácido ursodeoxicólico

microsomal [LKM1]); ausencia de anticuerpos antimitocondriales AMAs y marcadores virales, falta de evidencia de injuria hepática por drogas o alcohol, hallazgos histológicos (hepatitis interface, necrosis en parches, cambios necroinflamatorios); la presencia de otras enfermedades autoinmunes, respuesta a esteroides.

Cirrosis Biliar Primaria: se define como enfermedad autoinmune crónica caracterizada por destrucción granulomatosa de los ductos biliares interlobulares originando ductopenia, colestásis, además fibrosis progresiva hasta cirrosis con insuficiencia hepática; algunas manifestaciones: asintomático, en mujeres de 35 a 60 años, fatiga, prurito, ictericia, xantomas, xantelasmas, hipertensión portal, ascitis, enfermedad ósea metabólica, malabsorción de vitaminas liposolubles, infecciones urinaria a repetición, desarrollo de neoplasias como cancer de mama y carcinoma hepatocelular; los criterios diagnósticos incluyen: patrón enzimático de colestásis, IgM sérica elevada, la presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMAs) > 1/40, lesión de ductos biliares y ductopenia.

Colangitis esclerosante primaria: se define como una enfermedad colestásica crónica, progresiva y destructiva, de causa desconocida, la cual se caracteriza por la presencia de estenosis, dilataciones e irregularidades en las vías biliares intra y extrahepáticas: Los criterios para su diagnóstico incluyen patrón de colestásis, hallazgos colangiográficos típicos de estenosis y dilataciones de los ductos biliares sin cirugía previa de ductos u otra causa de base de colangitis secundaria, histología compatible, enfermedad inflamatoria intestinal en el 70 a 90% de los pacientes y la presencia de pANCAs.

Colangitis autoinmune (CAI) ó CBP-AMAs negativo: estos pacientes CAI tienen las características de la CBP pero por definición son AMAs negativos y a menudo son ANAs y ASMA positivos.

SINDROMES OVERLAP

Síndrome overlap HAI-CBP: descrito inicialmente en 1970, se acepta cuando se cumplen 2 de 3 criterios: en CBP 1, elevación de la FA > 2 veces el límite superior normal LSN o GGT > 5 veces el LSN, 2. AMAs positivo; 3. lesión de ductos biliares y para HAI: (1) elevación de ALT > 5 veces el LMS; (2) IgG > 2 veces el LMS o ASMA positivo; (3) inflamación linfocítica portal y periportal, necrosis en parche periportal.

Síndrome overlap HAI-CEP: principalmente descrito en niños, adolescentes y adultos jóvenes. En un estudio prospectivo 55 niños mostraban signos clínicos, bioquímicos e histológicos de HAI, 27 niños tenían hallazgos colangiográficos de colangitis esclerosante, proponiéndose así el término de Colangitis Esclerosante Autoinmune para este síndrome de sobreposición HAI-CEP

Síndrome overlap HAI-CAI: se han reportado características concomitantes de HAI y CAI; en un estudio de 84 pacientes AMA negativos y así clasificados como HAI, fueron estudiados para la presencia de daño de los ductos biliares, encontrando 24% de los pacientes con colangitis destructiva y ductopenia. Así el diagnóstico de overlap HAI-CAI fue hecho.

CONCLUSIÓN

En estos 3 casos, si bien no contamos con los hallazgos histopatológicos, el cuadro clínico y bioquímico (Tabla 2) orienta a pensar en síndromes overlap.

Tabla 2. Cuadro bioquímico

Diagnóstico	ANAs	ASMA	AMAs	pANCAs
HAI	+	+		
CBP			+	
CEP				+
CAI	+	+	-	
Paciente 1	+	-	+	
Paciente 2	Sin dato	+	+	
Paciente 3	+	+	+	-

BIBLIOGRAFÍA

1. Beuers U, MD. Overlap Síndromes. *Seminars in liver disease* 2005; 25(3).
2. Beuers U, MD. Hepatic overlap syndromes. *Journal of Hepatology* 2005; 45: S93-S99.
3. Poupon R, MD. Autoimmune overlapping syndromes. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 865- 878.
4. Gomez C, Terapéutica en Hepatología. 1ª edición. Asociación Colombiana de Hepatología. 2001.
5. Alvarez F. Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis* 2006; 10(1): 89-107.
6. Edward L. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354(1): 54-66.
7. Marshall M, Gershwin E. Primary Biliary Cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2719-2720.