



Colangitis Esclerosante Primaria de Pequeño Conducto, asociada a Enfermedad Inflamatoria Intestinal

María de la Torre Santiago

Residente 4º año pediatría (gastroenterología pediátrica) H. Virgen del Rocío

CASO CLÍNICO

- **MOTIVO DE CONSULTA;** Paciente de 7 años con **epigastralgia de un mes** de evolución.
- **A.P;** sin interés
- **A.F;** dos familiares de rama materna con Enf. celíaca.
- **ANAMNESIS;** **Dolor epigástrico** desde hace un mes, al inicio con algún **pico febril**, y deposiciones diarreicas la primera semana del cuadro, con posterior tendencia al estreñimiento. **Pérdida de 6kg de peso**, anorexia y sudoración de predominio nocturno. Con empeoramiento clínico en la última semana.
- **EXPLORACION A SU INGRESO;**



- AEG, ojeroso, palidez cutánea, delgadez. Peso 23,9kg.
- ORL, Normal. ACR, normal. No lesiones cutáneas.
- ABDOMEN; blando, depresible, **Hepatomegalia 2cm**, con dolor selectivo a la palpación en epigastrio, sin defensa, Murphy negativo.

- ▶ Durante este mes es estudiado por su pediatra y de forma privada aportando;
 - Analítica; Hemograma normal. BQ; **PCR 100 mg/l**, resto normal
 - Coprocultivo y parásitos en heces; negativos
 - RX Tórax y abdomen; normal
 - Ecografía abdominal; normal

- ▶ Tratamientos durante este tiempo;
 - ▶ Dieta sin lactosa.
 - ▶ Ranitidina y analgesia pautada



EVOLUCIÓN Y PLAN DE ACTUACIÓN

► Primeras 48h de ingreso:

- Epigastralgia intensa
- Picos febriles nocturnos hasta 38°
- Astenia y negativa a la ingesta oral

PCR 157, GGT 906, ALT 214, Bilirrubina N. VSG 30mm/h.
Trombocitosis 666000, ↑↑ IgG (IgG1,3,4), ↑ C3 y C5



- SNG alimentación
- IBP, Analgesia
- Antibioterapia CIPROFLOXACINO (previa extracción cultivos)

► Del 3er al 5º día:

- Empeoramiento
- Fiebre mas frecuente
- Sudoración nocturna

· ANA+++ , Anti ML++ , Anti LKM- . Calprotectina fecal >2100 mcg/g. PCR 167,9
GGT 773, plaquetas 880.000. Ceruloplasmina, Alfa1 antitripsina, alfafetoproteina N
· **ECO ABDOMEN**; Hepatomegalia con ecoestructura normal, leve cantidad de líquido subhepático y en fondo de saco de Douglas.
· **EDA**; Normal. **COLONOSCOPIA**; mala preparación



- Interconsulta a Med. Interna/infecciosos
- Se cambia atb a piperacilina-tazobactam

► Del 6° al 15° día de ingreso;

- Mejoría progresiva
- Leves molestias epigastrio
- Afebril
- Tolerancia oral



- **PCR 97 mg/l, GGT 468.**
- **Serologías** microorganismos hepatotróficos y/o de afectación hepatointestinal; negativas (algunas aún pendientes)
- **Hemocultivos, urocultivos, coprocultivos** Negativos
- **Mantoux** negativo



- Se suspende atb tras 14 días
- Se retira SNG
- Alimentación oral.

► Del 16° al 22° día de ingreso;

- Empeoramiento
- Fiebre
- Dolor intenso, AEG

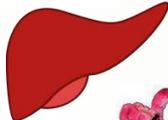


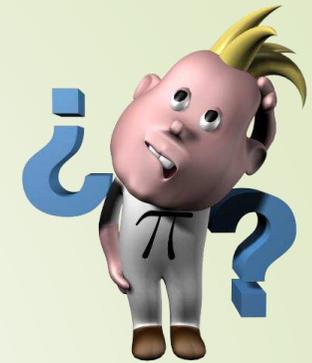
- **PCR 165, GGT 405**
- **ColangioRMN**; sin alteraciones en vía biliar.
Posible **engrosamiento íleon** terminal



- Reinicio de piperacilina-tazobactam
+ ciprofloxacino
(se amplia espectro)

HASTA AQUÍ...

- CLÍNICA FLUCTUANTE  
- HEPATOMEGALIA 
- ELEVACION GGT, ALT Y RFA 
- AUTOINMUNIDAD +++ 
- ¿ENGROSAMIENTO ILEAL?
- ¿INFECCIOSO? ¿RESPUESTA A ATB?



➤ Del 22° al 27° día de ingreso:

- Afebril
- Mejoría
- Persiste dolor



• Prednisona oral 2mg/kg/día

- **PCR 86, GGT 320, VSG 48 ↑, hb 10mg/dl**
- Nueva **EDA**; N.
- Nueva **Colonoscopia**; mucosa hiperémica con lesiones ulcerosas activas y otras evolucionadas, dispersas. **Colitis**.
- **Biopsia hepática** y de **médula ósea**

- Tras permiso de fin de semana
- MEG
- Fiebre
- CVA



• Se inicia ciprofloxacino que se suspende tras confirmar gripe A
• Oseltamivir
• Prednisolona iv

- **PCR 100, GGT 717, ALT 337**
- **Gripe A +**
- Resto de **serologías pendientes -**



► Del 27° al 34° días del ingreso :

·Mejoría epigastralgia
·Afebril



- Se añade Azatioprina y UDCA
- Continua con Prednisolona iv,
- Fin de ciclo de oseltamivir

Resultados AP:

- **Biopsia intestinal:** Enfermedad inflamatoria indeterminada
- **Biopsia hepática:** alteraciones inflamatorias en tractos portales con patrón predominantemente de tipo colangítico con **esclerosis o fibrosis** expansiva marcada portal. **Sin hepatitis de interfase.**
- **Biopsia médula ósea:** normal

► Alta al 35° día de ingreso :

Asintomático

·PCR 9, GGT 34, GOT 37



ACTUALMENTE...Tras 3 meses del alta

- **PERSISTE ASINTOMÁTICO**
- **Aumento de 6kg de peso**
- **Tratamiento actual;** Azatioprina 1 mg/kg/día, Ursochol 15 mg/kg/día, Prednisona 5 mg/48h.
- Pendiente de realizar enteroRM

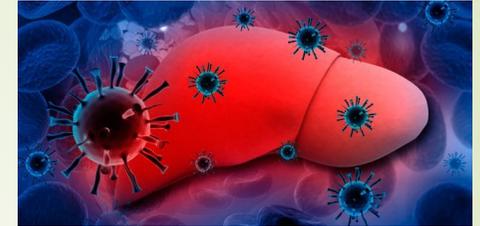


DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- 1 - Hepatitis autoinmune (HAI)
- 2 - Colangitis esclerosante primaria (CEP)
- 3 - Síndrome de superposición CEP/HAI (Colangitis esclerosante autoinmune)
- 4 - Colangitis asociada a aumento de IgG4
- 5 - Colangitis esclerosante primaria de pequeño conducto (CEPpc)



1. HEPATITIS AUTOINMUNE



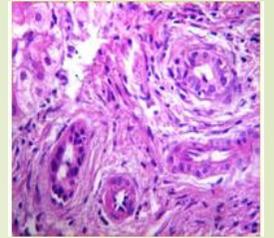
- Clínica de **hepatitis aguda o crónica**, hasta fallo hepático.
- Analítica; +frec patrón de **citolisis** (mas elevación transaminasas y menos de enzimas de colestasis) y **aumento Ig G** (correlación con actividad).
- Biopsia hepática; **hepatitis de interfase** (+ frec) en ocasiones hepatitis acinar. El 25% cambios en ductos biliares, fibrosis, cirrosis.
- **HAI Tipo 1**: ANA/antiML/pANCA responden peor al tratamiento y asocian otras enfermedades autoinmunes y **HAI tipo 2**: antiLKM puede presentar distrofia ectodérmica y fallo endocrino múltiple.

SISTEMA DE PUNTUACION PARA DCO HAI

Sexo femenino	+ 3	Títulos de ANA, AML, aLKM1	
Cociente fosfatasa alcalina / AST (o ALT)		> 1:20	+ 3
> 3	- 2	1:20	+ 2
1,5-3	0	< 1:20	0
< 1,5	+ 2	Hallazgos histológicos	
Valor de IgG (x VN)		Necrosis erosiva	+ 3
> 2	+ 3	Infiltrado linfoplasmocitario	+ 1
1,5-2	+ 2	Rosetas	+ 1
1-1,5	+ 1	Nada de lo anterior	- 5
< 1	0	Lesiones biliares	- 3
Otros autoanticuerpos: SLA/LP, LC1, ASGPR, pANCA, AAA	+ 2	Otros cambios que sugieran distinta patología	- 3
Marcadores de infección viral		HLA DR3 o DR4	+ 1
Positivos	- 3	Respuesta al tratamiento	
Negativos	+ 3	Completa	+ 2
Medicación hepatotóxica		Recaída	+ 3
Sí	- 4	Ingesta de alcohol	
No	+ 1	< 25 g/día	+ 2
Otras enfermedades autoinmunes en el paciente o familiares	+ 2	> 60 g/día	- 2

Diagnóstico probable de HAI: puntuación \geq 10-15. Diagnóstico definitivo de HAI: puntuación \geq 15 antes del tratamiento y \geq 17 después del tratamiento. Basado en las recomendaciones del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (J Hepatol 1999; 31: 92938).

2. Colangitis Esclerosante Primaria



- Edad 7 a 15 años (menos frecuentes que otros tipos de colangitis en infancia)
- La CEP enfermedad colestásica crónica, con inflamación y fibrosis de vías biliares **intra y extrahepática**, progresión a cirrosis biliar y sus complicaciones
- Cuestionada la autoinmunidad asociada (+frec en varones, falta de respuesta a fármacos inmunomoduladores, ausencia de Autoanticuerpos específicos ("p-ANCA" prevalentes pero no específicos). Aunque si asociado a **Colitis Ulcerosa**.
- Analítica; **eleva GGT** y transaminasas sin rango específico. Aumento **FA e Ig G**. **Bilirrubina Normal**
- Colangio RMN o CPRE; **Conductos biliares "arrosariados"**.
- Biopsia; colangiopatía inflamatoria y/o fibrótica con daño progresivo de los pequeños conductos. **Edema y fibrosis de conductos biliares** interlobulares que progresa a fibrosis congénita periductal.

3. S. SUPERPOSICION CEP/HAI

(COLANGITIS ESCLEROSANTE AUTOINMUNE)



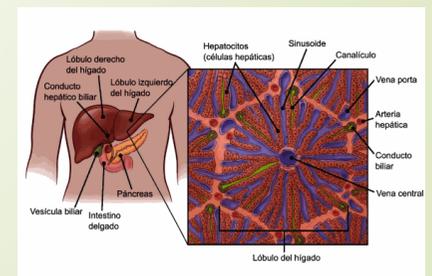
- ▶ Características de **HAI** y de **CEP**, Dco basado en hallazgos clínicos e histológicos, apoyados por los cambios en la colangiRMN o en la CPRE.
- ▶ Analítica perfil hepático y de colestasis.
- ▶ **Colangiografía con lesiones** biliares típicas de CEP.
- ▶ 80% asocian **EII** (+ frec CU) y el 7,5% de los pacientes con EII asocian CEA
- ▶ CEA se da hasta en el 6% de pacientes con HAI y hasta el 30% de los pacientes pediátricos con CEP tiene rasgos histológicos de HAI. Se recomienda la **realización de una colangioresonancia a todo paciente diagnosticado de HAI** para excluir o confirmar la CEA
- ▶ DCO si;
 - **Aumento de transaminasas e hipergammaglobulinemia** marcada.
 - **ANA, SMA** >1:80.
 - **BIOPSIA; Hepatitis de interfase**, necrosis lobular moderada-severa, **inflamación periportal** moderada-grave

4. COLANGITIS ASOCIADA A AUMENTO DE Ig G4

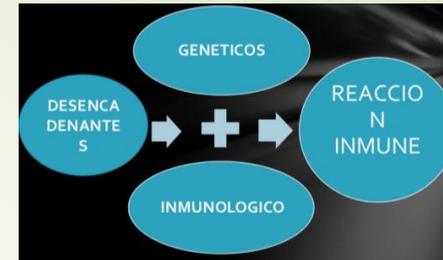
- Enfermedad biliar de **etiología desconocida**, descrita recientemente, que tiene características **bioquímicas y colangiográficas indistinguibles de la CEP.**
- Afecta frecuentemente a vías biliares **extrahepáticas.**
- Responde al tto antiinflamatorio
- Suele asociarse a pancreatitis autoinmune y otras enfermedades fibrosantes
- Aumento sérico de **IgG4 (Relacion Ig G4/Ig G >40%).** Auto anticuerpos -
- infiltrado de células plasmáticas IgG4-positivas en los conductos biliares y el tejido hepático
- **No se asocia a EII**

5. Colangitis Esclerosante Primaria de Pequeño Conducto.

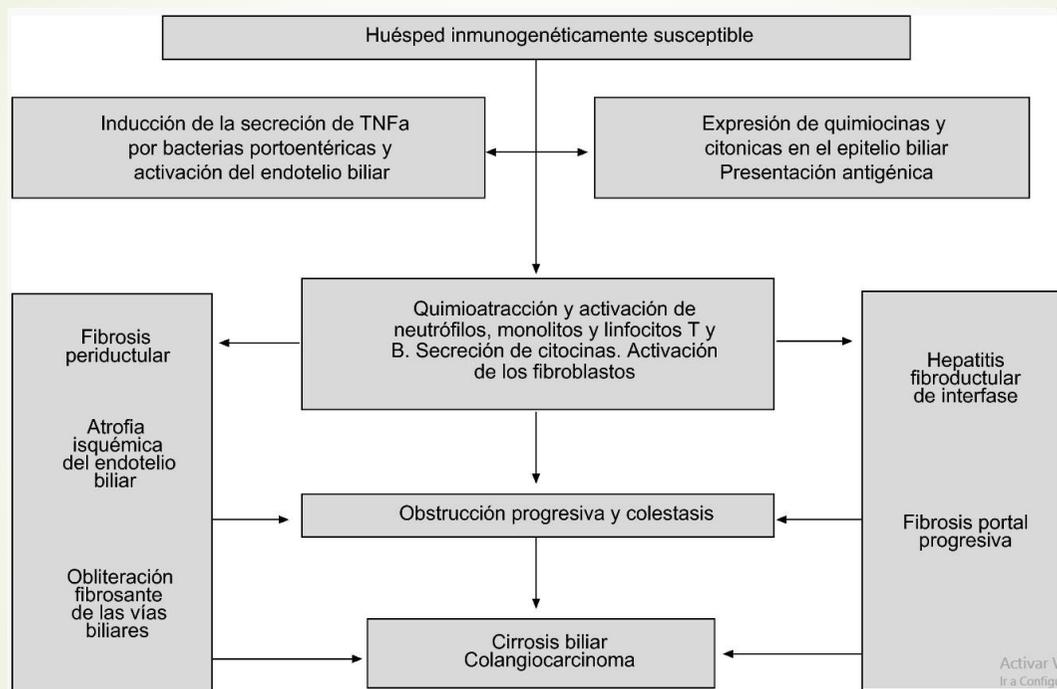
- Variante de la CEP, **exclusivamente intrahepática**, que representa aproximadamente el 5,6% de los casos
- En niños se da entre los 7 y 14 años
- Incidencia en pediatría de 0.23 por 100000 personas/año
- Del 60-75% de los casos asocia **EII**; de estos el 87-98% con colitis ulcerosa y el 1.3-18% con enfermedad de Crohn, y en ocasiones con EII indeterminada
- La prevalencia de CEP en pacientes con EII oscila entre el 2,4–7,5%



Etiopatogenia CEPpc:



- De causa desconocida
- Autoinmunidad por elevación de Ig G, ANA, anti ML y p-ANCA
- Infiltrados inflamatorios por linf T y aumento de expresión de TNF- α
- HLA B8, DR3 (HLA-DRB1*0301) y DRw52a mayor susceptibilidad
- Mas frecuente en varones
- Estrecha relación CEP y CU: inflamación crónica del colon - paso de bacterias intestinales o de moléculas originadas en el colon, directamente al tracto portal -inflamación crónica de las vías biliares - enfermedad colestásica
- Lesiones isquémicas (otra hipótesis)



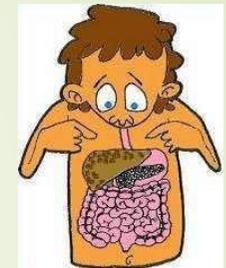
Patogenia de la colangitis esclerosante primaria (adaptado de Vierling et al).

J.M. Vierling
 Animal models for primary sclerosing cholangitis
 Best Pract Res Clin Gastroenterol, 15 (2001), pp. 591-610

Manifestaciones :

Clínicas

- Muy variable, desde asintomáticos a síntomas inespecíficos
- **Relación con la EII**; dolor abdominal, astenia, pérdida de peso.
- Poco frecuente clínica hepática; prurito, ictericia...



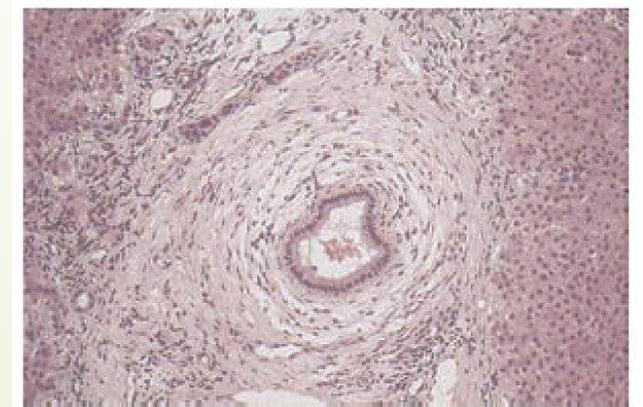
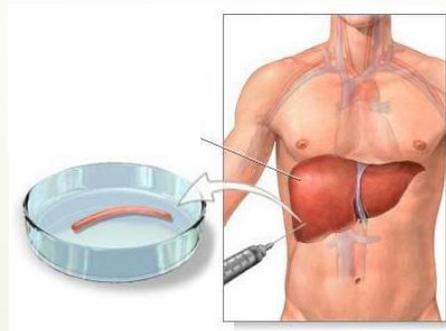
Analíticas

- **Elevación GGT**, y de **transaminasas sin rango específico**, bilirrubina normal
- **Ig G elevada 70%**
- **ANA y antiML+** en el 70%, y rara vez elevan anti LKM



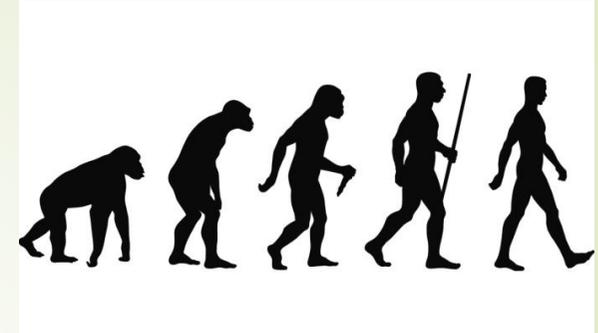
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Ecografía abdominal; escaso interés diagnóstico
- ColangioRMN o CPRE; normales
- Biopsia hepática: colangiopatía inflamatoria o fibrótica con daño progresivo de pequeños conductos, con edema y fibrosis de conductos portales sin afectación de interfase, lo que también la distingue con respecto al resto de cuadros diagnósticos.
- En la CEPpc **solo hay cambios histológicos**



Conducto biliar con clásico aspecto en tela de cebolla de la colangitis esclerosante primaria.

EVOLUCIÓN CEP_{pc}



- ▶ Curso más benigno que la CEP.
- ▶ Raramente desarrollan colangiocarcinoma
- ▶ Probabilidad de supervivencia comparable con la de la población general, y mejor que la forma clásica.
- ▶ Una mínima proporción de pacientes con CEP_{pc} pueden progresar a la forma clásica, a fallo hepático y requerir trasplante hepático.

TRATAMIENTO

- Tratamiento específico: **ácido ursodesoxicólico** (AUDC) (15-20mg/kg/día):
 - Mejora alteraciones analíticas.
 - Retrasa la progresión de la fibrosis
 - Mejora anomalías colangiográficas en la CEP
 - Disminuye de forma significativa el riesgo para desarrollar displasia o carcinoma colorrectal en los pacientes con colitis ulcerosa y CEP
- Si rasgos autoinmunes o CEP/HAI; añadir **Azatioprina y glucocorticoides** (Tto inmunosupresor tb para mantenimiento si hay EII asociada)
- Si hay EII esta no esta controlada, se aconseja tto con tacrólimus, MTX, micofenolato, ciclosporina...
- Añadir **vit A,D,E,K**, si déficit de vitaminas liposolubles





COLANGITIS AUTOINMUNE + ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL INDETERMINADA

- ▶ Se engloba como Colangitis Esclerosante Primaria de Pequeño Conducto por;
 - Fuertes rasgos autoinmunes
 - Asocia una Enfermedad Inflamatoria Intestinal
 - Tiene respuesta al tratamiento
 - Clínica, analítica y Biopsia hepática compatible.
 - Pruebas de imagen normales

MUCHAS GRACIAS

