

Caso clínico y revisión bibliográfica

**Cirrosis Biliar Primaria en una mujer de 65 años con prurito y astenia.
A propósito de un caso**

Asdrúbal Fajardo, María Colombet, Mónica Mejías

Departamento Ciencias Fisiológicas.
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.

Telf (0241) 8679820

Correo electrónico: Asdrúbalfajardo@hotmail.com

Recibido: junio 2002

Aprobado: Noviembre 2003

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer con historia de 3 años de evolución clínica caracterizada por prurito y astenia acentuada, sin mejoría con el tratamiento médico. El laboratorio mostró alteraciones de la función hepática y el examen físico no reveló alteraciones significativas. El diagnóstico fue aclarado con biopsia hepática y anticuerpos específicos compatibles con Cirrosis biliar primaria. Es una rara entidad de etiología autoinmune, con clara predilección por el sexo femenino, que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de las hepatopatías crónicas. Se discuten aspectos clínicos, epidemiológicos y pronósticos actualizados de esta infrecuente enfermedad.

Palabras clave: *Cirrosis Biliar Primaria*

ABSTRACT

Clinical case: A sixty five year old woman suffering from itching and fatigue

Presenting a three year evolution case of a woman characterized by strong itching and fatigue, without improvement with reaction to the medical treatment. Laboratory tests showed hepatic function alterations, but her physical examination didn't reveal any significant ones. The diagnosis was clarified by an hepatic biopsy and specific antibodies compatible with a primary biliary cirrhosis. A rare autoimmune etiology, with a very clear predilection for the female sex, it must be considered into the differential diagnosis of the chronic hepatopathies. Actualized, prognosis, epidemiologic, and clinic aspects of this quite rare illness are discussed.

Key words: *Primary biliary cirrhosis*

La paciente acudió a consulta por presentar desde hace 3 años una historia de prurito diario generalizado, mayormente localizado en brazos, tórax y miembros inferiores, sin lesiones visibles en la piel, sumándose en pocas ocasiones lesiones fugaces, eritematosas tipo urticaria. Además en estos tres últimos años sus labores habituales como ama de casa se habían visto entorpecidas por una acentuada astenia matutina y vespertina referida como “una falta de energía” que a veces la obligaba a permanecer sentada o acostada.

Otras manifestaciones reportadas con menor incidencia incluyeron artralgias, molestias subjetivas en epigastrio, eructos, flatulencia, irritabilidad, boca seca, sensación de ardor y arenilla en los ojos y dificultad para conciliar el sueño.

En este tiempo consulto a algunos facultativos quienes manejaron con un diagnóstico presuntivo de Síndrome de fatiga crónico y habían indicado tratamiento sintomático a base de antihistamínicos, analgésicos-antinflamatorios no esteroideos, benzodiazepinas y sulbutiamina, sin embargo la sintomatología varió poco. Hace dos años algunos exámenes de laboratorio mostraron leucopenia, plaquetopenia y aumento de transaminasas y fosfatasas alcalinas (Tabla 1)

Refirió ser una persona sana hasta el comienzo de su enfermedad actual, con un episodio de arritmia cardiaca no precisada hacía 19 años, de profesión Licenciada en Trabajo Social, jubilada, nacida en la población de Barinas, pero residente en Valencia desde hace 18 años.

Había fumado una cajetilla diaria de cigarrillo hasta hace 6 años y refirió ingesta frecuente de alcohol (aproximadamente 8 cervezas semanales.)

Al momento de ser examinada lució en buenas condiciones.

Talla: 157 cm Peso: 64.3 Kg. T.A: 160/90 F.C: 68 x.min F.R: 16 x.min. El examen físico solo reveló escoriaciones en piel e hipertrofia de las articulaciones interfalángicas distales (Nódulos de Heberden).

La radiografía de tórax lució de aspecto normal y su electrocardiograma mostró dos extrasístoles ventriculares unifocales.

Una endoscopia digestiva superior realizada hace dos años era normal y un ultrasonido abdominal reveló hepatomegalia discreta, con signos de infiltración grasa y granuloma hepático a nivel del lóbulo derecho de 5,1 x 5,5 cm. Además una densimetría ósea mostraba osteoporosis en hueso trabecular y cortical.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio. Valores determinados hace dos años y al momento de la consulta

Laboratorio	Hace dos años	Al momento de la consulta
Hb/Hto	12,8 mg/dL / 41%	13,8 mg/dL / 40,1%
Leucocitos	4.110 p/mm ³	4.490 p/mm ³
Segmentados	68%	50%
Linfocitos	20%	39%
Plaquetas	102.000 p/mm ³	141.000 p/mm ³
Glicemia	72 mg/dL	82 mg/dL
Creatinina	1,2 mg/dL	0,8 mg/dL
Amilasa	87 u/L	
Fosfatasa alcalina	438 u/L	563 u/L
TGO/TGP	67 / 85 u/L	78 / 77 u/L
Bilirrubina	1,00	1,00
Tiempo de protrombina		12/12 seg
PTT		28/28 seg
Colesterol		186 mg/dL
Triglicéridos		90 mg/dL
VSG	12 mm	8 mm
RA test		Negativo
V.D.R.L.		Negativo
Ig G hepatitis A	Positivo	
Ig M hepatitis A	Negativo	
Anticore hepatitis B	Negativo	
Antig. Superficie hepatitis B	Negativo	
Anti Hepatitis C	Negativo	

DISCUSIÓN

Esta paciente había presentado alteraciones de las pruebas hepáticas desde hacía tres años por lo menos, por lo que se abordó como una hepatopatía crónica con colestasis. Luego de descartarse causas tóxicas, medicamentosas, virales, alteraciones del metabolismo e infecciosas se procedió a realizar biopsia hepática por punción con aguja fina que reveló cambios histológicos sugestivos, de cirrosis biliar primaria. Los anticuerpos antimitocondriales y los anticuerpos antinucleares (patrón difuso) fueron positivos. Así mismo los niveles de IgM e IgG se encontraron elevados. Se concluyó el diagnóstico como cirrosis biliar primaria, se inició tratamiento basado en colchicina y metotrexate. Cuatro meses después la paciente se mantiene con notable mejoría de la sintomatología y de las pruebas de laboratorio.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una entidad poco frecuente en Venezuela. Constituye una enfermedad hepática de etiología presumiblemente autoinmune caracterizada por una inflamación granulomatosa y destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos que conduce a colestasis, fibrosis y eventualmente a cirrosis y falla hepática.

Prevalencia y epidemiología Un hecho significativo es la clara predominancia por el sexo femenino que alcanza entre el 90 y 95% de los casos. El inicio de la enfermedad ocurre en la edad media de la vida. En una serie de 100 pacientes en el 73 % el diagnóstico fue hecho entre los 40 y 59 años, con un rango de edad entre 32 a 72 años (1). El tener un familiar de primer orden afectado confiere un riesgo significativamente alto (1000 veces mayor) de padecer la enfermedad con respecto a la población general, lo que justificaría el despistaje en familiares cercanos (2, 3).

Estudios realizados en el Reino Unido ubican su prevalencia entre 204 a 251 por millón de habitantes (4). En los Estados Unidos la incidencia y prevalencia están entre las más altas reportadas. Se calcula que entre el 0,6 al 2 % de las muertes por cirrosis hepática a nivel mundial se deben a la CBP.(5-7)

Patogénesis Hoy se acepta a la CBP como una enfermedad autoinmune. Característicamente se detectan autoanticuerpos contra antígenos localizados en la mitocondria y en menor porcentaje otros tipos de autoanticuerpos (8).

Los anticuerpos antimitocondriales (AAM) reaccionan contra antígenos identificados como componentes dihidrolipoamida S- acetiltransferasa (Subunidad E2) de una familia de enzimas relacionadas, las 2 - oxoácido deshidrogenasas. Se encuentran AAM contra tres miembros de este complejo enzimático, pero más comúnmente contra el complejo piruvato deshidrogenasa.(8, 9).

La forma como se altera la inmunoregulación es desconocida, están descritas tanto anormalidades de la inmunidad celular como humoral.

Es interesante destacar el hallazgo de una molécula que comparte algunos determinantes antigénicos con la subunidad E2 de la piruvato deshidrogenasa, encontrada en la superficie luminal de las células epiteliales biliares en pacientes con CBP. La expresión de este autoantígeno pudiera provocar el ataque por anticuerpos IgA, de manera simultánea este antígeno parecido al E2, en presencia de moléculas clase II del Complejo Principal de Histocompatibilidad podría activar los linfocitos CD8. Además de la destrucción de los conductos biliares mediados por linfocitos T, la destrucción del hepatocito pudiera resultar de la acumulación de sustancias propias de la bilis como los ácidos biliares, sumado a la expresión de antígenos HLA clase I por el hepatocito inducido por la colestasis, lo que lo convertiría en blanco de ataques inmunológicos.

Histológicamente es característico encontrar infiltración de las células de los canalículos biliares por linfocitos T tipo CD8 e infiltración en los espacios porta por linfocitos CD4, aunque células B también son observadas. La disminución de linfocitos T en sangre periférica parece estar en relación con el secuestro de estos en el hígado (10-12)

Algunas anormalidades de la inmunidad humoral descritas incluyen un incremento del nivel de inmunoglobulinas particularmente IgM, lo cual ha sido usado para orientar el diagnóstico. Además se ha descrito una gran variedad de autoanticuerpos como anticuerpos antinucleares, antitiroideos, antiplaquetarios, linfocitotóxicos, anti SSA, antihistona, etc. (10).

Se han mencionado probables desencadenantes ambientales como la bacteria *Echerichia coli*, el *Mycobacterium gordonae*, el tratamiento con interferón Alfa o con clorpromazina pero estos han sido reportes anecdóticos (13, 14).

Recientes investigaciones han puesto en duda el origen autoinmune de la CBP y sugieren que es una enfermedad de origen infeccioso centrandose sospechas de *Helicobacter* sp apoyado en muestras positivas para ADN de esta especie obtenido por PCR en casi la mitad de muestras de bilis e hígado en pacientes con la enfermedad (15). Así mismo se han clonado secuencias de retrovirus de epitelios biliares obtenidos de estos pacientes, incluso recomendando el uso de la terapia antiretroviral como una alternativa a usar en estos casos (16).

Síntomas y examen físico La enfermedad comienza insidiosamente. La fatiga es reportada hasta en 80% de los pacientes. Suele interferir con las actividades diarias y es descrito como una persistente sensación de cansancio e inhabilidad para ejecutar rutinas usuales. La severidad del síntoma es independiente del grado histológico o de otros marcadores bioquímicos o clínicos.

El mecanismo de la fatiga es desconocido, se han implicado alteraciones en el proceso de neurotransmisión, posiblemente a través del control de corticoesteroides endógenos a nivel del hipocampo (17, 18).

El prurito es reportado en el 50 o 60 % de los casos. Tradicionalmente se pensó que era la retención de ácidos biliares asociados con colestasis en la piel lo que ocasionaba el prurito, sin embargo este síntoma no está relacionado con el grado de colestasis. En modelos animales se ha sugerido que el prurito resulta de una acumulación de agonistas opiodes endógenos y una sobrerregulación de receptores de opiodes centrales (19, 20).

La ictericia es una manifestación tardía de la enfermedad, pero en algunos pacientes puede estar presente en el momento del diagnóstico. Otras manifestaciones como artralgias y molestias subjetivas e hipocondrio derecho son menos comunes. Aunque en etapas iniciales la piel suele ser normal cambios cutáneos como escoriaciones, hiperpigmentación y aparición de xantelasmas faciales se describen en etapas más avanzadas.

La hepatomegalia es frecuente y oOtras manifestaciones que sugieren cirrosis como ascitis, edemas, telangectasias, hemorragias por várices esofágicas se observan en fases tardías (1, 10).

Osteoporosis ha sido un desorden óseo comúnmente reportado no relacionado a la deficiencia de vitamina D, pero si se han implicado alteraciones génicas de su receptor (21). Sin embargo un reciente estudio no encontró relación entre CBP y osteoporosis (22). Es frecuente las asociaciones de la CBP con otros desordenes de etiología autoinmune. El más común es el síndrome de Sjogren reportado entre un 31 y 70%. Pero la enfermedad tiroidea, esclerodermia, fenómeno de Raynaud, artritis reumatoide, enfermedad cólica también son reportados (23, 24). Otras asociaciones descritas como anemia hemolítica, miopatías y anemia perniciosa han sido excepcionales (25 -27).

Pronóstico Años atrás el diagnóstico de la enfermedad se realizaba en etapas avanzadas, generalmente cuando la ictericia estaba presente e incluso en verdadera cirrosis, lo que, como es lógico suponer, el diagnóstico implicaba un pronóstico ominoso con sobrevida media menor a 6 años. Ahora con el mejor conocimiento de la enfermedad el diagnóstico se realiza en etapas mucho más tempranas (10).

El pronóstico de pacientes asintomáticos es mejor que en pacientes sintomáticos. Se han reportado sobrevidas medias de 10 a 16 años en pacientes asintomáticos, sin embargo la mayoría de los pacientes asintomáticos desarrollaran síntomas 2 a 4 años luego del diagnóstico (10, 28).

Se han desarrollado y validado algunos modelos pronósticos sofisticados basados en la aplicación del análisis de regresión de Cox, con elementos como bilirrubina, tiempo de protrombina, edema. Albuminemia y edad. Siendo el ascenso de la bilirrubina el factor más consistentemente relacionado con mal pronóstico (29, 30).

Cuando se presenta por encima de los 65 años la tasa de muerte hepática es 2,4 veces más alta (31).

Laboratorio y diagnóstico Anticuerpos antimitocondriales tienen una especificidad del 98% para la enfermedad y están presentes en 95% de los pacientes con CBP. Aunque pueden ser reportados en raras ocasiones en otras enfermedades como Lupus

Eritematoso, sífilis, lepra, tuberculosis, hepatitis autoinmune, etc. Las inmunoglobulinas séricas se encuentran aumentadas, especialmente IgM e IgG, lo cual orienta significativamente el diagnóstico (32).

Aún cuando en fase asintomática los Test de función hepática pueden ser normales, lo característico es un patrón colestásico con aumento de las fosfatasas alcalinas y de las transaminasas. Las transaminasas rara vez exceden 5 veces el límite superior normal estas determinaciones tienden a fluctuar dentro de un rango relativamente estrecho.

Como se mencionó anteriormente la bilirrubina sérica aumenta a medida que la enfermedad progresa (1, 10). La hipercolesterolemia ocurre frecuentemente, pero no se asocia a un aumento del proceso aterosclerótico por predominar las lipoproteínas de alta densidad sobre las de baja densidad (18).

En fases avanzadas es posible observar disminución de la albúmina y anormalidad del tiempo de coagulación. El diagnóstico debería ser confirmado por una biopsia hepática percutánea, lo cual proporcionaría valiosa información sobre estadio y pronóstico (18).

Tratamiento. El **prurito** no suele responder a los antihistamínicos. Las resinas que secuestran ácidos biliares son las más comúnmente usadas. Colesteramina a dosis de 4 g orales tres veces al día alivian el prurito en la mayoría de los pacientes. El Colestipol también es efectivo. Otros agentes usados incluyen rifampicina, naloxona, ursodiol, fenobarbital y ondansetron han sido usados con diferente efectividad (33-35).

La **fatiga**, el síntoma generalmente predominante, no cuenta con un tratamiento efectivo. Se han realizado pruebas con buspirona (un agonista 1A serotoninérgico) y con naloxona pero con resultados contradictorios (17).

No existe un tratamiento específico estandar o totalmente aceptado para la progresión de la enfermedad.

Ácido Ursodeoxicólico (Ursodiol): Es el único tratamiento aprobado pero su efecto en la progresión y sobrevida es incierto. Ursodiol es un ácido biliar hidrófilo que se postula actúa tanto por reemplazo de ácidos biliares hidrófilos hepatotóxicos, como por un efecto citoprotector modificando el sistema inmune (36, 37).

Metotrexate: La respuesta parece ser menor que la respuesta al Ursodiol. La dosis usual es de 15 mg/semana. Es claro que no ofrece beneficios en estadios avanzados. Las combinaciones con Ursodiol o Colchicina han reportado efecto sumatorio.

Colchicina: También ha sido reportada con utilidad en mejorar las pruebas de funcionalismo hepático. La dosis usada es de 0,6 mg vía oral dos veces al día (38).

Recientes estudios en Japón han recomendado el uso de bezafibrato en combinación con Ursodiol, sugiriendo que la combinación puede ser efectiva.

El trasplante hepático permanece como la única terapia extremadamente efectiva para estadios avanzados de la enfermedad. La sobrevida a los 5 años postrasplante se ubica entre el 70 y 80% con muy buena calidad de vida (39).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sherlock, S. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary Cirrhosis. *N Engl J Med.* 1973; **289**: 674 - 678.
- 2.- Agarwal K, Jones D, Bassendine M. Genetic susceptibility to primary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; **11**: 603-606.
- 3.- Bach N, Schaffner F Familial primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1994; **20**: 698 - 701
- 4.- Metcalf J, Howel D, James O, Bhopal R. Primary biliary cirrhosis. Epidemiology helping the clinican. *BMJ* 1996; **312**: 1181 - 1182
- 5.- Myszor M, James O. The epidemiology of primary biliary cirrhosis in northen England an increasingly common disease ? *QJM.* 1990; **75**: 377 - 85.
- 6.- Kim WR, Lindor KD, Locke GR. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a U.S. Community. *Gastroenterology.* 2000; **119**: 1631 -1636.
- 7.- Corpechot C, Carrat F, Poupon R, Poupon RE. Primary biliary cirrhosis: incidence and predictive factors of cirrhosis development in ursodiol-treated patients. *Gastroenterology.* 2002; **122**: 652-658
- 8.- Jones DE. Autoantigens in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol.* 2000; **53** : 813 - 821
- 9.- Mackay IR. Autoimmunity and primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best pract Res Clin. Gastroenterol.* 2000; **14**: 519 - 533
- 10.- Marshall M, Kaplan M. Primary biliary cirrhosis. *N Englad J Med.* 1996; **335**: 1570 - 1580
- 11.- Tsuneyama K, Van de Water J, Leung P. Abnormal expression of the E2 component of the piruvate deshydrogenase complex en the luminal surface of biliary epithelium occurs before major histocompatibility complex class II and BB1/B7 expression. *Hepatology.* 1995; **21**: 1031 - 1037
- 12.- Hashimoto E, Lindor K, Homburger. Inmunohistochemical characterization of hepatic lymphocytes in primary biliary cirrhosis in comparison with primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc.* 1993; **68**: 1049 - 1055
- 13.- D`anico E, Paroli M, Fratelli V. Primary biliary cirrhosis induced by interferon alpha therapy for hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci.* 1995; **40** : 2113 -2116

- 14.- Moradpour D, Altofer J, Flury R. Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1994; **20**: 1437 - 1441
- 15.- Wadstrom T, Ljungh A, Willen R. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis are of infectious origin ! *Gut* 2001; **49** : 454 - 456
- 16.- Mason A; Nair S. Primary biliary cirrhosis: new thoughts on pathophysiology and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; **4** : 45 - 51
- 17.- Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart D. Heatcote E. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1998; **43**: 705 - 710
- 18.- Prince M, Jones D. Primary biliary cirrhosis. New perspectives in diagnosis and treatment. *Postgrad Med J*. 2000; **76**: 199-206
- 19.- Jones E, Bergasa N. Why do cholestatic patients itch?. *Gut* 1996; **38**: 644 - 645
- 20.- Bergasa N, Jones E. The pruritus of cholestasis; potencial pathogenic and therapeutic implications of opioids. *Gastroenterology*. 1995; **108**: 1582 - 1588
- 21.- Springer JE, Cole D, Rubin L. Vitamin D receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2000; **118**: 145 - 151
- 22.- Newton J, Francis R, Prince M, James O. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut* 2001; **49** : 282 - 287
- 23.- Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Ferrari P. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 italian patients. *Annals of the Rheumatic Disease*. 2001; **60**: 1046 - 1049
- 24.- Sorensen H, Thulstrup A, Blomqvist P, Norgard B.. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with celiac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut*. 1999; **44** : 736 -738
- 25.- Migueletto B, Neto A, Dominguez E. Primary biliary cirrosis and miopathy: an uncommon association. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1999; **54** : 165 - 168
- 26.- Takahashi T, Honma T, Ishizuka K, Fuse I. A female with asymptomatic primary biliary cirrhosis associated with pernicious anemia. *Journal of Gastroenterology and hepatology*. 2001; **16**: 1420- 1424.
- 27.- Lozano A, Vildosola H, Takano J, Vargas G. Perfil clínico e inmunológico en 22 pacientes con diagnóstico histopatológico de cirrosis biliar primaria. *Revista de Gastroenterología de Perú*. 2000; **20**: 118-124
- 28.- Mahl T, Shockcor W, Boyer J. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J hepatol* 1994; **20**: 707 – 713.
- 29.- Christensen E, Altman D, Neuberger J. Updating prognopsis in primary biliary cirrhosis using a time-dependent cox regression model. PBC 1 and PBC2 trial groups. *Gastroenterology*. 1993; **105**: 1865 - 1876

- 30.- Inoune K, Hirohara J, Nakano T. Prediction of prognosis of primary biliary cirrhosis in japan. *Liver*. 1995; 15: 70 - 77
- 31.- Newton J, Jones D, Metcalf J, Park J. Presentation and mortality of primary biliary cirrhosis in older patients. *Age Ageing*. 2000; 29 : 305 - 309
- 32.- Mattalia A, Quaranta S, Leung P. Characterization of antimitocondrial antibodies in health adults. *Hepatology*. 1998; 27: 656 - 61.
- 33.- Prince M, Burt A, Jone D. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicina therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2002; 50 : 436 - 439
- 34.- Bergasa N, Talbot T, Alling D. A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. *Gastroenteroly*. 1992; 102: 544 - 9
- 35.- Szalay F. Treatment of primary biliary cirrhosis. *J Physiol Paris*. 2001; 95: 407-408
- 36.- Kowdley K. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease. *Am J Med* 2000; 108: 690.
- 37.- Leuschner M, Dietrich C, You T. Characterization of patients with primary cirrhosis responding to long term ursodeoxycholic acid treatmente. *Gut*. 2000; 46: 121 - 126
- 38.- Kaplan M, Schmid C, Provenzale D, Sharma A. A prospective trial of colchicines and methotrexate in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1999; 117 : 1173 - 1180
- 39.- Gross C, Malinchoc M, Kim W. Quality of live before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology* 1999; 29: 356 - 364