

# Hepatitis Autoinmune y Colangitis Biliar Primaria en Paciente con Crioglobulinemia

Overlap Syndrome (Autoimmune Hepatitis- Primary Biliary Cholangitis) in Patient with Cryoglobulinemia

Ana Mabel Vallejos Rocabado<sup>1</sup>, M.Placida Garrón Torrico<sup>2</sup>, Jhonny Eduardo Bacarreza García<sup>3</sup>

## Resumen

Paciente mujer de 55 años con antecedente de crioglobulinemia mixta con compromiso renal glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad renal crónica (ERC) en estadio G5, presenta cuadro de ictericia, coluria los exámenes complementarios muestran incremento de las pruebas hepáticas con hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia y colestasis, serologías hepáticas virales negativas, anticuerpo antimitocondrial (AMA) +, se realiza biopsia hepática identificando hepatitis de interfase y en el interior de los septos fibrosos, reacción ductal focal y leve proliferación de ramas de la vena porta que están distorsionadas entre gruesas fibras de colágeno, llegando al diagnóstico de síndrome de superposición, se inicia tratamiento con corticoides 1 mgr/Kgr/día y ácido ursodeoxicólico 13 mgr/kg/día con buena evolución, logrando normalizar las enzimas hepáticas. Ambas patologías "crioglobulinemia mixta y hepatopatías autoinmunes", son entidades poco frecuentes que presentan buenas respuestas al tratamiento inmunosupresor e inmunomodulador.

**Palabras claves:** autoinmunidad, colangitis, colestasis, hepatitis, hígado, enfermedades renales

## Abstract

A 55-year-old female patient with a history of mixed cryoglobulinemia with renal involvement, membranoproliferative glomerulonephritis, chronic kidney disease (CKD) stage G5, presented with jaundice, choluria, complementary examinations showed increased liver tests with hypertransaminasemia, hyperbilirubinemia and cholestasis, negative viral liver serologies, anti-mitochondrial antibody (AMA) +, a liver biopsy was performed identifying interphase hepatitis and in the interior of the fibrous septa, focal ductal reaction and slight proliferation of branches of the portal vein which are distorted between thick collagen fibres, leading to the diagnosis of overlap syndrome, treatment was started with corticosteroids 1 mg/Kg/day and ursodeoxycholic acid 13 mg/kg/day with good evolution, achieving normalization of liver enzymes. Both pathologies "mixed cryoglobulinemia and autoimmune hepatopathies" are rare entities that respond well to immunosuppressive and immunomodulatory treatment.

**Keywords:** autoimmunity, cholangitis, cholestasis, hepatitis, liver, kidney diseases

Las patologías hepáticas autoinmunes se caracterizan por una respuesta inmune anómala mediada por linfocitos T y anticuerpos, originan daño en los hepatocitos y/o vías biliares. Se dividen en las que producen un daño hepatocelular como representante la Hepatitis Autoinmune (HAI) y las que producen un patrón colestásico donde se encuentran la Colangitis Biliar Primaria (CBP) y la Colangitis Esclerosante Primaria (CEP). Mientras que los síndromes de superposición son entidades poco frecuentes que pueden presentarse con las características de dos o más patologías hepáticas autoinmunes como podemos ver según orden de frecuencia (HAI+ CBP), (HAI+CEP) y (CBP+CEP)<sup>1</sup>.

La crioglobulinemia implica una disfunción del sistema inmunológico, que en muchos casos puede asociarse con una infección crónica por el virus de la hepatitis C y en casos

raros puede asociarse a otras patologías autoinmunes o no se identifica una causa subyacente<sup>2</sup>.

## Presentación del caso

Paciente femenino de 55 años la misma vista por el servicio de nefrología por cuadro de crioglobulinemia mixta con compromiso renal glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad renal crónica (ERC) sin diálisis en estadio G5, se encontraba con tratamiento con pulsos de corticosteroides, durante la evolución paciente presenta ictericia, prurito y coluria, sin la presencia de otra alteración al momento del examen físico. Niega antecedente de enolismo, tatuajes, transfusiones y presenta un IMC de 29,8.

Los laboratorios muestran alteración de hepatograma aspartato aminotransferasa AST 236 UI/L (normal <40 UI/L), alanina aminotransferasa ALT 117 UI/L (normal <40 UI/L); fosfatasa alcalina FAL-623 UI/L (normal <220 UI/L), gamaglutamil-transpeptidasa GGTP-538 UI/L (normal 35 UI/L), bilirrubina total de 3,3 mg/dl, directa de 2,2 mg/dl, indirecta 1,1 mg/dl; albúmina de 2,9 gr%, hemoglobina 11,4 g/dl, glóbulos blancos 7 700/mm<sup>3</sup>, recuento de plaquetas 242/mm<sup>3</sup>, creatinina de 2 gr/dl; IgG para hepatitis A positivo, antígeno de superficie y anticore para hepatitis B negativo,

<sup>1</sup>Médico Gastroenteróloga - Hospital Obrero N°2 . Cochabamba- Bolivia.  
<https://orcid.org/0000-0002-7285-6006>

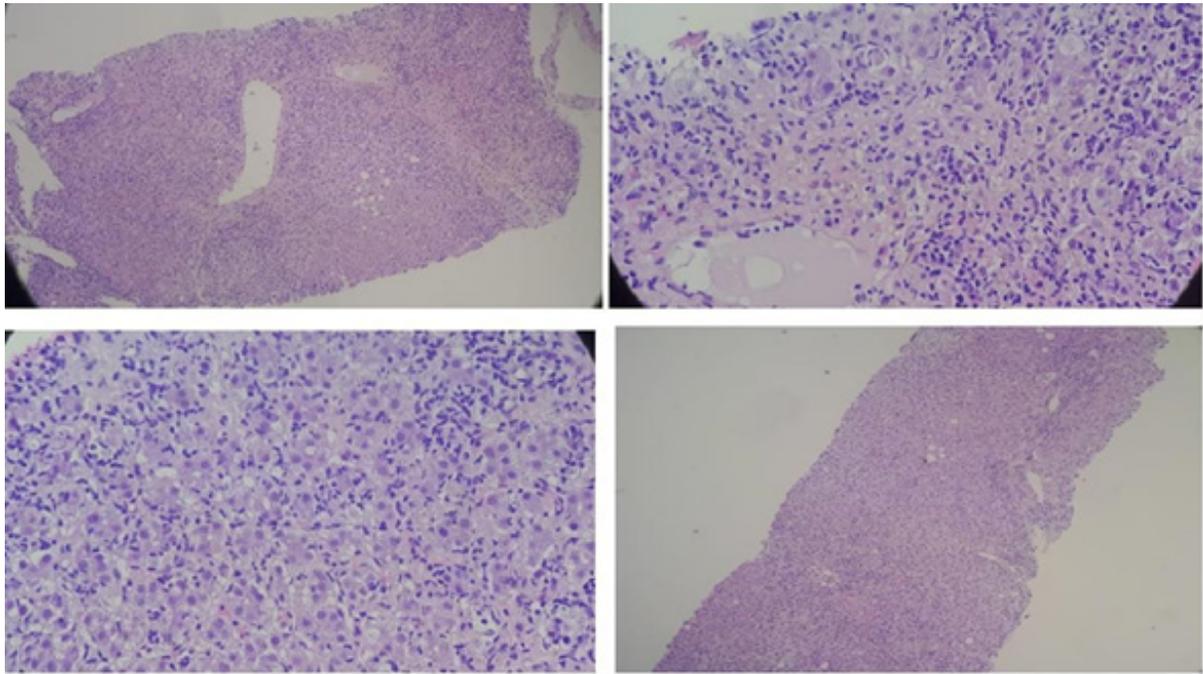
<sup>2</sup>Médico Nefróloga - Hospital Obrero N°2 . Cochabamba- Bolivia.

<sup>3</sup>Médico Residente (Gastroenterología) - Hospital Obrero N°2. Cochabamba- Bolivia.  
<https://orcid.org/0000-0002-7810-0568>

\*Correspondencia a: Ana Mabel Vallejos Rocabado

Correo electrónico: [anamabelvallejosrocabado@gmail.com](mailto:anamabelvallejosrocabado@gmail.com)

Recibido el 09 de septiembre de 2021. Aceptado el 09 de noviembre de 2021.



**Figura 1.** Hepatitis de interfase y en el interior de los septos fibrosos, reacción ductal focal y leve proliferación de ramas de la vena porta que están distorsionadas entre gruesas fibras de colágeno.

serología para hepatitis C negativo, Ig G para herpes virus 1-2; citomegalovirus positivo, Inmunoglobulina G total de 2400 mgr/dl (normal hasta 1600 mgr/dl). Perfil de inmunidad AMA (+) dilución 1:20; ANA negativo, Anti LKM 1 negativo, ASMA negativo.

La ecografía abdominal doppler menciona engrosamiento difuso de pared vesicular, a considerar proceso inflamatorio y remotamente hepatopatía autoinmune; eje espleno portal sin alteración y datos de nefropatía crónica.

Por lo mencionado se solicitan biopsia hepática reportando; cortes histológicos de hígado se observa 24 espacios por sección, en los cuales hay un aumento en el infiltrado inflamatorio portal y periportal constituido principalmente por linfocitos y células plasmáticas, se identifica hepatitis de interfase moderada, hay evidente aumento en el depósito de colágeno en el espacio porta. En el interior de los septos fibrosos se observa reacción ductal focal y leve proliferación de ramas de la vena porta que están distorsionadas entre gruesas fibras de colágeno. En el parénquima hepático centro-lobulillar se observa hepatocitos apoptóticos dispersos aislados, con presencia de células inflamatorias, en las zonas con mayor infiltrado inflamatorio se observa además formación de rosetas de hepatocitos (Figura 1), llegando al diagnóstico de síndrome de superposición (Hepatitis autoinmune / Colangitis biliar primaria); Crioglobulinemia mixta, Enfermedad renal crónica.

Se inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico 13 mg/kg/día junto a prednisona 1 mg/k por vía oral durante la fase de ataque, paciente presenta efectos sistémicos secundarios a los corticoides, por lo cual para tratamiento de mantenimiento se continúa con azatioprina dosis de 50 mg/día, y ácido ursodesoxicólico misma dosis de inicio logrando obtener normalización de los valores del hepatograma. Actualmente

paciente a la espera de programación de biopsia hepática para control remisión histológica y pendiente resultado de Ig G total.

### Discusión

Partiendo que la Crioglobulinemia es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por la presencia de crioglobulinas en sangre que ocasiona disminución del flujo sanguíneo en múltiples órganos, se clasifica en dos subgrupos principales: tipo I, que se observa en enfermedades hematológicas clonales, y tipo II / III denominadas crioglobulinemia mixta y se observa en la infección por el virus de la hepatitis C, trastornos del tejido conectivo y enfermedades sistémicas<sup>3</sup>.

Las enfermedades hepáticas autoinmunes son entidades raras que se caracteriza por daño hepatocelular – HAI con incremento de transaminasas séricas e inmunoglobulina G, histología hepática inflamatoria, y presencia de autoanticuerpos, y aquellas con patrón colestásico “CBP y CEP”, con incremento de las enzimas colestásicas, marcadores serológicos e histología hepática con daño o reacción ductular<sup>4</sup>.

La asociación de estas entidades llamada “síndromes superpuestos” incluye la coexistencia de (HAI+ CBP), (HAI+CEP) y (CBP+CEP). A menudo representan un desafío diagnóstico y terapéutico, ya que no está claro si son estos síndromes forman entidades distintas o son solo variantes o consecuencia de las principales enfermedades hepáticas autoinmunes<sup>5</sup>. Su importancia radica en que sus patrones bioquímicos y serológicos no son los clásicos o la respuesta terapéutica no sea la esperada<sup>6</sup>. La frecuencia de superposición de la hepatitis autoinmune con cirrosis biliar primaria es de 7-13%, mientras la superposición con colangitis esclerosante

primaria es de 8-17%<sup>1</sup>.

Se recomienda definir cada una de las hepatopatías autoinmunes primarias acorde a los criterios ya validados de las diferentes asociaciones y grupos internacionales (International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG), American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); European Association for Study of the Liver (EASL)<sup>7</sup>.

Enfocados al presente caso el tratamiento para la HAI/CBP, no cuenta con criterios unificados, y las

guías EASL-IAIHC recomiendan como primera opción terapéutica la combinación de fármacos inmunosupresores (corticosteroides 1,2 mgr/kg/d /azatioprina) con ácido ursodesoxicólico a dosis de 13-15 mg/kg/d<sup>6</sup>.

Por lo descrito y teniendo en cuenta que existen escasos registros de crioglobulinemia con otras entidades hepáticas después de la hepatitis C, se concluye que la forma de asociación de patologías poco frecuentes no deben ser descartadas y debe motivar al estudio y utilización de todas las herramientas diagnósticas.

### Referencias bibliográficas

1. Czaja AJ. The Overlap Syndromes of Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2012;58(2):326-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2367-1>
2. Montero N, Favà A, Rodríguez E, Barrios C, Cruzado JM, Pascual J, Soler MJ. Treatment for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD011403. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858>.
3. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood*. 2017;129(3):289-298. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-719773>
4. Pape S, Schramm C, Gevers TJ. Clinical management of autoimmune hepatitis. *United European Gastroenterology Journal*. 2019;7(9):1156-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2050640619872408>.
5. Durazzo M, Premoli A, Paschetta E, Belci P, Spandre M, Bo S. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: an open question. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):344-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2378-y>.
6. Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: diagnosis and treatment. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*. 2015;80(2):150-9.
7. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and Management of Overlap Syndromes. *Clinics in Liver Disease*. 2015;19(1):81-97.