

Cartas al Director

Cirrosis biliar primaria, síndrome "sicca" y anemia hemolítica autoinmune

Palabras clave: Cirrosis biliar primaria. Síndrome "sicca". Anemia hemolítica autoinmune.

Key words: Primary biliary cirrhosis. "Sicca" syndrome. Autoimmune hemolytic anemia.

Sr. Director:

La cirrosis biliar primaria (CBP) es un proceso colestático que puede asociarse a diferentes manifestaciones autoinmunes tales como síndrome "sicca", artritis reumatoidea, esclerodermia, síndrome CREST, fenómeno de Raynaud, enfermedades tiroideas, anemia perniciosa, etc. (1,2). La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un proceso de etiología diversa comúnmente idiopático, que se ha descrito con escasa frecuencia en asociación con la CBP (3-7).

Caso clínico

Mujer de 50 años de edad que presenta elevación de transaminasas (AST 133 UI/l y ALT 337 UI/l), GGT 1624 UI/l y FA 1.123 UI/l. Estudios de coagulación y hemograma sin alteraciones, VSG 68 mm e hipergammaglobulinemia policlonal a expensas de IgM (1470 mg/dl) e IgG (2260 mg/dl). Como sintomatología sólo refería sequedad de mucosa orofaríngea y ocasional prurito. En la exploración física no presentaba hepatomegalia ni esplenomegalia. Anticuerpos antimitocondriales (AMA) 1/1.280 y anticuerpos antinucleares (ANA) 1/640, con factor reumatoideo, anticuerpos antitiroideos, anti SM, anti SCM-70, anti Ro (SSA), anti La (SSB), anti Jo 1, anti RNP, anti histona y anti DNA nativo negativos. Hormonas tiroideas

normales. Un test de Schirmer fue compatible con el diagnóstico de síndrome "sicca". Ecografía abdominal normal.

Ante la sospecha de CBP, se realizó biopsia hepática que confirmó este diagnóstico en estadio I/II de Scheuer. Se inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC) 15 mg/kg/día con progresiva mejoría de las alteraciones analíticas, presentando en controles posteriores ALT 71 UI/l, AST 44 UI/l, GGT 200 UI/l y FA 223 UI/l.

Cinco meses después acude a consulta externa refiriendo astenia progresiva, acúfenos y orinas oscuras sin fiebre de 10 días de evolución. No existía historia de ingesta de fármacos. En la exploración, palidez importante con tonalidad subictérica y un soplo sistólico polifocal grado IV/VI. En analítica, hemoglobina 7,1 g/dl, VCM 118 fl, 10.900 leucocitos/mm³ y fórmula leucocitaria normal. Reticulocitos 18,2%. La morfología sanguínea demostraba policromatofilia, esferocitosis, anisopoiquilocitosis, punteado basófilo y dacriocitos aislados sin esquistocitos. Test directo de Coombs +4 para IgG y C3d y estudio indirecto positivo I, II con estudio inmunohematológico compatible con presencia de autoanticuerpo con posible especificidad anti e. Hiperbilirrubinemia 56,1 µmol/l de predominio indirecto (BD 49,3 µmol/dl), LDH 1.164 UI/l, ALT 51 UI/l, AST 42 UI/l, FA 159 UI/l, GGT 135 UI/l y haptoglobina descendida (5,1 mg/dl). VSG: 129 mm. Estudio serológicos para VIH, VHC, VHB, EBV, CMV, VHZ, VHS, *Mycoplasma pneumoniae* y sífilis negativos. Marcadores tumorales CEA, Ca 12.5, Ca 19.9, alfa fetoproteína, Ca 15.3 y TPS en rangos de la normalidad.

En tomografía axial computerizada corporal total con contraste i.v. y oral, esplenomegalia moderada homogénea, sin adenomegalias ni datos de hipertensión portal. Densitometría ósea normal.

Con el diagnóstico de AHAI severa asociada a CBP se inicia tratamiento esteroideo con prednisona 1 mg/kg/día, calcio 1 g/día y colecalciferol 16.000 UI dos veces por semana. Se mantuvo la administración de AUDC. Dado el alto riesgo trombótico asociado a la AHAI ha recibido profilaxis con heparina de bajo peso molecular.

A las tres semanas de tratamiento se observó mejoría progresiva de las cifras de hemoglobina y del resto de datos de he-

mólisis, remitiéndose a su domicilio.

Tras dos meses de seguimiento ambulatorio presenta 11,3 g/dl de Hb manteniéndose tratamiento esteroideo a dosis iniciales.

Discusión

En algunas series (1) la CBP se asocia a otros procesos autoinmunes hasta en un 84% de los casos, siendo el más frecuente el síndrome "sicca", presente en nuestro caso.

La asociación de dos procesos autoinmunes sucede hasta en un 41% de los casos. En la paciente encontramos la presencia de CBP, síndrome "sicca" y AHAI, asociación descrita por otros autores (5).

La asociación de AHAI y CBP, aunque descrita en la literatura, es infrecuente (3-7) y, generalmente, se debe a anticuerpos calientes tipo IgG, con clínica extravascular y severidad variable.

La AHAI aparece de forma idiopática o primaria en hasta un 50% (8) de los casos. A menudo aparece asociada a otros procesos autoinmunes y colagenosis. Otras causas secundarias tales como fármacos, procesos infecciosos o tumorales (fundamentalmente procesos linfoproliferativos) deben ser descartados con cierto grado de certeza, si es posible antes de iniciar un tratamiento tal y como se expone en nuestro caso.

En una publicación se describe un paciente diagnosticado de CBP con AHAI (6) cuya anemia respondió con un tratamiento a base exclusivamente de AUDC. Los autores comentan, basándose en estudios previos *in vitro* (9), que la hemólisis inmune en la CBP podría relacionarse con el efecto de las sales biliares sobre la membrana de los eritrocitos que facilitaría la expresión de antígenos ocultos. Consecuentemente la normalización de los niveles de los ácidos biliares con AUDC facilitaría la desaparición del estímulo inmune.

La severidad de los cuadros a veces obliga a un tratamiento con esteroides a dosis altas de forma prolongada. La tendencia a la osteopenia de estos pacientes implica la necesidad de tratamientos con calcio y vitamina D u otros agentes mineralizantes y a un control periódico de la masa ósea.

En nuestro caso la aparición de AHAI tras años de tratamiento con AUDC, junto con la severidad de la anemia, fue indicación de tratamiento esteroideo a pesar del riesgo de osteopenia.

Como conclusión cabe reseñar que la presencia de hiperbilirrubinemia aún sin anemia importante en pacientes con CBP, fundamentalmente en estadios precoces de su evolución, debe orientar hacia la investigación de procesos hemolíticos inmunes ocultos (4).

A. Cantalapiedra, M. J. Peñarrubia, O. Gutiérrez, F. García-Pajares¹, H. Núñez¹, J. García-Frade, A. Caro-Patón¹

Servicios de Hematología y ¹Aparato Digestivo. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid

Bibliografía

1. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, Baldus WP, Dickson ER. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57 (6): 365-70.
2. Grant S, Segal M. Primary biliary cirrhosis and autoimmune disorders: a review. *Ariz Med* 1985; 42 (7): 409-11.
3. Berkman EM. Autoimmune hemolytic anemia and primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57 (10): 670.
4. Brackstone M, Ghent CN. Primary biliary cirrhosis and hemolytic anemia confusing serum bilirubin levels. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 (5): 445-7.
5. Chen CY, Lu CL, Chiu CF, Chang FY, Lee SD. Primary biliary cirrhosis associated with mixed type autoimmune hemolytic anemia and sicca syndrome: a case report and review of literature. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (9): 1547-9.
6. Fuller SJ, Kumar P, Weltman M, Wiley JS. Autoimmune hemolysis associated with primary biliary cirrhosis responding to ursodeoxycholic acid as sole treatment. *Am J Hematol* 2003; 72 (1): 31-3.
7. Yoshida EM, Nantel SH, Owen DA, Galbraith PF, Dalal BI, Ballon HS, et al. Case report: a patient with primary biliary cirrhosis and autoimmune hemolytic anemia. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11 (5): 439-42.
8. Vives Corrons JL. Anemias hemolíticas adquiridas. En: Sans Sabra-fens. *Hematología Clínica*. Editorial Harcourt 4ª ed., 2001. p. 223-47.
9. Ilani A, Granoth R. The pH dependence of the hemolytic potency of bile salts. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1027: 199-204.