

Hepatitis Autoinmune con elevacion de CA 19-9 y Normalización con tratamiento inmunosupresor: Reporte de Caso y Revisión de La Literatura.

JL Calisto¹, M Tagle², P Bedoya³, Y Scavino⁴, E Luna⁴, L Poletti⁴, J Targarona⁵.

RESUMEN

Describimos el caso de una mujer de 82 años que se presentó con ictericia, dilatación de colédoco, alteración de la bioquímica hepática y niveles elevados de CA-19.9 (741 UI). Se descartaron neoplasias pancreáticas e intestinales. La biopsia hepática mostró inflamación crónica, cirrosis y hallazgos consistentes con hepatitis autoinmune. La paciente recibió tratamiento con corticoides y tanto la enfermedad como los niveles de CA -19-9 regresaron a niveles normales.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis autoinmune, inmunoterapia

Rev Gastroenterol Perú; 2008; 28: 167-170

ABSTRACT

We describe the case of an 81 year old woman that presented with jaundice, bile duct dilation, hepatic liver tests abnormalities and elevated levels of CA-19-9 (741 UI). Intestinal and pancreatic neoplasia were ruled out. Hepatic biopsy revealed chronic inflammation, cirrhosis and findings consistent with autoimmune hepatitis. The patient was given a course of corticoids and the disease as well as levels of CA-19-9 returned to normal levels

KEY WORDS: Autoimmune hepatitis, immune therapy

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HA) es definida como inflamación hepatocelular crónica de causa desconocida. Esta enfermedad ocurre en todos los grupos étnicos. Para lograr un diagnóstico es necesario contar con anomalías histológicas, clínicas, bioquímicas y niveles elevados de autoanticuerpos.

El concepto actual sobre la patogénesis de esta enfermedad involucra a un agente ambiental que desencadena una respuesta del sistema inmune dirigida contra los antígenos hepáticos de una persona susceptible como aquellos portadores del locus HLA-DR4.¹

Hay variantes mixtas de hepatitis autoinmune que comparten características con otras enfermedades autoinmunes como colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria, por lo tanto estas deben ser investigadas. Los corticoides y antiinflamatorios son el eje del tratamiento

y logran controlar la enfermedad en un buen número de pacientes.

Las complicaciones que presentan los pacientes con HA son las mismas que se ven en cualquier enfermedad hepática progresiva. Hay aumento de la incidencia de carcinoma hepatocelular y un grupo de pacientes progresan a cirrosis hepática.

El antígeno CA-19-9 es un carbohidrato perteneciente al grupo Sialyl-Lewis que se encuentra presente en muchos adenocarcinomas del tracto digestivo, especialmente tumores pancreáticos.^{2,3}

El CA-19-9 es un marcador muy usado en el diagnóstico de neoplasias intestinales sin embargo no específico para estas patologías encontrándose elevado en diversas patologías inflamatorias y autoinmunes.⁴

Describimos a continuación un caso de elevación de CA-19-9 en hepatitis autoinmune con resolución clínica y bioquímica luego del tratamiento con corticoides.

1. Médico cirujano, Clínica Anglo Americana, Lima, Perú
2. Gastroenterólogo, Clínica angloamericana. Lima, Perú
3. Médico internista, Clínica Anglo Americana, Lima, Perú
4. Departamento de Patología, Clínica Anglo Americana, Lima, Perú
5. Cirujano general, Clínica Anglo Americana, Lima, Perú

REPORTE DE CASO

Una paciente de 81 años fue admitida al hospital por sepsis a punto de partida urinario. Se detectó un cálculo renal asociado a hidronefrosis. Durante el curso de la hospitalización la paciente presentó ictericia progresiva no asociada a dolor abdominal ni otras molestias.

La paciente es natural de Suiza con antecedentes de litiasis renal, infecciones urinarias a repetición, estenosis uretral y uropatía obstructiva, esto le ocasionaba infecciones urinarias a repetición. Por esta razón toma nitrofurantoína desde 3 años antes de su internamiento. No había recibido transfusiones sanguíneas. Tenía antecedente de colecistectomía hace 37 años por colelitiasis y diagnosticada en el 2005 de Polimialgia Reumática tratada intermitentemente con Metiprednisolona y Celecoxib.

La paciente era fumadora a razón de 10 cigarrillos por día, hábito que dejó tres años antes del ingreso. Sus signos vitales al ingreso fueron: PA: 130/80, FC: 72x', FR: 18x' y una temperatura de 37 C. Al examen se evidenciaba ictericia moderada en piel y escleras. No había evidencia de enfermedad hepática crónica o linfadenopatía. Examen cardiovascular y pulmonar dentro de límites normales. En la inspección se evidenció una cicatriz subcostal derecha. El hígado no era doloroso ni presentaba aumento de volumen, no se palpaba el bazo. No había edema periférico, dedos en palillo de tambor o cianosis. No encontramos asterixis y el examen neurológico no mostró anomalías.

Se realizaron exámenes de laboratorio al ingreso. (Tabla 1)

Pruebas de laboratorio al ingreso	
Hemoglobina	12.3 (VN: 13.0-16.6 g/dL)
Hematocrito	33.2 %
Tiempo de protombina	23 seg. (Control: 12.4)
INR	2.1
Na	138 mEq/L (VN: 135-145)
K	3.8 mEq/L (VN: 3.5-5.5)
Globulinas	3.0 mg/dL
Globulina fracción Gamma	1.95 g/dL
Albúmina sérica	2.9 g/dL (VN: 3.5-5.0 gr./dL)
CA-19-9	741 UI/ml (VN < 37)
Anticuerpos Anti-Nucleares	1/160 (positivo: 1/40)
Anticuerpos Anti-músculo liso	1/80 (positivo: 1/80)
Anticuerpos Anti-mitocondriales	negativo
Fosfatasa alcalina	223 U/L VN: 40-129)
Bilirrubina total (mg/dL)	4.6 mg/dL (VN: < 1)
Bilirrubina directa (mg/dL)	3.5 mg/dL
ALT	313 UI/L (VN < 38 UI)
AST	410 UI/L (VN < 40 UI)

Tabla 2: Valores de laboratorio al ingreso

Se realizó una ecografía abdominal en la cual se reportó: "Colédoco dilatado y obstruido por tejido blando de 1 cm. de longitud y ascitis leve. El muñón del cístico se aprecia relativamente grande. No se encuentran lesiones hepáticas focales. Presencia de hidronefrosis derecha."

Se solicitó una colangiografía en la cual se reportó un colédoco de 15 mm sin dilatación de las vías intrahepáticas y esplenomegalia moderada. En la endoscopia alta con duodenoscopia se encontró una papila de Vater de aspecto normal.

Se realizó una laparoscopia en la cual se halló un hígado con cirrosis macronodular y se tomó una biopsia hepática. La biopsia hepática mostró intensa fibrosis (estadio IV) y presencia de células inflamatorias en espacios porta a predominio de células plasmáticas, necrosis en sacabocado. Figura 1

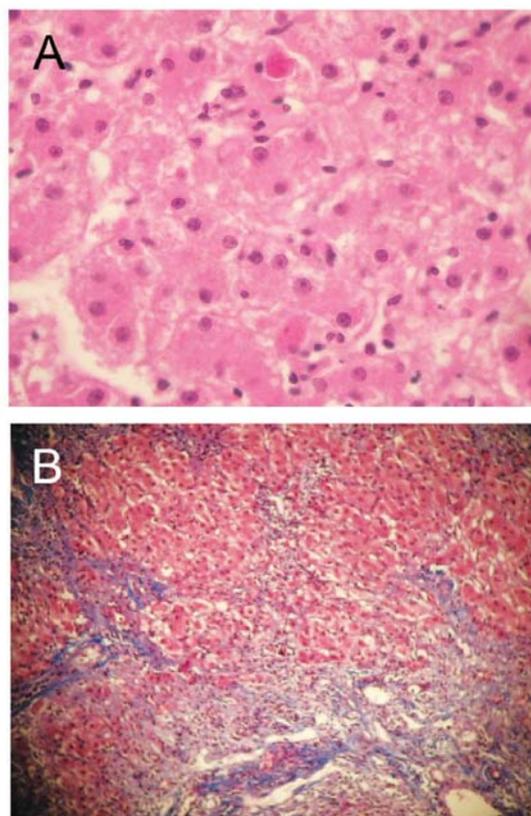


Figura 1. (A). Necrosis en sacabocado e infiltrado inflamatorio mixto en la placa limitante. (B) Bandas de fibrosis porta-vena central

CURSO CLÍNICO

Ante la evidencia de hepatitis autoinmune con cirrosis, se inicia Prednisona 40 mg por día, añadiéndose posteriormente Azatioprina 100 mg diarios al haber respuesta bioquímica favorable. La paciente continuó asintomática hasta la fecha. En la Tabla 2 se aprecia la variación de los valores de laboratorio en el transcurso del tiempo.

	Oct-05	Nov-05	Dic-05	Ene-06	Feb-06	May-06	Ago-06	Nov-06
AST	410	40	28	38	30	29	26	25
ALT	313	62	30	43	27	18	39	18
Bb total	4.6	1	0.8	0.4	0.6	0.5	0.6	0.4
Bilirr. directa	3.5	0.4	0.3	0.2		0.3	0.3	0.2
GGTP	463	193						
F Alcalina	223	169	116	105			145	
Albúmina	2.9	3.7	3.6	3.6	3.9	3.9		
Globulinas	3	3	2.6	2.6	2.6			
INR	2.19				1			
CA.-19-9	741		462		319	99	69	48
Medicación	Prednisona	Prednisona Azatioprina		Prednisona Azatioprina		Azatioprina		Azatioprina 50 mg/d

Tabla 2: Valores de laboratorio en el tiempo

DISCUSIÓN

El CA 19-9 es un carbohidrato del grupo sialyl-lewis sanguíneo que esta relacionado con neoplasias gastrointestinales. Se han reportado niveles de CA19-9 elevados en varias patologías benignas pero normalmente este nivel no sobrepasa los 100 UI⁴.

Los niveles de CA 19-9 tienen una sensibilidad del 81.3%, y una especificidad del 75.9% para carcinoma de páncreas⁵, pero un nivel de 1000 UI tiene una especificidad de 99% para cáncer gastrointestinal⁶.

En nuestro caso, postulamos que el uso de corticoides a dosis bajas por el diagnóstico de polimialgia reumática puede haber enmascarado el cuadro de hepatitis autoinmune hasta antes de su ingreso. Si bien es cierto la nitrofurantoína está descrita como una de las drogas que puede condicionar hepatitis autoinmune y cirrosis⁷, la paciente sólo había tomado dicho medicamento por tres años, tiempo probablemente insuficiente para causar un estadio tan avanzado de cirrosis. Por otro lado, la dilatación del colédoco mostrada en la ecografía y colangio resonancia, que inicialmente hicieron sospechar neoplasia maligna del tracto biliar, son atribuibles al estado post-colecistectomía y a la edad avanzada de la paciente.

El estudio histopatológico de nuestra paciente demostró intensa fibrosis (estadio IV) y presencia de células inflamatorias en espacios porta a predominio de células plasmáticas con necrosis en sacabocado. La característica histológica de la HA es un infiltrado mononuclear que invade el espacio periportal. Tiene abundancia de células plasmáticas y se pueden observar eosinófilos.

La presencia de fibrosis se encuentra en todas las formas de HA con excepción de la leve. En la enfermedad avanzada la fibrosis es extensa con distorsión de la arquitectura hepática resultando en cirrosis. En los pacientes con enfermedad activa que responden al tratamiento o tienen

remisión espontánea, la inflamación e incluso la cirrosis pueden revertir⁸⁻¹⁰.

Tenemos que tener en cuenta que la elevación del CA-19-9 esta relacionada con diferentes patologías, entre las mas destacada tenemos procesos malignos como adenocarcinoma de páncreas, colon, intestino, colangiocarcinoma y otras benignas como colecistitis, colangitis, pancreatitis, etc. En la tabla 3 se enumeran las causas malignas y benignas mas comunes de elevación de CA-19-9⁴.

Tabla 3 Causas de elevación de CA 19.9

Neoplasia Adenocarcinoma de Páncreas Colangiocarcinoma Hepatocarcinoma Adenocarcinoma de Colon Adenocarcinoma de Pulmón Adenocarcinoma de Ovario Carcinoma de Endometrio
Inflamación Colecistitis aguda Colangitis ascendente Pancreatitis crónica Hepatitis viral crónica Bronquiectasias ¹¹
Autoimmune Hepatitis autoimmune ^{12,13} Pancreatitis autoimmune ¹⁴ Colangitis esclerosante primaria Cirrosis biliar primaria
Otros Litiasis renal ¹⁵ Pseudoquistes pancreáticos Colédocolitiasis Embarazo

Existen dos reportes de casos en los cuales describen HA asociada a un nivel CA 19-9 elevado. El primer caso reportado en la literatura ocurrió en Japón, en una paciente de 51 años que presentó un CA-19-9 elevado en 911 UI. En este caso la biopsia hepática fue compatible con hepatitis autoinmune, y se evidenció una gran proliferación de ductos biliares. El tejido hepático se pudo analizar mediante inmunohistoquímica y permitió detectar la presencia de CA 19-9 en los ductos biliares. Esta paciente recibió corticoides y tuvo una remisión de la enfermedad con normalización de los niveles de CA-19-9 ¹².

Montalto y col en Italia describen recientemente un caso que se presentó con niveles de CA-19-9 en 898 U/mL y en la biopsia hepática se encontraron grandes áreas de inflamación, especialmente en el área de los ductos biliares. (similar al caso de Sohda et al.) Este caso tuvo también una respuesta excelente al tratamiento con corticoides con normalización del CA-19-9 y remisión de la HA ¹³.

Es muy interesante notar que en ambos estudios encuentran proliferación de ductos biliares en la biopsia hepática. Esto sugiere, que probablemente la elevación del CA-19-9 esta causada por la inflamación del epitelio de los ductos biliares y explicaría también porque los niveles de CA-19-9 en nuestra paciente se encontraban elevados mientras la enfermedad estaba activa.

Existen muy pocos reportes de elevación de CA-19-9 asociado a litiasis renal e hidronefrosis ^{15, 16}, patologías que presentaba nuestra paciente al ingreso. En los casos reportados se encontró hidronefrosis gigante (mas de 1000 ml en el sistema urinario) en cambio, nuestra paciente presentaba hidronefrosis leve. Podemos alejar entonces la posibilidad que el cálculo renal y la hidronefrosis hayan elevado el CA-19-9 en la paciente.

En conclusión, nuestro caso ilustra que el CA 19-9 es una herramienta útil en la evaluación clínica de los pacientes con ictericia y dilatación de vías biliares, sin embargo debe tenerse en cuenta el diagnóstico diferencial con patología benigna sobre todo hepatitis autoinmune.

REFERENCIAS

- DONALDSON PT. Genetics in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22:353-64.
- KUUSELA P, HAGLUND C, ROBERTS PJ. Comparison of a new tumour marker CA 242 with CA 19-9, CA 50 and carcinoembryonic antigen (CEA) in digestive tract diseases. *Br J Cancer* 1991;63:636-640.
- SU WC, CHAN KK, LIN XZ, et al. A clinical study of 130 patients with biliary tract cancers and periampullary tumors. *Oncology* 1996;53:488-493.
- MAESTRANZI S, PRZEMIOSLO R, MITCHELL H, et al. The effect of benign and malignant liver disease on the tumour markers CA 19-9 and CEA. *Ann Clin Biochem.* 1998;35:99-103.
- DURAKER N, HOT S, POLAT Y, HÖBEK A, GENÇLER N, URHAN N. CEA, CA 19-9, and CA 125 in the differential diagnosis of benign and malignant pancreatic diseases with or without jaundice. *J Surg Oncol.* 2007 Feb 1;95(2):142-7.
- STEINBERG W. Clinical utility of the CA-19-9 tumor associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990;85:350-5.
- THIIM M, FRIEDMAN LS. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. *Clin Liver Dis.* 2003 May;7(2):381-99.
- DUFOUR J-F, DELELLIS R, KAPLAN MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 127:981-5.
- COTLER SJ, JAKATE S, JENSEN DM. Resolution of cirrhosis in autoimmune hepatitis with corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:428-30.]
- CZAJA AJ, CARPENTER HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2004;40:646-52.
- TAKAYAMA S, KATAOKA N, USUI Y, et al. CA19-9 in patients with benign pulmonary diseases. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 28: 1326- 1331, 1990.
- T SOHDA, Y IWATA, H SHIJO, Y EGASHIRA, K EGASHIRA, M OKUMURA. Increased expression of proliferating cell nuclear antigen in autoimmune hepatitis in a patient with raised serum concentration of CA 19-9. *J Clin Pathol* 1998;51:167-173.
- MONTALTO M, SANTORO L, VASTOLA M, CURIGLIANO V, RICCI R, VECCHIO FM, MANNA R, GASBARRINI G. Normalisation of high CA 19-9 values in autoimmune hepatitis after steroidal treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005 Jul-Sep;18(3):603-7.
- SALLA C, CHATZIPANTELI P, KONSTANTINOPOULOS P, KAROUMPALIS I, PANTAZOPOULOU A, TSIOTOS G. EUS-FNA contribution in the identification of autoimmune pancreatitis: a case report. *JOP.* 2007 Sep 7;8(5):598-604.
- MEYER A, KAUSCH I, KRÜGER S, FETSCHER S, BÖHLE A, JOCHAM D. Elevation of CA 19-9 in giant hydronephrosis induced by a renal calculus. *Urology.* 2004 Feb;63(2):381-2.
- SHUDO R, SAITO T, TAKAHASHI K, et al. Giant hydronephrosis due to a ureteral stone. *Intern Med* 38: 887-891, 1999.