

# Cirrosis biliar primaria asociada a colagenopatías

## Association of primary biliary cirrhosis and collagenopathies

María Carla Riarte,<sup>1</sup> Patricia Della Giovanna,<sup>2</sup> María José Pelli,<sup>3</sup> Sandra García<sup>4</sup> y Hugo N. Cabrera<sup>5</sup>

### RESUMEN

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una hepatopatía colestásica, crónica, progresiva, que con frecuencia se asocia a patologías autoinmunes, entre ellas colagenopatías. Esta asociación cambiaría el pronóstico de nuestros pacientes, de ahí la importancia de su sospecha para un diagnóstico precoz. Se describen tres casos clínicos y se propone un algoritmo diagnóstico para la pesquisa de esta patología (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(4): 301-305).

### Palabras clave:

*cirrosis biliar primaria, CREST, síndrome autoinmune múltiple.*

### ABSTRACT

Primary biliary cirrhosis is a chronic, cholestatic and progressive disease associated to autoimmune disorders. It is of great importance to detect these associations in order to make an appropriate diagnosis and prevent complications.

We report three patients and propose an algorithm for the diagnosis of this disease (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(4): 301-305).

### Keywords:

*primary biliary cirrhosis, CREST, multiple autoimmune syndrome.*

Fecha de recepción: 11/12/2010 | Fecha de aprobación: 02/05/2011

## Introducción

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una hepatopatía colestásica, crónica, progresiva, caracterizada por la destrucción de conductos biliares intrahepáticos pequeños, inflamación de los espacios portales y fibrosis del parénquima hepático.<sup>1</sup> Evoluciona en forma insidiosa hasta la insuficiencia hepática. En el 85% de los casos se asocia a otras enfermedades autoinmunes: síndrome de Sjögren, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, tiroiditis autoinmune, dermatomiositis, hepatitis autoinmune. Se caracteriza por un cuadro clínico inespecífico, oligosintomático, y sus primeras manifestaciones son la fatiga y el prurito. Estas características favorecen el subdiagnóstico ante la falta de sospecha clínica.<sup>2-5</sup>

La CBP suele asociarse a CREST completo o incompleto –lo que constituye el síndrome de Reynolds–, a más de una patología autoinmune simultáneamente –lo que conforma el síndrome autoinmune múltiple (SAM)– o a colagenopatías, sin constituir síndromes.<sup>1,6-8.</sup>

<sup>1</sup> Becaria de Dermatología

<sup>2</sup> Médica de planta de Dermatología

<sup>3</sup> Médica dermatóloga

<sup>4</sup> Médica de planta de Anatomía Patológica

<sup>5</sup> Jefe de Servicio de Dermatología

Hospital Posadas, Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: María Carla Riarte, Donato Álvarez 1220 2º 9, CP 1416, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

carlariarte@gmail.com



Foto 1. Caso 1.

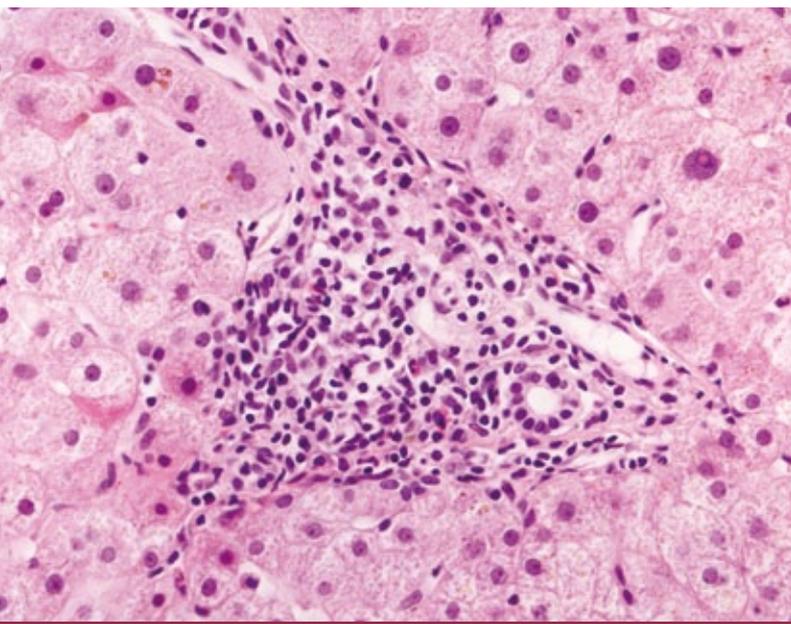


Foto 2. Estudio histopatológico de biopsia de hígado.

## Casuística

### Caso 1

Mujer de 76 años, con antecedentes de tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjögren, síndrome de Raynaud y hepatitis autoinmune. Consultó por presentar prurito generalizado de tres meses de evolución que no cedió con antihistamínicos, e hiperpigmentación cutánea difusa. Al examen dermatológico presentó telangiectasias poliédricas en cara, mucosa oral y palmas, esclerodactilia e hiperpigmentación difusa de tronco (foto 1).

**Laboratorio:** FAL 912U/l; GGT 218U/l; GPT 197U/l; GOT 114U/l; serología para hepatitis B y C no reactivas, TSH 5,6 uUI/ml; T3 55 ng/dl; T4 3,8 ug/dl; anticuerpos

antiperoxidasa (+) y anticuerpos antitiroglobulina (+).

**Perfil inmunológico:** FAN (+) 1/800 patrón anticentrómero, anti-DNA (+) 1/640 y anticuerpos antimusculoliso (+); anticuerpos antimitocondriales (+).

**Biopsia hepática:** hepatopatía crónica con moderada actividad inflamatoria, formación de nódulos de regeneración y ductopenia focal compatible con cirrosis biliar primaria y hepatitis crónica (foto 2).

**Biopsia de piel:** homogeneización del colágeno y atrapamiento de anexos en dermis reticular, compatible con esclerodermia. Por las manifestaciones clínicas y exámenes complementarios se diagnostica síndrome autoinmune múltiple tipo II (CBP + CREST + hepatitis autoinmune + síndrome de Sjögren + tiroiditis autoinmune).

### Caso 2

Mujer de 64 años, sin antecedentes patológicos. Consultó por fenómeno de Raynaud de 10 años de evolución, y refirió disfagia en los últimos tres años. Al examen dermatológico se observó eritema facial, telangiectasias en la mucosa oral y esclerodactilia (foto 3).

**Laboratorio:** FAL: 450U/l; 5RN: 51U/l; GGT: 340U/l; GOT 39U/l; GPT: 42U/l, bilirrubina total: 0,9 mg%.

Perfil inmunológico: FAN (+) 1/800 con patrón anticentrómero; AMA (+).

**Manometría esofágica:** hipotonía del esfínter esofágico inferior.

**Capilaroscopia:** capilares distorsionados, amputados y dilatados.

**Biopsia hepática:** compatible con CBP estadio II.

**Biopsia de piel:** homogeneización del colágeno en dermis reticular profunda. Compatible con esclerodermia.

Sobre la base de la clínica y datos de laboratorio se diagnosticó síndrome de Reynolds (CBP asociada a CREST incompleto).

### Caso 3

Varón de 75 años, con diabetes tipo II en tratamiento con hipoglucemiantes orales. Consultó por prurito generalizado y eritema facial de un año de evolución. Refirió debilidad progresiva y simétrica de cintura escapular y pelviana en los últimos seis meses, que limitaba su movilidad.

**Examen dermatológico:** eritema en áreas fotoexpuestas, máculas poiquilodérmicas en cara, cuero cabelludo, tronco, miembros superiores e inferiores, signo de Gottron, con eritema e hipertrofia cuticular (fotos 4 y 5).

**Laboratorio:** GOT: 59 U/l; GPT 28U/l; FAL 670U/l; GGT 172U/l; 5RN 24U/l; CPK: 458 U/l.

**Perfil inmunológico:** FAN (+) 1/1280 patrón nucleolar. AMA (+).

**Electromiograma:** potenciales polifásicos, de corta duración y escasa amplitud, descargas espontáneas de alta frecuencia y fibrilaciones con irritabilidad.

**Biopsia de piel:** cambios vacuolares en queratinocitos de la membrana basal, mínimo infiltrado linfoide que penetra en la epidermis, edema de la dermis papilar y melanófagos dispersos en la dermis.

**Biopsia de músculo:** compatible con polimiositis.

**Biopsia hepática:** compatible con CBP estadio III.

Por el cuadro clínico y los resultados de los métodos complementarios se llegó al diagnóstico de CBP asociada a dermatomiositis.

## Comentarios

La CBP es una hepatopatía colestásica, crónica, progresiva, de evolución insidiosa, que en el 90% de los casos afecta a mujeres de entre 40 y 60 años. Se caracteriza por la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos pequeños, inflamación del espacio portal y fibrosis posterior del parénquima hepático.

Su etiología es desconocida. La presencia de AMA en la mayoría de estos pacientes, la asociación a otras patologías autoinmunes como la alteración de la respuesta de la inmunidad humoral con la imposibilidad de producir IgG, fundamentarían la probable causa autoinmune. A su vez, la presencia de HLA-DR8 en 1/3 de los pacientes y también la presencia de dicha enfermedad en familiares de primer grado de pacientes con CBP no descarta la probable relación con la herencia genética.<sup>9-10</sup>

Las manifestaciones cutáneas de la CBP son prurito e hiperpigmentación difusa que respeta mucosas. El laboratorio presenta aumento persistente de enzimas de colestasis hepática, FAN (+) en el 70% de los casos y AMA (+) en el 95%.<sup>11-12</sup> Se asocia en el 85% de casos a patologías autoinmunes, entre ellas colagenopatías. El síndrome CREST se caracteriza por la presencia de calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, telangiectasias, esclerodactilia. Según se encuentren presentes todos o algunos de estos elementos, hablamos de CREST completo e incompleto, respectivamente. Se asocia en el 20% de los casos a CBP, especialmente en su forma incompleta. Sólo el 9% de los pacientes con CREST puede presentar AMA (+) sin CBP.<sup>1,5</sup> Esta asociación se ilustra en el segundo caso.

El SAM es la presencia de tres o más enfermedades autoinmunes en un mismo paciente.<sup>1</sup> De acuerdo con la prevalencia de asociación de estas patologías existen el tipo I, II y III (cuadro 1).<sup>13-14</sup> Nuestro primer caso corresponde al tipo II, dada la asociación de CBP, hepatitis autoinmune, tiroiditis autoinmune, CREST y síndrome de Sjögren. La CBP asociada a dermatomiositis no se encontró descripta.

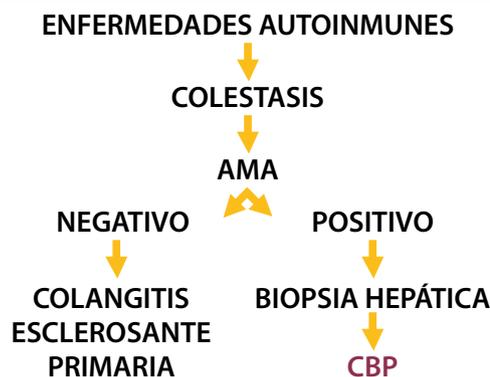
El pronóstico de la enfermedad está dado por CBP, que conduce tarde o temprano a la insuficiencia hepática. Su evolución lenta, insidiosa y asintomática en las primeras etapas de la enfermedad colabora con el diagnóstico tardío.

Conocer las asociaciones de CBP a otras patologías permitiría pensar en esta entidad y pesquisarla frente a estos pacientes, para lo cual proponemos un algoritmo (cuadro 2). La importancia de conocer estas asociaciones radica en que la CBP

Foto 3. Caso 2.

### CUADRO 1. Síndrome autoinmune múltiple. Clasificación

TIPO I	TIPO II	TIPO III
Miastenia gravis (MG)	Cirrosis biliar primaria	ETA
Timoma	Esclerodermia	MG/timoma
Polimiositis	Enfermedad tiroidea autoinmune (ETA)	SS
Miocarditis células gigantes	Hepatitis autoinmune	Anemia perniciosa
	Síndrome de Sjögren (SS)	PTI
	Artritis reumatoidea	E. de Addison
		Hepatitis autoinmune
		Vitiligo
		Anemia hemolítica autoinmune
		LES
		Dermatitis herpetiforme

**CUADRO 2. Algoritmo diagnóstico**

permanece asintomática durante años, hasta manifestarse con fatiga, prurito, y evoluciona a partir de allí en forma tórpida e inexorable a la insuficiencia hepática, aumenta la morbimortalidad y disminuye la calidad de vida. Podemos decir que marca el pronóstico del paciente. El ácido ursodesoxicólico es el único que demostró enlentecer la progresión natural de esta enfermedad, con lo que retrasa la aparición de comorbilidades.

## Conclusión

Las colagenopatías de manejo diario en el consultorio dermatológico se asocian con diferente frecuencia a CBP. Los síntomas de las primeras preceden en meses a años a los de CBP. Es fundamental tener este concepto presente, ya que nos permitiría con métodos simples de laboratorio (hepatograma) diagnosticarla en forma precoz. La presencia sostenida de colestasis sería la llave para la sospecha diagnóstica. Finalmente, implementar el algoritmo propuesto nos permitirá pensar en CBP, seguir el camino adecuado para su diagnóstico, realizar tratamiento oportuno y con ello retardar su progresión natural, disminuyendo la aparición de comorbilidades y mejorando así la calidad de vida del paciente.

## Bibliografía

1. Hermida D, Pelli M.J., García S.M., Cabrera H.N. Síndrome de Reynolds: asociación de cirrosis biliar primaria y esclerodermia. A propósito de dos casos, *Dermatol. Argent.*, 2006, 12: 120-124.
2. Kumagi T. Presentation and diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis in the 21st century, *Clin. Liver. Dis.*, 2008, 12: 243-259.
3. Mayo M. Natural History of Primary Biliary Cirrhosis, *Clin. Liver. Dis.*, 2008, 12: 277-288.
4. Rigamonti C, Shand L.M., Feudjo M., Bunn C. *et ál.* Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis, *Gut*, 2006, 55: 388-394.
5. Crosignani A. Clinical features and management of primary biliary cirrhosis, *World J. Gastroenterol.*, 2008, 14: 3313-3327.
6. Hassan M., Nudemberg B., Corbella M. Stringa O. *et ál.* Consenso Esclerodermia, SAD, 2006.
7. Del Pozo L.J., Aragoneses H., Mateos J.J., Pérez Oliva N. *et ál.* Síndrome

Foto 4. Caso 3.



Foto 5. Caso 3.

de Reynolds, *Actas Dermosifiliogr.*, 1989, 80: 209-214.

8. Marin G., Solis H. Primary Biliary Cirrhosis and CREST Syndrome's, *Rev. Esp. Enferm. Diag.*, 2004, 96: 219-220.
9. Gaudymarqueste C., Roll P., Estevesvieira V., Weller P. et ál. LBR mutation and nuclear envelope defects in a patient affected with Reynolds syndrome, *J. Med. Genet.*, 2010, 47: 361-370.
10. Jakez-Ocampo J. Systemic sclerosis associated with primary biliary cirrhosis (Reynolds' syndrome) in a pair of siblings, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2007, 25: 793.
11. Zapata R. Enfermedades autoinmunes sistémicas y compromiso hepático, *Gastr. Latinoam.*, 2008, 18: 202-207.
12. Campana L., Ligia N., Corbella C., Hassan M. et ál. Síndrome de Reynolds. CREST asociado a cirrosis biliar primaria, *Dermatol. Argent.*, 2008, 14: 276-280.
13. Mohan M.P., Ramesh T.C. Multiple autoimmune syndrome, *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2003, 69:298-299.
14. Humbert P., Dupond J.L. The multiple autoimmune syndromes (MAS), *Br. J. Dermatol.*, 1997, 136: 468-469.

**\* CASO CLÍNICO**



Clara C. Eguillor Stivale y Ángeles Rothlin

Paciente femenina de 36 años de edad. Sin antecedentes personales ni familiares de importancia.

**Enfermedad actual**

Presenta lesión en abdomen de 5 años de evolución, con crecimiento progresivo en los últimos 6 meses. Asintomática.

**Examen físico**

Se observa en flanco derecho lesión tumoral multinodular marrón-violácea de 3 x 6 cm de diámetro, de consistencia duro-elástica a la palpación y adherida al tejido subcutáneo. No se evidencian adenopatías locorregionales.

**Exámenes complementarios**

En la TAC (tomografía axial computada) de tórax, abdomen y pelvis no se observaron lesiones vinculables con su enfermedad de base.



Foto 1.

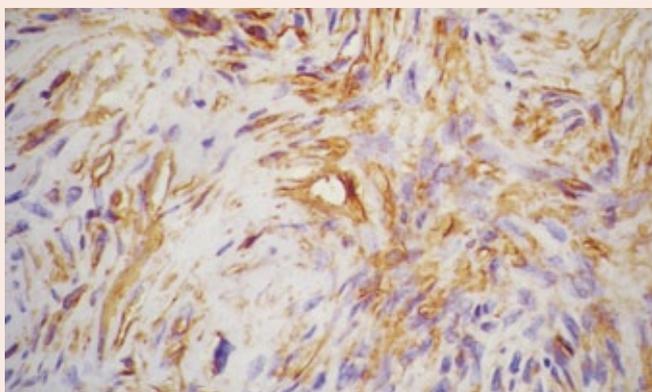


Foto 2.

**¿Cuál es el diagnóstico presuntivo más probable en este caso?**

- a. Queloides
- b. Dermatofibrosarcoma protuberans
- c. Fibrosarcoma
- d. Melanoma nodular amelanótico
- e. Dermatofibroma profundo

**¿Qué debe hacerse para confirmar el diagnóstico?**

- a. Laboratorio de rutina
- b. Biopsia incisional de piel y estudio inmunohistoquímico
- c. Biopsia escisional
- d. Estudios por imágenes (TAC y/o RMN)
- e. Diagnóstico clínico

**¿Qué otras manifestaciones, además de las cutáneas, pueden existir en esta entidad?**

(3 opciones correctas)

- a. Afectación ganglionar
- b. Afectación muscular y ósea
- c. Afectación del tubo digestivo
- d. Afectación del pulmón
- e. Afectación del hígado

**¿Cómo trataría a este paciente?**

- a. Cirugía convencional
- b. Cirugía de Mohs
- c. Infiltraciones con triamcinolona
- d. Imatinib 600 a 800 mg/día VO
- e. Control evolutivo