

## Síndrome de sobreposición entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria: reporte de caso

### Overlap syndrome with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: case report

Carolina del Pilar Barrientos-Saavedra <sup>1,a</sup>, Luciana Elcira Barturén-Mondragón <sup>1,b</sup>

#### RESUMEN

El síndrome de sobreposición se refiere a la coexistencia de dos patologías autoinmunes que comparten características clínicas, histológicas, serológicas y bioquímicas. En adultos se observa con mayor frecuencia la asociación de hepatitis autoinmune (HAI) y colangitis biliar primaria (CBP). Se presenta el caso de un varón de 54 años de edad, con un año de enfermedad, pérdida ponderal, ictericia y prurito. Su perfil hepático estuvo alterado, colestasis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivo, anticuerpos antimitocondriales (AMA) negativo, serología viral negativa. La biopsia renal presentó hallazgos relacionados al síndrome de sobreposición HAI-CBP. Se concluye que el diagnóstico y tratamiento del síndrome de solapamiento de CBP-HAI es dificultoso y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las hepatopatías autoinmunes. Se recomienda la intervención multidisciplinaria para establecer el diagnóstico correcto y ofrecer estrategias terapéuticas favorables

**Palabras clave:** Hepatitis autoinmune, Colangitis biliar primaria, Cáncer del Hígado (Fuente: DeCS BIREME).

#### ABSTRACT

The overlap syndrome refers to the coexistence of two autoimmune pathologies that share clinical, histological, serological and biochemical characteristics. In adults, the association of autoimmune hepatitis (HAI) and primary biliary cholangitis (PBC) is observed more frequently. The case of a 54-year-old man is presented, with one year of illness, weight loss, jaundice and itching. His liver profile was altered, cholestasis, positive ANA, negative AMA, negative viral serology. The renal biopsy presented findings related to the HAI-PBC overlap syndrome. It is concluded that the diagnosis and treatment of the overlap syndrome of PBC-HAI is difficult and should be considered in the differential diagnosis of autoimmune liver diseases. Multidisciplinary intervention is recommended to establish the correct diagnosis and offer favorable therapeutic strategies.

**Keywords:** Autoimmune Hepatitis, Primary Biliary Cholangitis, Liver Neoplasms (Source: MeSH NLM).

<sup>1</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Regional Lambayeque. Chiclayo, Perú

<sup>2</sup> Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Lambayeque, Perú.

<sup>a</sup> Médico anatómo patóloga

<sup>b</sup> Médico cirujano, residente de anatomía patológica

**Correspondencia:** Luciana Elcira Barturén-Mondragón

**Correo:** lucianabarturenm@gmail.com

Recibido: 26.06.2020

Aceptado: 01.06.2021

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatitis no resuelta, constituyendo una enfermedad necroinflamatoria crónica que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos circulantes, hipergammaglobulinemia y una lesión histológica necroinflamatoria con hepatitis de interfase e infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y responde en la mayoría de los casos a la terapia inmunosupresora <sup>(1)</sup>. La patogenia se relaciona con una autorreactividad aberrante en individuos genéticamente susceptibles, con mimetismo molecular entre virus y antígenos propios. Siendo esta la base probable para la respuesta autoinmune <sup>(2)</sup>.

La colangitis biliar primaria (CBP), antiguamente llamada cirrosis biliar primaria, es una enfermedad hepática autoinmune de etiología desconocida que compromete de manera selectiva a conductos biliares intrahepáticos de mediano y pequeño calibre y, de manera variable, a los hepatocitos <sup>(3)</sup>, y se caracteriza por la presencia de AMA <sup>(1)</sup>.

Por lo general, se puede distinguir fácilmente la HAI de las otras dos enfermedades hepáticas autoinmunes principales, como la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CPP), pero existen casos en los cuales estos se sobrepone <sup>(2)</sup>.

Los síndromes de sobreposición se refieren a la coexistencia de dos patologías autoinmunes que comparten características clínicas, histológicas, serológicas y bioquímicas <sup>(2)</sup>. El síndrome de sobreposición que se observa con mayor frecuencia en adultos es HAI-CBP en el 10 % <sup>(4)</sup> y la superposición de HAIH-CSP, también conocida como colangitis esclerosante autoinmune (CSA), se presenta con mayor frecuencia en edad pediátrica con una prevalencia del 6 al 8 % <sup>(4,5)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Un varón de 54 años de edad, de ocupación conductor, casado, mestizo y sin antecedentes patológicos de importancia. El último año presentó pérdida ponderal de 20 kg en seis meses, concomitantemente presenta sudoración profusa a cualquier hora del día acompañado de prurito generalizado. Acude a consulta privada, en donde, al realizarle exámenes de ayuda diagnóstica se le encuentra perfil hepático alterado con patrón colestásico, además de fibrodespistaje sin hallazgos significativos. Presenta periodos de leve mejoría con medicamentos sintomáticos (antihistamínicos) durante seis meses. Tres meses antes del ingreso, el paciente presenta coloración oscura de piel y mucosas, astenia, leve ictericia y persistencia de síntomas

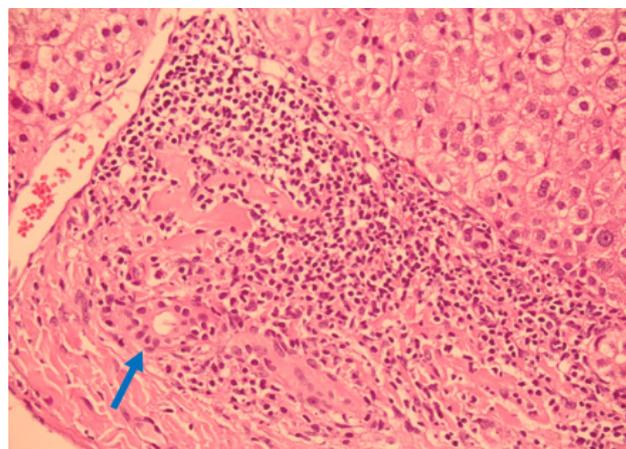
antes manifestados.

Un mes antes del ingreso presenta crisis hipertensiva por lo que acude al Hospital Regional Lambayeque. Al examen físico presentó una presión arterial de 120/80 mmHg, palidez cutánea (1+), escleras ictéricas (1+), sin edemas y el resto del examen físico sin alteraciones.

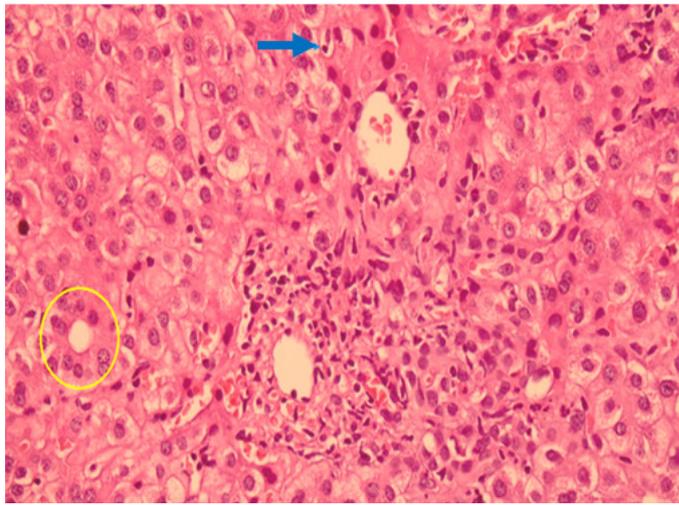
El estudio analítico de sangre mostró hemoglobina: 13,6 mg/dl, leucocitos de 12 400 /uL, plaquetas: 331 000 y Colesterol: 400 mg/dl, triglicéridos: 218 mg/dl, aspartato-aminotransferasa (AST o TGO): 206 U/L y La alanina-aminotransferasa (ALT o TGP): 198 U/L, bilirrubina total: 2,8 mg/dl, bilirrubina directa: 1,5 mg/dl y fosfatasa alcalina: 2 177 mg/dl, gamma glutamil transpeptidasa (GGT):520 mg/dl y glucosa: 110 mg/dl, la urea y creatinina séricas tuvieron valores normales y los marcadores virales HBsAg, Hepatitis C negativos. Finalmente, los marcadores de autoinmunidad AMA: 1:10 y ANA patrón centromérico: 1:320.

Respecto a los estudios imagenológicos, la ecografía abdominal fue normal. La tomografía axial computarizada reveló un nódulo suprarrenal derecho de 15 mm, hipodenso, con índices grasos de atenuación, hígado con morfología, dimensiones y densidad conservadas.

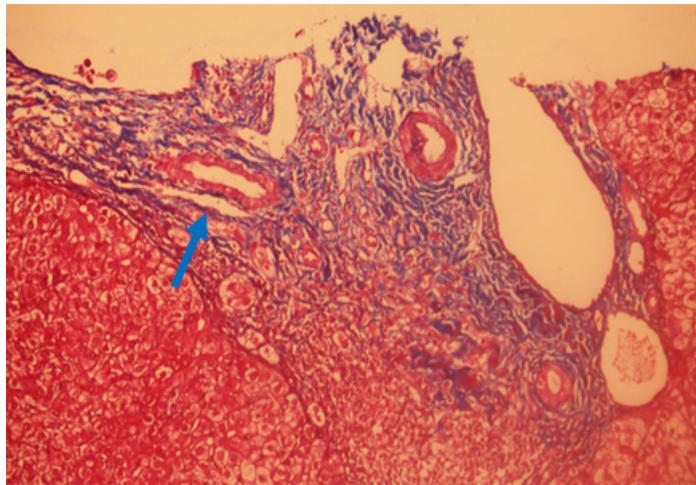
Por otro lado, el estudio histopatológico de la biopsia hepática mostró hallazgos histológicos de síndrome de sobreposición de hepatitis autoinmune con colangitis biliar primaria (ver figuras 1, 2 y 3).



**Figura 1.** Coloración hematoxilina-eosina (20 aumentos). Se muestra infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario moderado en el espacio porta con tendencia a formar agregados linfoides. La flecha muestra ductulitis.



**Figura 2.** Coloración hematoxilina-eosina (40 aumentos). Se observa espacio porta sin conducto biliar principal, con infiltrado linfoplasmocitario que rebasa la placa limitante, hepatocitos periportales formando roseta (circulo amarillo) y en la parte superior (flecha) linfocito intrahepatocitario.



**Figura 3.** Coloración tricrómica de Masson (20 aumentos). Se observa espacio porta con expansión fibrosa, ausencia de conducto biliar principal y reacción ductular periférica (flecha).

## DISCUSIÓN

La prevalencia del síndrome de sobreposición (HAI-CBP) es difícil de establecer por su escasa frecuencia y complejidad diagnóstica, sin embargo, a lo largo de los años, se tiene la estimación de la misma en 2 a 20 % de los pacientes con HAI y 4,3 a 9,2 % en aquellos con CBP <sup>(6,7)</sup>. La edad promedio de presentación es aproximadamente entre 50 a 60 años, existiendo un predominio en el sexo femenino con respecto al masculino <sup>(2,8)</sup>.

En este contexto se pone en manifiesto la dificultad para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de solapamiento de CBP-HAI. Los criterios diagnósticos más utilizados son

los denominados criterios de París que requieren para el diagnóstico la presencia de 2 de los 3 criterios definidos para cada una de las 2 enfermedades. Así, se establecen para la CBP: 1) aumento al menos 2x de FA o 5x de GGT; 2) positividad AMA, y 3) histología compatible con daño biliar; y con respecto a la HAI: 1) aumento de GPT al menos 5x; 2) aumento al menos 2x IgG o presencia de AML, y 3) presencia de necrosis piecemeal linfocítica periportal o periseptal <sup>(1,2)</sup>.

Estos criterios han sido reconocidos por la European Association for the Study of the Liver (EASL) haciendo énfasis

fasis en que para el diagnóstico es fundamental evidenciar hepatitis de interfase en pacientes con CBP - AMA negativos <sup>(1)</sup>. Se debe tener en cuenta que el 5 % de los pacientes con CBP no tienen AMA. Estos pacientes tienen el patrón bioquímico, manifestaciones clínicas usuales y las alteraciones histológicas del CBP, por lo cual la biopsia hepática es necesaria para establecer el diagnóstico <sup>(9)</sup>.

En nuestro caso, nuestro paciente presenta características clínicas características de síndrome colestásico (ictericia) y prurito; en los hallazgos laboratoriales obtuvimos FA, GGTP incrementados, AMA dentro del valor referencial normal (negativo), positividad de ANA y negatividad para marcadores virales. En cuanto a los hallazgos histológicos se observa hepatitis de interfase con infiltrado inflamatorio moderado de linfoplasmocitos que se disponen formando agregados linfoides, ductopenia, ductulitis, inflamación lobulillar, formaciones rosetoides e infiltrado intrahepatocitario; por lo que tanto clínica, laboratorial e histológicamente cumple con criterios para estas dos entidades: HAI-CBP.

En conclusión, aunque es raro el SS (HAI-CBP) siempre se debe tener en cuenta como diagnóstico diferencial en las hepatopatías autoinmunes ya que a través del paso de los años se han incrementado los casos reportados, obteniendo así un mejor conocimiento de esta entidad. Además de los casos reportados de características 'superpuestas', hay informes raros que describen pacientes que cambian de una enfermedad a otra con el tiempo <sup>(2)</sup>. En un estudio retrospectivo de 1 476 pacientes con CBP, se identificaron que ocho desarrollaron un síndrome de superposición secuencial con AIH, lo que sugiere que tales casos secuenciales representan el 1 % de los casos de CBP <sup>(2)</sup>. Las manifestaciones clínicas de la GW y de la PM, a veces se solapan y en la práctica su diferenciación generalmente no tiene gran relevancia desde un punto de vista terapéutico ya que el tratamiento es similar <sup>(2,3)</sup>.

Se recomienda un estudio continuo de estas entidades con la finalidad de establecer su relación en cuanto al tiempo de aparición. Además, ante la ausencia de criterios completos para el HAI-CBP, es necesaria la comunicación y trabajo multidisciplinario a fin de establecer un diagnóstico correcto y ofrecer estrategias terapéuticas más favorables.

**Financiamiento:** autofinanciado.

**Conflicto de interés:** Las autoras declaran no existir conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Núñez Martínez O, Marquina Ibáñez I, Ruiz Bravo-Burguillos E, Encinas Sotillos A, Erdozaín Sosa C. Evolución de cirrosis biliar primaria a síndrome de solapamiento con hepatitis autoinmune en paciente con hepatitis B crónica. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(6):382-87. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.07.007

- Washington MK, Manns MP. Autoimmune Hepatitis. En: Michael Houston, editor. *MacSween's Pathology of the Liver*. 6ª edición. Elsevier. p. 467-486
- Nakanuma Y, Zen Y, Portmann BC. Diseases of the bile ducts. En: Michael Houston, editor. *MacSween's Pathology of the Liver*. 6ª edición. Elsevier. p. 509-520.
- Asociación catalana de pacientes hepáticos – ASSCAT. Hepatitis Autoinmunes. [Internet]. 2019 [Citado el 9 de junio 2019]. Disponible en: <https://asscat-hepatitis.org/hepatitis-no-viricas/hepatitis-autoinmune/>.
- Guerra Montero L, Ortega Alvarez F, Marquez Teves M, Asato Higa C, Sumire Umeres J. Síndrome de superposición: hepatitis autoinmune y colangitis autoinmune. *Rev Gastroenterol Peru* [Internet]. 2016 [Citado el 9 de junio 2019]; 36(1):77-80. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292016000100011](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292016000100011)
- Bustamante Durón D, García Lainez A, Rodríguez Villeda C, Cruz Anariba D, Ayestas Moreno G, Romaña Alvarado HL, et al. Síndrome de sobreposición entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria. Reporte de caso. *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 2018 [Citado el 9 de junio 2019];48(2):94-7. Disponible en: <https://actagastro.org/sindrome-de-sobreposicion-entre-hepatitis-autoinmune-y-cirrosis-biliar-primaria-reporte-de-caso/>
- Mallo-González N, López-Rodríguez R, Campos-Franco J, Abdulkader I, Otero-Antón E, Alende-Sixto MR. Síndrome overlap hepatitis autoinmune-cirrosis biliar primaria: a propósito de un caso. *An Med Interna (Madrid)* [Internet]. 2008 [citado el 22 de junio del 2021]; 25(3): 122-4. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ami/v25n3/nota1.pdf>
- Fernández Fernández F, De La Fuente Aguado J, Pérez Fernandez S, Sopeña Perez-Argüelles B, Nodar Germiñas A, Butrón Vila M. Síndrome "overlap" hepatitis autoinmune-cirrosis biliar primaria. Aportación de dos nuevos casos. *An Med Interna (Madrid)* [Internet]. 2005 [Citado el 9 de junio 2019]; 22(3): 136-8. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ami/v22n3/nota4.pdf>
- Rodríguez Lugo DA, Coronado Tovar JJ, Solano Villamarin GA, Otero Regino W. Colangitis biliar primaria. Parte 2. Actualización: diagnóstico, enfermedades asociadas, tratamiento y pronóstico. *Rev Gastroenterol Peru* [Internet]. 2018 [Citado el 9 de junio 2019]; 38(1):64-71. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v38n1/a10v38n1.pdf>