

## **Cuál es su diagnóstico (Resolución)**

*Cuál es su diagnóstico es una sección de Información continua de “Tu Consultorio Digital” en donde incluimos condiciones difíciles de diagnosticar, algunas de las cuales no son encontradas con frecuencia por la mayoría de los médicos, no obstante, creemos que es importante reconocerlas con precisión. Pongamos a prueba nuestras habilidades de diagnóstico y tratamiento utilizando el siguiente escenario del paciente y las preguntas correspondientes.*

### **Informe anterior**

#### **Presentación:**

**Se trata de un paciente de 17 años que es derivado por su pediatra de cabecera por presentar en un análisis de control dislipemias y aumento de las transaminasa.**

#### **Motivo de consulta y antecedentes de la enfermedad actual**

Ingresar por consultorio externo con el siguiente laboratorio:

Hemograma normal

Eritrosedimentación: 41 %mm/h (v.n de 9-0 a 15 mm/h)

Proteína C Reactiva: (v.n < 10,0 mg/l)

Colesterol total: 232 mg/dl (v.n. < 170 mg/dl),

Colesterol LDL: 114 (v.n. < 100 mg/dl)

Triglicéridos; 125 mg/dl (v.n, 40-163 mg/dl)

TGO: 192 U/l (v.n, de 0-35 U/l),

TGP: 149 U/l (v.n. 7-56 U/L),

Bilirrubina total: 0,9 mg/dl (v.n 0,3-1,0 mg/dl),

FAI (fosfatasa alcalina): 534 U/l (v.n 44-147 U/L).

### **Antecedentes perinatológicos:**

Embarazo controlado y vacunado. Tomo vitaminas desde sus seis semanas de gestación

Parto vaginal normal sin complicaciones.

Lloró al nacer .Apgar 9/10.Peso; 3120grs.

Fue dado de alta a los dos días con las vacunas correspondientes.

A los 15 días realiza su primera consulta con su pediatra.

### **Antecedentes heredofamiliares:**

Hermano dos de 8 y 11 años. Sanos.

Padre sano de 46 años/Operado de menisco hace un año

Madre hipotiroidea medicada.

Ambos padres trabajan.

El paciente vive con ellos

### **Antecedentes personales:**

Enfermedad de Crohn diagnosticado a los 6 años. El último control fue a los 12 años. Estaba medicado con mercaptopurina y mesalamina. El laboratorio en ese momento mostraba un ligero aumento de las transaminasa y la decisión médica era controlarlas y realizar un nuevo laboratorio en su próxima visita. El paciente hasta la fecha no asistió a los controles, suspendió la medicación y según interrogatorio está completamente asintomático sin cólicos, diarrea, hematoquesia, sin tenesmo con evacuaciones normales.

No se registra otras enfermedades de importancia al interrogatorio.

Vacunación: completa.

Alimentación: completa adecuada y variada. No naturista.

Hábitos: no refiere alcoholismo, tabaco y drogas. Sexualidad activa con preservativos.

Medicamentos: no toma.

### **Examen físico**

Buen aspecto y estado general, afebril. Alerta y receptivo. Cabeza normocefálica sin evidencias de traumas. Peso 66kg. Temperatura 36,5°. Talla 167 cm.

**Cuello:** flexible, sin soplos, sin distensión venosa yugular.

**Aparato respiratorio.** Tórax con pecho plano y simétrico. FR: 17 respiraciones / minuto con buena entrada de aire bilateral. Saturación de oxígeno 97% en el aire ambiente. Claro a la auscultación bilateral. Sin sibilancias, roncus ni estertores. Sin congestión nasal.

**Aparato cardiovascular:** FC: 90 por minuto, ritmo regular, con un S1 y S2 claros. Presión arterial: 106/64. Pulsos distales presentes.

**Aparato digestivo** Boca con encías rosada, húmeda. Sin lesiones bucales ni aftas. El paladar está intacto. Abdomen blando, depresible e indoloro sin esplenomegalia y sin hernias.

Se palpa borde hepático a 1 cm de l reborde costal indoloro

Ruidos hidroaereos normales en los cuatro cuadrantes. Recto/Ano: Intacto, de color rosado. No hay evidencia de trauma o abuso.

**Sistema linfático:** Sin adenopatías.

**Genitales:** Varón no circuncidado con testículos descendidos bilateralmente.

**Neurológico:** Alerta y orientado. Respuestas flexoras plantares bilateralmente.

**Desarrollo:** normal

**Otoscopia:** membranas timpánicas bilaterales sin lesiones ni eritemas de color nacarado.

**Musculo esquelético:**

**Espalda:** Sin dolor a la palpación del ángulo espinal, paraespinal o costovertebral. No hay evidencia de deformidad espinal.

**Estado muscular** sin debilidad en ambas extremidades. Las mueve con facilidad.

**Articulaciones** normales.

**Piel:** Piel trigueña. No se han reportado lesiones ni erupciones. Las uñas no tienen decoloración ni anomalías. Descamación en manos y pies.

**Alergia:** ninguna

**Examen ocular.** Las escleróticas son anictéricas. No se detecta anomalías congénitas ni infecciones, Movimientos oculares normales. Pupilas de tamaño y forma normales.

### **Conducta al ingreso:**

Se repite los perfiles metabólicos y lipídicos los cuales confirman los resultados del ingreso (dislipemias y aumento de las transaminasas).

Se agregaron otros estudios cuyos resultados son los siguientes.

1.-Calprotectina fecal: mayor de 2000  $\mu\text{g/g}$  (v.n. 50-120  $\mu\text{g/g}$ ).

*(Se decide solicitar Calprotectina fecal en heces para detectar posible actividad de la enfermedad inflamatoria inflamación intestinal.)*

2.-Virus de hepatitis A, B y C:	negativo
3.-Ceruloplasmina	negativo
4.-Antitripsina alfa 1;	negativo
5.-anticuerpo antimúsculo liso;	negativo
6.-anticuerpo antinuclear (ANA);	negativo
7.-anticuerpo antimitocondrial	negativo

8.-La actividad de la lipasa ácida lisosomal (LAL) en el límite bajo

9.-Colonoscopia: se observa colitis activa crónica desde el ciego hasta el colon descendente, sin evidencia de inflamación significativa en el sigmoide o el recto.

10.-Enterografía por Resonancia magnética de abdomen y pelvis: demuestran señales normales del intestino delgado y grueso, sin dilatación focal ni estenosis.  
Se detecta hepatomegalia (19 cm) sin lesiones focales. Vía biliar normal.

### Diagnósticos presuntivos:

Con los siguientes datos positivos recopilados en el interrogatorio, examen físico y laboratorio.

<b>El diagnóstico más probable es:</b>
<del>Hepatitis a virus B</del>
<del>Hepatitis autoinmune</del>
<del>Colangitis biliar primaria</del>
<b>Colangitis esclerosante primaria</b>
<del>Deficiencia de Lipasa ácida lisosomal</del>

### Informe actual

La posibilidad diagnóstica se basó en que se está en presencia de un adolescente con dislipemias, aumento de las transaminasas con un antecedente de Enfermedad de Crohn.

## **Hepatitis viral:**

**A favor:** a.- adolescente o adulto joven sexualmente activo.

**En contra:** b.- vacunación completa, no adicciones, serología negativa

## **Hepatitis autoinmune**

Inflamación del hígado que se produce cuando el sistema inmunitario del cuerpo ataca las células hepáticas

**A favor:** a.-se puede presentar en pacientes con otros trastornos autoinmunes, como la enfermedad celíaca, la artritis reumatoidea o la colitis ulcerosa.

b.-Presenta aumento de transaminasa

**En contra:** a. es más frecuente en mujeres (no es este caso)

b.- Presenta hipergammaglobulinemia sobre todo con elevación de la llamada IgG. (No está presente en este caso)

c.-Presenta títulos elevados de autoanticuerpos (anticuerpos producidos por el organismo contra sí mismo), como los antinucleares (AAN), antimúsculo liso ( en este paciente son normales)

## **Colangitis biliar primaria,**

La colangitis biliar primaria, antes llamada cirrosis biliar primaria, es una enfermedad crónica en la que los conductos biliares del hígado se destruyen lentamente.

La bilis es un líquido que se produce en el hígado. Ayuda a la digestión y a la absorción de ciertas vitaminas. También ayuda al organismo a eliminar el colesterol, las toxinas y los glóbulos rojos desgastados. La inflamación crónica del hígado puede provocar daños en los conductos biliares, la cicatrización irreversible del tejido hepático (cirrosis) y, finalmente, la insuficiencia hepática.

Se considera una enfermedad autoinmunitaria, lo que significa que el sistema inmunitario del organismo ataca por error a las células y tejidos sanos

**A favor:** a.-se ha presentado en pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal.

b.-Presenta aumento de transaminasa y dislipemias

**En contra:** a. es más frecuente en mujeres (no es este caso)

b.-en la mitad de los casos presente ictericia, dolor abdominal y prurito (no existe en este paciente)

c.- Presenta aumento de anticuerpos mitocondriales. (no presente en este caso)

### **Colangitis esclerosante primaria**

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad crónica en la cual los conductos biliares dentro y fuera del hígado se inflaman y cicatrizan, y con el tiempo se estrechan o bloquean. Cuando esto sucede, la bilis se acumula en el hígado y causa lesión hepática.

La enfermedad se parece a la colangitis biliar primaria, excepto en que tanto las vías biliares de fuera como de dentro del hígado quedan afectadas.

**A favor:** a.- La enfermedad puede ser asintomática

b.- Antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal

c.- Fosfatasa alcalina alta

**En contra:** Resonancia magnética sin signos de alteración extrahepática

### **Deficiencia de Lipasa Ácida Lisosomal**

El déficit de lipasa ácida lisosomal es una enfermedad genética autosómica recesiva poco prevalente, con alta morbimortalidad en niños y adultos. Se caracteriza por alteración del metabolismo lipídico en donde la lipasa ácida lisosomal, una enzima no redundante, deja de hidrolizar los triglicéridos y los ésteres de colesterol haciendo que se acumulen en los lisosomas de los hepatocitos y macrófagos

**A favor:** a.- La enfermedad puede ser asintomática en su tipo tardío

b.- Tiene dislipidemia, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia

**En contra:** Los pacientes con deficiencia de LAL suelen tener niveles séricos bajos de lipasa ácida lisosomal. En el paciente de este caso, la actividad estuvo en el límite bajo pero más alta de lo que se observaría en una verdadera deficiencia de LAL.

Los datos del interrogatorio sumada a la examen físico estudios de laboratorio e imágenes no concluían en un diagnóstico definido por lo tanto se decidió realizar una biopsia hepática

## Biopsia Hepática

La biopsia hepática fue significativa para el daño epitelial de la vía biliar.

Se observó una colangitis fibrosa obliterante, definida por una intensa fibrosis concéntrica alrededor de los conductos biliares, patrón de "piel de cebolla" con fibrosis periductal, colestasis hepatocelular leve y parénquima lobulillar sin evidencia de esteatosis ni actividad necroinflamatoria.

La inmunotinción de CK7 resaltó una extensa metaplasia de tipo biliar de los hepatocitos periportales y una perforación ductal leve.

Las tinciones de hierro y ácido periódico-Schiff-diafastasa fueron negativas. Todos los cambios descritos son compatibles con la **colangitis esclerosante primaria de conductos pequeños**.

El estudio histológico no fue compatible con el resto de las demás entidades.

**En colangitis biliar primaria**, la biopsia muestra colangitis no supurativa e inflamación portal de leve a moderada. Puede haber destrucción granulomatosa de los conductos biliares. En este paciente se pidió también pruebas de IgG 4 y cardiolipinas (variante de la cirrosis biliar primaria) que fueron negativas.

También se solicitó CA 19-9 (Ag carcinoembrionario) con resultado negativo.

**En la hepatitis autoinmune**, la biopsia revela hepatitis (necrosis fragmentaria).

**En la deficiencia de LAL** la biopsia muestra esteatosis, a menudo acompañada de fibrosis y cirrosis.

## Colangitis esclerosante primaria(CEP)

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad crónica de causa desconocida que se caracteriza por la inflamación, fibrosis (cicatrización) y estenosis (estrechamiento) de los conductos biliares intrahepáticas y extrahepáticas. Si los conductos que transportan la bilis se inflaman y obstruyen, la bilis queda retenida en el hígado, que acaba dañándose.



Así, colangitis es la inflamación de los conductos biliares; esclerosante quiere decir que produce esclerosis o cicatrizaciones, y primaria, que es de causa desconocida (al contrario que las colangitis secundarias, cuya causa se conoce).

Se asocia a una colitis ulcerosa en la mayoría de los casos y tiene un riesgo elevado de desarrollar **un colangiocarcinoma**.

El proceso de colestasis crónica finalmente conduce a una cirrosis biliar.

## **Epidemiología**

La enfermedad es poco prevalente en países del sur de Europa y es especialmente frecuente en los países escandinavos.

Se manifiesta alrededor de los 40 años, predominantemente en varones con clínica y analítica de colestasis.

## **Etiopatogenia**

La etiopatogenia es desconocida pero en ella intervienen trastornos de la inmunidad, potenciales agentes tóxicos o infecciosos procedentes del intestino, un daño isquémico de los conductos biliares y quizá una alteración de los transportadores hepatobiliares.

La potencial patogenia autoinmunitaria se basa en la observación de alteraciones de la inmunidad humoral con presencia en el suero de:

- 1.- niveles elevados de inmunoglobulina (Ig) G e IgM,
- 2.- presencia de autoanticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, y especialmente los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos.
- 3.- infiltrado inflamatorio por linfocitos T con aumento de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )
- 4.- cambios en los colangiocitos que expresan citocinas proinflamatorias y profibrogénicas y moléculas de adherencia, así como la expresión aberrante de antígenos de histocompatibilidad de clase
- 5.- ciertos antígenos de histocompatibilidad (HLA) se asocian con una mayor susceptibilidad para la enfermedad.,

Debido a la estrecha asociación entre CEP y colitis ulcerosa se ha especulado que la inflamación crónica del colon podría favorecer el paso de bacterias intestinales o de moléculas originadas en el colon directamente al tracto portal y, en consecuencia, se produciría una inflamación crónica de las vías biliares que daría lugar a la enfermedad colestásica. En este sentido, se ha demostrado bacteriemia portal en pacientes con colitis ulcerosa, y también una cierta asociación con H. pylori<sup>23</sup> y anticuerpos anti-Chlamydia<sup>24</sup>.

## Síntomas

La enfermedad puede ser asintomática y se evalúan ante la existencia de un aumento de fosfatasa alcalina en un paciente con Enfermedad Inflamatoria que progresa gradualmente al cansancio, prurito e ictericia

Otros tienen síntomas inespecíficos e intermitentes (hepatopatía crónica (colestasis, prurito, y muy raramente ictericia como primera manifestación.)

En un tercer grupo, la enfermedad se diagnostica cuando ya hay una hipertensión portal (ascitis, hemorragia digestiva por varices esofágicas)

## Diagnostico

El interrogatorio, el examen físico y las determinaciones analíticas son los pilares del diagnóstico.

La colestasis con aumento de la fosfatasa alcalina en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal puede indicar el diagnóstico de CEP,

Se suma el aumento de las transaminasa, bilirrubina, IgG 4 e IgM

Los anticuerpos antimitocondriales son negativos, pero positivos la detección de anticuerpos frente a los neutrófilos (p-ANCA), esto último poco específicos y, en consecuencia, poco útiles para el diagnóstico de la CEP, ya que también se observan en pacientes con colitis ulcerosa y hepatitis autoinmunitaria (HAI).

La colangio resonancia magnetica es el procedimiento actual imprescindible para hacer el diagnóstico

La biopsia hepática es una prueba adicional para el diagnóstico, que apoya los hallazgos colangiográficos y tiene especial utilidad cuando la enfermedad afecta a los pequeños conductos biliares intrahepáticos tal como sucedía con nuestro paciente que no tenía evidencia colangiográfica lesión de grandes vías biliares.

En el 90% de los casos, la colangitis esclerosante primaria involucra conductos biliares más grandes que se observan en los estudios de resonancia magnética. El 10% restante de los pacientes requiere biopsia hepática para evaluar los conductos más pequeños

## **Variantes clínicas de la colangitis esclerosante primaria**

Se han descriptos:

### **A.-Colangitis esclerosante de pequeños conductos**

Existe una forma exclusivamente intrahepática de la enfermedad, que representa aproximadamente el 5% de los casos y que se define como colangitis esclerosante de pequeños conductos

En estos pacientes únicamente hay cambios histológicos de la enfermedad, y la colangiografía retrógrada o la colangiorresonancia no muestran las lesiones típicas en las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas.

Las manifestaciones clínicas son similares a la enfermedad clásica, y en el transcurso de los años pueden llegar a desarrollar colangitis de grandes vías. Se ha indicado que esta forma representaría una enfermedad con personalidad propia, distinta de la colangitis esclerosante clásica. De hecho, la forma de pequeños conductos tiene un curso más benigno, los pacientes raramente desarrollan un colangiocarcinoma y únicamente una mínima proporción progresa a

### **B.-Colangitis esclerosante infantil**

Se presenta en niños y adolescentes con sintomatología inespecífica, como astenia, anorexia y pérdida de peso. Los rasgos clínicos más

frecuentes, además del aumento de las enzimas de colestasis, son la presencia de una hepatomegalia o una esplenomegalia.

### **C.- Colangitis asociada a aumento de inmunoglobulina G4**

Es una enfermedad biliar de etiología desconocida, que tiene características bioquímicas y colangiográficas indistinguibles de la CEP. Se caracteriza por 1.- afectar las vías biliares extrahepáticas,

2.- responde al tratamiento antiinflamatorio,

3.-suele asociarse a pancreatitis autoinmunitaria y otras enfermedades fibrosantes y

4.-hay un aumento sérico de IgG4 y un infiltrado de células plasmáticas IgG4-positivas en los conductos biliares y el tejido hepático

### **D.-Síndrome de solapamiento colangitis esclerosante primaria (sumada a hepatitis autoinmunitaria (HAI))**

Esta combinación indica que el 30% de los pacientes pediátricos con CEP tiene rasgos histológicos de HAI, y la enfermedad se manifiesta con una importante

## **Tratamiento**

El tratamiento específico del CEP consiste en administrar ácido ursodeoxicólico (AUDC) aunque en la dosis habitual de 13–15mg/kg/día no aumenta la supervivencia ni retrasa la progresión histológica de la enfermedad

Existen resultados favorables con dosis de 20mg/kg/día con mejoras en las alteraciones analíticas y retraso la progresión de la fibrosis.

El uso de fármacos anti-TNF, como adalimumab e infliximab, se ha descrito en pacientes que también tienen EII.

## **Pronóstico**

La supervivencia media de los pacientes oscila entre 10–15 años a partir del diagnóstico de la enfermedad

Las formas asintomáticas tienen un mejor pronóstico pero la supervivencia es inferior a la de la población general. En los pacientes sintomáticos, la supervivencia media oscila entre 7–9 años.

La edad, los niveles de bilirrubina, la albúmina, las transaminasas, la hemorragia varicial, el estadio histológico avanzado y la existencia de enfermedad inflamatoria intestinal se han asociado a un mal pronóstico

Los factores que se asocian con un buen pronóstico incluyen una edad más joven en el momento del diagnóstico, el sexo femenino, la enfermedad de los conductos pequeños, la enfermedad de Crohn (a diferencia de la colitis ulcerosa ) y un nivel de TGP normal o levemente elevado.

Los factores de mal pronóstico incluyen compromiso biliar intrahepático y/o extrahepático extenso, disfunción hepática sintética o hipertensión portal, fibrosis parenquimatosa grave o cirrosis e ictericia.

Entre el 8–18% de los pacientes con colangitis esclerosante desarrollan un **colangiocarcinoma**, neoplasia que está relacionada con el consumo de tabaco, la coexistencia de enfermedad inflamatoria intestinal, la displasia o el cáncer de colon y la displasia del endotelio biliar, con una supervivencia media inferior al año.

#### **Fuente:**

#### **Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento**

Primary sclerosing cholangitis: Diagnosis, prognosis and treatment  
Albert Parés

Unidad de Hepatología, Institut de Malalties Digestives, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Universidad de Barcelona, Barcelona, España

#### **Deficiencia de lipasa ácida lisosomal: una causa poco reconocida de dislipemia y disfunción hepática**

a.-Lysosomal acid lipase deficiency: A rarely recognised cause of dyslipidaemia and liver dysfunction.

Marta Marín Andrésa/Ignacio Ros Arnalb, Jorge Javier Cebolla Sanzc,  
Raquel Pérez Delgadoa, María Concepción García Jiménez  
Unidad de Neurometabolismo, Hospital Universitario Miguel Servet,  
Zaragoza, España

b.- Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica,  
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

c.- Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Grupo de estudio de  
enfermedades metabólicas y neoplasias hematológicas, Zaragoza,  
España

### **Deficiencia de lipasa ácida lisosomal, una patología infrecuente**

Catalina Gómez-Duarte<sup>1</sup> /Víctor García<sup>1</sup> /Verónica Botero

Ana Aristizabal /Gabriel Echeverri /Harry Pachajoa/Fundación Valle  
del Lili, Cali, Colombia/Clinica de la Costa, Universidad de la Sabana,  
Chía; Colombia

### **Hipercolesterolemia, transaminitis y EII -**

Medscape - 12 de dic de 2022.

#### **Colangitis esclerosante primaria**

Por Christina C. Lindenmeyer , MD, Cleveland Clinic.MSD

#### **Colangitis biliar primaria**

Por Tae Hoon Lee , MD, James J. Peters VA Medical Center  
Home.Manuals.TopicPage.Last Revision Date,MSD

#### **Colangitis biliar primaria**

Rev. gastroenterol. Perú vol.37 no.4 Lima oct./dic. 2017