

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

**CARACTERISTICAS DEL SINDROME DE SOBREPOSICION
ENTIDAD DIFERENTE A LA HEPATITIS AUTOINMUNE Y CIRROSIS BILIAR
PRIMARIA**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA

HENRY ALFREDO TOCAY AJCUC

ASESOR DE TESIS

DR. ALDO TORRE DELGADILLO

TESIS REALIZADA CON UNA BECA OTORGADA POR LA SECREATRIA DE
RELACIONES EXTERIORES DEL GOBIERNO DE MEXICO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
Coordinador del curso de Gastroenterología del INCMNSZ

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Jefe de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Aldo Torre Delgadillo
Asesor de tesis

DEDICATORIA

A Dios Todo Poderoso

A mis padres y hermanos

A mis abuelos y familiares

A Guatemala...

... allí en donde se vuela con los volcanes.

Donde las montañas se transforman en ríos, lagos y mares.

Donde los animales te cantan.

En donde la mujer multicolor se convierte en flor.

Allí es el jardín.

INDICE

	PÁGINA
MARCO TEORICO	5
JUSTIFICACIÓN	8
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	14
CONCLUSIONES	18
TABLAS	19
BIBLIOGRAFIA	24

MARCO TEORICO

Se ha documentado que el sistema inmune juega un papel importante en ciertas enfermedades hepáticas, una de esas enfermedades es la hepatitis autoinmune (1). La hepatitis autoinmune (HAI) es un trastorno hepático inflamatorio agudo y crónico con manifestaciones clínicas y serológicas de autoinmunidad, que puede llevar a cirrosis, causando mortalidad por insuficiencia hepática ó la necesidad de trasplante hepático (2). La HAI se ha clasificado según los anticuerpos presentes en 3 tipos (3). El diagnóstico está basado en criterios clínicos, daño hepatocelular y hallazgos histológicos, también se han propuesto criterios por parte de la International Autoimmune Hepatitis Group (4). El tratamiento de primera línea recomendado para esta enfermedad es esteroides solos o combinados con azatioprina (5).

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica crónica caracterizada por destrucción inflamatoria de conductos biliares septales e interlobulares (6). Usualmente es de progresión lenta, con eventual desarrollo de cirrosis, hipertensión portal y sus complicaciones. Típicamente presenta en el 95% de los casos anticuerpos anti mitocondriales (AMA) dirigidos contra la unidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa. El diagnóstico se efectúa por medio de la presencia de AMA, patrón colestásico (principalmente elevación de fosfatasa alcalina) y datos histológico (7). El ácido ursodesoxicólico (AUDC) mejora el patrón bioquímico (8) y el trasplante hepático es primordial en enfermedad hepática terminal (1).

Existe un grupo de pacientes que se presentan con datos idénticos a CBP, es decir patrón colestásico, daño de ductos biliares y progresión lenta a fibrosis y cirrosis, pero con ausencia de AMA (9). A estos pacientes se ha catalogado con el término de colangitis autoinmune ó CBP mitocondriales negativos. Hay datos que apoyan que se trata de una variante de CBP (9).

Casos han sido reportados en quienes el diagnóstico autoinmune hepático cambia durante el seguimiento y hay una transición de CBP a HAI (10, 11), también han sido reportado casos en la cual hay una transición de HAI a colangitis esclerosante primaria (CEP) (12, 13), es decir al final presentan las dos enfermedades (SSP). Sin embargo, esta transición durante el tiempo ha sido denominado síndrome secuencial (14).

El diagnóstico de CBP y HAI ha sido establecido en base a criterios de laboratorio e histológicos (4, 6, 7) y se han considerado como entidades diferentes mutuamente excluyentes. Sin embargo algunos pacientes presentan rasgos de ambas enfermedades y se ha nombrado como síndrome de sobreposición (SSP). Este término no debe de ser utilizado cuando el paciente tiene otra enfermedad asociada no inmunológica hepática, como por ejemplo un paciente con CBP e infección por virus de hepatitis C, o bien sarcoidosis en un paciente con CEP (6).

La prevalencia de CBP y HAI es de 33-42/100,000 y 17/100,000 respectivamente, siendo el género femenino predominantes en ambas enfermedades 80-95%. La prevalencia del SSP ha sido reportada entre 9-19% (10, 15, 16) y también más frecuente en el sexo femenino (9).

Los criterios para síndrome de sobreposición no han sido estandarizados, ya que se utilizan distintos criterios para catalogar a estos pacientes (16, 10, 17, 18) y no hay un marcador serológico específico para esta enfermedad, aunque un estudio identifico en 60% de los pacientes anticuerpos contra DNA de doble cadena (17). Algunos incluso han dividido al síndrome de sobreposición en aquellos que tienen o no anticuerpos anti-mitocondriales (19).

Al momento existen tres diferentes propuestas para identificar SSP:

1. International Autoimmune Hepatitis Group (16, 18)

2. Los propuestos por Lohse et al. (20)

Hallazgos patológicos de ambas enfermedades

Elevación de transaminasas > 2 veces lo normal, ó ANA, AML positivos
en pacientes AMA positivos

3. Los propuestos por Chazouillères et al. (10)

Dos de tres de cada enfermedad

HAI

a. Elevación de ALT > 5

b. AML positivo ó elevación > IgG

c. Hallazgos histológicos de HAI

CBP

a. Elevación de Fosfatasa alcalina > 2 ó GGT > 5

b. AMA positivo

c. Hallazgos histológicos de CBP

La importancia de hacer la distinción entre CBP, HAI y SSP es debido a las implicaciones terapéuticas, por ejemplo sí se trata formas puras de CBP con el tratamiento de HAI (esteroides y azatioprina) puede tener un efecto negativo en el metabolismo del calcio (21). Ácido ursodesoxicólico es el tratamiento aceptado actualmente para pacientes con CBP, mientras esteroides y azatioprina (AZA) es el tratamiento para pacientes con HAI, además de otras opciones (5). No obstante la combinación de tratamiento ha demostrado ser efectivo en pacientes con sobreposición (10, 17, 20, 22).

JUSTIFICACION

Las enfermedades como HAI y CBP son muy raras, a estas se les ha atribuido alteraciones en la inmunidad, sin embargo aun no hay una causa identificada. Entre estas enfermedades se ha identificado a un subgrupo de pacientes que comparten características de ambas enfermedades (10%) y se les ha llamado SSP. Eventualmente estos pacientes evolucionan a enfermedad hepática terminal, es decir cirrosis y sus complicaciones.

Es de vital importancia diferenciar estas tres entidades ya que los estudios han determinado que pacientes con SSP se tratan de forma similar que pacientes con HAI, pero de forma distinta a los pacientes con CBP a pesar de compartir características similares a ésta.

No se ha determinado aun sí el SSP constituye una enfermedad distinta a HAI y CBP o bien es una variante de estas enfermedades, además no se tienen criterios definitivos para el diagnóstico, por lo que las conclusiones de los distintos estudios varían según los criterios empleados.

Ante la controversia que persiste en la estandarización de criterios, si SSP se trata de una variante ó un subtipo de HAI y CBP, el presente estudio desea establecer si las características clínicas y serológicas de pacientes con SSP son distintas a los pacientes con HAI y CBP así como evaluar el tipo y respuesta al tratamiento en pacientes Mexicanos.

OBJETIVOS

1. Conocer las características clínicas, bioquímicas y serológicas de pacientes con SSP
2. Valorar la respuesta al tratamiento de pacientes con SSP
3. Valorar el pronóstico de pacientes con SSP

MATERIAL Y METODOS

De forma retrospectiva pacientes con SSP, HAI y CBP, fueron incluidos, todos con biopsia hepática confirmatoria. Para el diagnóstico de SSP, HAI y CBP se utilizaron los criterios de Lohse et al (20), International Autoimmune Hepatitis Group (4) y American Association for the Study of Liver Disease, respectivamente.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con SSP según los criterios de Lohse
2. Biopsia confirmatoria de SSP
3. Descartar cualquier otra hepatopatía

Se definió respuesta al tratamiento como normalización ó disminución de fosfatasa alcalina $\geq 40\%$ CBP y normalización ó reducción a < 2 veces el límite superior normal de ALT para HAI.

Recaída fue definida como aumento de ALT > 2 veces el límite superior de lo normal ó nuevo aumento de fosfatasa alcalina si se normalizo ó bien elevación $> 40\%$ del límite superior de lo normal.

Se descartó cualquier otra causa de hepatopatía crónica, entre ellas por alcohol, esteato-hepatitis no alcohólica, viral, hemocromatosis, Wilson, deficiencia de alfa 1 anti-tripsina.

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se expresan con frecuencias absolutas, frecuencias relativas, medidas de tendencia central y dispersión para variables no-paramétricas. Las diferencias entre los grupos se analizaron con la prueba de X^2 ó Kruskal-Wallis, según correspondía.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS ver 15. Los resultados de las pruebas fueron considerados estadísticamente significativa cuando el valor correspondiente de p fue igual o menor a 0.05

RESULTADOS

Se incluyeron 24 pacientes con SSP, 20 pacientes con HAI y 21 con CBP. La edad global en el grupo de SSP fue de 38 (23-64) años; 58 (89.2%) fueron mujeres. El tiempo de tratamiento fue 48 (3-192) meses y 53 (81.5%) respondieron (cuadro 1).

El 37% de los pacientes con SSP se presentó enfermedades asociadas, principalmente lupus eritematoso sistémico 12.5% y síndrome de Sjogren 8.3%. En relación a los signos y síntomas, la ictericia fue el signo más frecuente y se presentó en el 58.3%, prurito, coluria y acolia en 42%, 37.5% y 25% respectivamente. Hiperpigmentación estuvo presente únicamente en el 8.3%. (cuadro 2).

El nivel de transaminasas en pacientes con HAI fue más elevado que los pacientes con SSP y CBP ($p < 0.001$), y el nivel de transaminasas en pacientes con SSP fue mayor que los de CBP. El nivel de fosfatasa alcalina y gamaglutamil transpeptidasa fue mayor en los pacientes con SSP y CBP, comparado con aquellos pacientes con HAI ($p < 0.001$). Aunque el nivel de IgG e IgM fue mayor en HAI y CBP respectivamente, no hubo diferencia entre grupos. Ambas inmunoglobulinas estuvieron elevadas en pacientes con SSP, pero no hubo diferencias. Pacientes con HAI tuvieron un MELD mayor comparado con los otros dos grupos ($p 0.001$). (Cuadro 3).

Se comparó SSP y CBP en relación al nivel de corte de ALT para identificar a pacientes con una biopsia hepática compatible con SSP y se encontró que el nivel de ALT > 200 tiene una especificidad de 95% ($p 0.001$). El corte de ALT < 100 tiene una sensibilidad de 100% ($p < 0.001$).

Al estudiar las características serológicas para identificar a los pacientes con una biopsia hepática compatible con SSP (cuadro 4), se identificó que el mejor patrón fue la positividad para anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) y

anticuerpos antinucleares (ANA) en un mismo paciente ($p < 0.001$). El valor predictivo positivo de este constructo para diagnosticar, de acuerdo a la biopsia hepática, SSP, HAI y CBP fue de 78%, 5% y 17%, respectivamente. Los anticuerpos anti-músculo liso fueron identificados en el 35% para HAI y en 16.7 en pacientes con SSP y todos fueron negativos en CBP.

La respuesta a la terapia en pacientes con SSP fue de 79%, a base de la combinación de prednisona, azatioprina y AUDC, y solo un paciente presentó recaída. El 95% de los pacientes con HAI presentó respuesta al tratamiento combinado de prednisona y azatioprina. El 35% presentó recaída.

En el grupo de pacientes con CBP hubo respuesta en 71% y un paciente presentó recaída. El tratamiento empleado en estos pacientes fue AUDC. No hubo diferencia entre grupos en cuanto a tratamiento ($p = 0.14$). (cuadro 5 y 6)

No existieron muertes en los tres grupos al momento de haber concluido el presente estudio.

DISCUSION

Los hallazgos traducen autoinmunidad en la patogenia de HAI, CBP y SSP, dado el perfil serológico, sin embargo aun no se ha identificado ningún agente etiológico que desencadena dicha alteración, además se han investigado HLA principalmente en HAI (9). También se ha sugerido cierta predisposición hormonal sobre todo porque se ha identificado afección del sexo femenino del 80%, en el presente estudio se identificó que el principal grupo afectado también es el sexo femenino en el 89%. Cuando se analiza en los tres grupos es evidente que el sexo femenino es predominante por arriba del 80%, no encontrando diferencia entre grupos (cuadro 2)

En un estudio realizado por Heurgue A, et al (23) encontró que los pacientes con SSP fueron más jóvenes (44 vs 59 años), en el presente estudio también se documentó que los pacientes con SSP fueron más jóvenes (34 años) en relación a los pacientes con CBP y HAI, pero no hubo diferencia significativa (cuadro 2).

Sin lugar a dudas el diferenciar SSP de CBP, HAI, colangitis autoinmune, CEP es de suma trascendencia debido a las implicaciones terapéuticas, además de ser un reto para los clínicos, es por eso que en los últimos años se han propuesto distintos criterios para diagnosticar SSP y distinguirla del resto de enfermedades. Esta variedad de criterios propuestos traducen la falta de estandarización y por lo tanto dependiendo del criterio empleado así serán las conclusiones. En el presente estudio se utilizaron los criterios utilizados por Lohse et al (20), identificando de esta forma a 24 pacientes y sobre todo confirmado con hallazgos de ambas enfermedades en la biopsia hepática, sin embargo se ha sugerido que hasta un tercio de pacientes con CBP presentan rasgos de HAI en la biopsia (22). Al tratar de ajustarlos a los criterios propuestos por Chazouillères se identificó únicamente que el 16.7% los cumple y al aplicar el score de HAI se observa claramente que los pacientes con SSP se encuentra con una puntuación de 10, comparado con la evidente

enfermedad definitiva de HAI (18 puntos) y el bajo score de pacientes con CBP (2.43 puntos).

Algunos sugieren que los “criterios universales” de Chazouillères son los mejores, sin embargo en población mexicana como se observó en este estudio únicamente el 16.7% los cumplió, ya que AML es parte de los criterios de inclusión propuestos por Chazouillères (22), por lo que se esperaría alta frecuencia en SSP, pero llama la atención que AML se encontró únicamente en 16%, mientras ANA fue positivo en 92% de los pacientes con SSP. Los anticuerpos anti-músculo liso fueron identificados en el 35% para HAI y todos fueron negativos en CBP.

Se pudo constatar y como es de esperarse que el perfil bioquímico de los pacientes con SSP es diferente en cuanto al nivel de alteración en relación al grupo de CBP y HAI. Es decir los pacientes con SSP tienen elevación intermedia del nivel de transaminasas con diferencia significativa en relación a los otros dos grupos, en todos los estudios esta alternación intermedia del patrón bioquímico traduce la sobreposición de HAI y CBP. Hay estudios que han tratado de identificar un marcador específico para SSP (17, 24), se ha sugerido SLA y anti DNA, este último ha sido un novedoso hallazgo, sin embargo anti-DNA se encontró únicamente en el 60% de los pacientes con SSP a pesar de tener un valor predictivo positivo para identificar esta enfermedad. Debido a la naturaleza retrospectiva de este estudio no se identificó ningún paciente con estos marcadores.

Se ha identificado en biopsias de pacientes con HAI cambios biliares hasta del 20% (22, 25) y hasta un tercio de pacientes con CBP presentan hepatitis de interfase (26). Como se ha identificado en otros estudios la presencia de ANA en pacientes con CBP es hasta del 60% sin tener ningún rasgo de HAI, y viceversa se ha identificado AMA en pacientes con HAI (27); en este estudio se identificó AMA en un paciente con HAI y un score de hepatitis autoinmune de 18 puntos. A pesar de esto al estudiar a los pacientes con SSP para identificar a los pacientes con una biopsia hepática compatible con SSP, se

identificó que el mejor patrón fue la positividad para anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) y anticuerpos antinucleares (ANA) en un mismo paciente ($p < 0.001$). El valor predictivo positivo de esta combinación, de acuerdo a la biopsia hepática, SSP, HAI y CBP fue de 78%, 5% y 17%, respectivamente.

Al comparar SSP con CBP el valor de corte de ALT > 200 tiene una especificidad de 95% (IC 95% 77 – 99) para identificar a pacientes con una biopsia compatible con SSP y el valor predictivo positivo es de 93% (IC 95% 70 - 99), RM 28 (3.2 – 244.3, $p < 0.001$). La sensibilidad para un corte de ALT < 100 es de 100% (IC 95% 86 – 100) y el valor predictivo negativo de 100% (IC 95% 78 – 100) ($p < 0.001$). Por lo que pacientes con CBP que elevan transaminasas con niveles de ALT entre 100 – 200 debe efectuarse biopsia hepática para descartar SSP, sin embargo, por razones académicas y valor de la biopsia para evidenciar respuesta histológica al tratamiento es necesario considerar a todos los pacientes para este procedimiento. No hubo diferencia al comparar SSP y HAI con estos cortes. El nivel de corte de 200 es de 2.9 veces del nivel superior de lo normal en este hospital, lo cual contrasta con el nivel de corte de ALT considerado en los criterios propuestos por Chazouillères que es > 5 (3) (cuadro 4).

Como se ha comentado, sí se trata con esteroides y AZA a formas puras de CBP puede tener un efecto negativo en el metabolismo del calcio (21), es por eso necesario diferenciarla de SSP y ofrecer el mejor tratamiento. La Respuesta clínica y bioquímica entre pacientes con SSP han sido estudiadas (10). La mayoría de estudios recomienda el uso de tratamiento combinado para pacientes SSP (10, 17, 20, 22). Desde el punto de vista bioquímico en el presente estudio se encontró una alta respuesta al tratamiento combinado con esteroides y AZA (79%), como se ha reportando en la literatura (22). A pesar de esto no hubo diferencia entre grupos.

Desafortunadamente la evaluación histológica por medio de una segunda biopsia hepática no fue desarrollada y la respuesta bioquímica en el presente estudio debe de ser confirmada. Al contrario de este estudio, el estudio de

Chazouillères encontró una respuesta bioquímica en 13 de 17 pacientes y se evidencio en una segunda biopsia que con el tratamiento combinado no hubo progresión de la fibrosis (22).

Algunas desventajas de este estudio es que es retrospectivo, el tiempo corto de seguimiento, y la ausencia de una segunda biopsia para evaluar los cambios histológicos en aquellos que tuvieron respuesta bioquímica.

El seguimiento de estos pacientes debe de ser mayor para evaluar el impacto del tratamiento en prevenir cirrosis y sus complicaciones.

Cuadro 1

Características de los 65 los pacientes incluidos

Característica	
Sexo, mujer	58 (89.2%)
Edad, años	38 (23-64)
Tiempo de Tx, meses	48 (3-192)
Respondieron	53 (81.5%)

Cuadro 2

Características clínicas de los pacientes de acuerdo a los diferentes grupos

Característica	SSP n = 24 (%)	HAI n = 20 (%)	CBP n = 21 (%)	Valor de <i>P</i>
Sexo, mujer	20 (83)	18 (90)	20 (95)	0.4
Edad, años*	34 (23-64)	39 (27-63)	45 (28-62)	0.023
Ictericia	14 (58.3)	10 (50)	8 (38.1)	
Prurito	10 (41.7)	1 (5)	10 (47.6)	
Astenia	10 (41.7)	7 (35)	5 (23.8)	
Coluria	9 (37.5)	13 (65)	6 (28.6)	
Acolia	6 (25)	9 (45)	4 (19)	
Hiperpigmentación	2 (8.3)	0	6 (28.6)	
LEG	3 (12.5)	0	0	
Sx Sjogren	2 (8.3)	0	3 (14.3)	
Hipotiroidismo	1 (4.2)	1 (5)	0	
CREST	1 (4.2)	0	1 (4.8)	
Esclerodermia	0	0	2 (9.5)	
DM2	0	2 (10)	1 (4.8)	

*Expresado como mediana (intervalo); SSP: Síndrome de Sobreposición; HAI: Hepatitis autoinmune; CBP: cirrosis biliar primaria; LEG: lupus eritematoso generalizado; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Cuadro 3

Características de laboratorios de los pacientes de acuerdo a los diferentes grupos

Característica	SSP n = 24	HAI n = 20	CBP n = 21	Valor de <i>P</i>
	Mediana (intervalo)	Mediana (intervalo)	Mediana (intervalo)	
ALT, <i>UI</i>	205 (120-709)	512 (15-1676)	74 (22-334)	<.001
ALP, <i>UI</i>	574 (119-1171)	163 (78-405)	514 (159-1420)	<.001
GGT, <i>UI</i>	458 (16-1276)	88 (34-213)	344 (26-942)	0.05
Albúmina, <i>g/dL</i>	3.1 (2.1-3.8)	2.6 (1.8-4.4)	3.4 (1.8-4.6)	0.08
MELD	10 (6-20)	14 (8-40)	10 (6-20)	0.01
IgG, <i>mg/dl</i>	2350 (626-4330)	2390 (1630-6643)	1757 (738-5937)	0.16
IgM, <i>mg/dl</i>	335 (115-702)	223 (132-1419)	416 (188-1194)	0.24

SSP: Síndrome de Sobreposición; HAI: Hepatitis autoinmune; CBP: cirrosis biliar primaria; ALP: fosfatasa alcalina; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M.

Cuadro 4

Características serológicas de los pacientes de acuerdo a los diferentes grupos

Característica	SSP n = 24	HAI n = 20	CBP n = 21	Valor de <i>P</i>
AMA, +	15 (63)	1 (5)	12 (58)	0.001
ANA (≥1:160)	22 (92)	18 (90)	6 (29)	<.001
ANA+/AMA+	14 (58)	1 (5)	3 (14)	<.001
AML	4 (16.7)	7 (35)	0	
ALT > 200	14 (58)		1 (5)	0.001
ALT < 100	0		14 (67)	< 0.001

n (%). SSP: Síndrome de Sobreposición; HAI: Hepatitis autoinmune; CBP: cirrosis biliar primaria; AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; AML: antimúsculo liso.

Cuadro 5

Características del tratamiento, seguimiento y mortalidad de los pacientes de acuerdo a los diferentes grupos

Característica	SSP n = 24	HAI n = 20	CBP n = 21	Valor de <i>P</i>
	Mediana (intervalo)	Mediana (intervalo)	Mediana (intervalo)	
Seguimiento, <i>meses</i>	29 (3-87)	55 (6-168)	101 (24-192)	<0.01
Respuesta al tratamiento*	19 (79)	19 (95)	15 (71)	0.14
Recaída*	1 (5)	7 (35)	1 (5)	0.001
Muerte*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1

* Expresados como n (%); SSP: Síndrome de Sobreposición; HAI: Hepatitis autoinmune; CBP: cirrosis biliar primaria.

Cuadro 6

Características según el tipo de medicamento de los pacientes de acuerdo a los diferentes grupos

Característica	SSP n = 24	HAI n = 20	CBP n = 21
	Mediana (intervalo)	Mediana (intervalo)	Mediana (intervalo)
Prednisona*	27 ()	42.25 ()	12.17 (24-192)
Azatioprina*	53 ()	59 ()	---
AUDC**	14 ()	---	---

* Expresados como mg/día; ** Expresado como mg/kg/día. SSP: Síndrome de Sobreposición; HAI: Hepatitis autoinmune; CBP: cirrosis biliar primaria; AUDC: ácido ursodesoxicólico

CONCLUSION

1. Los pacientes con SSP presentan un perfil bioquímico y serológico diferente.
2. La positividad para AMA y ANA en un mismo paciente tiene un alto valor predictivo positivo para SSP.
3. La tasa de recaídas es similar a la CBP pero inferior a la HAI.
4. La respuesta al tratamiento fue de 79% y no fue diferente entre los grupos.

Cuadro 1

Características de los 65 los pacientes incluidos

Característica	
Sexo, mujer	58 (89.2%)
Edad, años	38 (23-64)
Tiempo de Tx, meses	48 (3-192)
Respondieron	53 (81.5%)

Cuadro 2**Características clínicas de los pacientes de acuerdo a los diferentes grupos**

Característica	SSP n = 24 (%)	HAI n = 20 (%)	CBP n = 21 (%)	Valor de P
Sexo, mujer	20 (83)	18 (90)	20 (95)	0.4
Edad, años*	34 (23-64)	39 (27-63)	45 (28-62)	0.023
Ictericia	14 (58.3)	10 (50)	8 (38.1)	
Prurito	10 (41.7)	1 (5)	10 (47.6)	
Astenia	10 (41.7)	7 (35)	5 (23.8)	
Coluria	9 (37.5)	13 (65)	6 (28.6)	
Acolia	6 (25)	9 (45)	4 (19)	
Hiperpigmentación	2 (8.3)	0	6 (28.6)	
LEG	3 (12.5)	0	0	
Sx Sjogren	2 (8.3)	0	3 (14.3)	
Hipotiroidismo	1 (4.2)	1 (5)	0	
CREST	1 (4.2)	0	1 (4.8)	
Esclerodermia	0	0	2 (9.5)	
DM2	0	2 (10)	1 (4.8)	

*Expresado como mediana (intervalo); SSP: Síndrome de Sobreposición; HAI: Hepatitis autoinmune; CBP: cirrosis biliar primaria; LEG: lupus eritematoso generalizado; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Cuadro 3

Características de laboratorios de los pacientes de acuerdo a los diferentes grupos

Característica	SSP n = 24	HAI n = 20	CBP n = 21	Valor de P
	Mediana (intervalo)	Mediana (intervalo)	Mediana (intervalo)	
ALT, UI	205 (120-709)	512 (15-1676)	74 (22-334)	<.001
ALP, UI	574 (119-1171)	163 (78-405)	514 (159-1420)	<.001
GGT, UI	458 (16-1276)	88 (34-213)	344 (26-942)	0.05
Albúmina, g/dL	3.1 (2.1-3.8)	2.6 (1.8-4.4)	3.4 (1.8-4.6)	0.08
MELD	10 (6-20)	14 (8-40)	10 (6-20)	0.01
IgG, mg/dl	2350 (626-4330)	2390 (1630-6643)	1757 (738-5937)	0.16
IgM, mg/dl	335 (115-702)	223 (132-1419)	416 (188-1194)	0.24

SSP: Síndrome de Sobreposición; HAI: Hepatitis autoinmune; CBP: cirrosis biliar primaria; ALP: fosfatasa alcalina; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M.

Cuadro 4

Características serológicas de los pacientes de acuerdo a los diferentes grupos

Característica	SSP n = 24	HAI n = 20	CBP n = 21	Valor de P
AMA, +	15 (63)	1 (5)	12 (58)	0.001
ANA (≥1:160)	22 (92)	18 (90)	6 (29)	<.001
ANA+/AMA+	14 (58)	1 (5)	3 (14)	<.001
AML	4 (16.7)	7 (35)	0	
ALT > 200	14 (58)		1 (5)	0.001
ALT < 100	0		14 (67)	< 0.001

n (%). SSP: Síndrome de Sobreposición; HAI: Hepatitis autoinmune; CBP: cirrosis biliar primaria; AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; AML: antimúsculo liso.

Cuadro 5

Características del tratamiento, seguimiento y mortalidad de los pacientes de acuerdo a los diferentes grupos

Característica	SSP n = 24	HAI n = 20	CBP n = 21	Valor de P
	Mediana (intervalo)	Mediana (intervalo)	Mediana (intervalo)	
Seguimiento, meses	29 (3-87)	55 (6-168)	101 (24-192)	<0.01
Respuesta al tratamiento*	19 (79)	19 (95)	15 (71)	0.14
Recaída*	1 (5)	7 (35)	1 (5)	0.001
Muerte*	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1

* Expresados como n (%); SSP: Síndrome de Sobreposición; HAI: Hepatitis autoinmune; CBP: cirrosis biliar primaria.

Cuadro 6

Características según el tipo de medicamento de los pacientes de acuerdo a los diferentes grupos

Característica	SSP n = 24	HAI n = 20	CBP n = 21
	Mediana (intervalo)	Mediana (intervalo)	Mediana (intervalo)
Prednisona*	27 ()	42.25 ()	12.17 (24-192)
Azatioprina*	53 ()	59 ()	---
AUDC**	14 ()	---	---

* Expresados como mg/día; ** Expresado como mg/kg/día. SSP: Síndrome de Sobreposición; HAI: Hepatitis autoinmune; CBP: cirrosis biliar primaria; AUDC: ácido ursodesoxicólico

BIBLIOGRAFIA

1. Czaja AJ. Autoimmune Liver Disease. *Current Opinion Gastroenterology* 2006; 22:234-240
2. Czaja AJ. Autoimmune Liver Disease. *Current Opinion Gastroenterology* 2005; 21: 293-299
3. Krawitt EL. Autoimmune Hepatitis. *New England Journal Of Medicine* 2006; 354:54-66
4. Alvarez A, Berg PA, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38
5. Montañó A, Czaja A. Current Therapy for Autoimmune Hepatitis. *Nature Clinical Practice gastroenterol & Hepatol* 2007; 4(4): 202-214
6. Washington MK. Autoimmune liver disease: overlap and outliers. *Modern Pathology* 2007; 20: S15-S30
7. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis 2005; 353: 1261-73
8. Lindor K. Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Primery Biliary Cirrhosis. *New England Journal Of Medicine* 2007; 357:1124-9
9. Beuers U, Rust C. Overlap Syndromes. *Seminars in Liver Disease* 2005; 25(3): 311-320
10. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28:296-301.

11. Colombato LA, Alvarez F, Cote J, Huet PM. Autoimmune Colangiopathy: the result of consecutive primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis? *Gastroenterology* 1994; 107:1839-1843
12. Gregori GV, Portmman B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT; Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-years prospective study. *Hepatology* 2001; 33:544-553.
13. Abdo AA, Bain VG, Kichian K, Lee SS. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: a sequential syndrome. *Hepatology* 2002; 36:1393-1399
14. Beuers Ulrich. Hepatic Overlaps Syndromes. *Journal of Hepatology* 2005; 42:S93-S99
15. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998; 28:360-5
16. Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: An evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterology* 2002; 97: 1191-7
17. Muratori P, Granito A, Pappas G, Pendino G, Quarneti C, et al. The Serological Profile of the Autoimmune Hepatitis/ Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1420-1425
18. Silveira M, Talwalkar JA, Angulo P, Lindor K. Overlap of Autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: Long-Term Outcomes. *American Journal Gastroenterology* 2006; 102: 1244-1250

19. ALRIC L, THEBAULT S, SELVES J, PERON JM, MEJDOUBI S, FORTENFANT F, VINEL JP. Characterization of overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis according to antimitochondrial antibodies status. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 11-16
20. Lohse AW, Zum Buschenfelde KH, Franz B, et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: Evidence for it being a hepatitis form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999; 29: 1078-84
21. Levy c, Lindor KD. Management of osteoporosis, fat-soluble vitamin deficiencies, and hyperlipidemia in primary biliary cirrhosis. *Clinical Liver Disease* 2003; 7:901-10
22. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcomes and response to therapy of primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Journal Of Hepatology* 2006; 44: 400-406
23. Heurgué A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, Picot R, Louvet H, Frémond L, Geoffroy P, Schmit JL, Cadiot G, Thieffin G. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterology Clinical Biology* 2007; 31:17-25
24. Kanzler S, Bozkurt S, Herkel J, Galle PR, Dienes HP, Lohse AW. Presence of SLA/Lp autoantibodies in patients with primary biliary cirrhosis as a marker for secondary autoimmune hepatitis (overlap syndrome) [in German]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 450-456

25. Czaja AJ, Carpenter H. Autoimmune Hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology* 2001; 34:659-65

26. Degou C, Zafrani ES, Callard P, Balkau B, Poupon RE, Poupon R. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. *Hepatology* 1999; 29:1007-12

27. Poupon R. Autoimmune overlapping syndromes. *Clinics in Liver Disease* 2003; 7: 865-878