

## GASTROENTEROLOGÍA

## COLITIS ULCERATIVA ASOCIADA CON CUADRO DE COLANGITIS ESCLEROSANTE

Silvia Guillen Vindas\*

### SUMMARY

This article describes the case of a female patient of 61 years old with inflammatory bowel disease specifically ulcerative colitis which did not have treatment, who initiates management of her pathology requiring modifications till the control of the disease. However during the course of the disease was found alteration of the liver function and radiologic evidence of sclerosing cholangitis. The final diagnosis is a patient with ulcerative colitis with concomitant sclerosing cholangitis.

**Key words:** primary sclerosing cholangitis (PSC), inflammatory

bowel disease, ulcerative colitis (CUCI)

### CASO CLÍNICO

En esta revisión se presenta el caso de una paciente femenina de 61 años, divorciada, estilista vecina de Desamparados con el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal de tipo colitis ulcerativa diagnosticada en 1995 en la Clínica Marcial Fallas quien inicia tratamiento en 1997 en el servicio de gastroenterología del Hospital San Juan de Dios. Paciente inicia tratamiento con sulfasalazina

pero al tiempo requiere de la incorporación de azatioprina al tratamiento. Durante el transcurso de la enfermedad el tratamiento con sulfasalazina resulta ineficiente por lo que se cambia por mesalamina y debido a que la paciente realiza reagudizaciones del caso, requiere varios ciclos de corticoesteroides. En varias consultas se evidenció alteración de los niveles de las pruebas de función hepática por lo que se inició valoración, donde por medio de CPRE y colangiografía, se documentó la presencia de colangitis esclerosante con descripción de patrón

\* Médico General.

arrosariado de conductos biliares intrahepáticos principalmente el izquierdo con áreas de estenosis y dilatación, por lo que debido a la clínica y los hallazgos radiológicos se inicia tratamiento con ácido ursodeoxicólico.

## COLANGITIS ESCLEROSANTE

### DEFINICIÓN

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad hepática crónica de tipo colestásica que se caracteriza por inflamación progresiva y fibrosis de los ductos biliares, tanto intra como extrahepáticos, que lleva a la formación de estrecheces multifocales<sup>1</sup>. Se cree que la colangitis esclerosante está relacionada con la inmunología, por lo que se considera un desorden progresivo que eventualmente, y en la mayoría de los pacientes, lleva al desarrollo de cirrosis, hipertensión portal y descompensación hepática<sup>2</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

La colangitis esclerosante primaria es más común en hombres que en mujeres con una relación de 2:1<sup>3</sup> y una incidencia global de 0 a 1.3 por 100000 habitantes por año con una distribución geográfica muy variada siendo el norte de Europa,

Nueva Zelanda y Norteamérica los lugares con mayor incidencia<sup>4</sup>. La edad media de diagnóstico es entre los 35 y los 47 años<sup>5</sup> además esta enfermedad se ha asociado con otras patologías como enfermedad inflamatoria intestinal principalmente con colitis ulcerativa (CUCI). El porcentaje de pacientes con CUCI que presentan de manera concomitante colangitis esclerosante varía entre 2.4 – 7.4% mientras que el porcentaje de pacientes con colangitis esclerosante que presentan CUCI es de aproximadamente 80%<sup>6</sup>, sin embargo otros estudios comentan que la incidencia de colangitis esclerosante primaria en los pacientes con CUCI es de 5% mientras que los pacientes con colangitis esclerosante que tienen CUCI de manera concomitante es de 60 – 75%<sup>7</sup>.

### ETIOLOGÍA

No se ha logrado identificar una asociación clara entre factores de riesgo ambientales o clínicos con el desarrollo de colangitis esclerosante. Algunos estudios han sugerido que el tabaquismo y la amigdalectomía podrían reducir el riesgo de desarrollo de dicha patología sin embargo no hay datos claros<sup>5</sup>. Aunque las causas por las cuales se desarrolla esta enfermedad siguen siendo desconocidas, en algunos estudios

se ha logrado asociar con ciertos factores como lo son la genética, enfermedades autoinmunes, reacciones inflamatorias hacia ciertos agentes infecciosos entre otras<sup>1</sup>.

### CLASIFICACIÓN

La colangitis esclerosante puede clasificarse en primaria, se desconoce la causa que la provoca, colangitis esclerosante secundaria, en la que si se reconoce la causa, y colangitis esclerosante piógena la cual se asocia con un proceso infeccioso. La colangitis esclerosante primaria se clasifica en enfermedad clásica que es aquella con patrón colestásico, características histológicas y hallazgos colangiográficos característicos de la enfermedad; mientras que la enfermedad de pequeños ductos es aquella que presenta patrón colestásico y características histológicas pero con colangiograma normal<sup>2</sup>. Asociación entre colangitis esclerosante primaria y colitis ulcerativa: desde hace varios años se conoce la coexistencia entre la colitis ulcerativa crónica y varias manifestaciones extraintestinales en diferentes sistemas y órganos, entre algunos de estos se encuentran sistema hepatobiliar, el sistema músculo-esquelético, el sistema mucocutáneo, el sistema genitourinario y

los ojos<sup>8</sup>. La enfermedad inflamatoria intestinal representa la comorbilidad inflamatoria más común en los pacientes con colangitis esclerosante primaria<sup>9</sup>. Estos pacientes son más propensos a presentar aumento en la incidencia de pancolitis, ileitis, escasa enfermedad rectal, enfermedad inactiva, cuadros con menor severidad, una fase preclínica más prolongada y pouchitis con un importante incremento en el desarrollo de cáncer colorrectal<sup>10</sup>.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los síntomas de la colangitis esclerosante se encuentran relacionados directamente con la colestasis o la franca obstrucción de los conductos biliares intra y extrahepáticos<sup>11</sup>. La colestasis puede causar prurito, fatiga y en casos avanzados ictericia; mientras que la obstrucción de los conductos biliares grandes llega a ocasionar estrecheces. Un síntoma común es el dolor abdominal que se ubica a nivel de cuadrante superior derecho y que es ocasionado por las estrecheces de los ductos. Cuando se da la presencia de fiebre esta usualmente es secundaria a un proceso infeccioso que ocurre en el contexto de una colangitis supurativa.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estos pacientes se realiza en presencia de un patrón bioquímico de tipo colestásico asociado con cambios colangiográficos característicos como estrecheces multifocales y dilataciones segmentarias en los que se ha descartado una causa secundaria de colangitis esclerosante<sup>2</sup>. Los exámenes de laboratorio muestran un patrón colestásico típico con elevación de los niveles de fosfatasa alcalina y de aminotransferasas, estos últimos se elevan 2 – 3 veces su valor normal. Los niveles de bilirrubina casi siempre se encuentran dentro de los límites normales pero pueden elevarse conforme avanza la enfermedad. Aproximadamente el 60% de los pacientes presentan un leve incremento de los niveles de IgG<sup>2</sup>. Además muchos de estos pacientes presentan anticuerpos donde el más común es el ANCA pero también se pueden encontrar otros como ANA, ASMA, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti células endoteliales; sin embargo ninguno de estos es útil para realizar diagnóstico<sup>4</sup>. Existen múltiples técnicas radiográficas para realizar diagnóstico como el ultrasonido, la tomografía axial computarizada (TAC), la colangiopancreatografía

retrograda endoscópica (CPRE) o la colangioresonancia. El US y TAC usualmente no proveen información útil para poder realizar el diagnóstico de la enfermedad pero si se puede encontrar hallazgos anormales a nivel de la vesícula y la vía biliar. En ambos estudios es posible identificar engrosamiento de la pared y agrandamiento de la vesícula, inflamación, presencia de enfermedad litiásica y masas. Es común encontrar linfadenopatías abdominales por lo que no deben interpretarse como enfermedad metastásica. En cuanto a la CPRE se ha considerado como el “gold standard” para valorar y diagnosticar esta patología<sup>12</sup>. Los hallazgos típicos incluyen fibrosis y esclerosis del árbol biliar con estrecheces multifocales, cortas y anulares que alternan con segmentos normales o levemente dilatados que dan un patrón de cuentas<sup>2</sup>. Al ser este procedimiento invasivo puede asociarse con el desarrollo de complicaciones potencialmente serias como sangrado, perforación, pancreatitis y colangitis bacteriana por lo que hoy en día se debe considerar primero la realización de una colangioresonancia. Si la colangioresonancia, TAC y US no logran establecer el diagnóstico se debe realizar la CPRE. En cuanto a la colangioresonancia, esta tiene una sensibilidad de hasta el 90%

para identificar ductos biliares, dilataciones, obstrucciones, enfermedad litiásica así como colangitis esclerosante primaria<sup>13</sup>. Complicaciones: entre las principales complicaciones se encuentra el desarrollo de colangiocarcinoma, hipertensión portal, enfermedad ósea metabólica<sup>4</sup>. El colangiocarcinoma es la complicación más temida en este tipo de pacientes y se desarrolla hasta en un tercio de estos<sup>14</sup>. La tasa de incidencia anual es de 0.5 – 1% con una tasa acumulativa a 10 años de 7 – 10%. Se debe sospechar en aquellos pacientes que presentan un deterioro de su estado clínico asociado con un empeoramiento de las pruebas de función hepática o elevación de los niveles de CA 19–9 por encima de 129 mg/dl en ausencia de colangitis bacteriana. El diagnóstico se realiza por medio de resonancia magnética o CPRE con toma de biopsias. El manejo es agresivo con cirugía y esquema de quimioterapia. Aún con este tipo de manejo la tasa de supervivencia de estos pacientes es muy mala ya que aproximadamente el 90% de estos fallecen a los 2 años. La hipertensión portal se puede desarrollar en los estadios avanzados de la enfermedad y puede llevar al desarrollo de todas sus complicaciones (hepatoesplenomegalia,

gastropatía por hipertensión portal, várices esofágicas y gástricas, ascitis, edema periférico y encefalopatía). En la minoría de los casos se puede desarrollar hipertensión portal no cirrótica usualmente asociada con hiperplasia nodular regenerativa o por obliteración portal. En cuanto a la enfermedad ósea metabólica es una complicación común y se presenta en forma de osteoporosis (15%) u osteopenia (41%). En los pacientes con osteopenia no se recomienda manejo farmacológico sino el empleo de vitamina D asociado con ejercicio y el uso de bifosfonatos se deja únicamente para aquellos pacientes con osteoporosis.

## TRATAMIENTO

Hasta el día de hoy no se ha encontrado ninguna terapia que demuestre ser beneficiosa para el manejo de la colangitis esclerosante; sin embargo el ácido ursodeoxicólico es el medicamento que ha sido más investigado<sup>4</sup>. Se cree que el efecto beneficioso de este medicamento en la colangitis esclerosante se da por medio de la protección de los colangiocitos contra las citoquinas de los ácidos biliares hidrofóbicos, estimulación de la secreción hepatobiliar, protección de los hepatocitos contra la apoptosis inducida por ácidos biliares e inducción de antioxidantes. En

los primeros estudios realizados se administraba una dosis de 12 – 15 mg/kg/día, con la cual se logró una leve mejoría en los niveles de pruebas de función hepática pero no se logró ninguna mejoría con respecto a la supervivencia. Luego se intentó el manejo con una dosis de 17 – 23 mg/kg/día para lograr una mejoría en la supervivencia sin embargo tampoco se logró llegar a esta meta por lo que en los últimos años se había implementado tratamiento con una dosis de 28 – 30 mg/kg/día de ácido ursodeoxicólico sin embargo con esta dosis tampoco se logró una mejoría en las tasas de supervivencia. Tomando en cuenta estos estudios los investigadores llegaron a la conclusión de que tanto una dosis de 12 – 15 mg/kg/día como una dosis de 28 – 30 mg/kg/día no son beneficiosas para el manejo de estos pacientes ya que la primera es una dosis baja y la segunda es una dosis muy alta que puede ser riesgosa por lo que se ha establecido que la dosis para el manejo de dicha patología es de 17 – 23 mg/kg/día. Se han estudiado otros medicamentos como el metrotexate, la colchicina, la nicotina y la budesonida pero ninguno ha demostrado ser beneficioso para el manejo de los pacientes con colangitis esclerosante. Está indicado el manejo de las estrecheces cuando estas

provocan una obstrucción total o subtotal del lumen (diámetro < 1.5mm) o cuando la estenosis se encuentra en el conducto hepático derecho o izquierdo o cerca de la bifurcación<sup>4</sup>. Se indica la dilatación por medio del empleo de balón o dilatación asociada con la colocación de stent. En caso de que la estenosis sea mayor a los 2cm no se recomienda manejo endoscópico sino por medio de colangiografía percutánea. En el caso de que el manejo farmacológico, endoscópico o percutáneo no sean eficaces y el paciente no tenga enfermedad cirrótica se recomienda la realización de un procedimiento quirúrgico con bypass biliar o resección de estrecheces extrahepáticas con realización de anastomosis en Roux en Y<sup>4</sup>. El trasplante hepático es la única terapia curativa disponible para el manejo de este tipo de pacientes, donde algunas series hablan de una tasa de supervivencia del 85% a 5 años mientras que otras hablan de un 75% a 12 años<sup>15</sup>. Aunque es la única terapia curativa se debe realizar priorización de los casos y la toma de decisión se debe realizar igual que en cualquier otro paciente portador de enfermedad hepática en etapa terminal.

## RESUMEN

en este artículo se expone el caso

de una paciente femenina de 61 años portadora de enfermedad inflamatoria intestinal de tipo colitis ulcerativa quien no contaba con tratamiento, la cual inicia manejo de su patología requiriendo modificaciones hasta lograr control de la enfermedad; sin embargo en el transcurso de su cuadro se evidencia alteración de pruebas de función hepática con hallazgos radiográficos de colangitis esclerosante. El diagnóstico final es paciente con colitis ulcerativa quien además presenta, de manera concomitante, cuadro de colangitis esclerosante. **Palabras clave:** colangitis esclerosante primaria (CSP), enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa (CUCI).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Angulo P. Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30:325
2. Angulo P. Pearce DH. Johnson CD. Henry JJ. LaRusso NF. Petersen BT. Lindor KD. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2000; 33: 520-527
3. Bardia A. Tiwari SK. Sivaram. Anjum F. Habeeb MA. Khan AA. Primary sclerosing cholangitis and Biliary cirrhosis associated with Ulcerative colitis. *J Med Allied Sci* 2011; 1 (2): 86 – 89
4. Björnsson E. Olsson R. Bergquist A. Lindgren S. Braden B. Chapman RW. Boberg KM. Angulo P. The Natural History of Small - Duct Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 975-980
5. Boonstra K. Beuers U. Ponsioen C. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *Journal of Hepatology* 2012 vol.56 | 1181-1188
6. Calderia JC. Rabello K. Sasaki LY. Yamashiro F. Lima KC. Marchesan MA. Primary sclerosing cholangitis associated with severe ulcerative colitis in young man. *Autopsy and Case Reports* 2013; 3(4): 37-41
7. Chapman R. Fevery J. Kalloo A. Nagorney DM. Boberg KM. Shneider B. Gores GJ. Diagnosis and management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*, vol 51, No. 2, 2010
8. Joo M. Lima PA. Farraye F. Smith T. Swaroop P. Gardner P. Lauwers GY. Odze RD. Pathologic Features of Ulcerative Colitis in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis A Case-control Study. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 854-862
9. Karlsen TH. Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2013 vol. 59 | 571-582 (\*)
10. Ponsioen C. Diagnosis, Prognosis, and Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 9, Issue 7 July 2013
11. Tabibian JH. O'hara SP. Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis and the microbiota: current knowledge and perspectives on etiopathogenesis and emerging therapies. *Scand J Gastroenterol.* 2014 August; 49(8):901-908
12. Singh S. Talwalkar J. Primary

- Sclectosing Cholangitis: Diagnosis, Prognosis and Management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013; 11: 898-907.
13. Weismüller T. Wedemeyer J, Kubicka S. Strassburg C. Manns M. The Challenges in primary sclerosing cholangitis – Aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *Journal of Hepatology* 48 (2008) S38 – S57.
14. Ye BD. Yang S-K. Boo S-J. Cho YK. Yang D-H. Yoon SM. Kim KJ. Byeon J-S. Myung S-J. Yu CS. Yun S-C. Kim J-H. Clinical Characteristics of Ulcerative Colitis Associated with Primary Sclerosing Cholangitis in Korea. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1901-1906.
15. Zein C. Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis* 17 (2013) 211-227.