



## ORIGINAL BREVE

# Colitis ulcerosa asociada a hepatitis autoinmune: ¿una forma diferencial de enfermedad inflamatoria intestinal?



L.M. Giraldo Escobar, N. Crespo Madrid, V. Vila Miravet, G. Pujol Muncunill, V. Varea Calderón y J. Martín de Carpi\*

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Unidad para el Cuidado Integral de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 17 de septiembre de 2013; aceptado el 14 de noviembre de 2013  
Disponibile en Internet el 19 de diciembre de 2013

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica; Colitis ulcerosa; Colitis autoinmune; Hepatitis autoinmune; Autoinmunidad

### KEYWORDS

Pediatric inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Autoimmune colitis; Autoimmune hepatitis; Autoimmunity

**Resumen** La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno inflamatorio crónico del tracto intestinal de patogénesis multifactorial, con posible asociación a distintos desórdenes autoinmunes, entre los cuales se encuentra la hepatitis autoinmune (HAI). Se ha postulado una serie de características diferenciales de la EII asociada a HAI en niños. Nuestro objetivo es describir las características diferenciales observadas en nuestros pacientes con EII asociada a HAI respecto a aquellos con formas clásicas de la enfermedad, confirmando dicha singularidad. © 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Ulcerative colitis associated with autoimmune hepatitis: a differential form of inflammatory bowel disease?

**Abstract** Inflammatory bowel Disease (IBD) is a group of chronic inflammatory diseases that can be associated with different autoimmune diseases, including autoimmune hepatitis (AIH). Some specific and differential characteristics in children with IBD associated to AIH have been described. Our aim is to describe the clinical pattern of this association observed in our patients, confirming its differential characteristics as compared to classical IBD in children. © 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), término que engloba fundamentalmente la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (CU), es un trastorno inflamatorio crónico

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [javiermartin@hsjdbcn.org](mailto:javiermartin@hsjdbcn.org)  
(J. Martín de Carpi).

del tracto intestinal secundario a la disregulación inmune que resulta en síntomas intestinales<sup>1</sup>. En los últimos años se ha comunicado un importante aumento de su diagnóstico en población pediátrica en diferentes áreas geográficas, habiéndose confirmado dicha tendencia en nuestro medio<sup>2</sup>.

Teniendo en cuenta la naturaleza sistémica de estos trastornos, ciertas manifestaciones extraintestinales (MEI) pueden presentarse con relativa frecuencia, contribuyendo a la morbilidad de estos pacientes. Se calcula que más del 50% de los adultos con EII han padecido al menos una MEI antes o después del diagnóstico de EII<sup>3,4</sup>, observándose en niños una prevalencia aproximada del 30%<sup>1</sup>.

Estas MEI pueden presentarse en diferentes fases de la enfermedad, evidenciándose antes del diagnóstico en un 6% de los casos<sup>5,6</sup>. Existe una tendencia relevante aunque no significativa para mayor presentación en niñas, posiblemente debido a la mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes en el sexo femenino<sup>6</sup>. En cuanto al tipo de EII, globalmente son más frecuentes en la enfermedad de Crohn<sup>1</sup>, si bien las enfermedades autoinmunes hepáticas se relacionan habitualmente con CU<sup>7,8</sup>.

En los pacientes con CU y enfermedades autoinmunes hepáticas se postula un posible enlace específico entre la inflamación del colon y el hígado. Más frecuentemente se relaciona con colangitis esclerosante primaria), pero también con hepatitis autoinmune (HAI) o su combinación (síndrome de solapamiento o colangitis esclerosante autoinmune [CEA]), según predomine un patrón de colestasis, necrosis hepatocelular o mixto respectivamente.

La HAI, de etiología desconocida, representa menos del 10% del total de las hepatitis crónicas en España<sup>5</sup>. Se caracteriza, aunque no es indispensable para el diagnóstico, por la presencia de autoanticuerpos séricos y elevación de globulinas en sangre. Se describen 2 formas clínicas; tipo 1 y tipo 2. La tipo 1 se caracteriza por presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (SMA) y antiactina IgG F, mientras que la tipo 2 asocia anticuerpos antimicrosomales (LKM) y antígeno frente al citosol hepático<sup>9,10</sup>.

Los niños con CU y enfermedad autoinmune asociada suelen presentar, en comparación con aquellos con CU clásica, afectación extensa (habitualmente pancolitis), pero de evolución menos grave, siendo poco frecuente la indicación de colectomía. Así mismo, en este subgrupo, hay mayor frecuencia de antecedentes familiares positivos para otras enfermedades autoinmunes<sup>7</sup>.

## Pacientes y métodos

Se obtuvieron datos de 4 pacientes con diagnóstico de CU asociada a HAI controlados en la Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica de nuestro hospital, centro terciario de referencia. El diagnóstico de EII se hizo basado en criterios clínicos, analíticos, endoscópicos e histológicos, siguiendo los criterios diagnósticos de Oporto<sup>11</sup>. El grado de actividad de la CU se determinó según el *pediatric ulcerative colitis activity index* (PUCAI)<sup>12</sup>. El diagnóstico de HAI se realizó según características clínicas y analíticas<sup>9,10</sup> y el grado de actividad histológica según el índice de Knodell<sup>13</sup>.

## Resultados

Se analizan las características demográficas, clínicas, analíticas y de respuesta al tratamiento de nuestros pacientes (tabla 1).

### Caso 1

Niña de 2 años, con dolor abdominal, diarrea y rectorragia, cuya colonoscopia muestra hallazgos compatibles con pancolitis ulcerosa. A los 3 días de iniciar tratamiento con sulfasalazina se objetiva hipertransaminasemia, con positividad de ANA y SMA y elevación de IgG. Los hallazgos de la biopsia hepática confirman el diagnóstico de HAI. La colangiorresonancia realizada fue normal, descartándose CEA. Se inicia tratamiento con esteroides orales y azatioprina (AZA), obteniéndose buena respuesta, evidenciada actualmente un año tras el diagnóstico, sin requerir modificación de manejo.

### Caso 2

Niña con antecedente familiar de CU, que a los 2 años presenta diarreas sanguinolentas. La analítica muestra parámetros inflamatorios elevados, hipertransaminasemia e hipergammaglobulinemia, y la colonoscopia hallazgos compatibles con CU. Se realiza estudio de autoinmunidad que muestra positividad para SMA, biopsia hepática compatible con HAI y colangiorresonancia normal. Se inicia tratamiento (AZA, sulfasalazina y esteroides), evolucionando satisfactoriamente. Durante la evolución, coincidiendo con el cambio de sulfasalazina por mesalazina, presenta elevación de enzimas hepáticas, por lo que, tras descartar toxicidad medicamentosa, se reinicia corticoterapia a dosis completa, con normalización analítica y reducción posterior hasta dosis de mantenimiento. Actualmente, tras dos años de este último episodio, se encuentra en remisión con AZA y prednisona.

### Caso 3

Niña con antecedente materno de EII no clasificada, que presenta a los 2 años diarrea sanguinolenta. El estudio inicial muestra hipertransaminasemia con positividad para ANA y SMA. Se realiza colonoscopia con hallazgos de pancolitis ulcerosa y se realiza biopsia hepática que es compatible con HAI. Se inician esteroides y azatioprina lográndose respuesta satisfactoria. Durante su evolución, a los 2 años del diagnóstico, presenta nuevo episodio de hipertransaminasemia por lo que se ajusta dosis de esteroides con resolución del cuadro. En la actualidad, tras 6 años del diagnóstico, la paciente se mantiene estable en tratamiento con prednisona y AZA.

### Caso 4

Niña con antecedente materno de diabetes mellitus tipo 2 y abuela paterna enferma celiaca, que comienza a los 2 años con diarreas y rectorragias. A la exploración presenta hepatomegalia, y analíticamente elevación de reactantes de fase aguda, hipertransaminasemia e hipergammaglobulinemia. La colonoscopia es compatible con CU, y la biopsia hepática

**Tabla 1** Características demográficas, presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y curso de la enfermedad de nuestros pacientes con CU y HAI

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer
Antecedentes familiares	Ninguno	CU (bisabuelo materno)	CU (madre)	Diabetes mellitus tipo 2 (abuela paterna) Enfermedad celiaca (abuelo materno)
Edad al inicio de los síntomas de CU	2 años	2 años 10 meses	2 años	2 años
Edad al diagnóstico de CU	3 años 6 meses	3 años 4 meses	3 años	3 años
Tiempo de diagnóstico EII hasta HAI	17 días	Simultáneo	Simultáneo	Simultáneo
Síntomas iniciales EII	Diarrea sanguinolenta Dolor abdominal	Diarrea sanguinolenta	Diarrea sanguinolenta	Diarrea sanguinolenta Hepatomegalia
PUCAL inicial	35	50	35	45
Análisis alterado inicial	VSG: 13 mm/seg Hb: 5,3 g/dl IgG: 15.563 mg/dl	PCR: 12,5 mg/dl VSG: 42 mm/seg AST: 196 U/L ALT: 132 U/L IgG: 16.290 mg/dl	VSG: 35 mm/seg AST: 230 U/L ALT: 315 U/L GGT: 246 U/L IgG: 1.330 mg/dl	PCR: 66,3 mg/dl Hb: 8 g/dl  Plaquetas: 775.000/mm <sup>3</sup>  IgG: 1.850 mg/dl
Colonoscopia inicial	Pancolitis	Pancolitis	Pancolitis	Pancolitis
Histología colon	Colitis crónica con actividad aguda moderada	Colitis crónica con actividad aguda leve y extensos cambios regenerativos epiteliales	Colitis crónica con actividad aguda leve y folículos linfoides	Colitis crónica con actividad aguda leve
Alteración hepática inicial	Elevación transaminasas Hipergammaglobulinemia	Elevación transaminasas Hipergammaglobulinemia	Elevación transaminasas	Hipergammaglobulinemia
Anticuerpos HAI	ANA 1/160 SMA 1/80	SMA 1/160	ANA 1/160 SMA 1/20	ANA 1/160 SMA 1/160
Score histológico Knodell	3	2	2	6
Tratamiento de mantenimiento	Azatioprina (3 mg/kg/d) Esteroides (0,2 mg/kg/d)	Azatioprina (2,5 mg/kg/d) Esteroides (0,2 mg/kg/d)	Azatioprina (2,5 mg/kg/d) Esteroides (0,15 mg/kg/d)	Azatioprina (2,5 mg/kg/d) Esteroides (0,3 mg/kg/d)

ALT: alanina aminotransferasa; ANA: anticuerpos antinucleares; AST: aspartato aminotransferasa; CU: colitis ulcerosa; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; GGT: gamma glutamiltransferasa; HAI: hepatitis autoinmune; Hb: hHemoglobina; IgG: inmunoglobulina G; PCR: proteína C reactiva; PUCAL: *pediatric ulcerative colitis activity index*; SMA: anticuerpo antimúsculo liso; VSG: velocidad de sedimentación globular.

sugestiva de HAI. Inicia tratamiento con AZA, sulfasalazina y esteroides, produciéndose mejoría clínica y analítica. Tras 4 años de diagnóstico se encuentra en remisión con esteroides y AZA.

## Discusión

La intención de esta revisión es mostrar la relación entre CU y HAI y las características de presentación, curso y respuesta al tratamiento. Recientemente se han publicado las características diferenciales de esta asociación en pacientes pediátricos frente a aquellas CU clásicas, con un curso más banal en cuanto a la clínica digestiva y condicionando la afectación hepática fundamentalmente la evolución y el tratamiento<sup>7</sup>.

Nuestros casos comparten las características previamente comunicadas. El diagnóstico de CU y HAI en estos pacientes se realizó según los protocolos de nuestro centro en función de datos clínicos, analíticos, endoscópico-histológicos y por pruebas de imagen.

La forma de presentación al diagnóstico de CU fue similar, según las características comunicadas en la literatura<sup>6</sup> con predominio de sexo femenino y edad temprana de aparición (media 2,5 años). En pacientes con EII asociada a HAI, es conocida la relación más frecuente con CU, como en nuestras pacientes<sup>7</sup>. Todas ellas presentaban al diagnóstico pancolitis y un PUCAL compatible con actividad moderada (E<sub>4</sub>S<sub>0</sub> según clasificación de París)<sup>14</sup>.

En todos nuestros casos se dio detección prácticamente simultánea de la CU y la HAI. Los síntomas iniciales fueron las

rectorragias y el dolor abdominal, mientras que la sospecha de HAI se basó fundamentalmente en hallazgos analíticos. Esta coincidencia en el tiempo, objetivándose en algunos casos la alteración de la función hepática una vez iniciado el tratamiento de la CU, hace prioritario descartar la toxicidad medicamentosa, efecto adverso relativamente común en los fármacos utilizados en la EII (salicilatos, tiopurínicos), como se hizo en nuestras pacientes. Nuestras 4 pacientes presentaban HAI tipo 1, con positividad en algún momento de su evolución para alguno de los anticuerpos habituales en este grupo (ANA, SMA).

Es interesante resaltar las características diferenciales que presentan estos casos de CU y HAI asociada (denominada por algunos autores como colitis autoinmune)<sup>7</sup>, respecto a la EII asociada a colangitis esclerosante primaria, más frecuente en edades más avanzadas y con peor pronóstico, incluidas mayores tasas de aparición de tumores, tanto hepáticos como colónicos<sup>15,16</sup>. El patrón de la alteración hepática ha sido de necrosis hepatocelular, sin datos significativos de colestasis. Precisamente con el fin de descartar la existencia de CEA, se recomienda la realización de estudios del árbol biliar en todos los niños diagnosticados de HAI<sup>17,18</sup>. Se realizó colangiorresonancia en 2 de nuestras pacientes, quedando a día de hoy pendiente su realización en los otros 2 casos.

La evolución en nuestras pacientes ha sido similar, con estabilidad de la afectación colónica, y siendo necesario en ocasiones modificar el tratamiento con esteroides debido a alteraciones en la función hepática.

Con esta revisión reforzamos la información obtenida de pacientes con EII asociada a autoinmunidad, en donde se aprecia características diferenciales en comparación con la CU clásica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, LeLeiko NS, Mack DR, Evans JS, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:140–5.
- Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): The SPIRIT registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:73–80.
- Bernstein CN. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2001;3:477–83.
- Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc).* 2005;125:297–300.
- Fuentes D, Medina E, Suárez L. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. En: Argüelles M, García N, Pavón R, Román R, Silva G, Sojo A, editores. *Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHP.* Madrid: Ediciones Ergon; 2010. p. 325–40.
- Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldasano RN, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:63–8.
- Ordóñez F, Lacaille F, Canioni D, Talbotec C, Fournet JC, Cerf-Bensussan N, et al. Pediatric ulcerative colitis associated with autoimmune diseases: A distinct form of inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1809–17.
- López-Cepero JM, Ferré A, López M, Salado M, Benítez A. Azathioprine and carcinoma de cavum in un paciente con hepatitis autoinmune y enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol.* 2001;24:84.
- Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med.* 2006;354:54–66.
- Martínez P, Lizarralde E, Gutiérrez A. Autoimmune hepatitis associated with Crohn's disease and cytoplasmic antineutrophilic cytoplasmic antibodies. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:309–11.
- ESPGHAN IBD working group. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis—the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41:1–7.
- Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruinje J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: A prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007;133:423–32.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1:431–5.
- Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1314–21.
- Patil SA, Cross RK. Update in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15:314.
- Durazzo M, Premoli A, Paschetta E, Belci P, Spandre M, Bo S. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: An open question. *Dig Dis Sci.* 2013;58:344–8.
- Deneu M, Jensen K, Holmen J, Williams M, Book L, Guthery S. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap in Utah children: Epidemiology and natural history. *Hepatology.* 2013;58:1392–400.
- Czaja A. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2013;58:326–43.