Hospital El Cruce
NÉSTOR CARLOS KIRCHNER

Curso Hepatología en Red HEC-FUNDIEH

FUNDIEH

Caso Clínico

Federico G. Villamil

Florencio Varela, Mayo de 2020

Historia Clínica

Varón de 53 años derivado para trasplante hepático por cirrosis descompensada

Su médico de cabecera interpretó que la enfermedad hepática se debía a una superposición entre HAI y CBP y lo medicó con meprednisona, AZA y AUDC (2017)

Las Reflexiones Iniciales

¿CBP en un hombre? … Raro

¿HAI en un hombre? … Raro

¿CBP + HAI en un hombre? … Hmmmm

El desafío

Intentar aclarar el diagnóstico en una etapa avanzada de la enfermedad y luego de ser tratado

¿Tiene superposición clínica?

No contundente (predominio colestasis)

Historia de prurito moderado

El resto inexplorable por la presencia de cirrosis descompensada

¿Tiene superposición bioquímica?

Prueba	Valor	Prueba	Valor
FA (150)	585 (x4)	Bilirrubina	17.4
GGT (32)	1351 (x42)	Albúmina	3.6
AST (34)	260 (x7)	TP	97%
ALT (55)	201 (x4)	FV	100%

FA ≥ x 2 o GGT ≥ x5

ALT ≥ x 5

¿Tiene superposición bioquímica?

Probable (predominio colestasis)

Prueba	Valor	Prueba	Valor
FA (150)	585 (x4)	Bilirrubina	17.4
GGT (32)	1351 (x42)	Albúmina	3.6
AST (34)	260 (x7)	TP	97%
ALT (55)	201 (x4)	FV	100%

FA ≥ x 2 o GGT ≥ x5
ALT ≥ x 5

Ictericia profunda con función normal
normal → sugiere CBP mas que HAI

¿Tiene superposición inmunológica?

Probablemente no (predominio CBP)

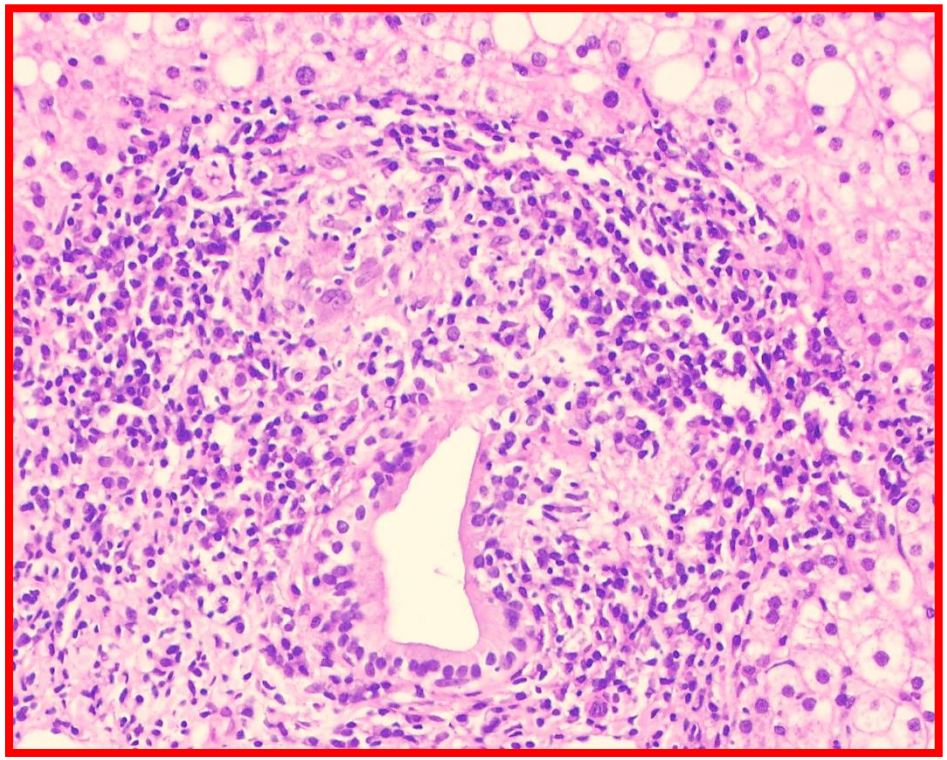
Prueba	Valor	Prueba	Valor
FAN	1:640**	γ-globulina	0.57
ASMA	Neg	IgG (1500)	784
Anti-LKM-1	Neg	IgA	221
AMA	Pos	IgM (260)	180

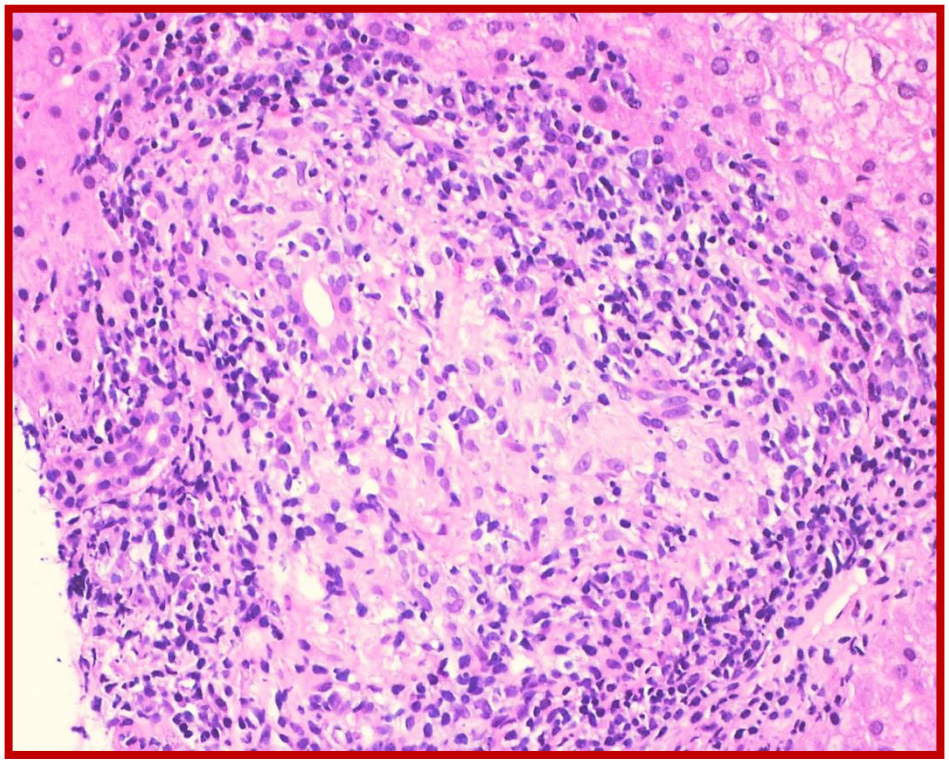
** Patron anti-centrómero

El anti-centrómero es diagnóstico de la variante CREST de esclerodermia la que a su vez se asocia a CBP

¿Tiene superposición histológica?

¿Qué define a la CBP?

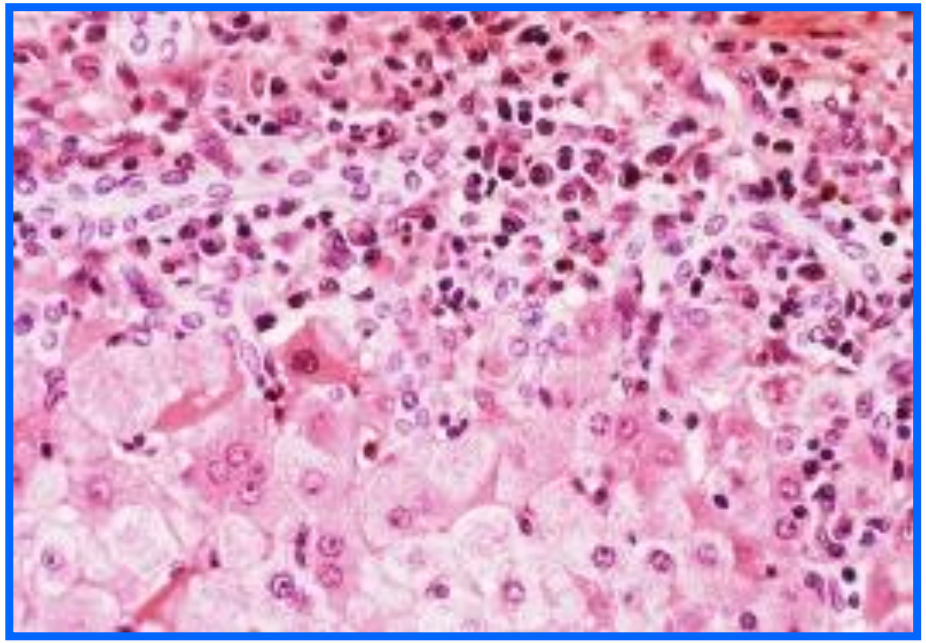


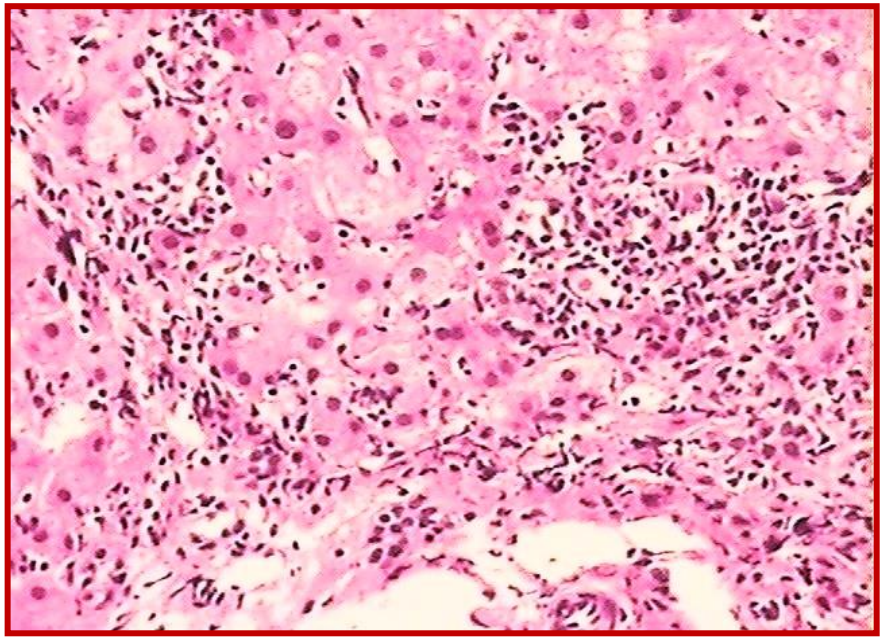


Lesión florida o colangitis granulomatosa (AMA pos o neg)
Alta especificidad

¿Tiene superposición histológica?

¿Qué define a la HAI?





La hepatitis de interfase (plasmocitos)

Baja especificidad

¿Cumple los Criterios de Paris?

PARA HAI (2 de 3)
ALT ≥ x 5 VN
IgG ≥ x 2 VN
Hepatitis de interfase
PARA CBP (2 de 3)
FA ≥ x 2 VN o GGT ≥ x 5 VN
AMA positivo
Lesión florida

Antes de la histología solo cumple criterios de CBP

Chazouilleres O y col (1998)

Hipótesis Diagnóstica

¿Es un “verdadero síndrome de superposición con características indiscutibles de ambas enfermedades?

¿O es una CBP con características atípicas?

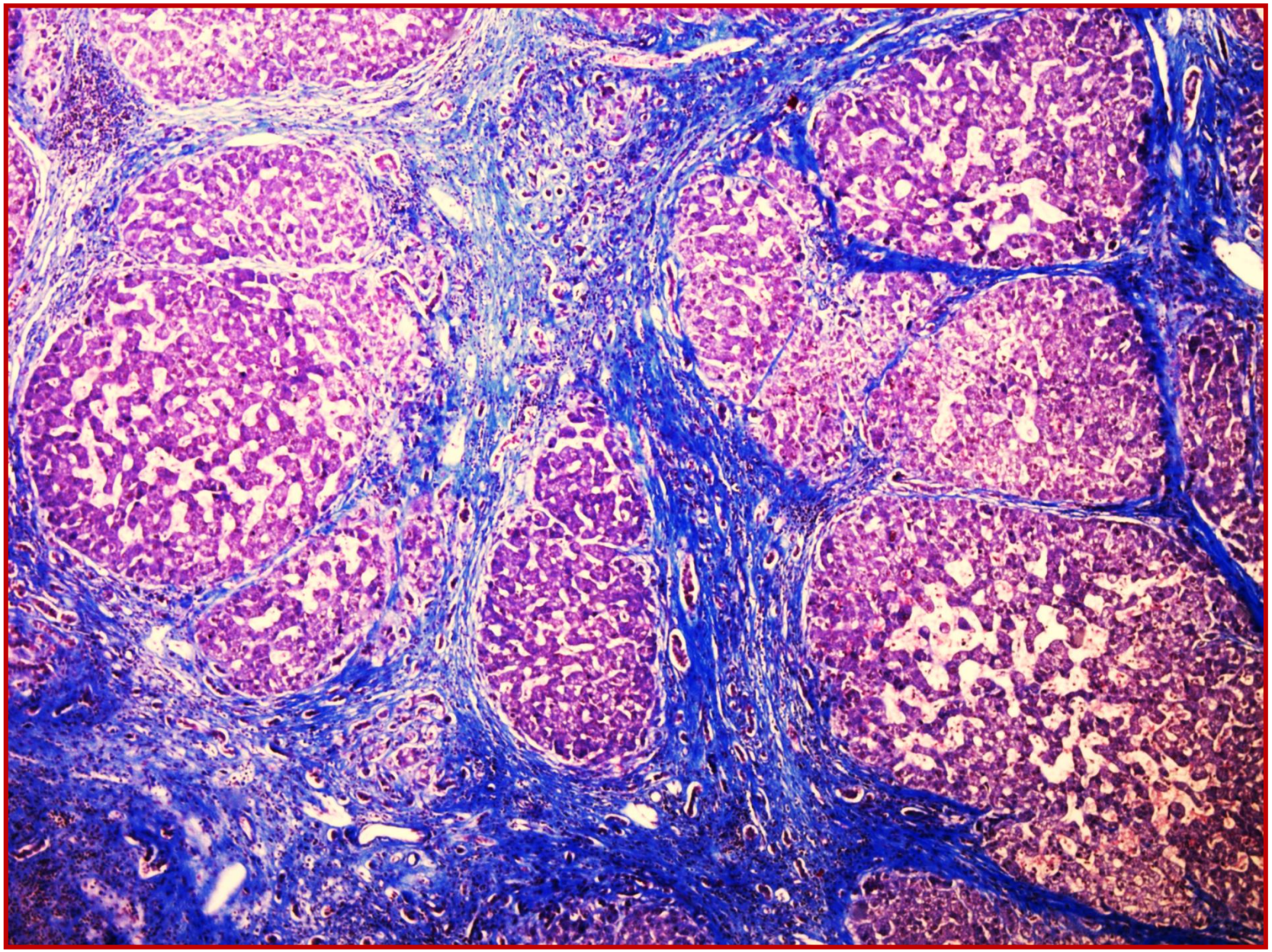
Este caso refleja bien la importancia de la histología, y del patólogo, para intentar definir el síndrome y elegir el mejor tratamiento

¿Con qué diagnóstico ingresó a lista?

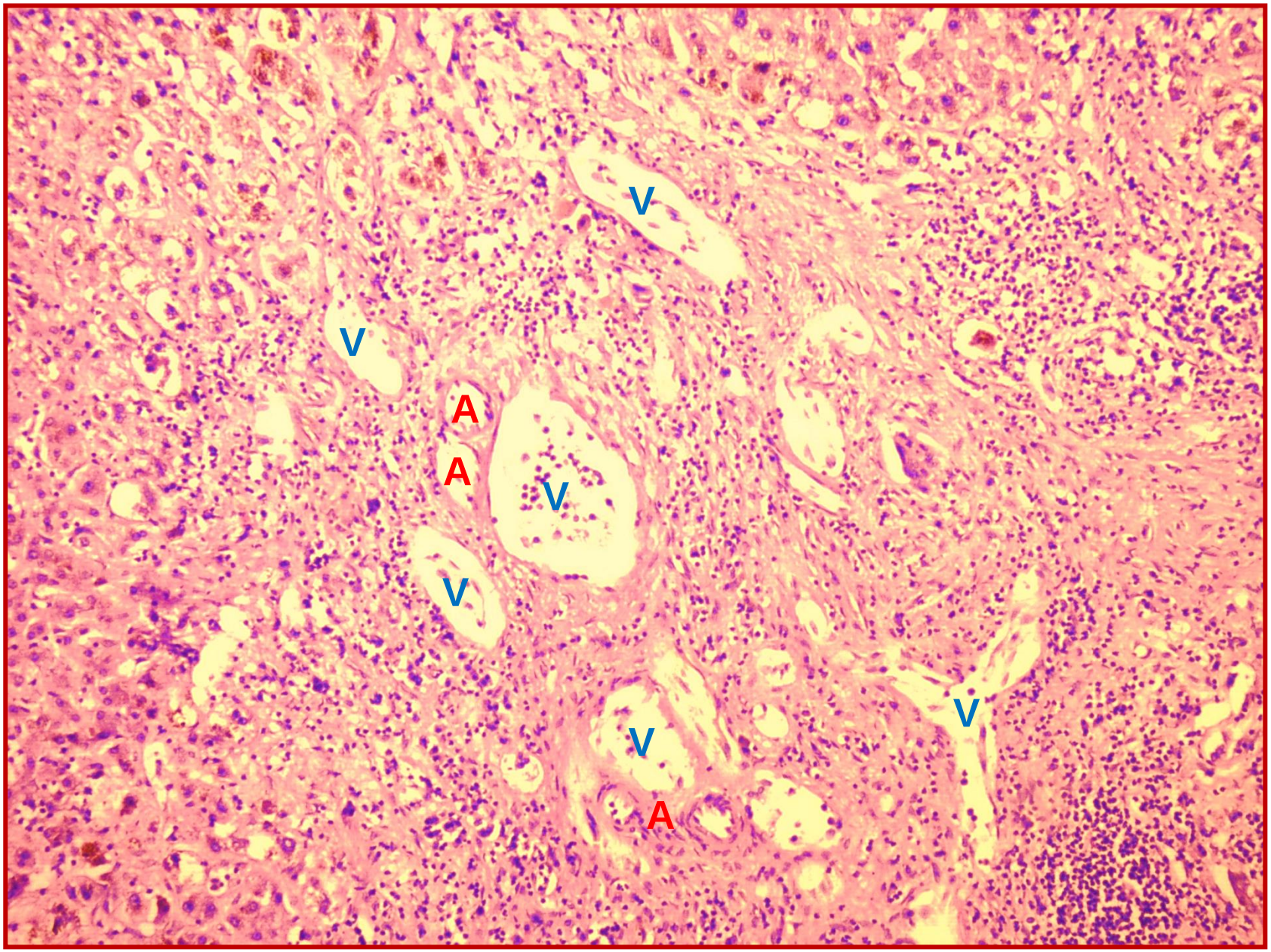
Colangitis biliar primaria

Hipótesis alternativa

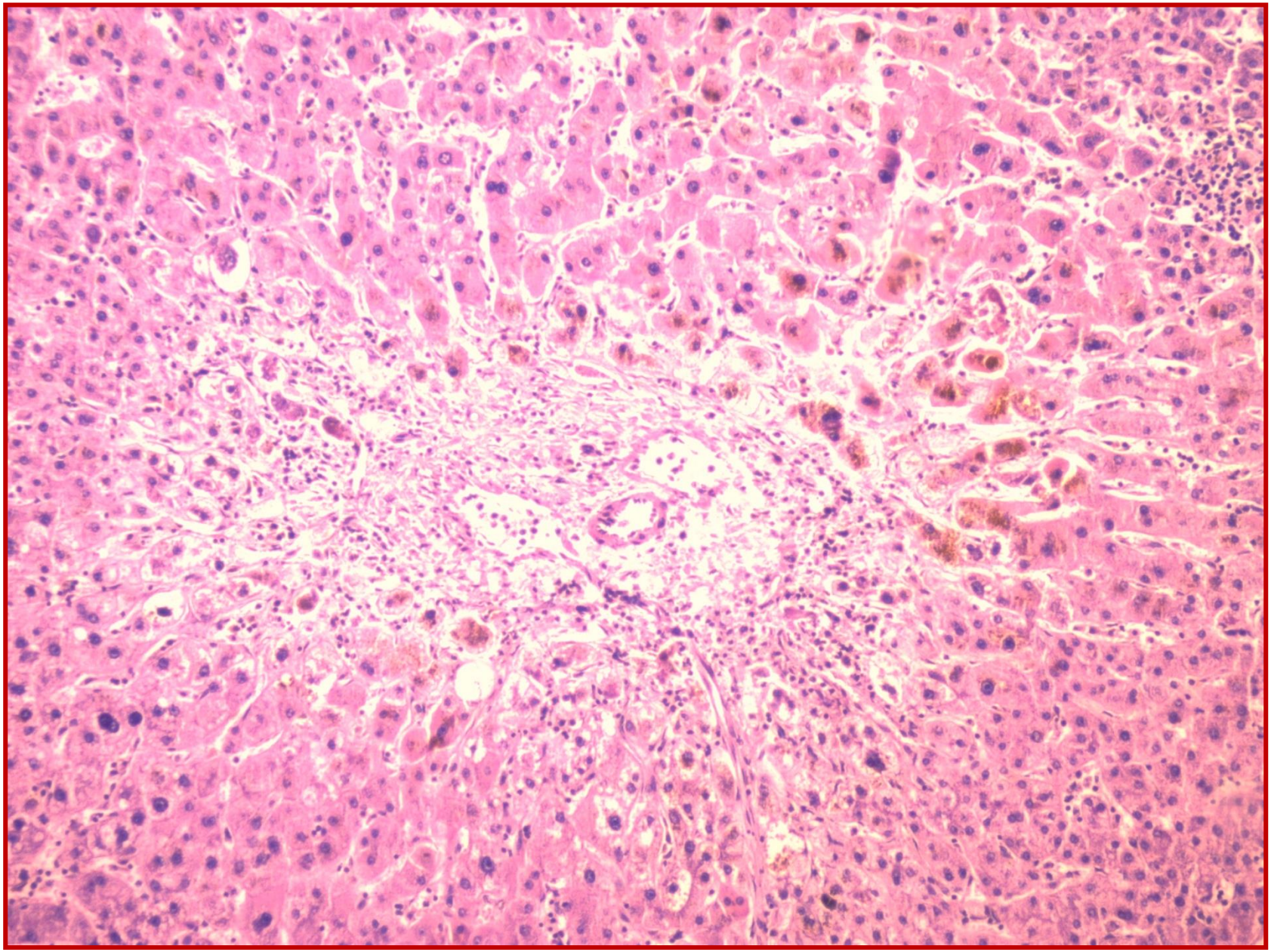
Superposición con HAI



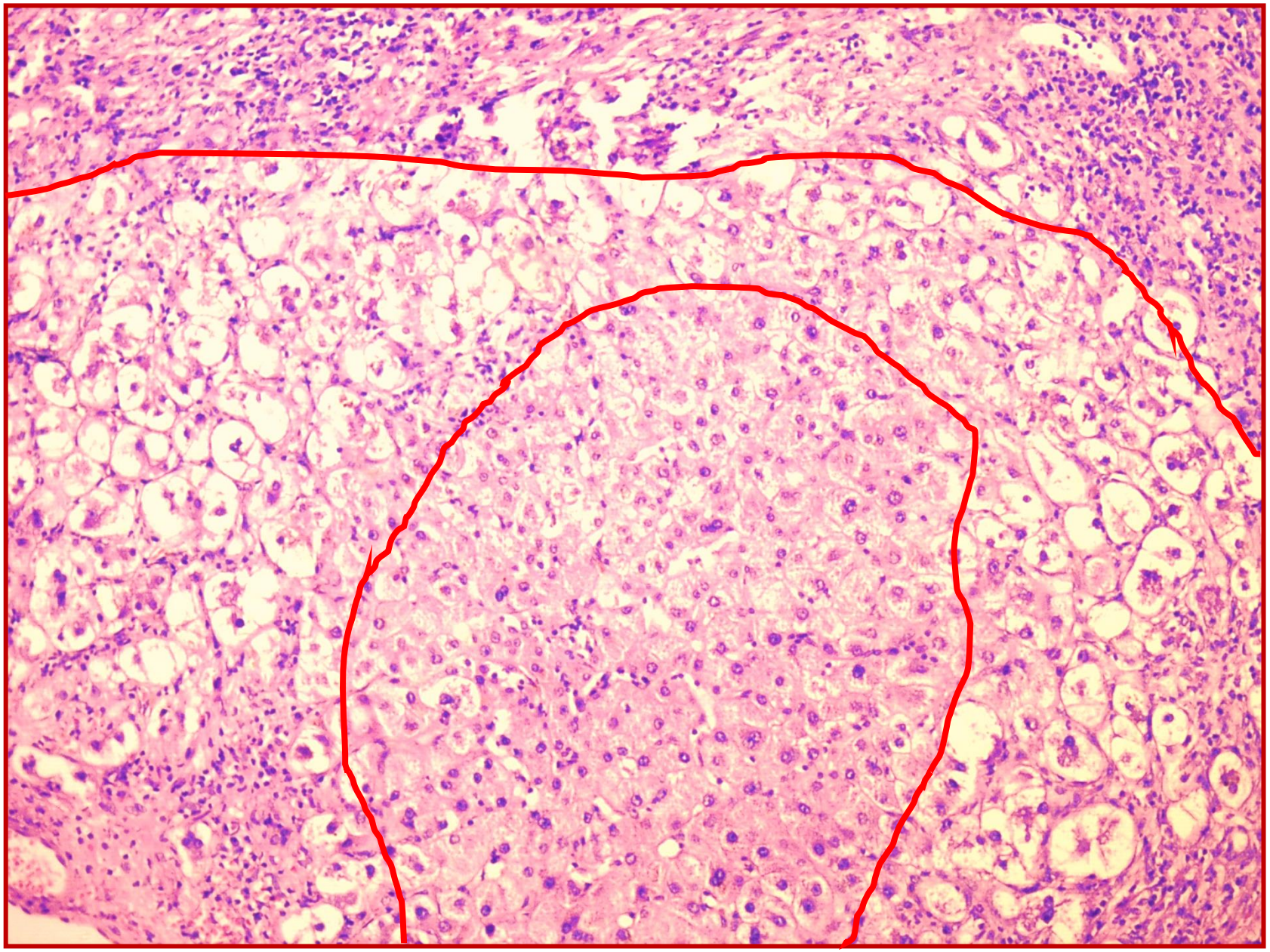
Cirrosis hepática



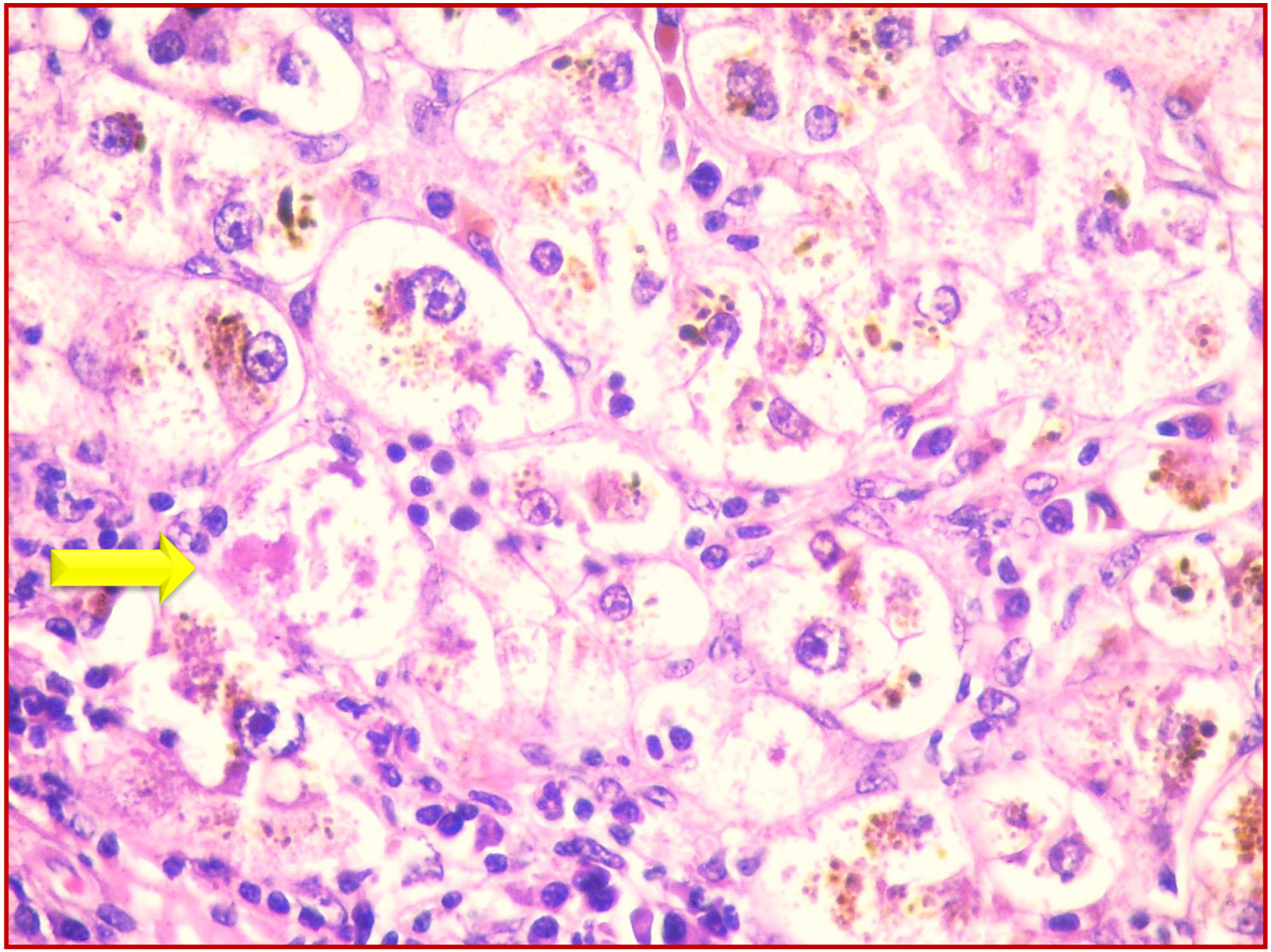
Ductopenia



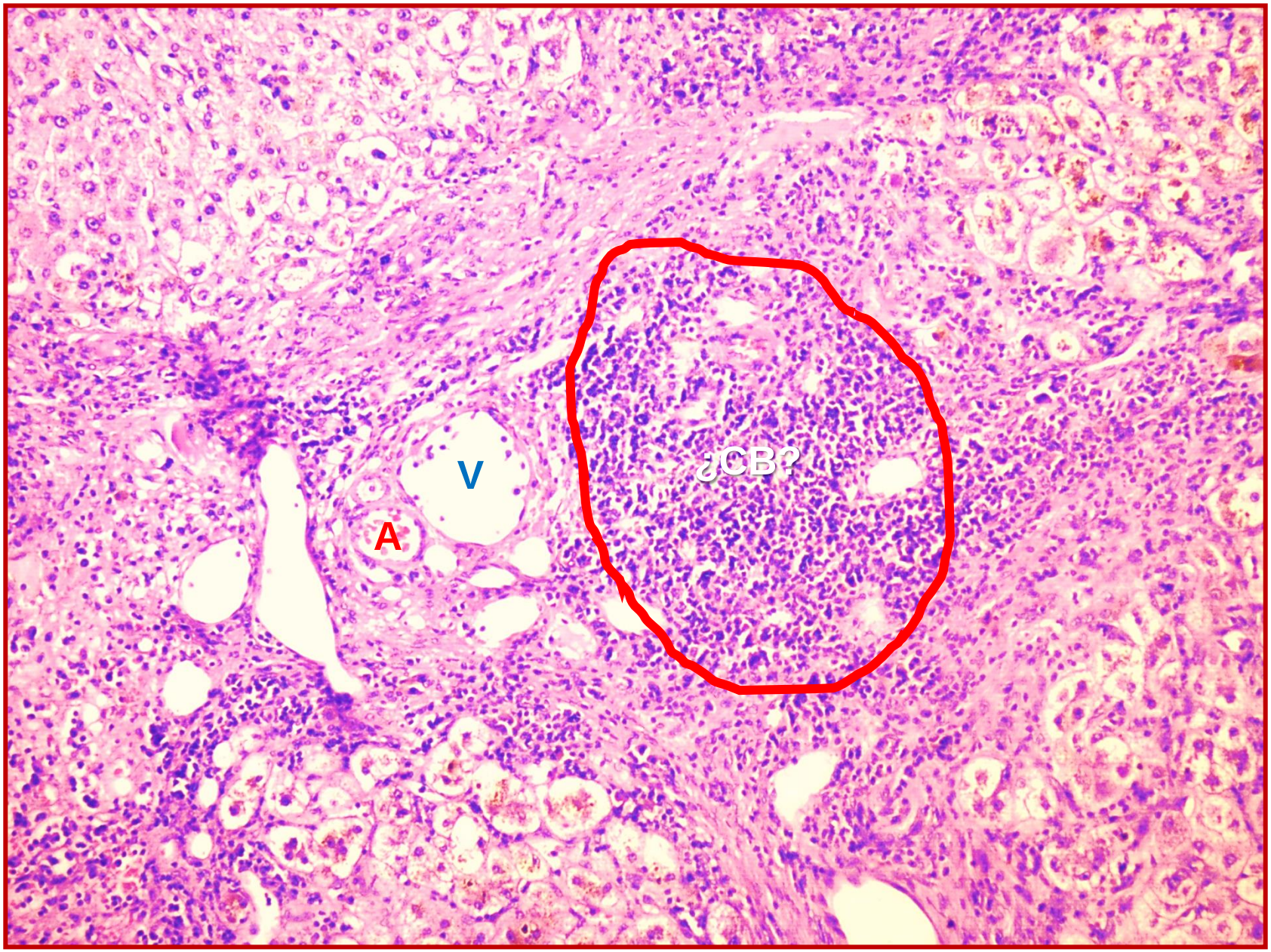
Ductopenia



Colate-estasis



Colestasis y colate-estasis con hialina de Mallory

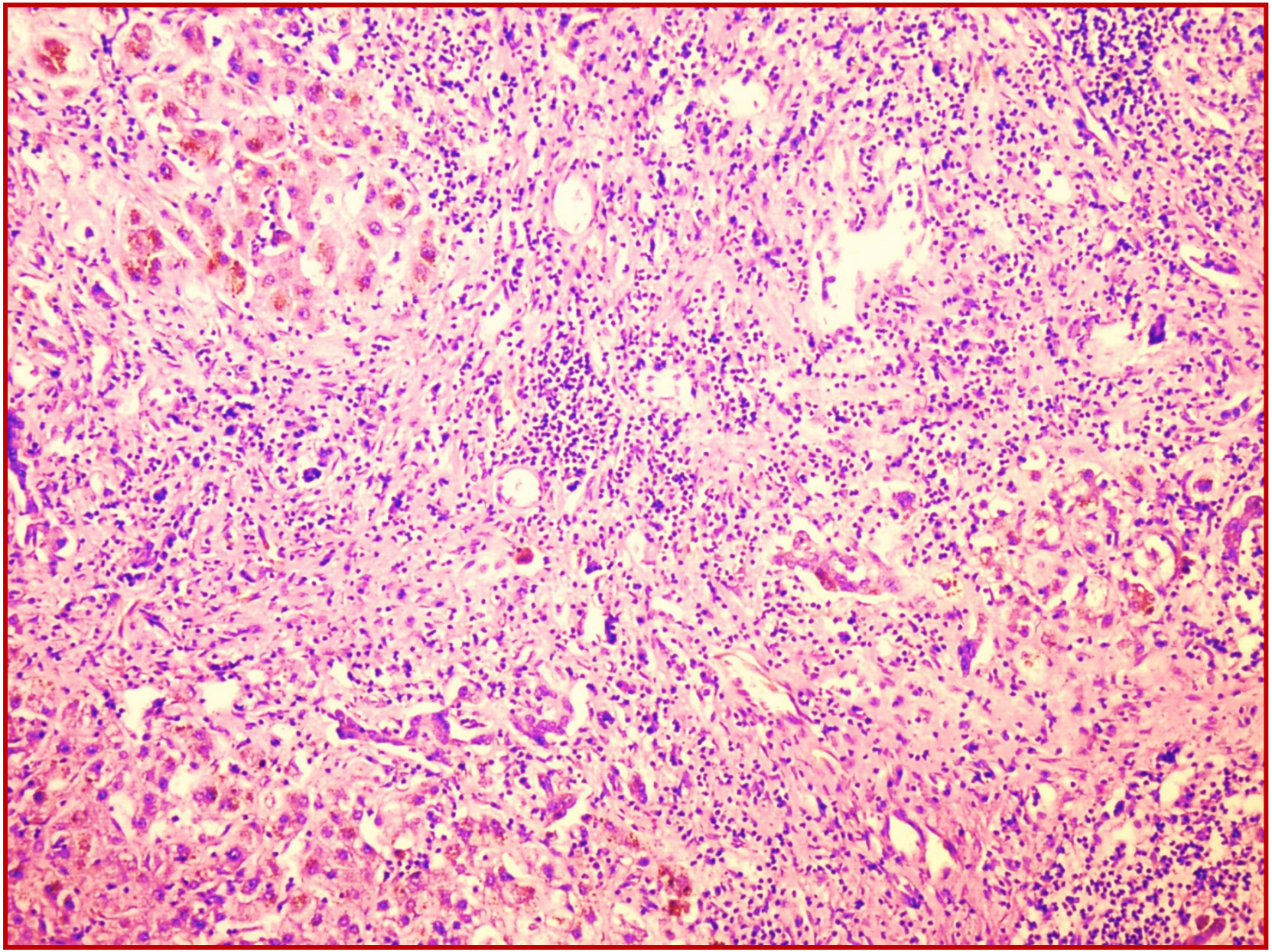


Agregado linfoide ¿Lesión florida?

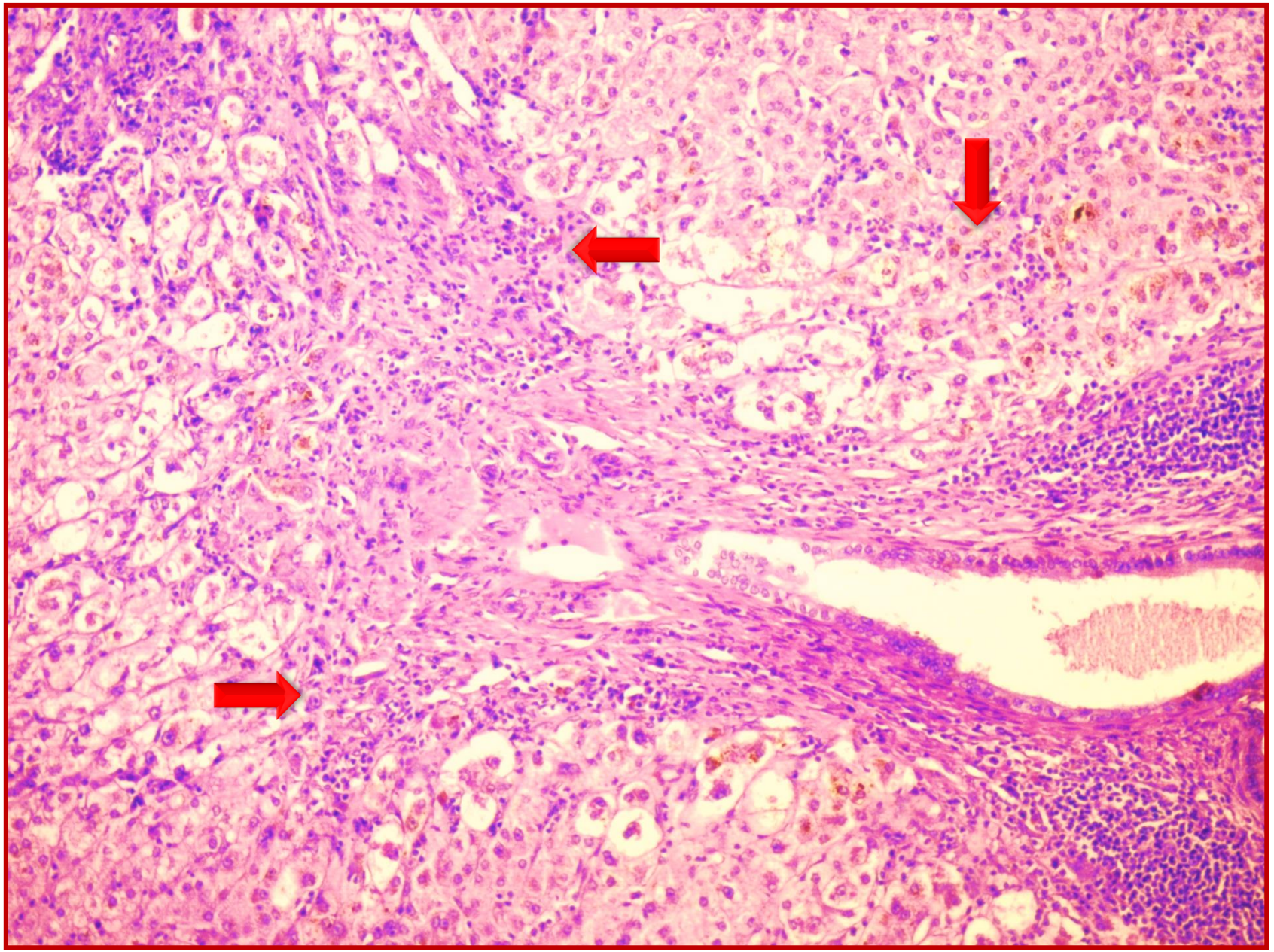
Diagnóstico Histológico

- Cirrosis
- Ductopenia
- Agregados linfoides
- Colestasis y colate-estasis severa

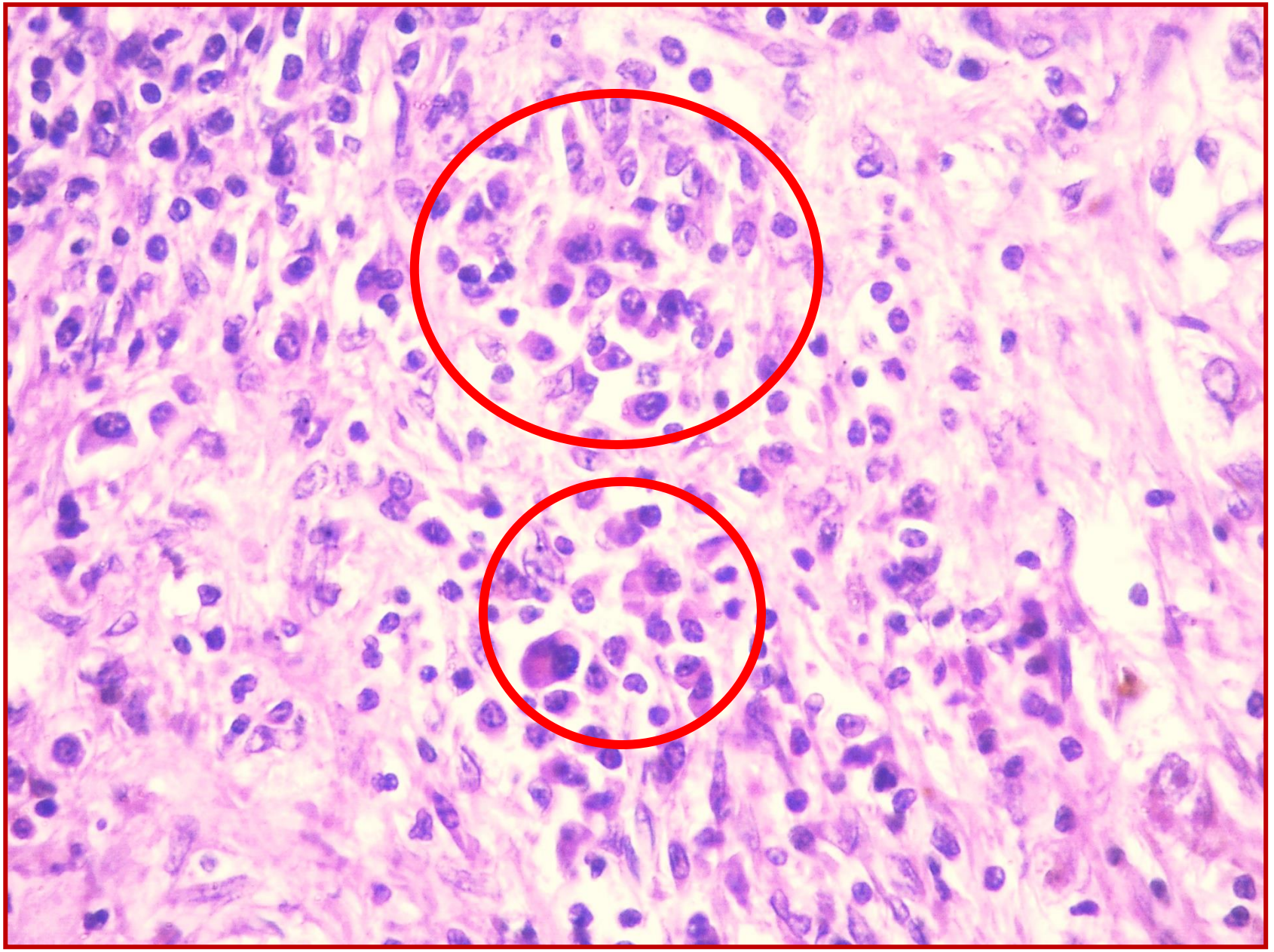
Colangitis biliar primaria



Inflamación severa



Inflamación con hepatitis de interfase (leve)



Acúmulos de plasmocitos

Diagnóstico Histológico

- **Cirrosis**
- **Inflamación moderada y focal con hepatitis de interfase**
- **Regular número de plasmocitos**

Posible hepatitis autoinmune

Score Abreviado IAIHG: 4

(Probable: 6; definitivo: ≥7)

Las Superposiciones (HAI/CBP, HAI/CEP)

Tres Probables Escenarios

❶ **Dos enfermedades en el mismo individuo**

❷ **Una sola enfermedad “clásica” con manifestaciones atípicas**

❸ **Una sola enfermedad en diferentes estadios de evolución (transiciones espontáneas)**

Las Superposiciones (HAI/CBP, HAI/CEP)

- **No hay definiciones clínicas o patológicas consensuadas**
- **No etiología o patogenia definida**
- **Definiciones arbitrarias e imprecisas**

Son condiciones “híbridas” a las que todavía no pueden considerarse como entidades o enfermedades independientes

¿Cuándo debe sospecharse una superposición?

1. **Cuando un paciente presenta características “atípicas” de su enfermedad autoinmune**
2. **Cuándo una enfermedad autoinmune se desvía de su curso clínico en ausencia de un factor externo (DILI, virus, etc)**
3. **Cuando no existe buena respuesta al tratamiento o el paciente deja de responder luego de un buen control inicial**

Manejo de las Superposiciones

Fenotipo predominante → **Manifestaciones atípicas**

HAI-CBP no es igual a CBP-HAI
HAI-CEP no es igual a CEP-HAI

La percepción de una superposición no es igual si se busca en una población previamente diagnosticada como HAI, CBP o CEP

Las Superposiciones entre HAI y CBP/CEP en la Vida Real

HAI “Colestásica”

CBP o CEP “Hepatítica”

Las superposiciones deben ser categorizadas de acuerdo al componente mayor del cuadro

Hay Muchas Superposiciones

Bioquímicas

- FA > x2 VN en HAI
- ALT > x 5 VN en CBP o CEP

Inmunológicas

- AMA en HAI
- FAN, ASMA, ↑ IgG en CBP o CEP

Radiológicas

- Estenosis y dilataciones de VB en HAI

Histológicas

- Colangitis destructiva en HAI
- Hepatitis de interfase en CBP o CEP

Especificidad de los Parámetros Diagnósticos en las Hepatopatías Autoinmunes

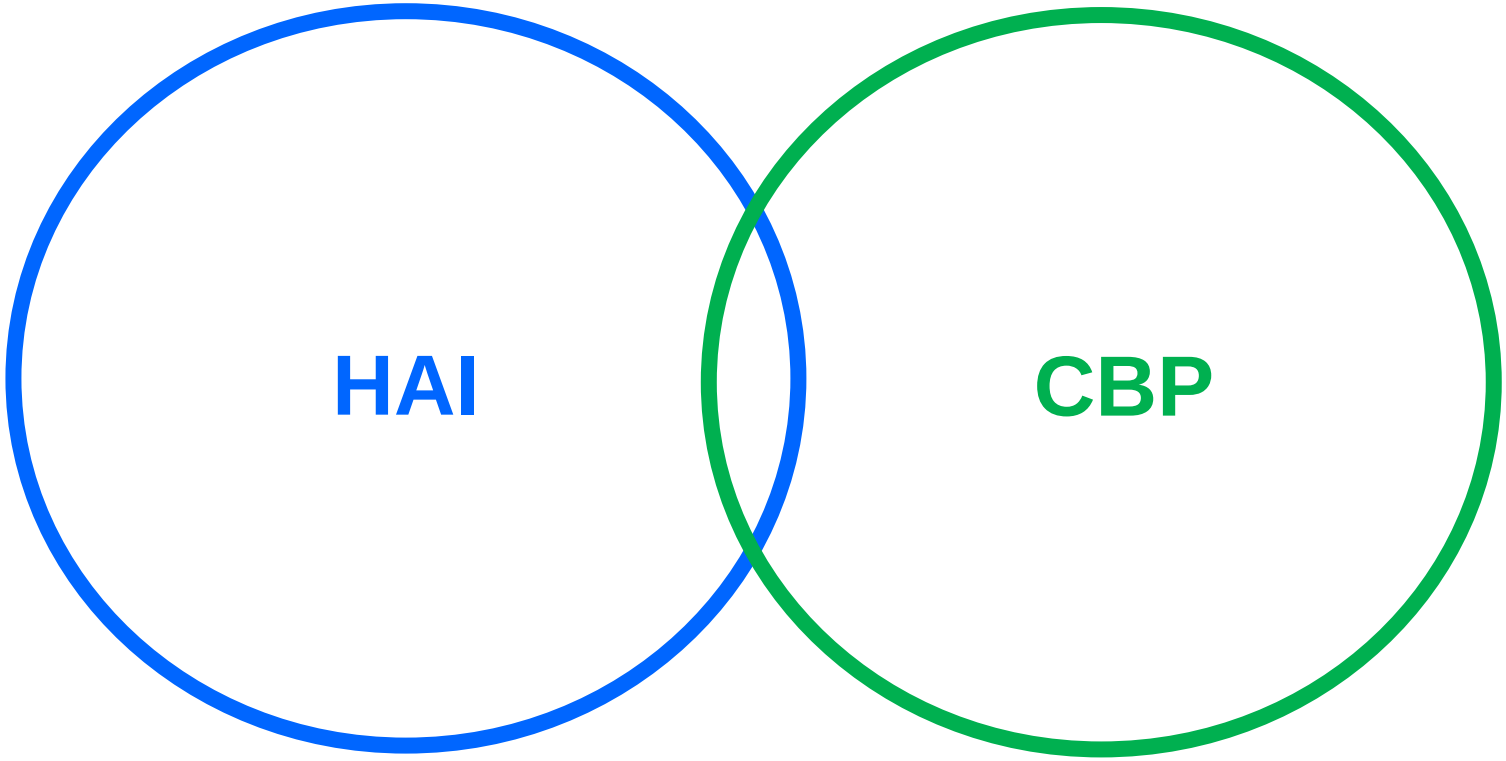
Específicos	Inespecíficos
AMA Lesión florida	ALT/FA FAN ASMA Inmunoglobulinas HLA Inflamación linfoplasmocitaria
Colangiopatía fibro-obliterativa Colangiografía típica de CEP	
Anti-LKM-1	

No pueden considerarse como manifestaciones atípicas

Parámetros no discriminativos (HAI: todo inespecífico

Las Manifestaciones Atípicas

El límite de colestasis en pacientes con HAI es poco claro



El límite de inflamación en pacientes con CBP es poco claro

Los Criterios de Paris

PARA HAI (2 de 3)
ALT ≥ x 5 VN IgG ≥ x 2 VN Hepatitis de interfase
PARA CBP (2 de 3)
FA ≥ x 2 VN o GGT ≥ x 5 VN AMA positivo Lesión florida

Los que los cumplen tienen una clara superposición HAI-CBP

Chazouilleres O y col (1998)

Colestasis en Pacientes con Hepatitis Autoinmune

Parámetro	Frecuencia
AMA (M2)	15% (8%)
↑ FA	19%
↑ IgM	15%
Daño CB	9%

Subtipos de HAI

HAI con AMA (+)

HAI con daño biliar (no destructivo)

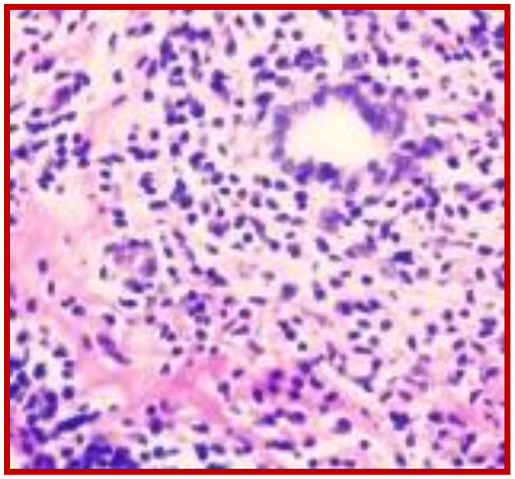
Hepatitis Autoinmune con AMA (+)

- **No es un subgrupo particular de HAI**
- **Muy poco frecuente (prevalencia del 3.8%)**
- **Igual histología (no daño biliar específico)**
- **Igual respuesta al tratamiento**

El AMA (+) puede persistir por muchos años sin hallazgos histológicos de CBP

Zachou y col (2013), Czaja AJ (2016)

Hepatitis Autoinmune con Daño Biliar



Colangitis no supurativa sin características de CBP o CEP

En comparación a la forma clínica clásica, estos pacientes presentan:

- **Valores más elevados de FA**
- **Valores menores de IgG**
- **Scores más bajos del IHAIG**
- **FAN sin patrones de CPB (gp210, sp100)**
- **Igual respuesta al tratamiento**
- **CB normales en rebiopsia de respondedores**

Czaja AJ (2001), Czaja AJ (2004)

Un Concepto Importante

Las manifestaciones de la hepatitis autoinmunes son inespecíficas

Su aparición en pacientes con diagnóstico clásico de CBP o CEP sugieren variantes de estas enfermedades más que una verdadera superposición

Otro Concepto Importante

El sobrediagnóstico de las superposiciones lleva a:

- **Tratamiento innecesario**
- **Efectos adversos**

Corticoides en CBP

HEPATOLOGY

AASLD
AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES

Original Article | Free Access

A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: Hepatic improvement but greater bone loss

Harriet C. Mitchison, Margaret F. Bassendine, Archie J. Malcolm, Alex J. Watson, Christopher O. Record, Professor Oliver F. W. James F.R.C.P.

First published:October 1989 | https://doi.org/10.1002/hep.1840100405 | Citations: 104

Otro Concepto Importante

El sobrediagnóstico de las superposiciones lleva a:

- **Tratamiento innecesario**
- **Efectos adversos**

Cuando hay dudas, tratar primero la enfermedad dominante y ver respuesta

Corticoides/AZA → Agregar AUDC

AUDC → Agregar Corticoides/AZA

Las Reglas Generales de Tratamiento

Pacientes que cumplen los Criterios de Paris (evidencia de las dos enfermedades)

Corticoides/AZA + AUDC

Pacientes que no cumplen los Criterios de Paris pero tienen predominio de HAI

Corticoides/AZA → AUDC

Pacientes que no cumplen los Criterios de Paris pero tienen predominio de CBP

AUDC → Corticoides/AZA

Epílogo

Las superposiciones no son entidades patológicas independientes y tienen definiciones arbitrarias e imprecisas

El diagnóstico requiere:

1. **Un hepatólogo con experiencia**
2. **Un hepato-patólogo con experiencia**
3. **Colangiografía de muy buena calidad**

Debe evitarse el sobrediagnóstico y especialmente el tratamiento innecesario con corticoides

Análisis Histopatológico del Hígado Explantado en el Trasplante

Limitaciones

Estadio terminal de la enfermedad

Recibió tratamiento por años