

Reporte de dos casos de síndrome de sobreposición entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria

Report of two overlap syndrome cases with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis

Yeinis Paola Espinoza Herrera, MD,¹ Juan Carlos Restrepo Gutiérrez, MD,² Sergio Hoyos Duque, MD,³ Gonzalo Correa Arango, MD.⁴

¹ Estudiante de Medicina, Universidad de Antioquia. Joven Investigadora Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Medellín, Antioquia.

² Médico General, Especialista en Medicina interna, Subespecialista en Hepatología Clínica y Trasplante de hígado. Magíster en Trasplante de órganos y tejidos. Doctor en Hepatología. Integrante Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Médico Internista del Grupo de Hepatología y trasplante de hígado del Hospital Pablo Tobón Uribe. Docente Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín, Antioquia.

³ Médico Cirujano, Especialista en Cirugía hepatobiliar. Integrante Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Integrante Grupo de Hepatología y trasplante de hígado del Hospital Pablo Tobón Uribe. Docente Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴ Médico Cirujano, Especialista en Medicina interna, subespecialista en hepatología clínica y trasplante de hígado. Integrante Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Médico Internista del Grupo de Hepatología y trasplante de hígado del Hospital Pablo Tobón Uribe. Docente Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Fecha recibido: 16-06-10
Fecha aceptado: 05-10-10

Resumen

Se presentan los casos de dos pacientes mujeres con características clínicas, serológicas, inmunológicas, e histológicas mixtas entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria; y para quienes el trasplante ortotópico de hígado se presentó como la mejor alternativa terapéutica dado el avanzado deterioro de su enfermedad.

Palabras clave

Síndrome de sobreposición, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, trasplante hepático.

Abstract

We present the cases of two female patients with clinical, serological, immunological, and histological characteristics which mixed symptoms of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. Orthotopic liver transplantation was chosen as the best therapeutic alternative for both patients given the advanced deterioration of their disease.

Key words

Overlap syndrome, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, liver transplantation.

INTRODUCCIÓN

Se denomina síndrome de sobreposición (SS) a aquellos casos de hepatitis autoinmune (HAI) comprobada que además cumplen criterios clínicos e histológicos para el diagnóstico de cirrosis biliar primaria (CBP) o de colangitis esclerosante primaria (CEP) (1-3). La sobreposición de criterios entre las tres hepatopatías autoinmunes mayores: HAI, CBP, y CEP ha sido descrita desde 1970, siendo la asociación de HAI-CBP el SS más frecuente en adultos,

mientras que la sobreposición HAI-CEP por lo general se presenta en niños, adolescentes, y adultos jóvenes (4, 5). El SS entre HAI-CBP tiene una prevalencia variable: 4,8% a 19% de los pacientes con CBP presentan características de HAI; y 5% a 8,3% de pacientes con HAI presentan características de CBP (6, 7). Estas variaciones pueden explicarse porque no existen criterios definidos para el SS, así que no todos los estudios comparten los mismos criterios diagnósticos. Incluso aún persiste la discusión entre quienes consideran que no se trata de un único proceso autoinmune

con efectos tanto en los hepatocitos como en la vía biliar, sino de dos entidades diferentes (3, 8). Y hay también quienes consideran al SS entre HAI y CBP como dos extremos opuestos del espectro de una misma enfermedad: una variante de la CBP o de la HAI (9, 10). Lo que sí está claro es que el SS en una entidad bien reconocida, de la cual cada vez existen mucho más reportes en diferentes lugares del mundo (11-13) y es importante identificar los casos para hacer un adecuado enfoque terapéutico de los pacientes.

La mayoría de los autores utiliza para la definición del SS los criterios establecidos por Chazouillères et al en 1998 (11), requiriéndose para el diagnóstico al menos dos de tres criterios para cada una de las enfermedades: La HAI se define por las siguientes variables bioquímicas, hallazgos histológicos y marcadores serológicos: ALT elevada por lo menos cinco veces por arriba de su límite superior; IgG elevada el doble de sus concentraciones normales o anticuerpos antimúsculo liso positivos; y biopsia hepática con necrosis en la interfase. El diagnóstico de cirrosis biliar primaria se establece por su parte, con niveles de fosfatasa alcalina elevados al doble de sus concentraciones normales y/o GGT al menos cinco veces mayor al límite superior de la normalidad; anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) séricos positivos; y biopsia hepática con lesión en los conductos biliares (11). Sin embargo, hay autores quienes consideran que los criterios de Chazouillères no tienen una sensibilidad demostrada, por lo que proponen que el diagnóstico de SS se realice en pacientes que presenten una clasificación de probable en el sistema de puntuación establecido por el Grupo Internacional de HAI con puntaje mayor o igual a 10, asociado a positividad de AMA y a daño de los conductos biliares en el estudio histológico (5, 12, 14). Pero este sistema de puntuación rara vez se aplica en la práctica clínica (15). Aunque los AMA están presentes hasta en el 90% de los pacientes con CBP (13), la sola presencia de este anticuerpo en un paciente con diagnóstico de HAI no es suficiente para definir un SS, pues también son positivos en cerca del 20% de los casos de HAI (16, 17).

En contraste con la CBP y la HAI que suelen afectar a mujeres entre los 40-60 años, la primera en una proporción 10:1 con respecto a los hombres (12), y la segunda con una proporción 4:1 (14); la CEP afecta más a los hombres entre los 25-40 años. Si bien tampoco hay criterios definidos para el diagnóstico de HAI y CEP, en un estudio realizado por Van Buuren y colaboradores se hizo el diagnóstico de esta asociación cuando los siguientes criterios estaban presentes: Score revisado para HAI mayor de 15, anticuerpos ANA o AML presentes en títulos de por lo menos 1:40, e histología hepática con necrosis en sacabocado, rosetas, moderada a severa inflamación periportal o periseptal. Así, y aunque según reportes como los realizados por Cjaza AJ (2) el 6% a 8% de las biopsias de pacientes con HAI tie-

nen características de CEP, por estos criterios el 17% de los pacientes con CEP tuvieron diagnóstico de SS.

La sobreposición de criterios entre la HAI y la colangitis autoinmune (CAI) también se ha descrito, aunque es mucho menos frecuente que las asociaciones HAI-CBP y HAI-CEP. El diagnóstico entre HAI y CAI se realiza principalmente en mujeres que tienen un patrón clínico y bioquímico de colestasis y hepatitis, con histología que muestra lesiones de conductos biliares y hepatitis de interfase, y con AMA negativos. La coexistencia de CBP-CSP es controversial (5).

Teniendo en cuenta que tanto la HAI como la CBP son enfermedades crónicas progresivas, y que la identificación de los casos de SS es importante por la estrategia terapéutica a seguir (13), describimos a continuación los casos de dos pacientes de nuestro Servicio de Hepatología, a quienes se les hizo el diagnóstico de síndrome de sobreposición entre HAI y CBP.

DESCRIPCIÓN DE CASOS

Caso 1

Paciente femenina de 53 años de edad, nacida y residente en Medellín, ama de casa, madre de dos hijos. Consultó por primera vez a nuestro Servicio de Hepatología en noviembre de 2006 remitida por médico internista, con los resultados de biopsia hepática que mostraba cirrosis micronodular. Para entonces ya había presentado varios episodios de sangrado digestivo, y tenía como antecedentes personales hipertensión arterial, dislipidemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica secundaria a tabaquismo; historia de planificación con dispositivo intrauterino y anticonceptivos orales en su edad reproductiva. La historia fue negativa para transfusiones sanguíneas, ingesta de alcohol o de medicamentos hepatotóxicos, consumo de sustancias psicoactivas y exposición a tóxicos ambientales. Tampoco tenía antecedentes familiares de importancia. En la revisión por sistemas la paciente solo refirió síntomas dispépticos inespecíficos, pero al examen físico evidenciamos piel con tinte icterico, abdomen con borde hepático palpable a seis centímetros del reborde costal derecho y ascitis leve; y edema grado I en ambos miembros inferiores. Observamos también los siguientes estigmas de hepatopatía crónica: hipertrofia de parótidas, circulación colateral en abdomen, palmas eritematosas y telangiectasias en cuello. Los exámenes de laboratorio fueron los siguientes: bilirrubina total 12,3 mg/dL (VN = < 1,2), bilirrubina directa: 2,9 mg/dL (VN = < 0,4), aspartato-aminotransferasa (TGO) 101 U/L (VN = < 25), alanin-aminotransferasa (TGP) 120 U/L (VN = < 29), gammaglutamilaminotransferasa (GGT) 465 U/L (VN = 5-38), fosfatasa alcalina 424 U/L

(VN = 65-195), albúmina sérica 3,4 g/dL (VN = 3,5-5), triglicéridos 118 mg/dL (VN = < 150), ferritina 90 ng/mL (VN: 12-150) y transferrina 261 mg/dL (VN: 222-354). En el estudio de la coagulación presentaba TP 12,9 segundos (VN = 11,5-13,5) y recuento de plaquetas de 143.000/mm³ (VN = 150.000-40.000). Los resultados del hemoleucograma así como las pruebas de función renal fueron normales. El perfil viral para hepatitis B, C, y VIH también fue negativo. El estudio inmunológico fue positivo para los anticuerpos antinucleares (ANA) con un título superior a 1:2.560. Los resultados de los anticuerpos antimitocondriales (AMA) y antimúsculo liso (ASMA) también fueron positivos; y en el proteinograma se observó una hipergammaglobulinemia policlonal. En los estudios de imagen presentaba un hígado aumentado de tamaño con ecogenicidad heterogénea y la endoscopia digestiva superior mostró várices esofágicas grado III/IV sin evidencias de sangrado reciente, y también várices gástricas subcardiales. La biopsia hepática mostró infiltrado inflamatorio mixto en todos los espacios porta, con colestasis intracitoplasmática y actividad de interfase. La enfermedad fue estadiada como CHILD B (9 puntos), se inició tratamiento con espironolactona 100 mg/día, prednisona 30 mg/día, propranolol 40 mg/día, y furosemida 40 mg/día; y se ordenó ligadura con bandas para várices esofágicas. A los cuatro meses de iniciado este tratamiento se reemplazó prednisona por azatioprina 50 mg/día; y veinte meses después se incluyó a la paciente en la lista de espera para trasplante de hígado, tras varios ingresos a Urgencias por descompensación de su enfermedad. Luego de cinco meses a la paciente se le realizó trasplante ortotópico de hígado.

Caso 2

Paciente femenina de 44 años de edad, nacida y residente en Medellín, manipuladora de alimentos, madre de un hijo. Su padecimiento se inició a la edad de 24 años con dolor en hemiabdomen superior, continuo e irradiado al dorso, el cual fue manejado por muchos años como enfermedad ácido-péptica. En enero de 2007 consultó por primera vez a nuestro Servicio de Hepatología remitida por médico internista, con la sospecha de hepatopatía, pues una ecografía de abdomen realizada seis meses atrás mostró alteración en la ecogenicidad del parénquima hepático así como esplenomegalia. La paciente negó algún antecedente familiar de importancia, y solo refirió como antecedente personal el diagnóstico de gastritis crónica por *Helicobacter pylori*. La historia fue negativa para transfusiones sanguíneas, ingesta de alcohol o de medicamentos hepatotóxicos, consumo de sustancias psicoactivas y exposición a tóxicos ambientales. En la revisión por sistemas se quejó de dolor abdominal continuo en hemiabdomen

superior irradiado al dorso, que aumentaba con la ingesta, sin otros síntomas acompañantes. Además refirió la aparición de dolores articulares ocasionales generalizados sin rigidez matutina, astenia, adinamia, pérdida progresiva de peso y prurito generalizado. En la exploración física destacaba la presencia de dolor a la palpación de la primera articulación metacarpofalángica izquierda, así como en las articulaciones de hombros, codos, y rodillas; sin signos inflamatorios locales. En la exploración del abdomen se evidenció hepatomegalia no dolorosa de 2,5 cm inferior al reborde costal derecho y lóbulo izquierdo palpable, así como esplenomegalia grado II/III. Como estigmas de hepatopatía crónica encontramos telangiectasias en rostro, tórax anterior y extremidades superiores; y circulación colateral escasa en abdomen. Los exámenes de laboratorio mostraron: bilirrubina total 2,21 mg/dL (VN = < 1,2), bilirrubina directa: 1,22 mg/dL (VN = < 0,4), TGO 120 U/L (VN = < 25), TGP 59 U/L (VN = < 29), FA 369 U/L (VN = 65-195), GGT 516 U/L (VN = 5-38), albúmina sérica 2,65 g/dL (VN = 3,5-5), Alfafetoproteína 1,17. En el estudio de la coagulación presentaba TP 14,5 segundos (VN = 11,5-13,5), TPT 38,6 segundos (VN = 25-34), INR 1,24 y recuento de plaquetas 115.000/mm³ (VN = 150.000-400.000). Los resultados del hemoleucograma así como las pruebas de función renal fueron normales, con creatinina 0,72 mg/dL (VN = 0,5-1,2) y BUN 19,9 mg/dL (VN = 7-20). El estudio inmunológico reportó los siguientes títulos de anticuerpos: ANA 1:2560, AMA 1:160, ASMA: 1:20. El perfil para los virus de hepatitis B y C, y VIH fue negativo. La endoscopia digestiva superior mostró várices esofágicas grado II/IV. Se realizó una biopsia hepática que mostró hepatitis crónica activa con cirrosis macronodular y compromiso canalicular. Entonces se estadió la enfermedad como CHILD B (7 puntos) con puntaje en la escala MELD = 12, y se ordenó tratamiento con ácido ursodexosólico (UDCA) 600 mg/día, propranolol 40 mg/día y omeprazol 20 mg/día. Sin embargo, por problemas administrativos de nuestro sistema de salud, la EPS de la paciente retardó el inicio de la terapia formulada durante un año. Al mes de haber iniciado el tratamiento presentó el primer episodio de sangrado de várices esofágicas y ya sus síntomas interferían con su desempeño laboral. Y a los tres meses de este sangrado la paciente fue ingresada en la lista de espera para trasplante de hígado tras presentar severo deterioro de su calidad de vida por los síntomas de intensa astenia y adinamia antes mencionados, que ahora se acompañaban de fatigabilidad fácil e hiporexia; y tras la aparición en todo el cuerpo de prurito intenso que no cedía a la administración de fármacos, ictericia generalizada y edema en extremidades inferiores. Tras completar un mes en lista de espera se le realizó sin complicaciones trasplante ortotópico de hígado.

DISCUSIÓN

La HAI es una enfermedad crónica progresiva cuyo diagnóstico se establece mediante un sistema de puntuación propuesto desde 1999 por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (tabla 1), en donde se incluyen variables bioquímicas, hallazgos histológicos y marcadores serológicos (18). El sexo femenino, la historia negativa de consumo de fármacos y alcohol, los niveles elevados de ANA, y los marcadores virales negativos hacen parte de las categorías establecidas por este Grupo para el diagnóstico de la enfermedad, y están presentes hasta en el 97% de los pacientes con HAI (19). Los tipos de anticuerpos detectados permiten la clasificación en una de tres tipos: Tipo I, si cursa con ASMA o ANA positivos; Tipo II, si en ausencia de los anteriores marcadores para la tipo I, se detectan anticuerpos antimicrosomales (LKM); y finalmente tipo III si se presentan anticuerpos contra el antígeno específico del hígado (SLA) (20). Aplicando los criterios de este grupo, ambas pacientes presentan una puntuación de probable para el diagnóstico de HAI, la cual sería clasificada como tipo I por cuanto cursan con ANA y ASMA positivos. Este resultado está acorde con la investigación de Arango et al realizada también en nuestro Servicio de Hepatología en el año 2005 (21), y con la de McFarlane en el 2002 (22) quienes reportaron al subtipo I de la HAI como el más prevalente en nuestro medio.

En el año 2008, Hennes et al publicaron en la revista *Hepatology* criterios simplificados para el diagnóstico de HAI (23) (tabla 2). Aplicando estos nuevos criterios vemos que ambas pacientes también presentan una puntuación de probable para el diagnóstico de HAI.

Ahora, tomando como referencia los criterios propuestos por Chazouillères para el diagnóstico de SS (11) vemos que las pacientes cumplen criterios para el diagnóstico de ambas enfermedades: para HAI: ALT elevada cinco veces por arriba de su límite superior, ASMA positivos y biopsia hepática con actividad de interfase; y para CBP: FA elevada al doble de sus concentraciones normales, AMA séricos positivos y compromiso biliar. Por todo lo anterior, se hizo el diagnóstico de SS en ambos casos.

El SS entre HAI y CBP afecta sobre todo a mujeres entre los 50-60 años (3, 13) y se caracteriza por los síntomas de prurito, ictericia y fatiga, los cuales en la mayoría de casos están presentes desde el inicio de la enfermedad (24). Síntomas inespecíficos como fatiga, artralgias y mialgias también se manifiestan en este síndrome (25). La bioquímica hepática muestra un patrón mixto con presencia de citólisis y colestasis, mientras que en el estudio histológico coexisten hallazgos de colangitis con hepatitis de interfase. Las pacientes de ambos casos tenían una edad promedio de 48,5 años. Al momento de la consulta la paciente del caso 2 refirió prurito, fatiga y artralgias a la revisión por sistemas; y

al examen físico de la paciente del caso 1 se evidenció piel con tinte icterico. Sin embargo, cuando consultaron, ambas pacientes presentaban las manifestaciones clínicas comunes a la cirrosis ya avanzada, estigmas de hepatopatía crónica, así como várices esofágicas y hepatomegalia; y ya habían tenido varios episodios de descompensación de su enfermedad.

Tabla 1. Sistema de puntuación para el diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Categoría	Factor	Puntuación
Sexo	Femenino	+2
Relación FA/AST o FA/ALT	> 3 < 1,5	-2 +2
Niveles de IgG superiores al VN	> 2	+3
Títulos de ANA, SMA o anti-LKM1	> 1:80 1:80 1:40 < 1:40	+3 +2 +1 0
AMA	Positivo	-4
Marcadores virales	Positivo Negativo	-3 +3
Fármacos	Sí No	-4 +1
Alcohol	< 25 g/día > 60 g/día	+2 -2
Características histológicas	Hepatitis de interfase Plasmocitosis Rosetas Ninguna de las anteriores Alteraciones biliares Otros cambios	+3 +1 +1 -5 -3 -3
Enfermedad inmune	Tiroiditis, colitis, sinovitis, otras	+2
Respuesta al tratamiento	Completa Recidiva	+2 +3
Parámetros adicionales opcionales		
Otros autoanticuerpos hepáticos bien definidos	Anti-SLA/LP, antiactina, anti-LC1, pANCA	+2
HLA	DR3 ó DR4	+1
Puntuación de pretratamiento		
Diagnóstico definitivo		> 15
Diagnóstico probable		10-15
Puntuación de postratamiento		
Diagnóstico definitivo		>17
Diagnóstico probable		12-17

AMA, anticuerpos antimitocondriales; ANA, anticuerpos antinucleares; anti-LC1, anticuerpos contra el citosol hepático tipo 1; anti.LKM1, anticuerpos contra hígado/riñón tipo 1; anti-SLA/LP, anticuerpos contra antígeno hepático soluble/hígado, páncreas; relación FA/AST o FA/ALT, relación entre el nivel sérico de fosfatasa alcalina y el nivel sérico de aminotransferasa (o alanina aminotransferasa); HLA, antígeno leucocitario humano; IgG, nivel sérico de inmunoglobulina G; pANCA, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares; SMA, anticuerpos contra el músculo liso.

Tabla 2. Criterios simplificados para el diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Elección de la IgG	
IgG superior al límite normal	1 punto
IgG 1,10 veces superior al límite normal	2 puntos
Autoanticuerpos	
ANA o SMA $\geq 1,40$	1 punto
ANA o SMA $\geq 1,80$	1 punto
LKM $\geq 1,40$	2 puntos
SLA/LP positivos	2 puntos
Histología de hepatitis crónica	
Compatible con HAI	1 punto
Típica de HAI	2 puntos
Ausencia de hepatitis viral	
Puntuación ≥ 6 : HAI PROBABLE	2 puntos
Puntuación ≥ 7 : HAI DEFINITIVA	

IgG, nivel sérico de inmunoglobulina G; ANA, anticuerpos antinucleares; SMA, anticuerpos contra el músculo liso; SLA/LP, anticuerpos contra el antígeno hepático soluble/hígado; LKM, anticuerpos contra hígado/riñón.

En cuanto al tratamiento del SS, tampoco hay una única opinión sobre la opción de tratamiento a elegir. Algunos autores reportan buenos resultados escogiendo el medicamento según el componente que predomine en el SS. De modo que si en el diagnóstico predomina la HAI (niveles altos de TGP, FA < 2 veces el límite normal, hepatitis de interfase y puntuación ≥ 10 en el score de HAI) generalmente hay buena respuesta al tratamiento con esteroides; pero si la CBP es la que predomina (FA ≥ 2 veces el límite normal, GGT ≥ 5 veces el límite normal y compromiso de los conductos biliares) se recomienda acompañar el tratamiento con esteroides de ácido ursodesoxicólico (UDCA) (11, 13). Esta conducta fue la que se adoptó para las pacientes en ambos casos. Sin embargo, la respuesta no fue tan favorable dado el avanzado deterioro de su enfermedad. Otros autores recomiendan dar siempre en este SS tratamiento combinado con UDCA e inmunosupresión con esteroides, con o sin azatioprina (3, 24). El rol de otros inmunosupresores como la azatioprina y la ciclosporina en el manejo de estos pacientes no es claro, pero la utilidad de la primera en HAI la hace una atractiva alternativa a los esteroides en este caso.

El trasplante de hígado es en la actualidad el procedimiento más indicado en individuos con hepatopatía crónica progresiva que no mejora con tratamiento médico. El momento de realizar la operación tiene una gran importancia, por lo que se recomienda incluir a los pacientes en protocolo de trasplante cuando han presentado al menos un episodio de descompensación de su enfermedad. De este modo se evitará que el paciente presente alguna con-

traindicación o un deterioro sistémico, y además, de esto también depende el pronóstico del paciente postrasplante. El porcentaje de supervivencia al año en pacientes sometidos a trasplante cuando su nivel de compensación es alto es mayor del 85%, mientras que en aquellos pacientes sometidos a un tratamiento hospitalario continuo por descompensación de su enfermedad la tasa de supervivencia al año baja a un 70%.

Finalmente, es importante conocer los criterios para el diagnóstico de SS, e incluirlo entre los diagnósticos diferenciales de los pacientes que consultan por sintomatología sugestiva de hepatopatía, luego de excluir la presencia de obstrucción biliar, así como tras la confirmación de la negatividad de las serologías virales y el consumo de alcohol o de fármacos hepatotóxicos. La identificación de estos casos es fundamental, ya que su diagnóstico conlleva diferencias pronósticas y tiene implicaciones respecto a la estrategia terapéutica.

REFERENCIAS

1. Arróspide M, Vega J, Scavino Y, Luna E. Síndrome de sobreposición entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria: Reporte de caso. *Rev. Gastroenterol. Perú* 2004; 24: 349-352.
2. Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 588-598.
3. Dienes Hans, Erberich Heike, Dries Volker, Schirmacher Peter, Lohse Ansgar. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 349-362.
4. Guerrero I, Montaña A, Gallegos JF, Weimersheimer M. Hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria: ¿asociación dependiente o independiente? *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72 (3): 240-243.
5. Hola, Karen. Síndrome de sobreposición. *Gastr Latinoam* 2007; 18 (2): 198-199. Okuno T, Seto Y, Okanoue T, Takino T. Chronic active hepatitis with histological features of primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 775-779.
6. Neuberger J. Autoimmune liver disease: Primary biliary cirrhosis. *Medicine* 2006; 35 (2): 79-82.
7. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver diseases. *Hepatology* 1998; 28: 360-365.
8. Lohse A, Buschenfelde M, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999; 29: 1078-84.
9. Heathcote J. Variant syndromes of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 669-684.
10. Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Suzuki F, et al. Clinical and pathological characteristics of the autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 699-706.
11. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis–autoim-

- mune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28, (2): 296-301.
12. Valverde M, Gorráez MT. Síndrome de sobreposición: hepatitis autoinmunitaria-cirrosis biliar primaria. *Patología* 2008; 46(2): 119.
 13. Mallo N, López, Campos J, Abdulkader1 I, Otero E, Alende M. Síndrome *overlap* hepatitis autoinmune-cirrosis biliar primaria: a propósito de un caso. *An Med Interna (Madrid)* 2008; 25 (3): 122-124.
 14. Levy Cynthia, Lindor Keith D. Current management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing colangitis. *Journal of Hepatology* 2003; 38: S24-S37.
 15. Beuers Ulrich. Hepatic overlap syndromes. *Journal of Hepatology* 2005; 42: S93-S99.
 16. Czaja A. Hepatitis autoinmune. En Feldman, Friedman, Sleisenger. *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas*. Capítulo 75. 7ª edición. 2004. p. 1553-1565.
 17. Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoinmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut* 2001; 49: 589-594.
 18. Álvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs A, Cancado E, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-938.
 19. Czaja A, Carpenter H. Validation of a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 305-320.
 20. Zapata M, Medina P, Correa G, Restrepo J. Diagnóstico y tratamiento de la hepatitis autoinmune. *Iatreia* 2006; 19 (3): 286-295.
 21. Arango M, Díaz J, Ortega J, Restrepo J, Correa G, Restrepo JC, Donado J. Manifestaciones clínicas y paraclínicas de la hepatitis autoinmune en 48 pacientes de la ciudad de Medellín, 1980-2004. *Iatreia* 2005; 18(2): 160-166.
 22. Mcfarlane I. Autoimmune hepatitis: diagnostic criteria, subclassifications and clinical features. *Autoimmune hepatitis. Clin Liver Dis* 2002; 6: 605-621.
 23. Hennes E,1 Zeniya M, Czaja A, Parés A, Dalekos G, Krawitt G. Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology* 2008; 48(1): 169-176.
 24. Heurgue A, Vitry F, Diebold M, Yaziji N, Bernard B, Pennaforte J, et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 17-25.
 25. Invernizzi P, Mackay I. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14(21): 3368-3373.