



Revisión

## Colangitis biliar primaria

Albert Parés

Unidad de Hepatología, Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 25 de noviembre de 2017

Aceptado el 18 de diciembre de 2017

On-line el xxx

*Palabras clave:*

Colestasis  
Ácido ursodeoxicólico  
Prurito  
Osteoporosis

*Keywords:*

Cholestasis  
Ursodeoxycholic acid  
Pruritus  
Osteoporosis

### R E S U M E N

La colangitis (cirrosis) biliar primaria es una enfermedad colestásica crónica de predominio claramente femenino. Se caracteriza por una inflamación de los conductos biliares intrahepáticos de pequeño y mediano calibre, y puede progresar hasta una cirrosis. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos y se diagnostican por el hallazgo fortuito de una colestasis bioquímica anictérica con aumento de fosfatasa alcalina. La patogenia es desconocida y de presunto origen autoinmune en sujetos con una predisposición genética. La presencia de anticuerpos antimitocondriales de tipo M2 y de anticuerpos antinucleares específicos (gp210 y Sp100) es típica de la enfermedad. La positividad de estos anticuerpos y una colestasis bioquímica son suficientes para el diagnóstico, sin necesidad de biopsia hepática. El ácido ursodeoxicólico es el tratamiento específico, con una excelente respuesta en más del 60% de los pacientes. Cuando no se observa esta óptima respuesta se puede combinar con nuevos agentes, pero los que han mostrado eficacia son los que mejoran la colestasis, como los fibratos y el ácido obeticólico.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Primary biliary cholangitis

#### A B S T R A C T

Primary cholangitis (cirrhosis) is a chronic cholestatic disease with an unquestionable female predominance. It is characterised by inflammation of the small and medium size bile ducts, and can eventually progress to cirrhosis. Most patients remain asymptomatic and are diagnosed by the casual finding of an anicteric biochemical cholestasis with increased alkaline phosphatase. The pathogenesis is unknown and of presumed autoimmune origin in genetic susceptible subjects. M2-type antimitochondrial antibodies, and specific antinuclear antibodies (gp210 and Sp100) are typical and specific of the disease. The positivity of these antibodies and a biochemical cholestasis are sufficient for diagnosis, without the need for liver biopsy. Ursodeoxycholic acid is the specific treatment with an excellent response in more than 60% of patients. When this optimal response is not observed, it can be combined with new agents, but those that have shown to be effective are those that improve cholestasis such as fibrates and obeticholic acid.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica crónica que afecta preferentemente a mujeres en la edad media de la vida y que se caracteriza por una alteración del epitelio de los conductos biliares de pequeño y mediano calibre con una inflamación progresiva que puede conducir al final a una cirrosis hepática. Las manifestaciones clínicas y de laboratorio son propias de una

colestasis<sup>1,2</sup>. Como consecuencia de los cambios en la forma de presentación y curso de la enfermedad, que en pocos casos llega a cirrosis, recientemente se ha propuesto el cambio de nombre y se ha sustituido el término de 'cirrosis' por 'colangitis', con lo cual se mantiene el mismo acrónimo<sup>3</sup>.

#### Epidemiología

La CBP es una enfermedad rara y su prevalencia es variable de un país a otro o incluso en distintas áreas de un mismo país. La prevalencia de CBP varía de 1,91 a 40,20 casos por 100.000 personas y ha aumentado con el tiempo<sup>4</sup>. La mayor prevalencia es quizá

Correo electrónico: [parés@ub.edu](mailto:parés@ub.edu)

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.12.021>

0025-7753/© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

atribuible a una combinación de un mayor reconocimiento de la enfermedad, un mejor registro de datos y una mayor supervivencia después de que se inició el tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUDC).

Se han reportado alta prevalencias en algunas ciudades e incluso con agregaciones en ciertas áreas de la misma ciudad<sup>5,6</sup>. No hay estudios epidemiológicos notables realizados en España, pero en una encuesta Delphi se ha estimado que la incidencia y la prevalencia de la enfermedad pueden ser de 3 y 35 casos por 100.000 habitantes, respectivamente, datos muy similares a los referidos en estudios epidemiológicos realizados en otras áreas geográficas<sup>7</sup>.

Un hecho relevante es que alrededor del 90% de los pacientes son mujeres<sup>1</sup>. La CBP se ha descrito en todos los grupos étnicos y existe una predisposición familiar. Alrededor del 5% de los casos ocurre entre hermanos, y también entre madre e hijas. El riesgo relativo en un familiar de primer grado de un paciente con CBP es 11 (IC 95%: 4,2-27,3)<sup>8</sup>. No hay ninguna evidencia de que la enfermedad sea de tipo hereditario o de que esté limitada a ciertos grupos sociales o étnicos<sup>9</sup>.

### Etiopatogenia

La etiopatogenia de la CBP es desconocida, pero el mayor predominio en mujeres, la asociación con enfermedades de carácter autoinmune, así como la presencia de alteraciones tanto de la inmunidad celular como de la humoral y la relación con los anticuerpos antimitocondriales (AMA) M2 indica que tiene una patogenia autoinmune en sujetos con una predisposición genética<sup>9</sup>. Hay una indiscutible asociación con antígenos del sistema de histocompatibilidad<sup>10,11</sup>. Los alelos DRB1\*08, DR3, DPB1\*0301, DRB1\*08-DQA1\*0401-DQB1\*04 están asociados con mayor susceptibilidad al trastorno, mientras que los DRB1\*11 y DRB1\*13 conferirían cierta protección<sup>11</sup>. También se ha hallado relación con polimorfismos de IL12A, IL12RB2 y, con menor intensidad, con el STAT4<sup>12,13</sup>.

Un hecho relevante es la estrecha asociación con los AMA. Así, en primer lugar, la aparición de AMA antes de la enfermedad hepática indica que la pérdida de tolerancia al autoantígeno mitocondrial es un hecho temprano y podría ser independiente del desarrollo de enfermedad hepática. En segundo lugar, aunque el autoantígeno está presente de forma generalizada en todas las células nucleadas, la respuesta inmune se restringe a las células epiteliales de los conductos biliares intrahepáticos y, en menor grado, a las células de las glándulas salivales y lagrimales. Y, en tercer lugar, debe contemplarse que la célula epitelial del conducto biliar es la diana básica pero no exclusiva del paciente con una CBP ya que la enfermedad puede reaparecer después del trasplante en un hígado que anteriormente tenía otras células epiteliales<sup>14</sup>. Estos AMA se dirigen frente a una familia de enzimas mitocondriales, los complejos de 2-oxo-ácido deshidrogenasa, que incluyen piruvato deshidrogenasa, 2-oxo-ácido deshidrogenasa de cadena ramificada y ácido 2-oxo-glutámico deshidrogenasa<sup>15</sup> y podrían originarse por mimetismo molecular<sup>16</sup>. Se ha propuesto que un agente etiológico desconocido sería el iniciador de la alteración del epitelio biliar y se ha observado la presencia de reactividad cruzada entre los AMA y ciertas bacterias gramnegativas y micobacterias<sup>16</sup>. También se ha señalado la posible participación de virus<sup>17</sup> y de xenobióticos ambientales<sup>18</sup> como desencadenantes del proceso. Una hipótesis plausible es que el agente etiológico afectara inicialmente a los colangiocitos y a partir de ahí se iniciara la respuesta inflamatoria que se manifestara por toda la pléyade de alteraciones inmunológicas que, a su vez, lesionarían el conducto biliar.

Se considera que la lesión inicial se produce por mecanismos inmunológicos debidos a una pérdida de la inmunotolerancia<sup>9</sup>. Hay linfocitos T citotóxicos dirigidos contra antígenos no

caracterizados, expresados en la membrana de las células ductales junto a antígenos del sistema HLA. La deficiente función de los linfocitos T supresores permitiría la persistencia de la agresión sobre el epitelio de los conductos biliares. La lesión biliar se produciría de modo continuado, con destrucción de los conductos e interrupción de la secreción biliar. La incapacidad de los conductos biliares para regenerarse explica la irreversibilidad de la lesión histológica y la acumulación progresiva en los hepatocitos de sustancias tóxicas, como ciertos ácidos biliares, que contribuyen en la lesión del parénquima hepático. El paso final es el desarrollo de fibrosis debida a la persistencia de la inflamación y la colestasis, que finalmente produce una cirrosis.

Una hipótesis alternativa sería que la enfermedad se originara por una lesión directa del epitelio biliar y que los fenómenos inflamatorios considerados autoinmunes fueran la consecuencia y no la causa de esta lesión colestásica inicial. La ausencia de correlación entre el título de AMA y la intensidad de la lesión y la ineficacia de los distintos agentes inmunomoduladores encaminados a modificar la inflamación, a diferencia de los buenos resultados del tratamiento con fármacos que están orientados a modificar la colestasis tales como el AUDC, el ácido oreticoico (AOC) o los fibratos, apoyaría esta hipótesis alternativa<sup>19</sup>.

### Anatomía patológica

La lesión histológica fundamental consiste en una inflamación por células mononucleadas y en la destrucción de los conductos biliares de tamaño intermedio, de ahí el nombre de colangitis destructiva no supurativa. Los conductos biliares afectados se encuentran rodeados por un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas y, a menudo, también por un granuloma epitelioides no caseificante<sup>20</sup>. Esta lesión hepática florida puede estar presente en todos los estadios de la enfermedad. A medida que la enfermedad progresa, se produce inflamación y necrosis de los hepatocitos periportales y se inicia una fibrosis portal y periportal, para más tarde formar tabiques fibrosos interportales, hasta constituirse la cirrosis. En los estadios avanzados es característica la desaparición de los conductos biliares en los espacios porta. Existe una forma ductopénica que no requiere necesariamente llegar a fase de cirrosis<sup>21</sup>. Clásicamente la enfermedad se divide en 4 estadios, desde el estadio I caracterizado por una lesión portal, hasta el estadio IV, caracterizado por una cirrosis con nódulos de regeneración<sup>22,23</sup>. Los estadios intermedios II y III se describen por una lesión periportal y fibrosis septal, respectivamente.

La biopsia hepática es un elemento importante en el proceso diagnóstico y para observar lesiones tales la ductopenia, la intensidad y extensión de la fibrosis y la presencia de otras lesiones como la hiperplasia nodular regenerativa<sup>24</sup>. Sin embargo, como se considera que no es un procedimiento necesario para el diagnóstico cuando hay AMA y colestasis bioquímica, en la actualidad hay una tendencia a clasificar a los pacientes en enfermedad inicial (que incluye los estadios I y II) y enfermedad avanzada (que incluye los estadios III y IV).

### Manifestaciones clínicas y alteraciones analíticas

La enfermedad afecta preferentemente a mujeres (90% de los casos) entre los 40 y los 60 años<sup>1</sup>. A veces se puede observar tras un episodio de colestasis gravídica. No se manifiesta en la infancia. Más del 60% de los casos son asintomáticos y se diagnostican de forma casual por un aumento de la actividad fosfatasa alcalina sérica<sup>25</sup> (fig. 1). Además, hay algunos pacientes que tienen solo AMA y no manifiestan síntomas ni cambios bioquímicos de colestasis (forma silente)<sup>1</sup>. En las formas sintomáticas las manifestaciones típicas son las propias de una colestasis crónica con prurito, ictericia, xantomas

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/10219098>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/10219098>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)