



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune



O. Aguilar-Nájera, J.A. Velasco-Zamora y A. Torre*

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F., México

Recibido el 17 de marzo de 2015; aceptado el 23 de abril de 2015

Disponible en Internet el 16 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Sobreposición;
Variantes;
Hepatitis
autoinmune;
Cirrosis biliar
primaria;
Colangitis
esclerosante primaria

KEYWORDS

Overlap;
Variants;
Autoimmune
hepatitis;
Primary biliary
cirrhosis;

Resumen Algunos pacientes con enfermedad hepática autoinmune poseen características tanto de colestasis como de hepatitis autoinmune. A pesar de que es un escenario clínico relativamente frecuente en unidades de referencia para la atención de enfermedades hepáticas, debido a su baja prevalencia, la falta de estandarización en definiciones y en criterios diagnósticos, existe poca evidencia acerca de su manejo clínico, el cual es relevante ya que, de acuerdo a lo descrito, su respuesta terapéutica es menor y su pronóstico es peor que los de la hepatitis autoinmune aislada.

En la actualidad, aún existe controversia acerca de si los síndromes de sobreposición son entidades diferentes o la presencia de 2 enfermedades coexistentes. Deben ser buscados en los pacientes con hepatitis autoinmune que tienen datos de colestasis ya que sabemos que su comportamiento tiende a ser más agresivo con mayores tasas de cirrosis y necesidad de trasplante hepático así como pobre respuesta al tratamiento, el cual debe ser dirigido al fenotipo principal. Hacen falta definiciones estandarizadas que permitan su estudio en ensayos clínicos controlados.

© 2015 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: diagnosis and treatment

Abstract Some patients with autoimmune liver disease have characteristics of cholestasis, as well as of autoimmune hepatitis. Despite the fact that this is a relatively frequent clinical condition seen in referral centers for liver diseases, there is little evidence as regards the clinical management of these syndromes due to their low prevalence and the lack of standardized definitions and diagnostic criteria. This is relevant, given that published studies report that

* Autor para correspondencia. Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección 16, Del. Tlalpan, México, D.F. CP 14000, Teléfono: +54870900, extensión 2706 2710.

Correo electrónico: detoal@yahoo.com (A. Torre).

Primary sclerosing cholangitis

there is a lower therapeutic response and poorer outcome in patients with overlap syndrome than in those presenting solely with autoimmune hepatitis.

Whether overlap syndromes are distinct entities or the presence of 2 concurrent diseases is still a subject of debate. They should be suspected in autoimmune hepatitis patients that present with signs of cholestasis, as it is known that overlap behavior tends to be more aggressive, with higher rates of cirrhosis and the need for liver transplantation. Treatment response is also poorer and should be directed at the predominant component. Standardized definitions are necessary so that these syndromes can be studied in controlled clinical trials.

© 2015 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las enfermedades hepáticas autoinmunes son un grupo de enfermedades caracterizadas por una respuesta inmune anómala dirigida a los hepatocitos o conductos biliares. Su importancia radica en que pueden tener como desenlace daño hepático crónico con fibrosis y cirrosis¹. Para su clasificación, se utilizan los hallazgos clínicos, bioquímicos, serológicos, histológicos y radiológicos.

Las enfermedades hepáticas autoinmunes se dividen en 2 grupos: el primero se caracteriza por daño predominantemente hepatocelular y su prototipo es la hepatitis autoinmune (HAI). El segundo se caracteriza por colestasis e incluye la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP)²⁻⁴.

Estas enfermedades han sido identificadas como síndromes clínicos con sus propios criterios diagnósticos y presentaciones fenotípicas clásicas, sin embargo, no existe un agente etiológico o una vía patogénica característica que con su medición nos permita realizar un diagnóstico preciso⁵. La evidencia indica que la HAI, la CBP y la CEP comparten mecanismos fisiopatológicos que, a pesar de que aún no han sido completamente dilucidados, se sabe que se basan en la interacción entre predisposición genética y factores ambientales desencadenantes, que asociados a defectos en la autorregulación inmunológica ocasionan disrupción de la inmunotolerancia e inducen daño tisular mediado por anticuerpos y células T⁶⁻⁸. En la HAI, el daño histológico se observa predominantemente en los hepatocitos portales y periportales, mientras que en la CBP y en la CEP, la lesión histológica afecta a las células del epitelio biliar, cada una con sus características distintivas⁹.

Los síndromes de sobreposición engloban a un pequeño subgrupo de pacientes del espectro de las enfermedades hepáticas autoinmunes que pueden poseer características de colestasis (CBP o CEP) en combinación con HAI¹⁰. En los síndromes de sobreposición, las características de las enfermedades coexistentes pueden presentarse, ya sea de forma simultánea, ya de manera consecutiva, por lo que aún existe debate sobre si dichos síndromes deben considerarse entidades distintas o variantes de las enfermedades primarias¹¹. Los síndromes de sobreposición al parecer afectan con mayor frecuencia a pacientes jóvenes con HAI, y

sus síntomas, que son muy inespecíficos, incluyen fatiga, artralgias y prurito¹².

Debido a la presentación heterogénea de los síndromes de sobreposición, a la ausencia de criterios y definiciones estandarizadas, así como a la carencia de ensayos clínicos controlados, su tratamiento es en gran medida empírico y extrapolado de las enfermedades primarias.

Tipos y diagnóstico de los síndromes de sobreposición

Cada una de las enfermedades hepáticas autoinmunes posee características específicas clásicas (tabla 1), sin embargo, no son por completo homogéneas y dentro de cada enfermedad los pacientes pueden presentar un espectro de características clínicas, bioquímicas, serológicas y radiológicas diferentes. Por otro lado, hay que tomar en cuenta que existe variabilidad en la validación y reproducibilidad de los criterios y pruebas diagnósticas, lo que añade complejidad a su clasificación y diagnóstico diferencial¹².

Aproximadamente un 18% de los pacientes con hepatopatía autoinmune se presenta con características distintivas de una segunda enfermedad hepática autoinmune. El término síndrome de sobreposición se refiere a la coexistencia de 2 enfermedades hepáticas autoinmunes en un mismo paciente^{10,13}. De esta forma, la HAI, puede presentarse con 3 fenotipos colestásicos que pueden estar entremezclados con sus características «hepatíticas» clásicas⁸ (tabla 2).

En la práctica, debe sospecharse la presencia de un síndrome de sobreposición cuando en el escenario de una hepatopatía autoinmune exista una desviación de su evolución natural, los patrones bioquímicos y serológicos no sean los clásicos o la respuesta terapéutica no sea la esperada¹⁴.

La nomenclatura de los síndromes de sobreposición se ha transformado con el tiempo, ya que antes se utilizaban términos específicos para definir algunos de ellos (p. ej., colangitis esclerosante autoinmune para la sobreposición HAI/CEP en niños o colangitis autoinmune para la sobreposición HAI/colestasis indeterminada); sin embargo, con el fin de evitar confusiones y homogeneizar su clasificación, se aconseja utilizar en primer lugar el fenotipo dominante y en segundo el fenotipo secundario (p. ej., HAI/CBP o HAI/CEP).

Tabla 1 Características de los pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes

Característica	HAI	CBP	CEP
<i>Edad de inicio</i>	Todas las edades (pico bimodal), 10-20 años y 40-50 años	Edad media 40 años	Todas las edades (usualmente ≈ 40 años)
<i>Género</i>	Mujer > hombre (4:1)	Mujer > hombre (9:1)	Hombre 7:3 mujer
<i>Serología</i>			
ANA	Títulos > 1:40 (70-80%)	Presente en ≈ 30-40% de los casos	No específica de CEP. Presente en 70%-80%
ASMA	Títulos > 1:40 (70-80%)	Puede estar presente	Mayor del 83%
Anti-LKM-1	3-4% (clasifica la HAI en tipo 2)		
Anti-SLA/LP	10-30%	Puede estar presente	Puede estar presente
pANCA	Mayor del 92%		26-94%
AMA	En títulos bajos en ≈ 5-10%	95% de los casos (altamente específico)	Si esta presente es coincidental
Inmunoglobulinas	IgG elevada (> 1.2 x arriba del LSN)	IgM elevada en la mayoría	IgG elevada en el 61% IgM elevada en el 45%
<i>Radiología</i>			
Colangiografía	Usualmente normal. ≈ 10% de los casos pueden existir cambios en los conductos intrahepáticos	Normal	Estenosis multifocal (patrón arrosariado) en todo el árbol biliar. Puede estar normal en CEP de pequeños conductos
<i>Histología</i>			
Hepatitis de interfase	Hallazgo característico	Presente de forma variable	Presente de forma variable
Inflamación portal	Infiltrado linfoplasmocitario	Infiltrado linfocítico	Infiltrado linfocítico
Cambios biliares	≈ 10% de los casos	Lesión inflamatoria del conducto	Fibrosis periductal (lesión en «piel de cebolla»)
Granulomas	No	Lesión característica, presente solo en algunos casos	Atípico (< 10%)

AMA: anticuerpos mitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; CBP cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; HAI: hepatitis autoinmune; LKM-1: live kidney microsomal antibodies; LSN: límite superior normal; pANCA: perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies; SLA/LP: soluble liver antigen/liver pancreas.

A diferencia de las enfermedades hepáticas autoinmunes como entidades aisladas, los síndromes de sobreposición carecen de criterios diagnósticos específicos. Debido a esto, han surgido propuestas que serán discutidas. Por otro lado, se recomienda definir cada una de las hepatopatías autoinmunes primarias acorde a los criterios ya validados de las diferentes asociaciones y grupos internacionales (International Autoimmune Hepatitis Group [IAIHG]; American Association for the Study of Liver Diseases [AASLD]; European Association for Study of the Liver [EASL])¹⁵.

Sobreposición hepatitis autoinmune/cirrosis biliar primaria

Epidemiología/diagnóstico

Debido a su baja frecuencia y a la ausencia de criterios estandarizados, la prevalencia del síndrome de

sobreposición HAI/CBP es difícil de establecer, sin embargo, se estima en el 2-20% de los pacientes con HAI y el 4.3-9.2% en aquellos con CBP^{16,17}. Es importante mencionar que cerca del 10% de los pacientes con todas las características de HAI pueden tener persistentemente anticuerpos antimitocondriales positivos (AMA), sin embargo, esto último no es sinónimo de CBP; O'Brien et al. estudiaron a 15 pacientes con HAI y AMA positivos los cuales en el estudio histopatológico no presentaron cambios compatibles con CBP¹⁸. En otro estudio de 130 pacientes con hepatitis autoinmune, 24 (18%) tuvieron AMA positivos. En dicho estudio, el tener AMA positivos no estuvo asociado con lesión biliar histológica, con desarrollo ulterior de CBP ni con tasas distintas de remisión o falla al tratamiento por lo que la presencia de AMA es insuficiente para diagnosticar sobreposición HAI/CBP o predecir fenotipos colestásicos¹⁹. Asimismo, la positividad para AMA parece ser transitoria ya que en el mismo estudio, al darles seguimiento a los pacientes, el 54% persistieron positivos, el 16% negativizaron y el 30% restante no tenía AMA

Tabla 2 Características diagnósticas de los síndromes de sobreposición

Síndrome de sobreposición	Características de laboratorio	Características serológicas	Características histológicas	Colangiografía
HAI/CBP	Criterios de París* Formas leves FA < 2 LSN	AMA positivo	Hepatitis de interfase Colangitis destructiva	Normal
HAI/CEP	AST/ALT > LSN γ -globulinas e IgG > LSN FA o GGT > LSN	AMA negativo	Hepatitis de interfase Ductopenia Edema portal o fibrosis Colangitis fibroobliterante	Estenosis/dilataciones (patrón arrosariado)
HAI/síndrome colestásico	AST/ALT > LSN γ -globulinas e IgG > LSN FA o GGT > LSN	AMA negativo	Hepatitis de interfase Colangitis destructiva o pérdida de conductos biliares	Normal

AMA: anticuerpos mitocondriales; ALT: alanina-amino-transferasa; AST: aspartato-amino-transferasa; CBP cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamiltransferasa; HAI: hepatitis autoinmune; LSN: límite superior normal.

Fuente: Coss-Adame et al.²⁴.

* Criterios de París. Hepatitis de interfase y ALT > 5 LSN, IgG > 2 LSN o bien anticuerpos antimúsculo liso y 2 de 3 características de CBP como FA > 2 LSN o GGT > 5 LSN.

positivos en un inicio y positivizaron durante el período de seguimiento¹⁹.

El diagnóstico de sobreposición HAI/CBP continúa siendo un reto y no existe un estándar de oro. Los criterios más utilizados para su diagnóstico provienen de 2 grupos de investigación: los llamados «criterios de París» propuestos por Chazouillères et al. en 1998¹⁶ y el Grupo internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG)¹⁰. Un estudio reciente demostró que los «criterios de París» tienen una alta sensibilidad (92%) y especificidad (97%) para el diagnóstico de sobreposición HAI/CBP, por lo que son los más utilizados actualmente²⁰.

Al utilizar los criterios de París para establecer el diagnóstico de síndrome de sobreposición HAI/CBP, se requieren al menos 2 de 3 criterios por entidad con las siguientes definiciones¹¹:

Para CBP:

1. Fosfatasa alcalina (FA) \geq 2 veces el límite superior normal o gammaglutamiltransferasa \geq 5 veces el límite superior normal.
2. AMA (\geq 1:40)
3. Biopsia hepática con lesión florida del conducto biliar (degeneración del epitelio ductal biliar con obliteración ductal focal y formación de granulomas) (fig. 1).

Para HAI:

1. Alanina-amino-transferasa (ALT) \geq 5 veces límite superior normal.
2. IgG \geq 2 de lo normal o anticuerpos antimúsculo liso positivos.
3. Biopsia hepática con necrosis linfocítica periseptal o periportal.

Por otra parte, el IAIHG sugiere aplicar el puntaje diagnóstico para HAI a los pacientes con CBP para identificar los casos con características de HAI. Desde 1993 los criterios

diagnósticos del IAIHG se han revisado y en el 2008 fueron simplificados, estableciendo un puntaje \geq 7 puntos como HAI definitiva y \geq 6 HAI probable. Al no otorgar un puntaje negativo a los AMA, ni a la lesión histológica del conducto biliar, el puntaje simplificado parece identificar mejor a los pacientes con sobreposición que su contraparte en extenso²¹.

En cuanto al perfil serológico del síndrome de sobreposición HAI/CBP, Muratori et al. compararon a 240 pacientes (120 con CBP y 120 con HAI puras) con 15 pacientes con sobreposición HAI/CBP de acuerdo a los criterios de París, y encontraron que la presencia concomitante de AMA y anticuerpos antinucleares representan un patrón altamente específico para sobreposición HAI/CBP²².

Por otro lado, a pesar de que en la actualidad aún se desconoce la etiología de las enfermedades hepáticas autoinmunes, se sabe que varios factores ambientales actúan en combinación con la susceptibilidad genética del individuo para alterar la respuesta inmune. Respecto a este tema, se ha asociado la presencia de HAI con el complejo mayor de histocompatibilidad en particular con los loci HLA-DR3/DR4 y HLA-B8²³. Sin embargo los datos en síndrome de sobreposición HAI/CBP son limitados; en 2011 un estudio en este grupo de pacientes encontró diferencias entre los alelos HLA-DR, siendo más frecuente la presencia de HLA-DR7 en pacientes con sobreposición que en aquellos con HAI, lo que podría ayudar a distinguir a aquellos pacientes con HAI propensos a presentar síndrome de sobreposición HAI/CBP²⁴. En otro estudio realizado en pacientes mexicanos, se encontró que los pacientes con CBP tuvieron mayor frecuencia de los alelos HLA-DR4 y DR1 en comparación con controles sanos y pacientes con síndromes de sobreposición. Por otro lado, los controles sanos tuvieron con mayor frecuencia el alelo HLA-DR5 lo que hace pensar que este último podría tener un papel protector para el desarrollo de autoinmunidad hepática²⁵. Existe poca información al respecto por lo que se necesitan más estudios para confirmar dichos hallazgos.

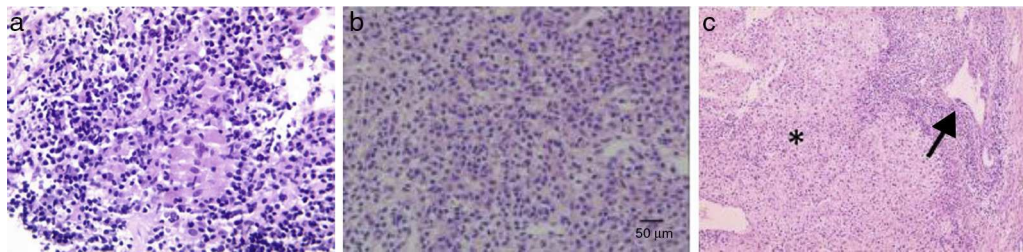


Figura 1 a. Se observa un granuloma epitelioides en un tracto portal, rodeado de infiltrado linfoplasmocitario (los granulomas no son típicos de HAI clásica). b. Destrucción de ductos biliares interlobulillares. c. Colangitis no supurativa crónica destructiva (flecha) e infiltrado de interfase y lobulillar (asterisco).

Tratamiento/pronóstico

Está bien establecido que para pacientes con CBP el ácido ursodesoxicólico (AUDC) a dosis de 13-15 mg/kg/d enlentece la progresión de la fibrosis y la instauración de enfermedad hepática terminal, principalmente en aquellos con mejoría bioquímica. Por otro lado, en HAI la piedra angular del tratamiento son los inmunosupresores, cuyo objetivo es lograr remisión completa de la enfermedad, con el fin de prevenir y/o revertir la progresión de la fibrosis hepática^{26,27}.

Por desgracia, la ausencia de criterios validados y la escasez de ensayos clínicos obligan a que el tratamiento de HAI/CBP sea empírico, basado en datos extrapolados de los padecimientos hepáticos autoinmunes primarios y sustentados en ensayos retrospectivos y series de casos^{5,28}. Con dichas limitaciones, las guías de la EASL y del IAHG recomiendan como primera opción terapéutica la combinación de fármacos inmunosupresores (corticosteroides/azatioprina) con AUDC a dosis de 13-15 mg/kg/d. En aquellos pacientes con actividad de HAI leve, de forma alternativa puede utilizarse AUDC en monoterapia y añadir tratamiento inmunosupresor a los 3 meses en caso de no lograr respuesta bioquímica.

La información acerca del pronóstico de los pacientes con sobreposición HAI/CBP es variable; algunos estudios han documentado peor pronóstico en comparación con CBP aislada con mayor progresión a cirrosis y complicaciones por hipertensión portal^{29,30}. Por otra parte, otros reportes describen mejor pronóstico en lo que respecta a progresión a fibrosis, supervivencia global y supervivencia libre de trasplante principalmente cuando se utiliza tratamiento combinado y existe buena respuesta bioquímica^{5,31}.

En conclusión, el diagnóstico de HAI/CBP continúa siendo un reto, los criterios de París son una buena herramienta diagnóstica en la actualidad y mientras no existan ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos a gran escala se recomienda el tratamiento combinado (inmunosupresores y AUDC). Aquellos pacientes que no cumplan los criterios de París para sobreposición, deben recibir tratamiento acorde al fenotipo predominante.

Sobreposición hepatitis autoinmune colangitis esclerosante primaria

Definición

La sobreposición HAI/CEP es otro de los fenotipos colestásicos de HAI y se caracteriza por tener AMA negativos y alteraciones colangiográficas en colangio-RMN o

colangiografía retrógrada endoscópica⁸. En los pacientes con sobreposición HAI/CEP, existe una entidad llamada colangitis esclerosante autoinmune que se presenta en niños, y se define de la misma forma que la HAI/CEP de adultos solo que, en comparación con esta última, su respuesta a tratamiento es mejor; de hecho, aproximadamente un 50% de los niños con HAI tienen alteraciones colangiográficas³².

Los pacientes con CEP pueden tener alteraciones de las aminotransferasas, hiperglobulinemia, anticuerpos positivos, así como hepatitis de interfase en la biopsia, esto último hasta en un 30%¹⁰.

Un síndrome que solo merece mención por su rareza es la sobreposición CBP/CEP, cuya frecuencia se ha estimado en un 0.7% en una cohorte de 261 pacientes con enfermedad hepática autoinmune seguida durante 20 años^{15,33}.

Epidemiología

Existe variabilidad en las frecuencias, lo que probablemente refleja la naturaleza de las cohortes y el método diagnóstico³⁴.

La frecuencia aproximada de criterios CEP en pacientes con HAI va del 6-11%⁸ y la prevalencia de hepatitis autoinmune en los pacientes con CEP como fenotipo dominante es del 2-33%¹³. Al aplicar los criterios revisados del IAHG a pacientes con CEP, la prevalencia de criterios de HAI es del 7-14%.

Por otro lado, la prevalencia de alteraciones colangiográficas en pacientes con HAI es variable dependiendo de la población estudiada y es del 2-10% en adultos con HAI clásica, del 41% de adultos con HAI y CUCI, y del 50% de niños con HAI¹⁵.

En un estudio de 79 pacientes con HAI, se encontraron alteraciones colangiográficas por colangio-RMN consistentes con CEP en un 10% de los pacientes. Los pacientes con alteraciones colangiográficas tuvieron una menor edad al diagnóstico, así como mayores cifras de bilirrubina y fosfatasa alcalina que los pacientes sin alteraciones colangiográficas³⁵.

No todas las alteraciones colangiográficas en colangio-RMN indican la presencia de sobreposición HAI/CEP. Esto se ilustra en un estudio donde se compararon 24 pacientes con HAI y alteraciones colangiográficas por colangio-RMN con 27 controles con cirrosis hepática no autoinmune. En dicho estudio se encontró que el único predictor de alteraciones colangiográficas fue la presencia de fibrosis hepática, ya que la proporción de pacientes con alteraciones colangiográficas en los conductos biliares intrahepáticos fue similar en

los pacientes con HAI y fibrosis significativa (46%) que en los controles con cirrosis no autoinmune (59%). Estos hallazgos muestran que en buena parte de los pacientes con HAI las alteraciones colangiográficas parecen relacionarse más con la presencia de fibrosis que con un verdadero diagnóstico de HAI/CEP³⁶.

De forma consistente, se ha descrito que la HAI y la CBP son más frecuentes en mujeres y la CEP en hombres. De forma interesante, en la sobreposición HAI/CEP se mantiene dicha tendencia con aproximadamente un 62% de pacientes hombres¹³.

Patogénesis

La HAI y la CEP comparten trasfondo genético. Se ha observado una alta prevalencia de HLA-B8 y DR3 en ambas enfermedades, mientras que la presencia de HLA-DR4 parece predisponer a HAI y proteger de CEP, el alelo HLA-DR52 parece asociarse a CEP. En el síndrome de sobreposición HAI/CEP, la información publicada indica que la frecuencia de DR3 es similar a los pacientes que solo tienen CEP o HAI¹³.

La evidencia sugiere que con frecuencia las enfermedades se desarrollan de forma secuencial, lo cual queda ilustrado en un estudio de 238 pacientes con HAI donde 16 (6%), cumplían criterios de sobreposición HAI/CEP³⁷. En dicho estudio se encontró que aproximadamente en el 50% de los pacientes con HAI/CEP el diagnóstico inicial fue HAI con desarrollo ulterior de cambios colangiográficos de CEP, y en el otro 50% las 2 enfermedades se manifestaron de manera inicial³⁷. En otro estudio de 16 pacientes con HAI/CEP, el 62% habían sido diagnosticados de forma inicial con HAI con desarrollo ulterior de características de CEP, el 18% CEP con desarrollo ulterior de características de HAI y el 18% poseían criterios de ambas enfermedades desde el inicio. Destaca en este último estudio que se revisaron los casos de forma retrospectiva y se encontraron características bioquímicas e histológicas de ambas enfermedades en un 100% de los pacientes desde el comienzo independientemente del diagnóstico inicial, lo que sugiere que desde un inicio el fenotipo bioquímico es diferente de las enfermedades aisladas³⁸. Por otro lado, es poco frecuente que pacientes con CEP tengan desarrollo posterior de características de HAI^{10,15}.

Diagnóstico

Los puntajes de HAI no son útiles para definir sus fenotipos colestásicos, y la biopsia hepática en conjunto con el juicio clínico son en este momento las mejores herramientas³⁴.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, la HAI clásica tiende a tener valores mayores de transaminasas en comparación con HAI/CBP y HAI/CEP, y la HAI/CEP valores mayores de FA que HAI clásica y HAI CBP aunque existe superposición importante de dichos valores por lo que el uso de estos parámetros no parece ser útil para su diferenciación³⁷.

En la histología, pueden observarse hepatitis de interfase, edema o fibrosis portal, ductopenia, proliferación ductular, o colangitis fibroobliterante⁸ (fig. 2).

El perfil de autoanticuerpos es variable; en un estudio de 16 pacientes con sobreposición HAI/CEP, se encontró que un 81% de los pacientes tenían positividad para pANCA, un 62.5% para anticuerpos antinucleares y un 50% para AML³⁸.

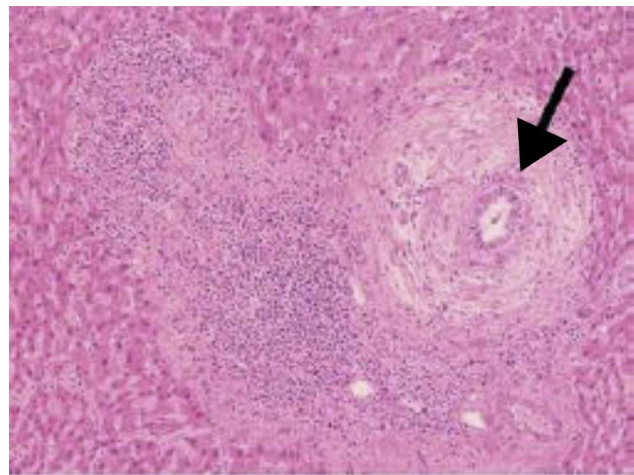


Figura 2 Fibrosis periductular severa característica de CEP «cáscara de cebolla».

En presencia de criterios diagnósticos de HAI, los estudios de imagen con presencia de nódulos de regeneración > 3 cm, atrofia periférica del parénquima hepático y patrón colangiográfico arrosariado (fig. 3) tienen un 100% de especificidad para el síndrome de sobreposición HAI/CEP³⁹. Dichos hallazgos parecen atribuirse al componente de CEP ya que también han sido observados en CEP aislada. Es importante mencionar que la presencia de cirrosis puede alterar la arquitectura de los conductos hepáticos y, por tanto, los patrones de imagen³⁹.

Parece ser que los cambios colangiográficos se expresan de forma tardía, lo cual queda ilustrado en un estudio de 16 pacientes con HAI/CEP donde a pesar de tener cambios histológicos de CEP y colestasis bioquímica desde el inicio de la enfermedad, ninguno de los pacientes a los que se les realizó imagen tuvo cambios colangiográficos, los cuales se desarrollaron con el seguimiento en 87% de los pacientes³⁸. En otro estudio prospectivo de 5 años, se siguió a 41 pacientes con CEP, de los cuales 7 tuvieron sobreposición HAI/CEP (17%). En todos los pacientes, el diagnóstico inicial fue HAI que fue resistente a la inmunosupresión por lo que se les realizó colangiografía endoscópica, encontrando cambios colangiográficos en una mediana de 17 meses después del diagnóstico de HAI⁴⁰.

En los pacientes con HAI/CEP es frecuente la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal (aproximadamente un 25%)³⁸. Se sabe que el 41% de los pacientes que tienen HAI y CUCI tienen lesiones colangiográficas, lo que justifica la realización de colangiografía en este subgrupo de pacientes, a diferencia de los pacientes con HAI sin enfermedad inflamatoria intestinal cuya prevalencia de lesiones colangiográficas es del 10%⁸.

En los adultos diagnosticados con HAI que tienen mala respuesta terapéutica a esteroides, colestasis, lesión biliar histológica, ausencia de AMA y enfermedad inflamatoria intestinal coexistente, debe sospecharse sobreposición HAI/CEP por lo que es razonable solicitar una colangiografía-RMN en caso de identificar cualquiera de dichas características.

Tratamiento

No existe un tratamiento uniforme y debe ser individualizado³². No hay ensayos clínicos controlados

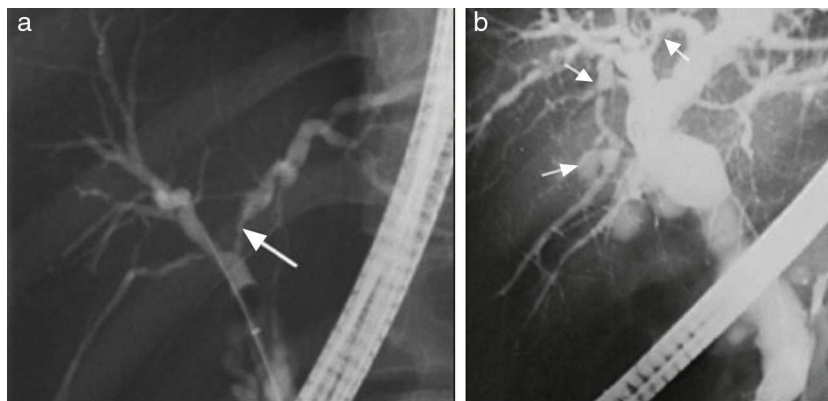


Figura 3 a y b. Imágenes colangiográficas típicas de CEP con estenosis filiformes (flecha larga) y dilataciones saculares (flechas cortas) con «patrón arrosariado».

en pacientes con sobreposición HAI/CEP y los tratamientos médicos investigados en CEP clásica no han tenido buenos resultados ya que ninguno ha demostrado beneficio en supervivencia cruda o libre de trasplante¹⁵.

El consenso de la EASL¹⁰ y la guía de CEP de la AASLD⁴ recomiendan que los pacientes con sobreposición HAI/CEP sean tratados además de con el uso de terapia endoscópica cuando esté indicado, con la combinación de azatioprina y prednisona, a dosis de 1-2 mg/kg y 0.5 mg/kg respectivamente. La dosis de prednisona debe reducirse paulatinamente hasta llegar a 10-15 mg/d. Se recomienda también el uso de AUDC 13-15 mg/kg/d, destacando que las respuestas son inconsistentes y la evidencia no es sólida. En un ensayo clínico de 150 pacientes con CEP, se realizó aleatorización en 2 brazos terapéuticos: el primero recibió AUDC a dosis de 28-30 mg/kg y el segundo placebo. Después de 6 años el estudio se suspendió por futilidad terapéutica y se evaluaron desenlaces. Los pacientes del grupo de AUDC, a pesar de tener mayores tasas de mejoría en las cifras de AST y fosfatasa alcalina, tuvieron mayor riesgo de cirrosis, várices, trasplante hepático o muerte, así como mayores tasas de efectos adversos graves que los pacientes con placebo, por lo que a pesar de que esto no ha sido estudiado en sobreposición HAI/CEP⁴¹, no se recomienda el uso de dosis altas de AUDC (28-30 mg/kg)^{8,10,15}.

El tratamiento con esteroides usualmente es ineficaz en los pacientes adultos con sobreposición HAI/CEP de grandes y de pequeños conductos, tanto en el grupo de pacientes que tienen enfermedad inflamatoria intestinal como en los que no la padecen. En comparación con los pacientes que tienen HAI clásica, aquellos con sobreposición HAI/CEP tienen menor tasa de remisión bioquímica e histológica (22 vs. 64%), mayor tasa de empeoramiento durante el tratamiento (33 vs. 10%) y muerte o necesidad de trasplante hepático (33 vs. 8%). Además, la respuesta al tratamiento parece ser lenta, ya que en un estudio de 16 pacientes con HAI/CEP³⁸, la normalización de los niveles de ALT tardó aproximadamente 26 meses.

El único subgrupo de pacientes con sobreposición HAI/CEP con tasas aceptables de respuesta a esteroides (aproximadamente un 89%) y tasas bajas de progresión a cirrosis son los niños, en quienes de hecho podría considerarse similar a la respuesta observada en HAI pura^{10,32}.

Finalmente, una terapia poco utilizada y poco estudiada en síndromes de sobreposición de HAI es el mofetil micofenolato⁴². En un estudio holandés de 45 pacientes con HAI, 15 de ellos tenían sobreposición HAI/CEP y 11 HAI/CBP, encontrando una tasa de remisión del 57% en los pacientes no respondedores a azatioprina y del 63% en los pacientes con intolerancia a azatioprina⁴².

Pronóstico

En general la respuesta terapéutica y el pronóstico son mejores en los pacientes con HAI/CBP que con HAI/CEP³².

En un estudio de 238 pacientes con HAI donde 16 (6%) tenían sobreposición HAI/CEP, la supervivencia de los pacientes con HAI/CEP fue significativamente menor que la de los pacientes con HAI o HAI/CBP³⁷. Por otro lado, los pacientes con HAI/CEP parecen tener mejor pronóstico que en CEP aislada¹⁰. Esto último se ejemplifica en un estudio donde los pacientes con HAI/CEP tratados con inmunosupresión parecen tener mejor supervivencia que los pacientes con CEP clásica en tratamiento con AUDC^{10,37,43}.

El comportamiento clínico de la sobreposición HAI/CEP parece ser distinto que el de la HAI o la CEP de forma aislada ya que, por un lado, la respuesta al tratamiento es menor y el desarrollo de fibrosis es mayor en comparación con HAI clásica, y por otro lado, la prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal y el desarrollo de colangiocarcinoma parecen ser menores que en CEP aislada. En un estudio prospectivo de 7 pacientes con HAI/CEP ninguno demostró desarrollo de colangiocarcinoma en un seguimiento de 88 meses^{15,38,40}. En dicho estudio los pacientes con CEP clásica mostraron mayor progresión de la enfermedad, mayor tasa de trasplante hepático, mayor tasa de desarrollo de neoplasias tanto intra- como extrahepáticas y mayor mortalidad en comparación con los pacientes con sobreposición HAI/CEP⁴⁰.

La disminución de los niveles de aminotransferasas no parece predecir de forma adecuada el pronóstico ya que en un estudio de 16 pacientes con HAI/CEP, a pesar de que se logró normalización de los niveles de ALT en un 87%, un 56% de ellos tenían cirrosis en biopsias hepáticas de seguimiento y al término del estudio, después de un seguimiento de 12 años, un 75% de los pacientes tenía cirrosis^{15,32,38}. Por otro lado, en el caso de CEP se ha observado que la FA tiene

valor pronóstico ya que los valores normales o su disminución a < 40% del valor inicial, se asocia a mejor supervivencia³⁴.

La enfermedad en etapas tempranas y la ausencia de alteraciones colangiográficas en grandes conductos en comparación con pequeños conductos aislados parecen factores pronósticos favorables³².

Sobreposición hepatitis autoinmune/colestasis indeterminada

Definición

La sobreposición HAI/síndrome colestásico también ha recibido el nombre de colangitis autoinmune y consiste en lesión histológica o pérdida de conductos biliares, AMA negativos y colangiografía normal. Este síndrome puede incluir CBP seronegativa y CEP de pequeños conductos^{8,15}.

Epidemiología

La frecuencia aproximada de un fenotipo colestásico indeterminado en pacientes con HAI va del 5-11%⁸.

Diagnóstico

El diagnóstico de sobreposición HAI/colestasis indeterminada se realiza ante la presencia de HAI con datos de colestasis y daño biliar histológico, AMA negativos y colangiografía normal¹⁵.

Los cambios histológicos en la sobreposición HAI/síndrome colestásico pueden ser fibrosis portal, edema portal y ductopenia característicos de CEP, o infiltrado linfoplasmocitario con hepatitis de interfase y lesión biliar sugerentes de CBP^{8,15,44}.

En los pacientes con HAI/colestasis indeterminada, al realizar evaluaciones serológicas amplias que utilizan inmunoanálisis enzimáticos basados en los antígenos gp210, sp100 y componentes mitocondriales, se ha encontrado positividad de dichos anticuerpos en un 35% de los pacientes con AMA negativos lo que apoyaría el diagnóstico de CBP seronegativa³⁴.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento con inmunosupresores o AUCD usualmente no es efectivo en pacientes con sobreposición HAI/colestasis indeterminada con una tasa de falla terapéutica del 88-100% y necesidad de trasplante en el 33% de los pacientes^{15,17,44,45}. Esta pobre respuesta es peor que en HAI clásica y sobreposición HAI/CEP de grandes conductos.

Diagnósticos diferenciales

Se ha descrito infiltración por células plasmáticas IgG4+ (> 5 por campo de alto poder) en el 3-35% de los pacientes con HAI y esto podría ser parte de un espectro que incluye HAI, pancreatitis autoinmune y colangitis esclerosante. El fenotipo usual en este grupo de pacientes es hepatitis autoinmune IgG4 como dominante y CEP como un subcomponente clínico³². La colangitis por IgG4 es una enfermedad sistémica que causa tanto hepatitis como colangitis esclerosante y puede confundirse con un síndrome de sobreposición. Se caracteriza por elevación de IgG4 e infiltración de células plasmáticas IgG4 positivas en los

conductos biliares y parénquima hepático. Además puede asociarse a pancreatitis autoinmune y enfermedad sistémica por IgG4 que involucra glándulas salivales, retroperitoneo, tracto gastrointestinal, ganglios linfáticos, riñones y pulmones¹⁵.

Debe sospecharse colangitis por IgG4 en los pacientes hombres, adultos mayores sin enfermedad inflamatoria intestinal, con estenosis predominantes en colédoco distal, anormalidades en imagen de páncreas o involucro multiorgánico que tienen datos de hepatitis/colangitis esclerosante. Aproximadamente un 9-22% de pacientes con CEP clásica tienen elevaciones modestas de IgG4 (> 140 mg/dL) pero un valor de IgG4 > 2 LSN es altamente específico para colangitis por IgG4. Es importante mencionar que no todos los pacientes con colangitis por IgG4 tienen elevaciones séricas de dicho biomarcador por lo que también debe buscarse en el tejido para análisis histopatológico^{11,15,46-50}.

Varios fármacos y remedios herbolarios también pueden ocasionar hallazgos bioquímicos e histológicos de hepatitis/colestasis e incluso la presencia de autoanticuerpos^{10,15}.

Los fármacos asociados a hepatitis crónica con presencia de autoanticuerpos son minociclina, nitrofurantoína, hidralazina, metildopa, halotano, diclofenaco, isoniazida e infliximab. Por otro lado, los fármacos que se asocian a datos mixtos de colestasis y daño hepatocelular son varios antibióticos (amoxicilina/clavulanato, trimetoprim/sulfametoxazol, eritromicina, fluoroquinolonas y tetraciclinas), antifúngicos (ketoconazol e itraconazol), antivirales (estavudina, didanosina y nevirapina), AINE (piroxicam, diclofenaco), inmunomoduladores (azatioprina), psicotrópicos (clorpromazina, risperidona, imipramina, amitriptilina), y otros como captopril, glibenclamida, fenitoína¹⁵.

Las hierbas y suplementos dietéticos que se han asociado a hepatitis aislada o hepatitis colestásica son varias hierbas chinas (Jin Bu Huan, Dai-saiko-to), cohosh negro, té verde, hierba de la golondrina, chaparral y algunos productos Herbalife¹⁵.

A pesar de suspender dichos fármacos algunos pacientes pueden progresar a una entidad poco frecuente de colestasis intrahepática crónica que simula a la CBP, también llamada síndrome de conductos biliares evanescentes, que se caracteriza por lesión biliar crónica, ductopenia y progresión a cirrosis^{15,51}.

Finalmente, existen otros trastornos dentro del diagnóstico diferencial de alteraciones bioquímicas compatibles con hepatitis y/o colestasis como son las variedades colestásicas de hepatitis virales, esteatohepatitis (tanto alcohólica como no alcohólica), trastornos infiltrativos, síndromes paraneoplásicos, cualquier causa de cirrosis hepática, ductopenia idiopática del adulto y cualquier causa de colangitis esclerosante secundaria¹¹.

Trasplante hepático y síndromes de sobreposición

Existen pocos estudios que documenten el pronóstico de los pacientes con síndromes de sobreposición que se trasplantan^{8,15,52}.

Aproximadamente un 25% de los trasplantes hepáticos se llevan a cabo en pacientes con enfermedades hepáticas

autoinmunes y la prevalencia de enfermedad recurrente se incrementa con el tiempo. La recurrencia a los 5 años es del 17-42% para HAI, del 12-13% para CBP y del 12-60% para CEP⁵².

En un estudio con 231 pacientes en los que se llevó a cabo trasplante hepático por enfermedad hepática autoinmune, el 5% tenían síndrome de sobreposición (el 58% HAI/CBP y el 42% HAI/CEP)⁵². En estos se encontró que el tener síndrome de sobreposición es un factor de riesgo independiente para recurrencia en el injerto. Aproximadamente un 69% de los pacientes con síndromes de sobreposición tuvieron recurrencia en el injerto en comparación con aproximadamente un 30% de recurrencia en los pacientes con una enfermedad hepática autoinmune aislada. Además, el tiempo de recurrencia fue menor (67 meses en síndromes de sobreposición vs. > 135 meses en los pacientes con una sola enfermedad). Destaca que en un 70% de los pacientes con diagnóstico pretrasplante de síndrome de sobreposición la recurrencia se desarrolló como una enfermedad aislada en un 70% y solo en un 30% como sobreposición. Se desconoce si con el paso del tiempo estos pacientes desarrollarán características de sobreposición. Dichas tasas mayores de recaída en el injerto en los síndromes de sobreposición no parecen traducirse en mayor pérdida del injerto o menor supervivencia⁵². Por otro lado, un estudio de Japón reportó que las tasas de supervivencia tanto para HAI como para CBP/HAI fueron excelentes y no hubo evidencia de recurrencia en los siguientes 6 años de seguimiento^{15,53}.

Conclusiones

Los síndromes de sobreposición en las enfermedades hepáticas autoinmunes son poco y faltan definiciones estandarizadas para su diagnóstico. Hasta el momento no se sabe si son entidades separadas o forman parte de las enfermedades clásicas, sin embargo es importante su reconocimiento ya que su curso clínico es más agresivo y su respuesta terapéutica es menor. La evidencia terapéutica es escasa en síndromes de sobreposición y los tratamientos recomendados se basan en estudios retrospectivos y son extrapolados de la experiencia en pacientes con las enfermedades clásicas. Faltan ensayos clínicos aleatorizados y se espera que en los próximos años se genere evidencia de mejor calidad en este tema.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio/artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Francisco Daniel Briseño García. Residente de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SSA, México, D.F.

Referencias

1. Dhiman P, Malhotra S. Overlap syndromes: An emerging diagnostic and therapeutic challenge. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20:342-9.
2. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51:2193-213.
3. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50:291-308.
4. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010;51:660-78.
5. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol.* 2006;44:400-6.
6. Donaldson PT. Genetics of liver disease: Immunogenetics and disease pathogenesis. *Gut.* 2004;53:599-608.
7. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: Overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:517-33.
8. Czaja AJ. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol.* 2013;27:417-23.
9. Chan AW, Quaglia A, Haugk B, et al. Atlas of liver pathology. New York: Springer Science Business Media; 2014.
10. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol.* 2011;54:374-85.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51:237-67.
12. Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3368-73.
13. Schramm C, Lohse AW. Overlap syndromes of cholestatic liver diseases and auto-immune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;28:105-14.
14. Haldar D, Hirschfield GM. Overlap syndrome: A real syndrome. *Clin Liver Dis.* 2014;3:43-7.
15. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Diagnosis and management of overlap syndromes. *Clin Liver Dis.* 2015;19:81-97.
16. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis/autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. *Hepatology.* 1998;28:296-301.
17. Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology.* 1998;28:360-5.
18. O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, et al. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48:550-6.

19. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency, behavior, and prognostic implications of antimitochondrial antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:1047–53.
20. Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:530–4.
21. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N. Primary biliary cirrhosis: Overlaps with other autoimmune disorders. *Semin Liver Dis*. 2014;34:352–60.
22. Muratori P, Granito A, Pappas G, et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1420–5.
23. Donaldson P, Doherty D, Underhill J, et al. The molecular genetics of autoimmune liver disease. *Hepatology*. 1994;20:225–39.
24. Coss-Adame E, Granados J, Uribe M, et al. Does HLA-DR7 differentiate the overlap syndrome of autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis (AIH-PBC) from those with autoimmune hepatitis type 1. *Ann Hepatol*. 2011;10:28–32.
25. Zepeda-Gomez S, Montano-Loza AJ, Zapata-Colindres JC, et al. HLA-DR allele frequencies in mexican mestizos with autoimmune liver diseases including overlap syndromes. *Immunol Invest*. 2009;38:276–83.
26. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48:871–7.
27. Czaja AJ. Review article: The prevention and reversal of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:385–406.
28. Yoshioka Y, Taniai M, Hashimoto E, et al. Clinical profile of primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis: Importance of corticosteroid therapy. *Hepatol Res*. 2014;44:947–55.
29. Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: Long-term outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1244–50.
30. Jung HE, Jang JY, Jeong SW, et al. Prognostic indicators in primary biliary cirrhosis: Significance of revised IAHG (International Autoimmune Hepatitis Group) score. *Clin Mol Hepatol*. 2012;18:375–82.
31. Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, et al. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2002;35:409–13.
32. Czaja A. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2013;58:326–43.
33. Kingham JG, Abbasi A. Co-existence of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing colangitis: A rare overlap syndrome put in perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:1077–80.
34. Czaja AJ. Cholestatic phenotypes of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1430–8.
35. Abdalian R, Dhar P, Jhaveri K, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: Evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology*. 2008;47:949–57.
36. Lewin M, Vilgrain V, Ozenne V, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: A prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology*. 2009;50:528–37.
37. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, et al. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:209–20.
38. Lüth S, Lohse A, Kanzler S, et al. Characteristics and long-term prognosis of the autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:75–80.
39. Hyslop WB, Kierans AS, Leonardou P, et al. Overlap syndrome of autoimmune chronic liver diseases: MRI findings. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31:282–9.
40. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1516–22.
41. Lindor K, Kowdley K, Luketic V, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009;50:808–14.
42. Baven-Pronk AM, van Hoek B, Coenraad MJ, et al. The role of mycophenolate mofetil in the management of autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:335–43.
43. Karlsen TH, Franke A, Melum E, et al. Genomewide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2010;138:1102–11.
44. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, et al. Autoimmune cholangitis within the spectrum of autoimmune liver disease. *Hepatology*. 2000;31:1231–8.
45. Olsson R, Glaumann H, Almer S, et al. High prevalence of small duct primary sclerosing cholangitis among patients with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Eur J Intern Med*. 2009;20:190–6.
46. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. 2008;134:706–15.
47. Mayo MJ. Cholestatic liver disease overlap syndromes. *Clin Liver Dis*. 2013;17:243–53.
48. Silveira MG. IgG4-associated cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2013;17:255–68.
49. Alswat K, Al-Harthy N, Mazrani W, et al. The spectrum of sclerosing cholangitis and the relevance of IgG4 elevations in routine practice. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:56–63.
50. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2070–5.
51. Bhamidimarri KR, Schiff E. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2013;17:519–31.
52. Bhanji RA, Mason AL, Girgis S, et al. Liver transplantation for overlap syndromes of autoimmune liver diseases. *Liver Int*. 2013;33:210–9.
53. Yamashiki N, Sugawara Y, Tamura S, et al. Living-donor liver transplantation for autoimmune hepatitis and autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Hepatol Res*. 2012;42:1016–23.