

Cirrosis biliar primaria: experiencia de trece años en dos centros de referencia

José Miguel Valera M¹, Gladys Smok S², Jaime Poniachik T¹,
Danny Oksenberg R¹, Guillermo Silva P³,
Mario Ferrario B⁴, Erwin Buckel G⁴, Javier Brahm B^{1,3}.

Primary biliary cirrhosis: a thirteen years experience

Background: Primary biliary cirrhosis (PBC) is a chronic cholestatic disease, which can progress to hepatic failure. **Aim:** To study the clinical presentation, pathological features, treatment and outcome of a group of patients with PBC. **Material and methods:** Retrospective review of medical records of 115 patients (110 females, age range 30-76 years) with PBC. Clinical presentation, pathological stage, treatment, outcome and eventual use of liver transplantation, were recorded. **Result:** Seventy eight percent of patients were symptomatic at presentation (itching in 69% and malaise in 62%). Antimitochondrial antibodies were positive in 56%. No clinical or laboratory differences were observed between symptomatic patients or those with positive antimitochondrial antibodies and the rest of the study group. Sjögren syndrome was present in 38%, hypothyroidism in 13%, scleroderma in 7% and rheumatoid arthritis in 5%. Initially, 61% had fibrosis and/or cirrhosis, and ursodeoxycholic acid was indicated in 94% of the patients. Fifteen patients underwent liver transplantation due to upper digestive bleeding or itching. Survival has been 67% at 36 months after transplantation. In one transplanted liver, PBC recurred. **Conclusions:** An early diagnosis and treatment of a progressive disease such as PBC will reduce the incidence of complications and the use of costly treatments (Rev Méd Chile 2006; 134: 469-74). **(Key words:** Liver Cirrhosis, Biliary; Liver Cirrhosis)

Recibido el 16 de diciembre, 2004. Aceptado el 3 de noviembre, 2005.

¹Sección de Gastroenterología y ²Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile y ³Departamento de Gastroenterología y ⁴Unidad de Trasplante Hepático, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática colestásica de carácter crónico y progresivo, de etiología no aclarada, más frecuen-

te en mujeres de edad media y que se asocia con algunas alteraciones inmunológicas como la presencia de autoanticuerpos y otras enfermedades de naturaleza autoinmune¹.

Su presentación puede ser asintomática como una alteración de las pruebas hepáticas, especialmente de marcadores colestásicos como fosfatasa alcalinas (FALc) y γ -glutamyl transferasa (GGT), por lo cual la sospecha clínica es funda-

Correspondencia a: Dr. Javier Brahm B. Sección Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Avda. Santos Dumont 999, Santiago, Chile. Fono: 9788350. Fax: 9788349. E mail: gastroen@ns.hospital.uchile.cl

mental, considerando el carácter progresivo de la enfermedad².

En nuestro medio existen pocos trabajos sobre esta condición, todos publicados hace más de 10 años^{3,4}, periodo en el cual se ha avanzado en métodos de diagnóstico, tratamiento, manejo de las complicaciones y se ha agregado la posibilidad de realizar trasplante hepático en etapas avanzadas de la enfermedad. Por lo anterior, nuestro objetivo es presentar nuestra experiencia en CBP en años más recientes, en relación a su presentación clínica, enfermedades asociadas y progresión según su etapa al diagnóstico y tratamiento posterior.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron retrospectivamente los pacientes que tenían confirmación histológica de CBP en las biopsias hepáticas realizadas entre enero de 1990 y diciembre de 2002, en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y en la Clínica Las Condes, totalizando 115 casos. Para este efecto se revisaron las fichas clínicas y, en algunos casos, se complementó con información solicitada al médico tratante, pudiendo realizarse seguimiento hasta diciembre de 2003 en 102 casos (89%), no lográndose precisar la evolución de los otros 13 pacientes, dado el carácter retrospectivo del estudio.

Se consignaron los datos clínicos, de laboratorio y el estudio de imágenes al momento del diagnóstico. Se utilizó la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) para el estudio de anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (AML) y antimitocondriales (AMA).

El diagnóstico de CBP se fundamentó en la histología, junto a, por lo menos, una de las siguientes características: alteraciones bioquímicas colestásicas (aumento de FAlc y GGT >2x), presencia de AMA en título $\geq 1/20$ y/o IgM elevada, junto con una vía biliar normal en las imágenes de ecografía, colangiografía retrógrada endoscópica, tomografía abdominal (TAC) o resonancia magnética (RM).

Los hallazgos histológicos de CBP se clasificaron en etapas I a IV de acuerdo a los criterios de Scheuer⁵, informados por un patólogo experto (GS), como se detalla:

- Etapa I: lesión ductal florida.
- Etapa II: proliferación ductular.
- Etapa III: fibrosis septal y en puente.
- Etapa IV: cirrosis.

RESULTADOS

En el periodo señalado se diagnosticaron 115 casos con CBP, 110 mujeres (96%), con una edad promedio de 52 años (rango 30 a 76).

Al momento de la presentación, destacaban como síntomas prurito en 69% y astenia en 62% de los casos, encontrándose asintomáticos 22% de los pacientes. El promedio de edad de los sintomáticos fue de 51 años y 54 el grupo restante. Al examen físico había hiperpigmentación en 31%, hepatomegalia en 24%, ictericia en 18% y xantomas-xantelasmas en 6%. Se encontraron signos de hipertensión portal con várices esofágicas en 28%, esplenomegalia en 11% y ascitis en 9% (Tabla 1).

En el laboratorio, destacó una elevación promedio sobre lo normal de bilirrubina total de 2,2x, de FAlc 5x (rango 1,5-12), de GGT 10x (rango 1,5-40) y de transaminasas en 5x (rango 1-12). En el estudio inmunológico se observó la presencia de AMA sólo en 56% de los casos con títulos desde 1:20 hasta 1:2.560, y de ANA y AML en 35 y 28%, respectivamente, la IgM estaba elevada en 71% de los casos estudiados (Tabla 2). Realizando una comparación de los parámetros clínicos (edad, prurito, astenia) y los de laboratorio al momento del diagnóstico, encontramos una distribución similar entre los grupos con presencia o ausencia

Tabla 1. Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico de cirrosis biliar primaria (n=115)

Sintomáticos	78%
Prurito	69%
Astenia	62%
Hiperpigmentación	31%
Várices esofágicas (endoscopia)	28%
Hepatomegalia	24%
Ictericia	18%
Esplenomegalia (ecografía)	11%
Ascitis (ecografía)	9%
Xantomas-xantelasmas	6%

Tabla 2. Exámenes inmunológicos presentes en pacientes con cirrosis biliar primaria (n=115)

	% pctes. con títulos elevados (rango)
Anticuerpos antimitocondriales	56% (1:20 a 1:2.560)
Anticuerpos antimúsculo liso	28% (1:20 a 1:320)
Anticuerpos antinucleares	35% (1:20 a 1:2.560)
IgM sérica aumentada	71% (normal a 1.860)

Tabla 3. Comparación de parámetros clínicos y de laboratorio (promedio ± DS) en pacientes con cirrosis biliar primaria (N=115), con presencia (56%) o ausencia (44%) de anticuerpos antimitocondriales (AMA)

	AMA (+) N=65	AMA(-) N=50	
Edad promedio	53±10	55±10	(p=0,290)
% sintomático	77	80	
Albúmina (gr/dl)	3,9±0,58	3,7±0,62	(p=0,078)
Tiempo protrombina (%)	91	92	
Bilirrubina (gr/dl)	1,4±0,9	1,2±0,8	(p=0,218)
SGPT (UI/lt)	160±120	105±99	(p=0,010)
Fosfatasa alcalinas (UI/lt)	685±417	572±395	(p=0,143)
GGT (UI/lt)	520±490	608±524	(p=0,356)

de AMA, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos (Tabla 3).

En cuanto a la presencia de otras enfermedades inmunológicas asociadas, se encontró síndrome de Sjögren en 38% e hipotiroidismo en 13%, y con menos frecuencia esclerodermia (7%), artritis

reumatoide (5%) y fenómeno de Raynaud (4%), sarcoidosis y enfermedad celíaca en sólo un caso cada una (Tabla 4).

En la biopsia hepática que estableció el diagnóstico de acuerdo a los criterios histológicos señalados, se encontraron al inicio 12 pacientes con CBP en etapa I (11%), 32 en etapa II (28%), 51 en etapa III (44%) y 20 en etapa IV (17%). Comparando los parámetros clínicos y de laboratorio de cada una, destacó la mayor edad de presentación en la etapa IV (59 años vs 49 en etapa I), y la elevación de bilirrubina en etapas III y IV (2,5 y 2,6 gr/dl, respectivamente), encontrándose los otros exámenes de laboratorio como albúmina, tiempo de protrombina y transaminasas en un rango similar en todas ellas (Tabla 5).

Tabla 4. Frecuencia de enfermedades autoinmunes asociadas a cirrosis biliar primaria (n=115)

	% casos
Síndrome de Sjögren	38%
Hipotiroidismo	13%
Esclerodermia	7%
Raynaud	4%
Artritis reumatoide	5%
Enfermedad celíaca y sarcoidosis en un caso	

Seguimiento y trasplante hepático. Se indicó tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUDC) en 94% de los 102 pacientes, con seguimiento hasta

Tabla 5. Distribución de edades y exámenes de laboratorio para cada etapa histológica en pacientes con cirrosis biliar primaria (N=115)

	Etapa I	Etapa II	Etapa III	Etapa IV
Edad	49	54	51	59
Albúmina (gr/dl)	3,9	4,1	3,7	3,6
Tiempo protrombina (%)	90	94	90	84
Bilirrubina (gr/dl)	0,9	1,2	2,5	2,6
SGPT (UI/lt)	158	90	180	131
Fosfatasa alcalinas (UI/lt)	525	643	668	620
GGT (UI/lt)	391	284	565	462

diciembre de 2003, independiente de su etapa histológica inicial. Cuatro de ellos fallecieron por cirrosis avanzada.

Se han trasplantado 15 pacientes (14,7%) cirróticos, con hemorragia digestiva recurrente y prurito intratable como principal indicación, a los 28 meses del diagnóstico en promedio (rango 4-84). Al momento del diagnóstico, presentaban enfermedad avanzada 14 de ellos (etapa IV en 10 y etapa III en 4), y una paciente estaba en etapa I con AMA+, la que siete años más tarde, y en tratamiento con AUDC, requirió trasplante por presentar hipertensión portal con hemorragia digestiva variceal recurrente y gran prurito, con muy buena evolución posterior.

La sobrevida global post-trasplante fue de 66,7%, con seguimiento promedio de 36 meses (rango 9-87), habiendo fallecido 5 pacientes, cuatro de ellos en los primeros 9 meses (tres por sepsis y uno con rechazo crónico) y uno al séptimo año, con rechazo crónico ductopénico severo e insuficiencia hepática. Una paciente ha desarrollado recidiva de la enfermedad al cuarto año de evolución, presentando patrón colestásico y estudio histológico compatible.

DISCUSIÓN

Este estudio, en un número importante de pacientes con CBP, confirma a nivel local las características clínicas descritas en series extranjeras para esta patología¹. Como se sabe, afecta predominantemente al sexo femenino en proporción de 9:1,

comúnmente en la edad media de la vida, con una prevalencia variable, según el lugar geográfico del estudio, con rangos que pueden ir de 19 (Australia) a 402 casos por millón de habitantes (sectores de Norteamérica) y no está claro si esto se debe a diferencias genéticas, factores ambientales o a la variación en la detección de casos². En nuestro caso, 96% fueron mujeres, con edad promedio de 52 años.

Cabe destacar que existe un grupo de pacientes asintomáticos que se estudiaron por presentar alteración de pruebas hepáticas, IgM elevada, AMA positivo o ambas, como se ha descrito en la literatura¹. Incluso se ha comunicado hace algunos años el diagnóstico de CBP en pacientes asintomáticos con pruebas hepáticas normales, pero con AMA positivo y con una biopsia hepática compatible, en etapa inicial⁶. Sin embargo, la presencia de síntomas no parece ser predictiva del pronóstico, siendo la fatiga y el prurito los más frecuentes, en 62 y 69% en nuestro estudio y la ictericia más propia de enfermedad avanzada². El predominio colestásico inicial es característico y coincidente en nuestro estudio con lo descrito previamente⁷, con elevación promedio de FAlc 5 veces y GGT 10 veces, con elevación de transaminasas en un rango menor.

La CBP se caracteriza por ser de lenta progresión, con destrucción de los pequeños conductos biliares intrahepáticos y el desarrollo consecuente de fibrosis y cirrosis con hipertensión portal, condición con la que debutan algunos pacientes²⁻⁴. En nuestro trabajo, aproximadamente un tercio tenía hipertensión portal al momento del

diagnóstico, con varices esofágicas en 28% y ascitis en 9%.

Si bien la patogenia de la CBP es desconocida, parece mediar un proceso autoinmune con infiltración linfocítica de los ductos y espacios porta⁸, característico de las etapas I y II en que se encontraban el 41% de nuestros pacientes. En este sentido, la presencia de AMA que interactúan con la subunidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa es característico de esta enfermedad, y si bien no es claro su rol patogénico, es muy útil para su diagnóstico, con 95% de sensibilidad⁹. En nuestro caso, sólo 56% tenía este marcador positivo, lo que pudiera atribuirse a la variabilidad en la procedencia del examen, realizado en diversos laboratorios, y la probable mayor sensibilidad y especificidad de la fracción M2 de este anticuerpo, disponible sólo recientemente en nuestro medio. Aun así, no se observó diferencia clínico-patológica en los pacientes según la presencia o ausencia de AMA, como se describe en la Tabla 3, no pudiendo descartarse en aquellos con AMA negativo una colangitis autoinmune, lo que es difícil de objetivar por tratarse de un trabajo retrospectivo. En cuanto a los ANA y AML en la CBP, se describen presentes en 65 y 35%¹⁰, siendo positivos en nuestra serie en 35 y 28% de los casos.

La presencia de condiciones sistémicas autoinmunes asociadas a CBP la encontramos en una frecuencia algo menor a la descrita¹¹, particularmente la queratoconjuntivitis *sicca* descrita en 75% (38% en nuestro trabajo), probablemente por tratarse de un estudio no protocolizado de los pacientes y de carácter retrospectivo. Aun así, encontramos frecuencias similares a las descritas de enfermedad tiroidea, esclerodermia y fenómeno de Raynaud descrito por los pacientes¹¹. Se ha mencionado con alguna frecuencia la acidosis tubular renal y la colelitiasis, las que no pudimos precisar en nuestra revisión, y está en estudio su asociación con enfermedad celíaca^{12,13}, la que encontramos en un caso con marcadores y biopsia duodenal compatible. Se requieren futuros estudios de pesquisa de esta asociación en nuestro medio.

En la evolución de la CBP se describe una expectativa de vida de 10 a 15 años sin tratamiento⁷, siendo a la fecha el AUCD el único demostra-

do en retardar su evolución clínica e histológica, alterando su historia natural^{14,15} y mostrándose ser más efectivo en estadios precoces^{16,17}. Si bien se indicó a la mayoría de los pacientes, no fue posible precisar el cumplimiento del tratamiento en nuestra revisión retrospectiva y un gran número de ellos estaba en etapas avanzadas al momento del diagnóstico (61% con CBP III-IV). La paciente que debutó en estadios iniciales (etapa I) y se trató precozmente con AUCD, desarrolló cirrosis tempranamente a pesar de esto, requiriendo trasplante, lo que sugiere considerar el eventual compromiso heterogéneo en el hígado con CBP para efectos de la biopsia, como también la falta de resultado del tratamiento en algunos casos, sobre lo cual faltan estudios prospectivos en nuestro medio para precisar su eficacia en la historia natural de la enfermedad al iniciarlo en estadios precoces.

En relación al trasplante en la CBP, sus indicaciones son las propias de las hepatopatías crónicas, considerando particularmente la mala calidad de vida con prurito importante, astenia severa, bilirrubina superior a 6 mg/dl y la hemorragia recurrente por várices, siendo estas condiciones las que predominaron en nuestros 15 pacientes trasplantados a la fecha del estudio, 14 de ellos en estadios avanzados al momento del diagnóstico y con sólo 28 meses de evolución en promedio desde el inicio del estudio, lo que refuerza la necesidad de detección temprana de la enfermedad. El trasplante es el tratamiento definitivo de la CBP y la sobrevida en estos casos se describe como una de las más exitosas de las indicaciones de éste¹⁸, siendo comparable a la obtenida en nuestra serie. Existe la posibilidad de su recurrencia, descrita con una tasa de 4-5% al año¹⁹, lo cual hemos observado en una paciente al cuarto año de evolución post-trasplante.

En conclusión, los pacientes con CBP estudiados por nosotros tienen características epidemiológicas y clínicas similares a las descritas en la literatura médica. Pensamos que debemos estar alerta para su diagnóstico más precoz, pues al iniciar la terapia en etapas tempranas de la enfermedad, logramos prolongar el tiempo libre de trasplante hepático.

REFERENCIAS

1. KAPLAN MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1570-80.
2. KIM WR, LINDOR KD, LOCKE GR ET AL. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology* 2000; 119: 1631-6.
3. BRAHM J, CHESTA J, SMOK G, LATORRE R, ANTEZANA C, VELASCO M. Cirrosis biliar primaria. Experiencia en 33 casos consecutivos. *Rev Méd Chile* 1990; 118: 1344-9.
4. GONZÁLEZ M, RIBALTA J, REYES H, KLINGER J, MAGGIOLO P, VARLETA P ET AL. Cirrosis biliar primaria. Experiencia clínica en 31 pacientes. *Rev Méd Chile* 1990; 118: 1350-4.
5. SCHEUER PJ. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 1967; 60: 1257-60.
6. METCALF JV, MITCHISON HC, PALMER JM, JONES DE, BASSENDINE MF, JAMES OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1399-402.
7. SPRINGER J, CAUCH-DUDEK K, O'ROURKE K, WANLESS IR, HEATHCOTE EJ. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 47-53.
8. GERSWHIN ME, ANSARI A, MACKAY IR, NAKANUMA Y, NISHIO A, ROWLEY MJ ET AL. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against biliary epithelial cells. *Immunol Rev* 2000; 174: 210-25.
9. YEAMAN SJ, FUSSEY SP, DANNER DJ, JAMES OF, MUTIMER DJ, BASSENDINE MF. Primary biliary cirrhosis: identification of two major M2 mitochondrial autoantigens. *Lancet* 1988; 1: 1067-70.
10. BASSENDINE MF, YEAMAN SJ. Serological markers of primary biliary cirrhosis: diagnosis, prognosis and subsets. *Hepatology* 1992; 15: 545-9.
11. CULP KS, FLEMING CR, DUFFY J, BALDUS WP, DICKSON ER. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 365-70.
12. BARDELLA MT, QUATRINI M, ZUIN M, PODDA M, CESARINI L, VELIO P ET AL. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1524-6.
13. VALERA JM, HURTADO C, PONIACHIK J, BRAHM J. Pesquisa serológica de enfermedad celiaca en enfermedades hepáticas crónicas: correlación con histología duodenal. *Gastroen Latinoam* 2004; 15: 284(A).
14. POUPON RE, LINDOR KD, CAUCH-DUDEK K, DICKSON ER, POUPON R, HEATHCOTE EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 884-90.
15. CORPECHOT C, CARRAT F, BONNAND AM, POUPON RE, POUPON R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32: 1196-9.
16. POUPON RE, BONNAND AM, CHRETIEN Y, POUPON R. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *Hepatology* 1999; 29: 1668-71.
17. CORPECHOT C, CARRAT F, BAHR A, CHRETIEN Y, POUPON RE, POUPON R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 128: 297-303.
18. LIERMANN GARCÍA RF, EVANGELISTA GC, McMASTER P ET AL. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001; 33: 22-7.
19. NEUBERGER J. Recurrent primary biliary cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 669-80.