

Síndrome *overlap* hepatitis autoinmune-cirrosis biliar primaria: a propósito de un caso

N. MALLO-GONZÁLEZ, R. LÓPEZ-RODRÍGUEZ, J. CAMPOS-FRANCO, I. ABDULKADER¹, E. OTERO-ANTÓN, M. R. ALENDE-SIXTO

Servicios de Medicina Interna y ¹Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña

THE AUTOIMMUNE HEPATITIS-PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS OVERLAP SYNDROME: A CASE REPORT

RESUMEN

El síndrome *overlap* hepatitis autoinmune- cirrosis biliar primaria es una entidad caracterizada por manifestaciones clínicas, analíticas, inmunológicas e histológicas de ambas entidades. Presentamos el caso de una mujer de 26 años con una hepatitis aguda grave que cumple los criterios diagnósticos del síndrome de superposición y que respondió de forma satisfactoria al tratamiento con corticoides orales.

PALABRAS CLAVE: Síndrome *overlap*. Síndrome de superposición. Hepatitis autoinmune. Cirrosis biliar primaria.

ABSTRACT

The autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome is an entity characterized by clinical, analytical, immunological and histological manifestations of both entities. We present the case of a 26-year-old woman with a serious acute hepatitis that fulfills the diagnostic criteria of the overlap syndrome and that showed a satisfactory response to oral corticoid therapy.

KEY WORDS: *Overlap syndrome. Autoimmune hepatitis. Primary biliary cirrhosis.*

Mallo-González N, López-Rodríguez R, Campos-Franco J, Abulkader I, Otero-Antón E, Alende-Sixto MR. Síndrome overlap hepatitis autoinmune-cirrosis biliar primaria: a propósito de un caso. An Med Interna (Madrid) 2008; 25: 122-124.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) y la cirrosis biliar primaria (CBP) son dos hepatopatías crónicas de etiología desconocida y probable etiología inmune cuyo diagnóstico definitivo se realiza de forma concluyente en el 92% de los casos (1,2). En el resto de los casos presentan características compartidas como pueden ser el patrón bioquímico, la positividad de los anticuerpos y/o la presencia de colangitis en el estudio histológico (3-5). El síndrome *overlap* HAI-CBP se caracteriza por la superposición de los hallazgos clínicos, analíticos, inmunológicos y/o histológicos de la hepatitis autoinmune y de cirrosis biliar primaria (3,5-7). La patogenia y tratamiento no están completamente definidos en el momento actual, sin embargo parece claro que la respuesta al tratamiento y el pronóstico se encuentra estrechamente relacionado con la entidad que predomina en el síndrome (3,5,8-11).

CASO APORTADO

Mujer de 26 años de edad sin antecedentes de transfusiones sanguíneas, ingesta de alcohol o exposición a tóxicos y a tratamiento, desde hacía dos años, con anticonceptivos orales. Acudió a Urgen-

cias por un cuadro de una semana de evolución de dolor en hipocondrio derecho que se acompaña de astenia, náuseas, coluria, acolia, y febrícula. En la exploración física sólo destacaba la presencia de ictericia cutaneo mucosa y un reborde hepático doloroso a la palpación a 4 cm de la arcada costal. En la analítica de sangre se objetivó una hepatitis aguda grave: aspartato-aminotransferasa (GOT) 4.449 U/L (n = < 25), alanin-aminotransferasa (GPT) 5.049 U/L (n = < 29), gammaglutamilaminotransferasa (GGTP) 47 U/L (N: 5-38), fosfatasas alcalinas 308 UI/l (n = 65-195), bilirrubina total 45,3 mg/dl (N: < 1,20), bilirrubina directa 40,9 mg/dl (n = < 0,40), albúmina 3,5 g/dL. En el estudio de la coagulación presentaba un tiempo de protrombina del 64% y un factor V del 233%. El proteinograma demostró unas proteínas totales de 6,1 g/dl (n = 6,5-8,3) con unas gammaglobulinas de 1,7 g/dl, unos niveles normales de IgG y ligera elevación de IgM 287 mg/dl (n = 45-145). Las determinaciones serológicas de IgM anti-VHA, anti-VHC, HBsAg, IgM e IgG (o anticuerpos totales) anti-HBc y anticuerpos anti-VIH1/2 fueron todas ellas negativas, mientras que las de VHS, CMV y VEB mostraron un patrón compatible con infección pasada. El estudio inmunológico fue positivo para los anticuerpos antimitocondriales (AMA) con un título superior a 1/1.280, con M2 positivos, mientras que los anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-músculo liso (ASMA), anticuerpos antimicrosomales hepatorenales (LKM), anticuerpos anticitosol hepático (LC1) y anticuerpo antiantígeno soluble hepático (SLA) resultaron todos negativos. En los estudios de imagen presentaba una hepatomegalia homogénea con refuerzo portal y granulomas esplénicos cal-

cificados. El estudio histológico fue informado lesiones necroinflamatorias a nivel periportal y lobulillar con formación de rosetas e infiltración portal por células plasmáticas, compatible con hepatitis aguda autoinmune. Se inició tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día, con resolución completa del cuadro clínico y normalización de los parámetros analíticos al mes de inicio de tratamiento.

DISCUSIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una entidad definida por unos criterios diagnósticos bien establecidos, sin embargo el diagnóstico diferencial con otras enfermedades hepáticas de base inmunológica, en ocasiones, es difícil (5,6,12). De hecho en aproximadamente el 30% de los casos existen datos que se superponen con otras hepatopatías autoinmunes. Así determinados hallazgos típicos de HAI, particularmente la elevación sérica de IgG, la positividad de ciertos autoanticuerpos y la hepatitis de interfase pueden presentarse en otras enfermedades hepáticas, lo que se conoce como síndrome superposición (3,6,12,14). El diagnóstico de HAI es especialmente complejo en los casos que presentan manifestaciones de cirrosis biliar primaria (CBP), probablemente porque se trate de dos extremos opuestos del espectro de una misma enfermedad hepática autoinmune (5,8,15). Concretamente el 8% de los casos de hepatitis autoinmune presentan características clínicas, bioquímicas, inmunológicas o histológicas compatibles con CBP y hasta el 9% de los pacientes con CBP presentan manifestaciones de HAI, lo que se denomina síndrome overlap CBP-HAI (3,8,9,16). La identificación de estos casos es importante ya que su diagnóstico conlleva diferencias pronósticas y tiene importantes implicaciones respecto a la estrategia terapéutica.

El síndrome overlap CBP-HAI afecta sobre todo a mujeres, con una media de edad de 50 años. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, la bioquímica hepática muestra un patrón mixto con presencia de citolisis y colestasis, mientras que en el estudio histológico se objetiva la coexistencia de hallazgos de colangitis con hepatitis de interfase (3,8).

No existen unos criterios diagnósticos consensuados para el síndrome superposición CBP-HAI. La mayoría de los autores utilizan los establecidos por Chazouillères y cols., que para HAI son: a) elevación de GPT sérica al menos 5 veces el límite superior de la normalidad; b) IgG al menos 2 veces el límite superior de la normalidad y/o positividad para anticuerpos ASMA; y c) histología compatible con hepatitis de interfase moderada a severa. Los criterios de CBP comprenden: a) FA al menos 2 veces el límite superior al valor normal y/o GGT al menos 5 veces mayor al límite superior de la normalidad; b) presencia de AMA; y c) lesión de los conductos biliares en el estudio histológico. Siendo preciso para el diagnóstico que se cumplan al menos 2 de los 3 criterios de cada una de las entidades (8).

Sin embargo Ben-Ari y Czaja (4) consideran que los criterios de Chazouillères y cols. (8) se establecieron de forma arbitraria y no tienen una sensibilidad demostrada, por lo que proponen que el diagnóstico de síndrome de superposición CBP-HAI se realice en aquellos pacientes que presenten una clasificación de probable en el sistema de puntuación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (12), asociado a la positividad de los AMA y la presencia de colangitis en el estudio histológico. En este sentido, Yamamoto et cols. (17) proponen un sistema de puntuación para el diagnóstico de la CBP similar al del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (12), y comprueban que de todos sus casos con síndrome de superposición presentan puntuaciones elevadas en ambos sistemas de puntuación.

Los AMA son positivos en cerca del 20% de los casos de hepatitis autoinmune, de los cuales el 88% presentan títulos iguales o inferiores a 1:160, por lo que títulos bajos de AMA no se considera que tenga relevancia diagnóstica (1). Sin embargo los AMA-M2 están presentes en menos del 8% de los casos de HAI y pueden ser considerados patognomónicos de CBP (2,18). Por lo que en los pacientes que tienen títulos elevados de AMA-M2 resulta una contradicción establecer el diagnóstico de HAI. Así, la ausencia de alteraciones histológicas de CBP se explicaría porque se encuentran en fases iniciales del síndrome de superposición y/o un error en la biopsia hepática (3,12). De hecho, en las fases iniciales de la CBP las alteraciones histológicas pueden ser parcheadas y focales (13).

No existe un tratamiento de elección y se suele tratar según el componente que predomine en el síndrome overlap CBP-HAI (3,5,8-11). Los casos en que predomina HAI (niveles altos de GPT, FA < 2 veces el límite normal, moderada a severa hepatitis de interfase y puntuación ≥ 10 en score de HAI) generalmente responden a corticoides (3,8-11). Mientras que cuando el componente principal del síndrome es la CBP (FA ≥ 2 veces el límite normal, GGT ≥ 5 veces el límite normal y lesión ductal) el tratamiento utilizado es la asociación de corticoides y ácido ursodesoxicólico (8).

Nuestra paciente tenía una puntuación de probable en el sistema de puntuación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (12), títulos muy elevados de AMA-M2 y una puntuación de probable en el sistema de puntuación de CBP (17), por lo que consideramos que presentaba un síndrome overlap HAI-CBP con predominio de HAI. Se instauró tratamiento con corticoides, respondiendo favorablemente, con resolución del brote y normalización de los parámetros analíticos.

En nuestra opinión ante la ausencia de criterios validados para el síndrome de superposición HAI-CBP es necesario la comunicación de aquellos casos clínicos compatibles a fin de establecer unos criterios diagnósticos consensuados que abarquen todo el espectro de la enfermedad y establecer las estrategias terapéuticas más favorables.

Bibliografía

1. Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, Dickson ER. Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 705-11.
2. Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1522-8.
3. CZAJA AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 588-98.
4. Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001; 49: 589-94.
5. Heathcote J. Variant syndromes of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 669-84.

6. Strassburg CP. Autoimmune liver diseases and their overlap syndromes. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2006; 95: 1363-81.
7. Beuers U. Hepatic overlap syndrome. *J Hepatol* 2005; 42: S93-S99.
8. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28: 296-301.
9. Lohse AW, Meyer Zum Büschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999; 29: 1078-84.
10. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 360-5.
11. Kenny RP, Czaja AJ, Ludwig J, Dickson ER. Frequency and significance of antimitochondrial antibodies in severe chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 705-11.
12. Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International autoimmune hepatitis group report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
13. Nishio A, Keeffe EB, Ishibashi H, Gershwin EM. *Med Sci Monit* 2000; 6: 181-93.
14. Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: An evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1191-7.
15. Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Suzuki F, et al. Clinical and pathological characteristics of the autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 699-706.
16. Goodman ZD, McNally PR, Davis DR, Ishak KG. Autoimmune cholangitis: A variant of primary biliary cirrhosis. Clinico-pathologic and serologic correlation in 200 cases. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1232-42.
17. Yamamoto K, Terada R, Okamoto R, Hiasa Y, Aabe M, Onji M, et al. A scoring system for primary biliary cirrhosis and its application for variant forms of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol* 2003; 38: 52-9.
18. Metcalf J, Mitchison HC, Palmer JM. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1399-402.