

# Síndrome de superposición: hepatitis autoinmune y colangitis autoinmune

## Syndrom overlap: autoimmune hepatitis and autoimmune cholangitis

Luis Guerra Montero<sup>1</sup>, Félix Ortega Alvarez<sup>1</sup>, Maguín Marquez Teves<sup>1</sup>, Carmen Asato Higa<sup>2</sup>, Julia Sumire Umeres<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Trasplante de Órganos y Tejidos, Hospital Nacional Ramiro Priale Priale. Huancayo, Perú.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

Recibido: 09-06-2015 Aprobado: 22-08-2015

### RESUMEN

La hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y colangitis autoinmune son hepatopatías crónicas de origen autoinmune, habitualmente se presentan por separado, los cuadros donde se observa características de dos de las mencionadas hepatopatías se designan comúnmente como síndromes de superposición (SS). Aunque no existe consenso sobre criterios específicos para el diagnóstico de SS la identificación de esta asociación es importante para iniciar un tratamiento adecuado y así evitar su evolución hacia la cirrosis o en todo caso las complicaciones de la cirrosis y muerte. Presentamos el caso de una mujer de 22 años cirrótica que debuto son síndrome ascítico edematosa, intensa astenia e ictericia que cumple los criterios diagnósticos del SS y que inicialmente presentó alguna respuesta al tratamiento con ácido ursodexosólico y corticoides orales, pero que finalmente terminó realizándose un trasplante hepático ortotópico.

**Palabras clave:** Hepatitis autoinmune; Colangitis; Hepatopatías (fuente: DeCS BIREME).

### ABSTRACT

Autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune cholangitis are chronic autoimmune liver disease, usually present separate, the cases where characteristics of two of the above is observed liver disease is commonly referred to as Overlap Syndromes (OS). Although there is no consensus on specific criteria for the diagnosis of OS identification of this association is important for initiating appropriate treatment and prevent its progression to cirrhosis or at least the complications of cirrhosis and death. We report the case of a woman aged 22 cirrhotic which debuted are edematous ascites, severe asthenia and jaundice compliant diagnostics SS criteria and initially present any response to treatment with ursodeoxycholic acid and oral corticosteroids, but ultimately finished performing a transplant orthotopic liver.

**Key words:** Hepatitis, autoimmune; Cholangitis; Liver diseases (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) y colangitis autoinmune (CAI) son hepatopatías crónicas de origen autoinmune, habitualmente se presentan por separado, los cuadros donde se observa características de dos de las mencionadas hepatopatías se designan comúnmente como síndromes de superposición (SS) <sup>(1)</sup>.

Aunque no existe consenso sobre criterios específicos para el diagnóstico de SS la identificación de esta asociación es importante para iniciar un tratamiento adecuado y así evitar su evolución hacia la cirrosis.

La HAI - CBP es el SS más frecuentemente descrito y la HAI - CAI el más raro, el mismo que puede estar asociado a un pronóstico más oscuro <sup>(2-4)</sup>. Presentamos un caso clínico con este raro SS y revisamos la escasa literatura al respecto.

## CASO CLÍNICO

### Diciembre de 2013

Paciente femenina de 22 años de edad, nacida y residente en Huancayo, estudiante sin antecedentes familiares y gineco-obstétricos a destacar, dentro de sus antecedentes personales, refiere no presentar ninguna enfermedad autoinmune (tiroiditis, diabetes, artritis reumatoide), no ingerir bebidas alcohólicas, ni medicamentos o hierbas hepatotóxicos como tampoco haber recibido transfusiones sanguíneas. Es referida del servicio de cirugía por un cuadro de 1 mes de evolución caracterizado por 1 episodio de ascitis moderada, edemas en miembros inferiores, intensa astenia, ictericia y coluria sin dolor abdominal. Para entonces refiere que ya había presentado un cuadro similar habiendo sido tratada en una clínica particular con diuréticos y dieta planteándosele como diagnóstico cirrosis hepática.

Al examen físico presentó ictericia de piel y mucosas así como angiomas estelares a nivel de tórax anterior y abdomen superior así mismo distensión abdominal con matidez desplazable y esplenomegalia II/III además edemas en miembros inferiores simétricos y fríos. Sus pruebas de función hepática mostraron un patrón mixto hepatocelular y colestásico con función hepática comprometida (Tabla 1) en el resto de los exámenes de laboratorio se evidencia leve anemia con trombocitopenia (Tabla 2):

**Tabla 1.** Pruebas de función hepática.

ASAT	168 U/L (VN = < 25)	BT	4,7 mg/dl (VN = < 1,2)
ALAT	88 U/L (VN = < 29)	BD	4,2 mg/dl (VN = < 0,4)
FAL	1047 U/L (VN = 65-195)	Proteínas totales	6,86 g/dl (VN= 6-8,3)
GGT	115 U/L (VN = 5-38)	Albumina	1,9 g/dl (VN = 3,5-5)

ASAT: aspartatoaminotransferasa, ALAT: alaninaaminotransferasa, FAL: fosfatasa alcalina  
GGT: gamma glutamiltransferasa, BT: bilirrubina total, BD: bilirrubina directa

**Tabla 2.** Exámenes de laboratorio.

Hb	8,8 gr/dl (VN= 13,5-17,5)	Creatinina	1,4 mg/dl (VN= 0,7 1,3)
Hto	26,8% (VN= 40-54)	Urea	53 mg/dl (VN= 10-50)
Plaquetas	60 000/ mm <sup>3</sup> (VN =150 000-400 000)	Glicemia	90 mg/dl (VN= 65-110)
TP	12,9 seg (VN = 11,5-13,5)	TSH	2 mU/l (VN= 0,4- 4)
INR	2,10 (0,8- 1,2)		

TP: tiempo de protombina, Hb: hemoglobina, Hto: hematocrito

El perfil viral para hepatitis A, B, C y resto de estudios para toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple, HIV, sífilis (TORCHS) fueron negativos, llamó la atención el CA 19,9 elevado 51,3 ui/ml (VN= 0-37).

En el estudio inmunológico el anticuerpo antinuclear (ANA) de patrón homogéneo fue positivo con título

superior a 1:160 el resto de los auto anticuerpos, anticuerpo anti músculo liso (ASMA), anticuerpo microsomal anti hígado/riñón tipo 1 (Anti LKM1), anticuerpo antimitocondriales subtipo M2 (AMA M2) y anticuerpos antineutrófilos citoplásmico perinuclear (p ANCA) fueron negativos.

En el proteinograma electroforético se observó una hipergamaglobulinemia policlonal con IgG de 3.669 mg/dl (VN= 700 – 1 700).

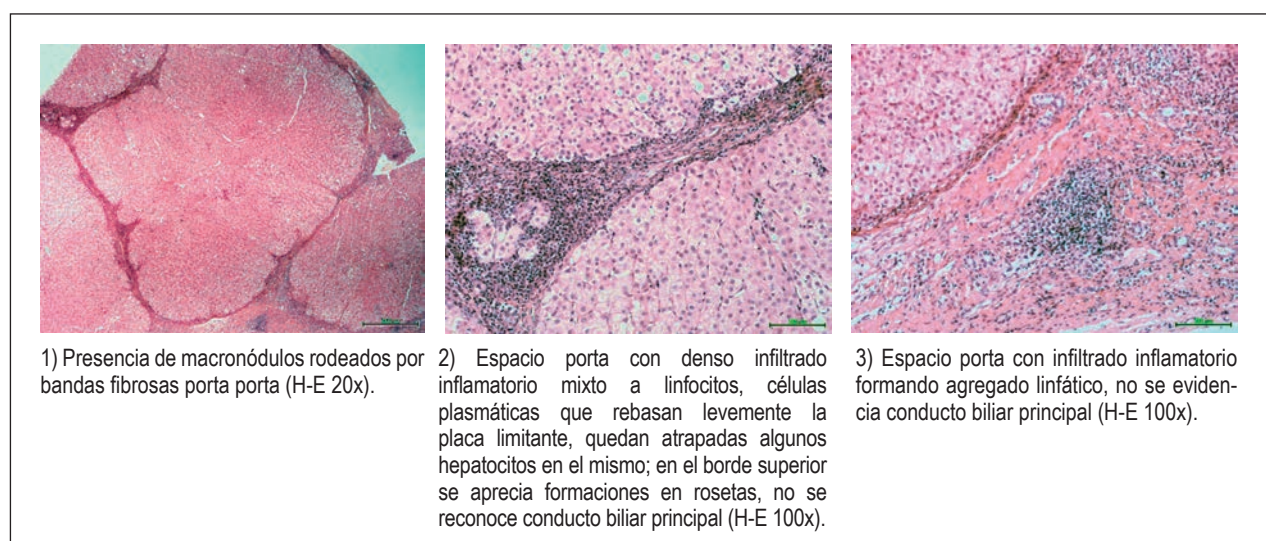
En los estudios de imagen (ecografía, tomografía abdominal) se evidenció un hígado disminuido de tamaño con ecogenicidad heterogenea bordes irregulares, moderado líquido libre y esplenomegalia, la colangiografía evidenció vías biliares intra y extra hepáticas de características normales, vesícula de características normales.

En la gastroscopia se observó varices esofágicas grado I/IV sin evidencia de sangrado reciente.

La biopsia hepática mostró macronódulos regenerativos rodeados de bandas fibrosas con infiltrado inflamatorio mixto, células plasmáticas que rebasan la placa limitante y formaciones en rosetas con ausencia del conducto biliar principal en el 100% de los espacios portas concluyendo cirrosis hepática secundaria a SS (HAI+CBP).

El estudio de histocompatibilidad informó HLA A2 A11, B35, B60, DR9, DR13. Los resultados del estudio anatomopatológico se muestran en la Figura 1.

La enfermedad fue estratificada como ChildPugh C (12 puntos) y MELD 24 se inició tratamiento con espironolactona 200 mg/día furosemida 80 mg/día y



**Figura 1.** Imágenes del estudio anatomopatológico.

carvedilol 15 mg/día, sulfato ferroso 120 mg/día, ácido ursodexosólico 750 mg/día, la paciente y familia se negó rotundamente a recibir prednisona.

#### Febrero del 2014

En consenso con la paciente y familiares se agregó Prednisona 20 mg/día además se le ingresa a lista de espera de trasplante hepático.

#### Abril del 2014

La paciente persiste con ascitis con alguna mejoría de su perfil hepático (ASAT: 39 U/L, ALAT: 58 U/L, FAL: 257 U/L, GGT: 59 U/L, BT: 6,54 mg/dl BD: 4,57 mg/dl) persiste con función renal alterada, (creatinina: 1,4 mg/dl, úrea: 40 mg/dl) plaquetopenia: 46 000/ mm<sup>3</sup> y prolongación del TP: 25,6 segundos e INR: 2,4.

El día 30 después de casi dos meses de estar liderando la lista de espera unificada nacional se realizó trasplante hepático ortotópico.

#### Mayo del 2014

En su primer mes postoperatorio persiste con leve alteración de su perfil hepático (ASAT: 9 U/L, ALAT: 40 U/L, FAL: 219 U/L, GGT: 100 U/L, BT: 3,54 mg/dl BD: 3,24 mg/dl), función renal (creatinina: 0,73 mg/dl, urea: 76 mg/dl) persistiendo aún con plaquetopenia: 40 000/ mm y prolongación del TP: 18 segundos e INR: 1,5 con tratamiento inmusupresorprednisona 20 mg/día, tacrolimus 2 mg/día y miconofelato 500 mg/día y evolución favorable.

#### Abril del 2015

En su primer año postoperatorio persiste con mínima patrón colestásico en su perfil hepático (ASAT: 32 U/L, ALAT: 45 U/L, FAL: 205 U/L, GGT: 79 U/L, BT: 1,8 mg/dL, BD: 0,3 mg/dL), función renal normal (creatinina: 0,4 mg/dl, úrea: 38 mg/dl) perfil de coagulación normal (plaquetas: 200,00/mm y TP: 12 segundos e INR: 1,0) continúa con tratamiento inmusupresorprednisona 5 mg/día, tacrolimus 2 mg/día y miconofelato 500 mg/día con evolución favorable y es controlada mensualmente por consultorio externo.

## DISCUSIÓN

El SS (HAI-CAI) es una rara enfermedad hepática autoinmune encontrándose en la literatura solo reporte de casos y series pequeñas. Generalmente se presenta en mujeres de edad media con coexistencia de características clínicas e histológicas de HAI y colestasis indeterminada<sup>(1-4)</sup>.

Si bien es cierto la CAI descrita por primera vez por Bruner G *et al.* en 1987<sup>(5)</sup> y la CBP son clínica e histológicamente indistinguibles, pudiéndose manifestarse ambas con ictericia, coluria, prurito y astenia además de lesión florida de las vías biliares en la biopsia hepática<sup>(1)</sup>. Sabite K *et al.*<sup>(3)</sup> refiere que la astenia es más intensa en pacientes con CAI, lo cual fue un síntoma llamativo en nuestra paciente.

Laboratorialmente se diferencian por un mayor aumento de ASAT y ausencia de AMA en los casos de CAI por ello algunos autores la definen como una CBP AMA negativo<sup>(1,6)</sup> sin embargo otros autores refieren que es una entidad distinta ya que además presenta como particularidades anticuerpo contra la anhidrasa carbónica II (AC-II), ANA y/o ASMA positiva en niveles inferiores a los observadas en la HAI, IgG con niveles elevados y IgM con niveles normales<sup>(1,7)</sup> salvo los AC-II los otros criterios están presentes en esta paciente. Otro hallazgo que se le atribuye a la CAI es el aumento sérico de la CA 19,9 a niveles inferiores que un colangiocarcinoma (>200 ui/ml) debido probablemente a la disminución del aclaramiento de la bilis por la colestasis<sup>(8)</sup> nuestra paciente presentaba CA 19,9 de 51,3 que en los controles posteriores al tratamiento descendió a 33.

También se debe hacer diagnóstico diferencial con la CEP clásica o de pequeños conductos<sup>(7)</sup> nuestra paciente es de sexo femenino tiene una colangiografía normal y bioquímica e histológicamente se acerca más a la CBP<sup>(4)</sup>, otro diagnóstico diferencial que se ha descrito fue la mastocitosis sistémica que puede ser una rara causa de hipertensión portal no cirrótica asociada a lesiones cutáneas como máculas pápulas, nódulos, engrosamiento de todo el espesor de la piel, etc.<sup>(8,9)</sup>, todos esos signos ausentes en esta paciente.

Pareciera que nuestra paciente tendría todo las características para ser diagnosticada de CAI sola; sin embargo, nosotros nos orientamos aun SS con HAI pues en la histología además de la ausencia de los canaliculos biliares característicos había un gran componente inflamatorio, aparte cumplía los criterios simplificados definitivos del Grupo Internacional para la Hepatitis Autoinmune (GIHA)<sup>(10)</sup> (positividad del ANA: 2, elevación de IgG: 2, lesión histológica típica de HAI: 2 negatividad de los marcadores virales: 2, sumando un puntaje total de 8) y los criterios de París<sup>(4)</sup> para SS HAI- Colestásica que incluye a las CAI (criterios probable o definitivo del GIHA con presencia de hepatitis de interfase, AMA negativo, colangiografía normal y histología hepática con lesión o pérdida de la vía biliar).

Respecto las asociaciones HLA en la CAI son B8, DR3 o DR4 muy similares a las halladas en la HAI<sup>(1,6)</sup> en nuestra paciente el HLA fue A2 A11, B35, B60, DR9, DR13 no observada frecuentemente en la CAI o HAI.

No hay grandes ensayos clínicos aleatorios examinando el tratamiento de los SS y más aún cuando está involucrada la CAI, en los estudios que hay, los resultados han sido variables en general se recomienda un tratamiento combinado de ambas hepatopatías autoinmunes con Prednisona, Azatioprina y ácido ursodesoxicólico a dosis idénticas a las administrada en HAI y CBP <sup>(1,11)</sup> aunque esta reportado una mayor pobre respuesta a los corticoides <sup>(2,4)</sup> en los estudios de cohortes de pacientes con HAI-colestásica tratados con corticosteroides o ácido ursodesoxicólico, no se logró remisión bioquímica el 88% a 100% de los casos y eventualmente requieren trasplante hepático en el 33% de los casos <sup>(4)</sup>. Inicialmente nuestra paciente presentó alguna respuesta al tratamiento combinada con mejoría de algunos de sus laboratorios pero su estado clínico iba en decremento y su MELD en ascenso.

El resultado del trasplante hepático ortotópico en la fase terminal de esta enfermedad es controversial algunos autores refieren que es similar al SS (HAI - CBP) o HAI y CBP por separado <sup>(1)</sup> mientras otras informan de un menor pronóstico cuando ya habido varios episodios de descompensación <sup>(12)</sup>, en todo caso, nos referimos a pequeñas series y afortunadamente nuestra paciente hasta el día de hoy presenta una evolución favorable.

En conclusión, aunque es raro el SS (HAI-CAI) siempre se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial en las hepatopatías autoinmunes y más aún cuando el paciente tiene marcada astenia y presenta características bioquímicas e histológicas de hepatocelularidad y colestasis, así como positividad del ANA y/o ASMA, negatividad del AMA, elevación de IgG y del CA 19,9.

Aunque es difícil hacer el diagnóstico diferencial entre SS (HAI - CAI) y CAI sola, nos parece razonable basarnos en los scores existentes para tratar de solucionar dicha dificultad. Es importante hacer un diagnóstico precoz de estas hepatopatías para evitar su evolución a la cirrosis dada la probable pobre respuesta a los corticoides y en algún estudio al trasplante hepático ortotópico.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rust C, Beuers U. [Overlap syndromes among autoimmune liver diseases](#). World J Gastroenterol. 2008;14(21):3368-73.
2. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB. [Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune live disease](#). Hepatology. 2000;31(6):1231-8.
3. Sabite K, Erkan P, Yasemin K, Nurgül S, Perihan O, Esra E, Selçuk D, Meral A, Hüseyin A. [Autoimmune cholangitis: six cases](#). Turk J Gastroenterol. 2000;11(4).
4. Bunchorntavakul C, Reddy KR. [Diagnosis and management of overlap syndromes](#). Clin Liver Dis. 2015;19(1):81-97.
5. Brunner G, Klinge O. [\[A chronic destructive non-suppurative cholangitis-like disease picture with antinuclear antibodies \(immunocholangitis\)\]](#). Dtsch Med Wochenschr. 1987;112(38):1454-8. [Article in German]
6. Beuers U. [Hepatic overlap syndromes](#). J Hepatol. 2005;42 Suppl(1):S93-9.
7. Sánchez-Pobre P, Solís-Herruzo JA. [Autoimmune cholangitis, nosological location](#). Rev Esp Enferm Dig. 2003;95(11):795-8, 791-4.
8. Katsanos KH, Christodoulou DK, Giannoutsos Chr. I, Tsianos EV. [Autoimmune cholangitis presenting as pancreatic malignancy in a man with hand morphea](#). Annals of Gastroenterology. 2000;13(1):50-3.
9. Molina-Garrido MJ, Mora A, Guillén-Ponce C, Guirado-Risueño M, Molina MJ, Molina MA, et al. [Mastocitosis sistémica: revisión sistemática](#). An Med Interna. 2008;25(3):134-40.
10. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. [Diagnosis and management of autoimmune hepatitis](#). Hepatology. 2010;51(6):2193-213.
11. Li CP, Tong MJ, Hwang SJ, Luo JC, Co RL, Tsay SH, et al. [Autoimmune cholangitis with features of autoimmune hepatitis: successful treatment with immunosuppressive agents and ursodeoxycholic acid](#). J Gastroenterol Hepatol. 2000;15(1):95-8.
12. Espinoza Herrera YP, Restrepo Gutiérrez JC, Hoyos Duque S, Correa Arango G. [Reporte de dos casos de síndrome de sobreposición entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria](#). Rev Col Gastroenterol. 2010;25(4):399-404.

**Correspondencia:** Luis Justino Guerra Montero  
Pasaje 21 de Agosto N° 200. Urb. Mesa Redonda, San Martin de Porres. Lima, Perú.  
E-mail: [guerramontero@gmail.com](mailto:guerramontero@gmail.com)