

## Síndrome de superposición autoinmune secuencial (hepatitis autoinmune/colangitis esclerosante primaria) y enfermedad inflamatoria intestinal: a propósito de tres casos clínicos

Paulina Núñez<sup>1</sup>, Rocío Sedano<sup>2</sup>, Rodrigo Quera<sup>2</sup>, Gonzalo Carrasco-Avino<sup>3</sup>, Andrés O'Brien<sup>4</sup> y Javier Brahm<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina Campus Occidente. Universidad de Chile. Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile. <sup>2</sup>Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Departamento de Gastroenterología. Clínica Las Condes. Santiago, Chile. Departamentos de <sup>3</sup>Anatomía Patológica y <sup>4</sup>Radiología. Clínica Las Condes. Santiago, Chile. <sup>5</sup>Unidad de Hepatología. Departamento de Gastroenterología. Clínica Las Condes. Santiago, Chile

Recibido: 10/02/2020 · Aceptado: 14/03/2020

Correspondencia: Paulina Núñez. Gastroenterología. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina Campus Occidente. Universidad de Chile. Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile. e-mail: paulinanunez@gmail.com

### RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se relaciona con distintas manifestaciones hepáticas como compromiso extraintestinal; la colangitis esclerosante primaria (CEP) es la más frecuente de ellas. Durante su evolución, pueden desarrollarse otras hepatopatías autoinmunes en lo que se conoce como síndrome de superposición (SS), entidad de menor asociación a EII que se presenta en forma concomitante o durante su evolución, lo cual se conoce como SS secuencial.

Reportamos tres casos de SS secuencial en los cuales la hepatitis autoinmune es la primera manifestación, que tras 7-19 años de evolución desarrollaron una CEP y posteriormente una EII.

Las manifestaciones extraintestinales hepáticas pueden preceder en varios años a la EII, por lo que es importante conocer esta asociación.

**Palabras clave:** Síndrome de superposición secuencial. Hepatitis autoinmune. Colangitis esclerosante primaria. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa.

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), que incluyen principalmente la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), se han asociado a varias alteraciones hepatobiliares. Estas manifestaciones pueden ocurrir en cualquier momento de la enfermedad y afectar al 5 % de los pacientes con EII (1). Para poder objetivarlas, es necesario tenerlas en mente y realizar un control de pruebas hepáticas al menos de forma anual (2). Por otro lado, estas manifestaciones pueden anteceder al desarrollo de los síntomas gastrointestinales y presentarse como una manifestación extraintestinal (3).

La presencia de colangitis esclerosante primaria (CEP) y EII se asocia con un fenotipo de EII distinto, caracterizado por colitis extensa, ausencia de inflamación en mucosa rectal y *backwash* ileitis o ileitis por reflujo (1,4). Los pacientes con CEP y CU suelen ser clínicamente asintomáticos, con mayor actividad histológica en colon derecho y menor en el recto (2,5). Existen escasos reportes de pacientes con asociación de EII y hepatitis autoinmune (HAI) como enfermedad hepática única. Es menos frecuente la asociación con síndrome de superposición (SS), que se define como la coexistencia de dos o más de las siguientes condiciones: HAI, colangitis biliar primaria (CBP) o CEP (6). Aún menos frecuente es la asociación de EII y SS (1,2). Presentamos tres casos que, de manera secuencial, presentaron enfermedades hepáticas (HAI y CEP) y posteriormente desarrollaron una EII.

### CASOS CLÍNICOS

#### Paciente 1

Mujer de 38 años, con diagnóstico de HAI desde los 13 años, con estudio inmunológico ANA (+) 1/320 y anticuerpo antimúsculo liso (ASMA) (+) 1/80 con biopsia hepática con necrosis en sacabocado e infiltrado linfocítico. Fue de difícil manejo con mala tolerancia a azatioprina, motivo por el cual se cambió a ciclosporina oral, con lo que se logró control clínico y de laboratorio. Siete años después, se objetivó alteración de pruebas hepáticas con colestasia, bilirrubina total 1,3 mg/dl aspartato amino transferasa (AST) 40 UI/l (15), alanino amino transferasa (ALT) 64 UI/l (17), fosfatasa alcalina (FA)

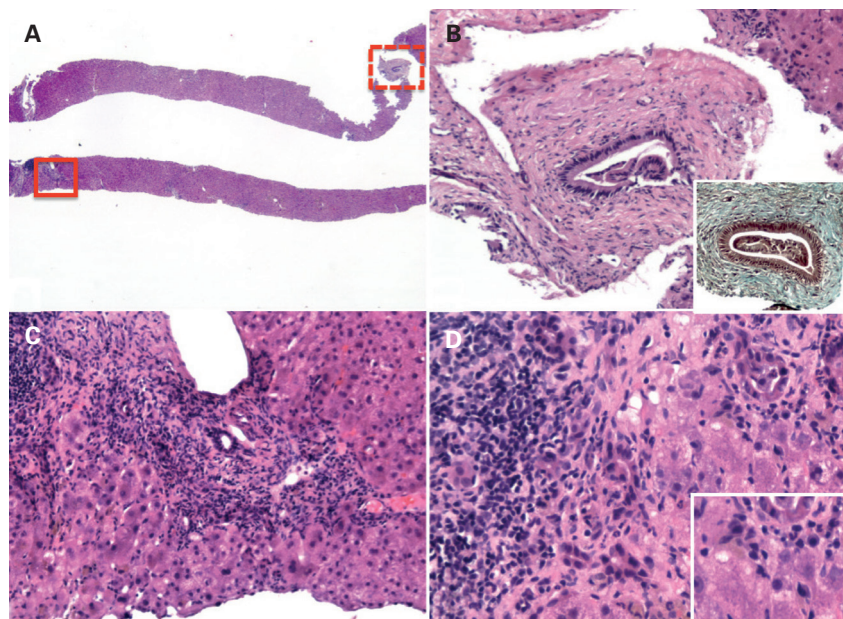
Núñez P, Sedano R, Quera R, Carrasco-Avino G, O'Brien A, Brahm J. Síndrome de superposición autoinmune secuencial (hepatitis autoinmune/colangitis esclerosante primaria) y enfermedad inflamatoria intestinal: a propósito de tres casos clínicos. Rev Esp Enferm Dig 2020;112(10):788-791

DOI: 10.17235/reed.2020.6938/2020

283 UI/l (98) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) 771 UI/l (36). Se realiza colangio-RM que muestra múltiples áreas de reducción de calibre de la vía biliar intrahepática con algunas áreas de dilataciones saculares compatible con CEP. Se realiza biopsia hepática que confirma este diagnóstico (Fig. 1).

A los 26 años, inicia cuadro disentérico por más de un mes. Se lleva a cabo estudio con coprocultivo y parasitológico

negativos. Se realiza colonoscopia que evidencia una colitis extensa (E3 de la clasificación de Montreal) compatible con una CU con índice Mayo endoscópico 2. Las biopsias mostraron una ileítis por reflujo y compromiso crónico y agudo de todos los segmentos del colon compatible con una EII. Se dejó terapia con mesalazina 4 g, con buena respuesta. La paciente mantiene a la fecha una remisión profunda (clínica, biomarcadores y endoscópica) (Tabla 1).

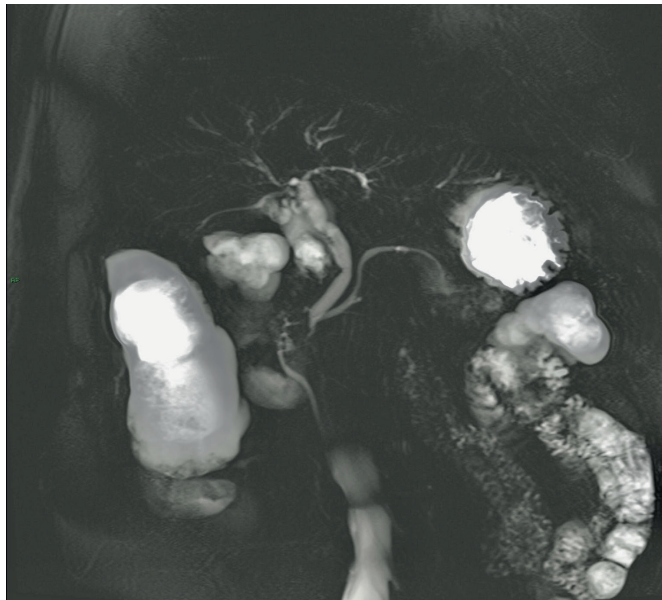


**Fig. 1.** Biopsia hepática por punción. A. HE 20x. Biopsia hepática por punción. La línea discontinua corresponde a la imagen B y la continua, a la C. B. HE 200x. Ducto biliar de mediano calibre con fibrosis periductal concéntrica (recuadro, tinción de tricrómico de Masson) asociada a presencia de células inflamatorias mononucleares (linfocitos) y denudación parcial y daño del epitelio ductal. C. HE 100x. Expansión del espacio porta por infiltrado inflamatorio mononuclear con hepatitis de interfase. D. HE 400x. Destaca hepatitis de interfase con presencia de células plasmáticas (recuadro). Los hallazgos son consistentes con síndrome de superposición hepatitis autoinmune-colangitis esclerosante primaria.

**Tabla 1.** Resumen de pacientes con síndrome de superposición y enfermedad inflamatoria intestinal

Variables	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad actual	38 años	43 años	42 años
Sexo	F	F	M
1.ª enf. hepática	HAI	HAI	HAI
Edad del diagnóstico	13 años	18 años	21 años
2.ª enf. hepática	CEP	CEP	CEP
Edad del diagnóstico	20 años	25 años	40 años
Tipo EII	CU	CU	CU
Clasificación Montreal	E3	E3	E2
Edad al diagnóstico	23 años	31 años	40 años
Otras manifestaciones extraintestinales	Artralgias	Pioderma gangrenoso	No
Tratamiento actual	Prednisona Ciclosporina Urso 5-ASA	Prednisona Tacrolimus Urso	Prednisona Azatioprina Urso 5-ASA oral y tópico

HAI: hepatitis autoinmune; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CEP: colangitis esclerosante primaria; CU: colitis ulcerosa ; Urso: ácido ursodeoxicólico.



**Fig. 2.** Imagen de colangio-RM. Secuencia colangiográfica que muestra la presencia de estenosis y dilataciones multifocales de la vía biliar intrahepática.

### Paciente 2

Mujer de 43 años con antecedentes de HAI diagnosticada a los 18 años con estudio inmunológico ANA (+) 1/40, ASMA (+) 1/80 y niveles de IgG en 2.200, y biopsia por punción con espacios porta con infiltrado linfoplasmocitario moderado con necrosis erosiva de la placa limitante, en tratamiento con prednisona 20 mg/día y tacrolimus por no respuesta a esteroides e intolerancia a la azatioprina. Evoluciona con pruebas hepáticas que muestran colestasia (FA 545 UI/l y GGT 846 UI/l). El estudio con colangio-RM muestra una alteración difusa de la vía biliar intrahepática, con presencia de áreas difusas de zonas de estenosis y otras de dilataciones saculares (Fig. 2). Inicia tratamiento con ácido ursodeoxicólico 15 mg/kg logrando regresión de las alteraciones de laboratorio.

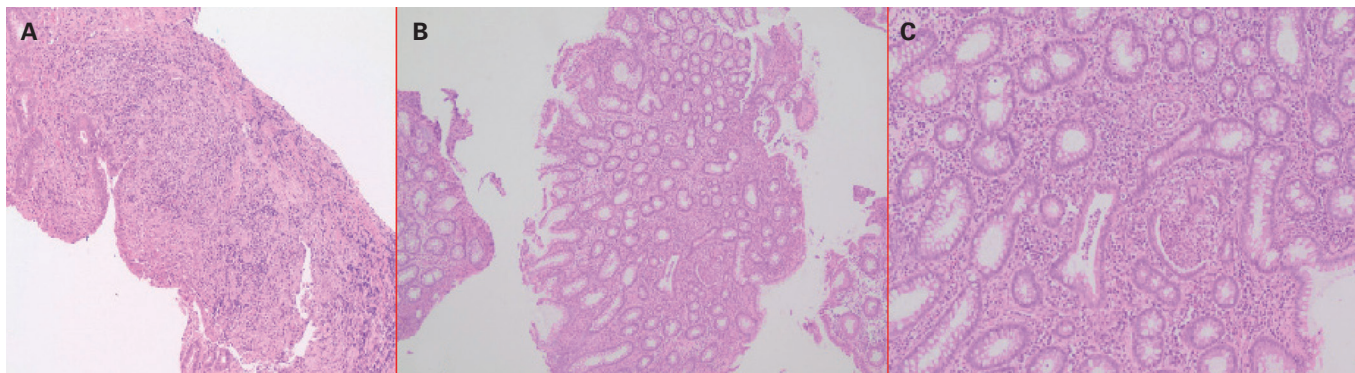
Seis años después inicia cuadro diarreico disintérico prolongado. Se realiza una colonoscopia que muestra una CU

extensa Mayo 2 y biopsias compatibles con una EII. A su terapia inmunosupresora se agrega mesalazina 4 g día. A los dos años, evoluciona con artralgias poliarticulares y una lesión en extremidades inferiores sugerente de un pioderma gangrenoso. Se inicia terapia biológica con infliximab monoterapia en esquema estándar. Dada la respuesta favorable a la terapia biológica, se suspende a los tres años. Se mantiene desde esa fecha con tacrolimus y evoluciona en forma favorable desde el punto de vista hepático e intestinal (Tabla 1).

### Paciente 3

Hombre de 42 años, con antecedentes de HAI diagnosticada a los 21 años con estudio para hepatitis viral A, B, C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y citomegalovirus (CMV) negativos y estudio inmunológico: ASMA 1/80 (+), ANA (-) y niveles de IgG 1.830. La biopsia hepática mostró la presencia de un infiltrado inflamatorio mixto linfocitario, neutrofílico y aisladas células plasmáticas de moderada a acentuada cuantía, en espacios porta. Se inicia tratamiento con azatioprina 100 mg/día. Diecinueve años después, estando asintomático, presenta alteración de las pruebas hepáticas con patrón colestásico: ALT 71 UI/l (55), AST 52 UI/l (40), GGT 1.061 UI/l (61), FA 294 UI/l (115), bilirrubina total 0,5 mg/dl y protrombina 91 %. Se realiza colangio-RM que muestra alteración de la vía biliar intrahepática con áreas de estenosis y otras con dilataciones saculares compatibles con CEP. Se realiza biopsia hepática que muestra un proceso inflamatorio portal mixto (linfocitario y neutrofílico) de grado variable y distribución irregular, asociado a proliferación parcelar marcada de conductos biliares. Se agrega a su terapia ácido ursodeoxicólico 1 g/día. Ese mismo año comienza con cuadro diarreico de más de un mes de evolución caracterizado por pujo, tenesmo y sangre en la mayoría de las deposiciones. Se descartan causas infecciosas y la colonoscopia muestra erosiones difusas y edema de la mucosa desde recto hasta colon descendente, compatible con una CU izquierda Mayo 2. Las biopsias muestran alteraciones crónicas y agudas compatibles con el diagnóstico de CU (Fig. 3). Se inicia 5-ASA oral 3 g y supositorio 5-ASA 500 mg/día con buena respuesta (Tabla 1).

A la fecha, los tres pacientes se han mantenido estables tanto de su patología hepática como de su EII y se ha realizado la pesquisa de cáncer colorrectal con colonoscopia al



**Fig. 3.** Biopsias de colon con diagnóstico de colitis ulcerosa. A. HE 20x. Inflamación de lámina propia con neutrófilos en superficie. B. HE 40x. Distorsión arquitectural, inflamación de la lámina propia. C. HE 100x. Inflamación crónica (ramificación y acortamiento de las glándulas) y aguda (abscesos cripticos).



inicio de su diagnóstico y cada 1-2 años en los años posteriores. En relación a la pesquisa de colangiocarcinoma con ecotomografía abdominal y CA 19-9, se ha realizado en dos pacientes con resultado negativo.

## DISCUSIÓN

El SS, con asociación de HAI y CEP, se estima que puede llegar hasta un 7 % del total de los casos de HAI y puede ser concomitante o secuencial. Es más frecuente en niños, en lo que se conoce como colangitis esclerosante autoinmune. Se han reportado cambios colangiográficos característicos de CEP en el 49 % de los niños con HAI con anticuerpos ANA y ASMA positivos (7).

El SS (HAI + CEP) se distingue por: a) pobre respuesta a corticoides en comparación con HAI; b) coexistencia de parámetros bioquímicos sugerentes de colestasis (GGT y FA) y patrón hepatítico (ALT y AST); c) presencia de marcadores de autoinmunidad como ANA y/o ASMA con hipergamaglobulinemia con p ANCA (+); d) alteraciones imagenológicas de la vía biliar; e) presencia de ductopenia y hepatitis de interfase en la biopsia hepática; y f) posibilidad de asociación con EII, siendo la CU la más frecuente (7,8).

Se ha descrito la asociación entre SS y EII, con muy baja prevalencia (9). En una serie de casos de manifestaciones hepatobiliares en 60 de 306 pacientes con EII, solo se reportó un caso de SS y EC, lo cual corresponde al 0,3 % de los casos (10), y de diez casos de SS secuencial, solo uno presentaba EII (11).

Se ha logrado establecer un rol de la microbiota tanto en el desarrollo de la enfermedad hepática como intestinal. Es así como en CEP habría una disminución de la diversidad de la flora intestinal, siendo incluso menor en aquellos pacientes con CEP-EII. En este grupo hay mayor frecuencia de *Rothia*, *Enterococcus*, *Fusobacterium* y *Lactobacilos* (12). La disbiosis, o cambio en la microbiota, se ha asociado a la patogénesis de CEP, que mediante bacteriobilia activa vías proinflamatorias provocando inflamación y fibrosis en los colangiocitos (13). A su vez, pacientes con HAI también presentan disbiosis, con predominio de *Veillonella*, *Streptococcus*, *Klebsiella* y *Lactobacillus*, la primera de ellas asociada a la actividad de la enfermedad (14,15). Es probable que esta disbiosis presente no solo en pacientes con EII sino también en estas dos patologías explique la asociación entre estas enfermedades. Sin duda, estudios de la microbioma en pacientes con este SS secuencial permitirían confirmar esta hipótesis.

Otro punto relevante en EII y CEP es su mayor prevalencia de cáncer colorectal y de colangiocarcinoma, por lo que su tamizaje debe ser realizado de forma estricta tanto con una colonoscopia anual desde el momento del diagnóstico como con ecografía abdominal asociada a medición de marcadores tumorales (CA19-9) de forma anual (2).

Los casos clínicos descritos hasta la fecha muestran una asociación de muy baja prevalencia y solo se han objetivado en reportes de un caso clínico. Este artículo, según nuestro conocimiento, es el que presentaría el mayor número de casos. Los tres pacientes presentados han evolucionado de forma favorable tanto de su patología hepática (ninguno

de ellos ha progresado a cirrosis hepática) como intestinal, mejorando sus seguimientos a largo plazo en la pesquisa de neoplasias de mayor riesgo.

En conclusión, aunque la asociación SS secuencial y EII es infrecuente, esta debe ser considerada cuando la evolución de las pruebas hepáticas no es la esperada o pacientes con este síndrome desarrollan síntomas digestivos o presentan una colonoscopia sugerente de una EII. Un oportuno diagnóstico permitirá cambiar la estrategia terapéutica de manera precoz modificando con ello la evolución de estas enfermedades y con esto, la calidad de vida de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Restellini S, Chazouleres O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int* 2017;37:475-89. DOI: 10.1111/liv.13265
- Núñez P, Quera R, Gomollón F. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: intestine-liver interrelation. *Gastroenterol Hepatol* 2019;42:316-25. DOI: 10.1016/j.gastre.2019.02.030
- Brown S, Coviello L. Extraintestinal manifestations associated with inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am* 2015;95:1245-59. DOI: 10.1016/j.suc.2015.08.002
- Weismüller T, Trivedi P, Bergquist A, et al. Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2017;152:1975-84. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.038
- Cleveland N, Rubin D, Hart J, et al. Patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis frequently have subclinical inflammation in the proximal colon. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:68-74. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.07.023
- Gizard E, Ford AC, Bronowicki JO, et al. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:3-15. DOI: 10.1111/apt.12794
- Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-53. DOI: 10.1053/jhep.2001.22131
- Czaja AJ. Difficult treatment decision in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:934-47. DOI: 10.3748/wjg.v16.i8.934
- Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019;66:1356-78. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317993
- Silva J, Brito B, Silva I, et al. Frequency of hepatobiliary manifestations and concomitant liver disease in inflammatory bowel disease patients. *Biomed Res Int* 2019;2019:7604939. DOI: 10.1155/2019/7604939
- Pinto C, Lagos I, Brahm J. Sequential overlap syndrome: clinical characteristics of 10 patients. *Ann Hepatol* 2018;17:1123.
- Bajer L, Kverka M, Kostovcik M, et al. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2017;23:4548-58. DOI: 10.3748/wjg.v23.i25.4548
- Schwenger K, Clermont-Dejean N, Allard J. The role of the gut microbiome in chronic liver disease: the clinical evidence revised. *JHEP Rep* 2019;1:214-26. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.04.004
- Cai W, Ran Y, Li Y, et al. Intestinal microbiome and permeability in patients with autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:669-73. DOI: 10.1016/j.bpg.2017.09.013
- Wei Y, Li Y, Yan L, et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis. *Gut* 2020;69:569-77. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317836