

REPORTE DE CASOS

Síndrome de sobreposición entre Hepatitis Autoinmune y Cirrosis Biliar Primaria: Reporte de caso

Tagle Arróspide, M.*, Vega Dulanto J.** Scavino Levy, Y***.,
Luna Campodónico, E***.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente mujer, adulta mayor, sin antecedentes de consumo de alcohol ni medicamentos o sustancias hepatotóxicas, con estudios serológicos para hepatitis viral negativos, en la que se evidencia daño hepático crónico (Score B en la escala de Child-Turcotte-Pugh), la cual presenta características clínicas, serológicas, inmunológicas e histológicas mixtas entre Hepatitis Autoinmune y Cirrosis Biliar Primaria, postulándose un síndrome de “sobreposición” u overlap.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de sobreposición, Hepatitis Autoinmune, Cirrosis Biliar Primaria.

SUMMARY

We present a case of an elderly female, without past medical history of alcohol, medication or hepatotoxic substances intake, with negative serology studies for viral hepatitis, who had evidence of chronic liver disease (Score B in the Child-Turcotte-Pugh scoring system). The patient presents mixed clinical, serologic, immunologic and histologic features of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cirrhosis. We postulate this is a variant or overlap syndrome.

KEY WORDS: Overlap syndrome, Autoimmune Hepatitis, Primary Biliary Cirrhosis

* Profesor asociado de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

** Médico-Cirujano. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

*** Departamento de Patología y Laboratorio Clínico, Clínica Anglo Americana , Lima

INTRODUCCIÓN

El término "overlap syndrome" o síndrome de sobreposición ha sido propuesto para identificar pacientes que además de padecer de Hepatitis Autoinmune HA diagnosticados según el sistema de puntuación propuesto por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (1), padecen también de otras patologías hepáticas colestásicas autoinmunes como Cirrosis Biliar Primaria o Colangitis Esclerosante Primaria (2).

Estos pacientes poseen anticuerpos convencionales (ANA, LKM1, AMA, SMA y pANCA) en una asociación inusual (ej AMA y SMA). Sin embargo la presencia de la combinación inusual de éstos anticuerpos no es suficiente para definir un síndrome de sobreposición, debiéndose considerar aspectos histológicos (2).

La característica histológica de la HA es la de una hepatitis de interfase (periportal o paraseptal) con un infiltrado necroinflamatorio predominantemente linfoplasmocítico. Los pacientes que además posean una histología sugerente de Cirrosis Biliar Primaria o Colangitis Esclerosante Primaria, es decir, con hallazgos de colangitis, fibrosis periductal concéntrica severa, ductopenia marcada, reacción ductal periportal con colangiilitis y depósitos de proteínas de cobre o con granulomas bien definidos podrían ser clasificados dentro de los "Síndromes de sobreposición" (1).

Específicamente el síndrome de sobreposición entre la HA y la Cirrosis Biliar Primaria se caracteriza por la combinación entre aspectos clínicos de HA, presencia de anticuerpos anti-mitocondriales, elevación de la TGP y/o de la concentración de inmunoglobulina M e histología que muestre daño de conductos biliares (2,3,4,5).

Los síndromes de sobreposición han sido descritos en pacientes que presentan dos enfermedades hepáticas autoinmunes simultáneamente y también en pacientes en los que el diagnóstico de una enfermedad hepática autoinmune precede a la siguiente. Sin embargo, la forma más común es en la que una enfermedad predomina teniendo algunas características de las otras, lo que contribuye a la dificultad de los diagnósticos. Por este motivo, no resulta simple determinar donde comienzan los síndromes de sobreposición y donde terminan las enfermedades clásicas, siendo también la respuesta bioquímica a los tratamientos un parámetro a evaluar (6).

La información epidemiológica que se posee de estas patologías es muy limitada. La incidencia de HA en poblaciones caucásicas en Europa o Norteamérica varía de 0.1 a 0.9/ 100,000/ año, y el número tiende a ser mucho menor en poblaciones con alta incidencia de hepatitis viral como la nuestra (7). En nuestro país escasean las estadísticas tanto de las enfermedades hepáticas autoinmunes puras como las de sobreposición.

CASO CLÍNICO

Paciente mestiza, de 64 años de edad, natural y procedente de Piura, que acude a la Emergencia por cuadro de rectorragia de 5 días de evolución, acompañada de deposiciones líquidas. Paralelamente

presenta un cuadro de ictericia progresiva de 6 meses de evolución, no asociado a dolor abdominal pero si a pérdida de peso (aproximadamente 10 Kg), prurito intermitente y fatigabilidad. No había antecedentes de Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, TBC, transfusiones sanguíneas, ingesta de alcohol o de medicamentos (incluyendo medicinas no tradicionales) o exposición a tóxicos ambientales.

El examen físico mostró una paciente con signos vitales estables, no ortostatismo, en aparente regular estado general, adelgazada, orientada. Se evidenció ictericia de piel y mucosas con teleangiectasias en cuello y tórax y eritema palmar. Se detectó la presencia de bocio difuso con consistencia aumentada y una aparente tumoración de 2 x 2 cm en zona del istmo tiroideo.

El examen cardiovascular y de tórax se encontraba dentro de límites normales. En el abdomen se evidenció un hígado palpable a 3 cm por debajo del reborde costal derecho, no doloroso, de consistencia firme, no esplenomegalia o signos de ascitis. El resto del examen fue sin hallazgos significativos.

Se realizaron los siguientes exámenes auxiliares: Hemoglobina: 9.8 g/dl, Glucosa: 99 mg/dl, Leucocitos 4440/ mm³ con fórmula diferencial normal. TGO: 181 UI/L (VN: 0-40), TGP: 56 UI/L (VN: 0-38), Fosfatasa Alcalina: 1006 UI/L (VN: <125), Bilirrubinas totales: 4.2 mg/dl (VN: <1), directa: 2.3 mg/dl (VN: <0.4), Tiempo de protombina: 15.5"/ 13", INR: 1.18

Proteínas totales: 8.2 g/dl (VN: 6-8), Albumina: 2.4 g/dl (VN: 3.5-5), Globulinas: 5.8 g/dl (VN: 2-3), dosaje de IgG: 5375 mg/dl (VN: <1690).

Hierro total: 51 ug/dl (VN: 60-160), Saturación de transferrina: 19% (VN: 25-55%), Ferritina: 240 mg/dl (VN: 24-160)

Serología negativa para hepatitis A (IgM), B y C, Citomegalovirus, Epstein-bar, HIV y sífilis.

Dosaje de hormonas tiroideas reveló hipotiroidismo primario. Anticuerpos antinucleares (ANA): positivo 2+, patrón moteado

Anticuerpos anti-músculo liso (SMA): positivo

Anticuerpos anti-mitocondriales (AMA): positivo

Anticuerpos anti-tiroideos y anti-tiroglobulinas: positivos

La radiografía de tórax mostró patrón fibrótico de los pulmones con ateromatosis aortica y osteopenia difusa. La Tomografía axial computarizada de abdomen mostró hepatomegalia difusa, sin lesiones focales ni dilatación de vías biliares y ausencia de líquido ascítico.

Una endoscopia digestiva alta mostró várices esofágicas prominentes (grado IV) sin estigmas de sangrado reciente o inminente, y una colonoscopia para determinar la etiología de la rectorragia reveló la presencia de abundantes divertículos sigmoideos. El sangrado digestivo bajo se autolimitó durante su hospitalización.

Se realizó una biopsia hepática por vía laparoscópica que mostró cirrosis macronódular con nódulos regenerativos. La

histología hepática muestra infiltrado inflamatorio portal y lobular denso constituido por células plasmáticas y linfocitos, focos de necrosis tipo "piece meal" y colestásis moderada a severa con disminución marcada de conductillos biliares (ver foto 1). Además se apreció fibrosis con bandas gruesas y un foco de necrosis hepatocelular.

DISCUSIÓN

La paciente descrita presenta una asociación de patología autoinmune hepática mixta (marcadores de hepatitis autoinmune y de cirrosis biliar primaria además de características histológicas de ambas entidades) con hipotiroidismo primario de carácter autoinmune (tiroiditis de Hashimoto). Adicionalmente su enfermedad hepática presenta un estadio avanzado tanto desde el punto de vista de hipertensión portal como en lo que respecta a disfunción hepatocelular.

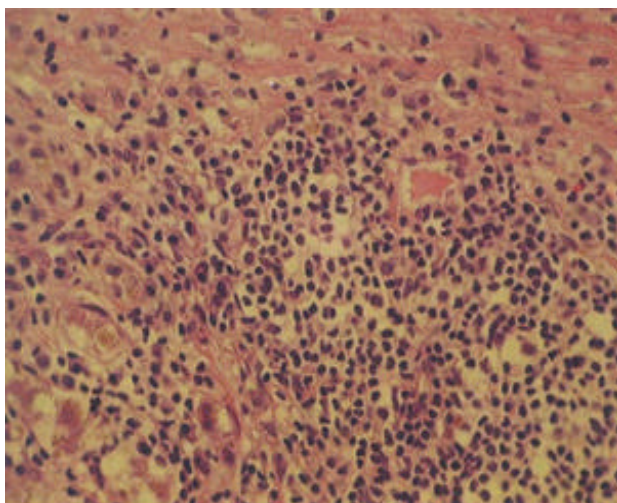


Foto 1.-

Nuestra paciente reúne múltiples criterios para el diagnóstico de hepatitis autoinmune. Tomando como referencia el sistema de puntuación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune para el diagnóstico de la misma (1), tiene como factores que favorecen dicho diagnóstico el sexo femenino, la historia negativa a consumo de drogas, serología negativa para hepatitis viral, la presencia de enfermedad autoinmune concomitante, no ingesta de etanol, la presencia de autoanticuerpos positivos (ANA y SMA), la hipergammaglobulinemia (específicamente la elevación de la IgG) está presente en 97% de pacientes con Hepatitis Autoinmune (8,9) y la presencia de infiltrado de células plasmáticas en la biopsia hepática.

Sin embargo, la presencia de anticuerpos antimitocondriales y la ductopenia evidenciada en la biopsia hepática son elementos de peso negativo para el diagnóstico de una hepatitis autoinmune "pura". Pese a esto, la suma de puntos positivos en nuestra paciente hacen el diagnóstico de una hepatitis autoinmune definitiva.

Sólo 2% de pacientes con otras enfermedades hepáticas crónicas pueden generar puntuaciones suficientemente altas para el diagnóstico de Hepatitis Autoinmune definitiva, incluyendo Hepa-

titis viral crónica, Cirrosis Biliar Primaria (CBP), Hemocromatosis, Colangitis Esclerosante Primaria (CEP), Hepatitis alcohólica y Esteatohepatitis No Alcohólica (1).

Sin embargo, la presencia de hallazgos clínicos, bioquímicos, inmunológicos y patológicos consistentes con Cirrosis Biliar Primaria apuntan hacia una cirrosis de etiología mixta entre Hepatitis Autoinmune y Cirrosis Biliar Primaria, cuadro conocido como "síndrome de sobreposición" u "overlap" (2).

Cabe mencionar que la paciente presentaba una ictericia progresiva que es más comúnmente observada en hepatitis autoinmune que en enfermedades colestásicas como la cirrosis biliar primaria o la colangitis esclerosante primaria. Se describe concomitancia de enfermedades autoinmunes en 17 a 48% de pacientes con Hepatitis Autoinmune (HA), siendo la tiroiditis autoinmune, la sinovitis y la colitis ulcerativa las más frecuentes; por otro lado más del 80% de pacientes con CBP presentan enfermedad autoinmune coexistente, siendo particularmente común la tiroiditis (6).

La elevación importante de la fosfatasa alcalina (FA) y demás enzimas colestásicas (como en el caso de nuestra paciente que presentaba una FA 8 veces por encima del valor normal) no son frecuentes en la HA (1). Elevaciones por encima de 2 a 5 veces el valor normal deben llevar a pensar en descartar otras patológicas.

Los anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) están presentes en el 90% de los casos con CBP, sin embargo éste anticuerpo no es patogénico, y su sola presencia no es suficiente para definir un síndrome de sobreposición cuando existe elementos de diagnóstico para hepatitis autoinmune simultáneamente (6).

Los AMA pueden ser detectados en pacientes con Hepatitis Autoinmune clásica, habiendo sido reportada una serie de 187 pacientes con HA de la Clínica Mayo donde se halló que 20% eran AMA positivos (4).

La lesión histológica predominante en la Hepatitis Autoinmune es un infiltrado linfoplasmocítico de los tractos portales y del lóbulo hepático (hepatitis de interfase), sin embargo este tipo de lesión no es específica de HA, pudiéndose observar en CBP (6).

Por otro lado, la más importante y, a veces, la única clave diagnóstica en la biopsia de los pacientes con CBP es la ductopenia (ausencia de ductos biliares interlobulares en más del 50% de los tractos portales) (10); siendo este tipo de lesión rara en HA (6).

En la revisión sobre histología de HA y sus variantes Carpenter y Czaja (11) propusieron que los cambios histológicos del síndrome de sobreposición entre HA y CBP incluyen una combinación variable de infiltrado inflamatorio en los ductos biliares y hepatocitos, específicamente infiltrados linfoplasmocíticos portal y periportal en asociación con colangitis, pérdida de conductos biliares y hepatitis de interfase.

En los pacientes con síndrome de sobreposición entre HA y PBC descritos por Lohse y col (5), 20 tuvieron características histológicas típicas de HA y 20 tuvieron características de CBP. Otros 20 pacientes tuvieron un patrón mixto que fue más típico de PBC que de HA.

Basándonos en lo anterior, nuestra paciente presenta características mixtas entre HA y CBP, siendo la hipergammaglobulinemia, la presencia de anticuerpos antinucleares y anti músculo liso y el infiltrado linfoplasmocítico y la hepatitis de interfase característicos de HA; y la presencia de anticuerpos anti mitocondriales y ductopenia característicos de CBP, lo que correspondería a un síndrome de sobreposición u overlap.

Aunque no existen criterios diagnósticos para esta enfermedad, Chazoulleres y col (12) diseñaron sus propios criterios para definir sobreposición de HA en 132 pacientes con CBP con anticuerpos mitocondriales positivos. Para ser considerado un síndrome de sobreposición los pacientes debían presentar 2 o más características de HA que incluían elevación de 5 veces la TGP, presencia de anticuerpos anti músculo liso y/o elevación de al menos dos veces la inmunoglobulina G, además de la presencia hepatitis de interfase linfocítica moderada a severa en la patología. De estos criterios, la paciente presenta todos excepto la elevación de 5 veces la TGP, lo que podría fortalecer la idea de un síndrome de sobreposición.

Finalmente, los criterios diagnósticos de las enfermedades hepáticas autoinmunes aún no están bien definidos (salvo por la HA), siendo necesario esclarecer los límites entre ellas y definir donde acaban las enfermedades clásicas y donde empiezan las variantes, lo cual tiene importancia no sólo para el diagnóstico, sino, más importante aún, para el tratamiento de los pacientes.

REFERENCIAS

1. ALVAREZ F, BERG PA, BIANCHI FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report : Review of criteria for diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-38
2. CZAJA AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996; 125:588-98
3. BEN-ARI Z, CZAJA AJ. Autoimmune hepatitis and its variant síndromes. *Gut* 2001; 49:589-94
4. KENNY RP, CZAJA AJ, LUDWIG J, et al. Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1986; 31:705-11
5. LOHSE AW, MEYER ZUM BUSCHENFELDE KH, KANZLER FB, et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliari cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999; 29: 1078-84
6. HEATHCOTE J. Variant syndromes of autoimmune hepatitis. *Clin Liver DIS* 6 (2002) 381-396
7. BOBERG K. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 6 (2002) 347-551
8. CZAJA AJ. Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 4:1, 1984
9. CZAJA AJ, CARPENTER HA: Validation of a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 108: A1056, 1995
10. PASHAT, LINDOR K. Diagnosis and therapy of cholestatic liver disease. *Medical Clinics of North America* 1996, 5: 995-1015
11. CARPENTER H, CZAJA AJ. The role of histologic evaluation in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver DIS* 6 (2002) 397-417
12. CHAZOUILIERES O, WENDOM D, SERFATY L, et al. Primary biliari cirrhosis autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical feature and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28: 296-301