



DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i4.2956](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2956)

## Síndrome de Overlap: Hepatitis Autoinmune - Cirrosis Biliar primaria.

### Reporte de caso clínico

Ingrid Xiomara Hernández Pérez

[Xiomarahernandez0511@gmail.com](mailto:Xiomarahernandez0511@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-1652-7651>

William Augusto De la Cadena Ramos

[delacadenaagusto@gmail.com](mailto:delacadenaagusto@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-3195-665X>

Valentina Latorre Latorre

[Valenlat\\_lon@hotmail.com](mailto:Valenlat_lon@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-0245-1916>

María Paula Ramírez Mora

[mariapau.ramirez@campusucc.edu.co](mailto:mariapau.ramirez@campusucc.edu.co)

<https://orcid.org/0000-0002-3154-1382>

Universitaria Juan N Corpas.

Universitaria Juan N Corpas.

Información Educativa UCJC

Universidad Cooperativa de Colombia

Universidad CES

Correspondencia: [Xiomarahernandez0511@gmail.com](mailto:Xiomarahernandez0511@gmail.com)

Artículo recibido: 15 julio 2022. Aceptado para publicación: 20 agosto 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, publicados en este sitio están disponibles bajo Licencia Creative Commons.

Como citar: Hernández Pérez, I. X., De la Cadena Ramos, W. A., Latorre Latorre, V., & Ramírez Mora, M. P. (2022). Síndrome de overlap: hepatitis autoinmune - cirrosis biliar primaria. Reporte de caso clínico. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, 6(4), 4566-4573.

[https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i4.2956](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2956)

## RESUMEN

Las enfermedades hepáticas autoinmunes son enfermedades caracterizadas por una respuesta inmune anormal dirigida a los hepatocitos o conductos biliares. Sus implicaciones se desencadenan en daño hepático crónico con fibrosis y cirrosis. La hepatitis autoinmune (HAI) se caracteriza por daño hepatocelular y la cirrosis biliar primaria (CBP) por una colestasis. Los síndromes de sobreposición abarcan un subgrupo de pacientes diagnosticados con HAI, pero con características de CBP, además de hallazgos analíticos, químicos e histológicos. Presentamos el caso de una mujer de 53 años que ingresó al servicio de urgencias con un cuadro clínico de evolución de 7 días consistente en emesis, dolor en el hipocondrio derecho, fiebre no cuantificada, y deposiciones diarreicas fétidas sin presencia de moco. Refiere, además, pérdida de peso progresiva de unos 11kg en el último año. Con antecedentes familiares de colangiocarcinoma por parte del hermano y adenocarcinoma gástrico por parte de la mamá. Sin antecedentes tóxicos de alcohol ni cigarrillo. En la ecografía abdominal se evidencia colecistitis crónica con colelitiasis y hay presencia de dilatación en la vía biliar extra-hepática. Los estudios clínicos, serológicos, inmunológicos, imagenológicos e histopatológicos evidencian características de una hepatitis crónica activa con etiología autoinmune vs cirrosis biliar primaria.

**Palabras clave:** Síndrome de overlap, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune.

## Overlap syndrome: autoimmune hepatitis - primary biliary cirrhosis.

### Clinical case report

#### ABSTRACT

Autoimmune liver diseases are characterized by an abnormal immune response directed to the hepatocytes or bile ducts. Its implications are provoked by chronic liver damage with fibrosis and cirrhosis. Autoimmune hepatitis (AIH) is characterized by hepatocellular damage and primary biliary cirrhosis (PBC) due to cholestasis. The overlap syndromes include a subgroup of patients diagnosed with AIH, but with characteristics of PBC, in addition to analytical, chemical and histological findings. We present the case of a 53-year-old woman admitted to the emergency department with a 7-day clinical course consisting of emesis, pain in the right hypochondrium, unquantified fever, and fetid diarrhea and no mucus. It also refers to progressive weight loss of about 11kg in the last year. With a family history of cholangiocarcinoma on the part of the brother and gastric adenocarcinoma on the part of the mother. No toxic background of alcohol or cigarette. Abdominal ultrasound shows chronic cholecystitis with cholelithiasis and there is dilation in the extrahepatic bile duct. Clinical, serological, immunological, imaging and histopathological studies show characteristics of an active chronic hepatitis with autoimmune etiology vs primary biliary cirrhosis.

**Keywords:** Overlap syndrome, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Overlap o de sobre-posición describe la identificación de pacientes que coexisten con dos de tres hepatopatías autoinmunes mayores que son; Hepatitis Autoinmune (HAI), Cirrosis Biliar Primaria (CBP) o Colangitis Esclerosante Primaria (CEP).

Las características histológicas de la HAI es la de una hepatitis con un infiltrado necroinflamatorio predominante linfoplasmocítico. Los pacientes que además posean una histología sugerente de CBP o CEP, es decir, con hallazgos de colangitis, fibrosis periductal concéntrica severa, ductopenia marcada, reacción ductal periportal con colangitis y depósitos de proteínas de cobre o con granulomas bien definidos podrían ser clasificados dentro de un síndrome de sobreposición

La incidencia de la HAI en poblaciones de Europa o Norteamérica varía de 0.1 a 0.9/100,00/año. (2) Aproximadamente entre el 7 y el 10% de las hepatitis autoinmunes presentan características de CBP. (4) El síndrome de overlap entre HAI-CBP tiene una prevalencia variable: 4,8 a 19% de los pacientes con CBP presentan características de HAI; y 5 a 8,3% de pacientes con HAI presentan características de CBP.

Los criterios diagnósticos por Chazouillères et al en 1998 para establecer el diagnóstico de síndrome de sobreposición HAI/CBP, donde se requieren 2 de 3 criterios por patología son; Para CBP se establece por, niveles de fosfatasa alcalina elevada el doble de los límites normales y/o la gammaglutamiltransferasa cinco veces mayor al límite superior normal, anticuerpos mitocondriales (AMA) séricos positivos y biopsia hepática con lesión florida del conducto biliar (degeneración del epitelio ductal biliar con obliteración ductal focal y formación de granulomas). En HAI se determina si la alanina-amino-transferasa (ALT) se encuentra aumentada cinco veces el límite superior normal, IgG elevada en doble de sus concentraciones normales o anticuerpos del músculo liso positivos y biopsia hepática con necrosis linfocítica periseptal o periportal.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 53 años, nacida en Úmbita, Boyacá, Colombia, con procedencia de Bogotá, Cundinamarca y residencia de Villavicencio, Meta, casada, ama de casa, que se presenta al servicio de urgencias el 4 de marzo del 2015 con un cuadro clínico de evolución de 7 días consistente en emesis, dolor en el hipocondrio derecho, fiebre no cuantificada, y deposiciones diarreicas fétidas sin presencia de moco o melenas.

Refiere, además, pérdida de peso progresiva de unos 11kg en lo que lleva del año. Antecedentes personales patológicos de gastritis crónica asociada a *H. pylori* de larga data, tratada con omeprazol 20 mg/día por vía oral (VO). Historia negativa para alcoholismo, tabaco, transfusiones sanguíneas y tóxicos ambientales, con antecedentes familiares de importancia de colangiocarcinoma por parte del hermano y adenocarcinoma gástrico por parte de la mamá.

A la exploración física se apreciaron como únicos datos reseñables ictericia mucocutánea y signo de Murphy positivo sin hepatomegalia. Las pruebas de imagen, ecografía y tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, solo mostraron colecistitis crónica con colelitiasis y dilatación de la vía biliar extra hepática alcanzando un diámetro de hasta 9mm.

### **Análisis de laboratorio**

Transaminasa glutámico oxalacética 128U/L, transaminasa glutámico pirúvica 148 U/L, gamma glutamil transferasa 695.9 U/L, bilirrubina total 2.63mg/dl, bilirrubina directa 1.57mg/dl, bilirrubina indirecta 1.06mg/dl, fosfatasa alcalina 1,216 U/L, tiempo de protombina 10seg, INR 0.89, albúmina 3.28g/dl.

El cuadro hemático mostró una anemia microcítica heterogénea.

El perfil para hepatitis viral A, B, C, virus de inmunodeficiencia humana y citomegalovirus fueron negativos. El estudio inmunológico fue positivo para anticuerpos nucleares y anticuerpos antimitocondriales, negativo para anticuerpos de músculo liso. Antígeno carcinoembrionario 1.36ng/ml

### **Biopsia**

Recto; colitis crónica ligera. Hepática; los cortes muestran parénquima hepático que presenta 10 triadas portales, con expansión fibrosa de los espacios porta observada en la coloración de tricromo. Presentando moderado a severo infiltrado inflamatorio portal tipo linfocitario y algunos plasmocitos con lesión de interface mayor del 50% y formación de puentes porta porta. Se reconoce marcada inflamación de sinusoides hepáticas. A nivel del estroma se observa infiltrado linfocitario sin cambio vacuolar ni de cuerpos acidófilos. En las coloraciones de azul de Prusia, PAS, PAS con distasia no se observan depósitos anormales de hierro ni glucógeno. En las coloraciones del retículo hay un ligero colapso de las fibras. Según los hallazgos se podría tratar de una hepatitis crónica activa con posible etiología autoinmune vs cirrosis biliar primaria como primeras posibilidades. Clasificación de Batts and Ludwig:3. Se inició tratamiento en febrero del 2016 con azatioprina 50mg/día VO, prednisona 10mg/día VO, ácido fólico 1mg/día VO y ácido ursodesoxicólico 900mg/día VO.

Control de laboratorio en Junio 2016; Transaminasa oxalacética 100U/l, transaminasa pirúvica 114U/l, Gamma glutamil transferasa 106 U/L, bilirrubina total 1.45mg/dl, bilirrubina directa 0.86mg/dl, fosfatasa alcalina 461U/L, INR 0.89, PT 9.3seg, PTT 23.3seg, RBC 4.20m/Ul, hemoglobina 10.20g/dl, hematocrito 34.40%, MCV 81.70fL, MCH 24.30pg, MCHC 29.7g/dl, RDW 18.90%, plaquetas 204 k/ul, MPV 5.43fl. Colesterol HDL 83mg/dl, colesterol total 232mg/dl, triglicéridos 79mg/dl y glicemia preprandial 73mg/dl.

En febrero se realizó un doppler portal que muestra el hígado con ecogenicidad heterogénea, lobulación de sus contornos con prominencia del lóbulo hepático izquierdo y del lóbulo caudado en relación con cambios cirróticos sin que se demuestren lesiones focales. Vesícula distendida contraída al momento del estudio, en su interior múltiples imágenes ecogénicas, que dejan sombra acústica, la mayor de ellas de 23mm en relación a cálculos. En conclusión, hígado de aspecto cirrótico sin lesiones focales, colelitiasis sin signos de colecistitis.

En junio 9 del 2017 presentó epicrisis consistente en sangrado de vías digestivas altas por varices esofágicas grado III que cursó con hospitalización y a los 6 días se llevó a cabo la ligadura de las várices por medio de una esofagogastroduodenoscopia de 4 cordones grandes varicosos. El procedimiento se repitió a los dos meses evidenciando, además de la gastropatía hipertensiva portal, hemorroides grados II.

Se estadificó la enfermedad como CHILD B (7 puntos)

En diciembre el tratamiento farmacológico continuó con sulfato ferroso 200mg/día VO, calcitrol 0.25mcg 12/h VO, prednisolona 5mg/día VO, azatioprina 50mg/día VO, ácido ursodesoxicólico 900mg/día y propranolol 40mg 12/h.

En los seguimientos de control laboratorio en el siguiente año no se presentó cambios relevantes con los resultados de los exámenes anteriores.

En febrero del 2018 el ecocardiograma mostró insuficiencia tricúspide ligera, hipertensión pulmonar moderada y función ventricular izquierda conservada. Al año se realizó nuevamente un ecocardiograma que mostró: Dilatación de cavidades derechas, hipertensión leve, regurgitación tricúspidea leve, fracción de eyección disminuida, regurgitación pulmonar leve, signos de sobrecarga de presión y de volumen del ventrículo derecho, ventrículo izquierdo con diámetros y volúmenes conservados, volumen de fin de diástole 46cc y volumen de fin de sístole 26cc. Fracción de eyección de ventrículo izquierdo 55%. Esclerosis mitral con regurgitación mitral de grado leve y esclerosis aórtica con regurgitación aórtica leve.

## DISCUSIÓN

En relación con la CBP y HAI que suele afectar a mujeres entre los 50-60 años, la primera en proporción 10:1 con respecto a los hombres, y la segunda con una proporción 4:1. Se caracteriza por los síntomas de prurito, ictericia y fatiga, síntomas inespecíficos como artralgias y mialgias (2). La paciente descrita al momento de consulta tenía 53 años y refirió fatiga y artralgias a la revisión por sistemas; y al examen físico se evidenció piel con tinte icterico y signo de Murphy positivo, sin embargo, cuando consultó, presentó manifestaciones clínicas comunes a la cirrosis ya avanzada, así como evidencia de hipertensión portal por presencia de hemorroides grado I.

En cuanto al tratamiento del SS no hay un tratamiento estándar. Hay autores que reportan buenos resultados escogiendo el medicamento según el componente que predomine en el SS. Si predomina HAI generalmente hay buena respuesta al tratamiento con esteroides; pero si la CBP se recomienda acompañar el tratamiento con esteroides y ácido ursodesoxicólico. Esta última fue la que se adoptó para la paciente, sin embargo, la respuesta no fue tan favorable dado el deterioro progresivo que ha tenido junto con complicaciones como la hipertensión pulmonar leve y hemorroides grado II secundarias a la hipertensión portal y un posible desarrollo de síndrome de Sjögren

Teniendo como referencia los criterios propuestos por Chazouillères para el diagnóstico de SS vemos que la paciente cumple con criterios para el diagnóstico de ambas enfermedades: para HAI: inmunoglobulina G >2mg/dl y biopsia hepática con actividad de interfase; y para CBP: FA elevada al doble de sus concentraciones normales, AMA séricos positivos y compromiso biliar. Por lo anterior, se hizo el diagnóstico de SS.

## CONCLUSIONES

Los síndromes de sobreposición en las enfermedades hepáticas autoinmunes son poco comunes y falta tener definiciones estandarizadas para su diagnóstico, sin embargo, su identificación es fundamental, debido a que su diagnóstico conlleva diferencias en sus implicaciones y pronóstico respecto a la estrategia terapéutica.

El pronóstico es variable, difícil de precisar, sin embargo, en las hepatopatías crónicas que no mejoran con el tratamiento médico se recomienda el trasplante hepático. El porcentaje de supervivencia al año en pacientes sometidos a trasplante cuando su nivel de compensación es alto es mayor del 85%, mientras que en aquellos pacientes sometidos a un tratamiento hospitalario continuo por descompensación de su enfermedad la tasa de supervivencia al año baja a un 70%.

## BIBLIOGRAFIA

1. Arróspide T, Dulanto V, Levy S, Campodónico. L. Síndrome de sobreposición entre Hepatitis Autoinmune y Cirrosis Biliar Primaria: Reporte de caso. Revista Gastroenterologica de Perú. 2004 Diciembre;: p. 349-352
2. Dr. Hans F. Quisbert Gutiérrez DMLM. SÍNDROME "OVERLAP" HEPATITIS AUTOINMUNE - CIRROSIS BILIAR PRIMARIA. APORTACIÓN DE CASO CLÍNICO. Revista Medica La Paz. 2011 Noviembre 15; 17(2): p. 29-33
3. Yeinis Paola Espinoza Herrera JCRGSHDGCA. Reporte de dos casos de síndrome de sobreposición entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2010 Octubre; 25(4): p. 399-404
4. F. J. FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ JDLFASPFBSAANGMBV. Síndrome "overlap" hepatitis autoinmune-cirrosis biliar primaria. Aportación de dos nuevos casos. AN. MED. INTERNA. 2005; 22(3): p. 136-138
5. O. Aguilar-Nájera JAVZyAT. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. Revista Gastroenterología de México. 2015 Junio; 80(2): p. 150-159
6. Washington MK. Autoimmune liver disease: Overlap and overlier. Mod Pathol. 2007;20(Suppl 1):S15–30.
7. Twaddell WS, Lefkowitz J, Berk PD. Evolution from primary biliary cirrhosis to primary biliary cirrhosis/autoimmune hepatitis overlap syndrome. Semin Liver Dis. 2008;28:128–34.
8. Beuers U, Rust C. Overlap syndromes. Semin Liver Dis. 2005;25:311–20.
9. Sato Y, Harada K, Sudo Y, Watanabe K, Nakahama T, Morimoto H, et al. Autoimmune hepatitis associated with bile duct injury resembling chronic non suppurative destructive cholangitis. Pathol Int. 2002;52:478–82.
10. Gheorghe L, Iacob S, Gheorghe C, Iacob R, Siminov I, Vadan R, et al. Frequency and predictive factors for overlap syndrome between autoimmune hepatitis and primary cholestatic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16:585–92

11. Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: An evaluation of modified scoring system. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1191–7.
12. Abdalian R, Dhar P, Jhaveri K, Haider M, Guindi M, Heathcote EJ. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: Evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology.* 2008;47:949–57.
13. Yamamoto K, Terada R, Okamoto R, Hiasa Y, Abe 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.
14. Rodriguez-Diaz Y, Reyes-Rodriguez R, Dorta-Francisco MC, Aguilera I, Perera-Molinero A, Moneva-Arce E, et al. De novo autoimmune hepatitis following liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Transplant Proc.* 2006;38:1467–70.
15. Kayacetin E, Koklu S, Temucin T. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis with unusual initial presentation as fulminant hepatic failure. *Dig Liver Dis.* 2004;36:419–22.
16. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schruppf E International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap Syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) Position Statement on a Controversial Issue. *J Hepatol.* 2011;54:374–85.
17. Targońska-Stepniak B, Majdan M, Suszek D, Laskowska K. Overlap syndrome autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis associated with antiphospholipid syndrome. *Pol Merkur Lekarski.* 2006;21:480–3.
18. Efe C, Ozaslan E, Purnak T, Ozturk R. Membranous glomerulonephritis associated with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome: A very rare condition. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:1149–50.
19. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet.* 2002;359:150–7.
20. Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:331–7.