

Sesión clínica

PACIENTE CON COLANGITIS CRÓNICA INTRAHEPÁTICA Y AFECTACIÓN SISTÉMICA PROGRESIVA. EVOLUCION DURANTE 24 AÑOS.

M. Jiménez-Sáenz¹, A. García-Escudero²

¹ Servicio de Aparato Digestivo. ² Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Exposición y Discusión del Caso Clínico (Dr. Jiménez Sáenz)

Discutimos el caso de una paciente vista sucesivamente por distintos servicios de nuestro hospital, conforme se iba configurando un complejo cuadro clínico, en un largo periodo de 24 años.

La historia comienza cuando la paciente tenía 37 años, con disfagia progresiva a sólidos y líquidos. Al año, tras practicársele un estudio baritado y una endoscopia oral, se le diagnosticó de achalasia del cardias.

1981. En 1981 le realizan una cardiomiectomía extramucosa y una fijación del ángulo de His.

1991. Diez años después, en 1991, ingresa por una diástasis de rectos. En ese momento encontramos también:

- EOSINOFILIA (9.5%, 900 eos/cc) y alteración leve de los enzimas hepáticos (GOT 44 U/l, GPT 65 U/l, fosfatasa alcalina normal, GGT 110 U/l, <89).

- Un INFILTRADO basal izquierda en la Rx de tórax, que persistía en 1992 (**Figura 1**).

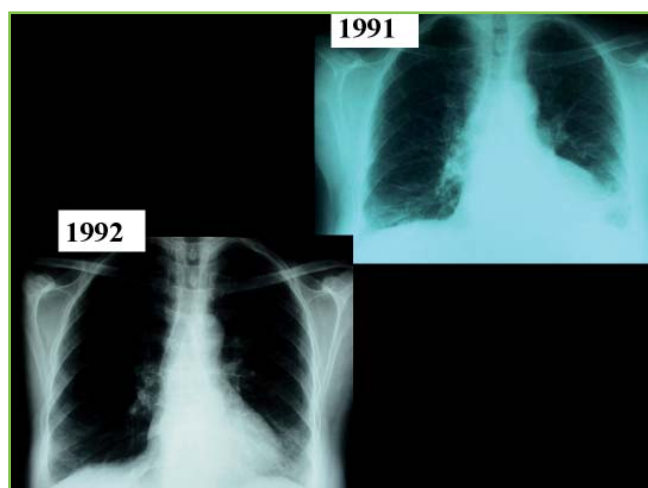


Figura 1

Imagen de infiltrado en base pulmonar izquierda presente ya en 1991 y que persistía en 1992.

- Un estudio gastroduodenal baritado que mostraba un esófago con morfología, calibre y peristalsis normal, pero que en el tercio inferior había una moderada dilatación, terminando en forma de pico con imagen de nivel del bario; el paso de contraste era adecuado, aunque se apreciaba una cierta acumulación del mismo (**Figura 2**). Los hallazgos fueron informados como compatibles con ACHALASIA.

En este ingreso se le practicó una ecografía abdominal en la que se demostraron adenopatías celiacas y hepatomegalia sin lesiones ocupantes de espacio (LOES). En una TAC abdominal se apreciaba, a nivel de tronco celiaco imágenes nodulares de densidad de tejidos blandos, que realzaban con contraste, compatibles con ADENOPATÍAS (**Figura 3**) e imágenes similares pequeñas paraaórticas

CORRESPONDENCIA

M. Jiménez-Sáenz
Servicio de Gastroenterología
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
Fax: 0034-955 008805

manueljs@wanadoo.es

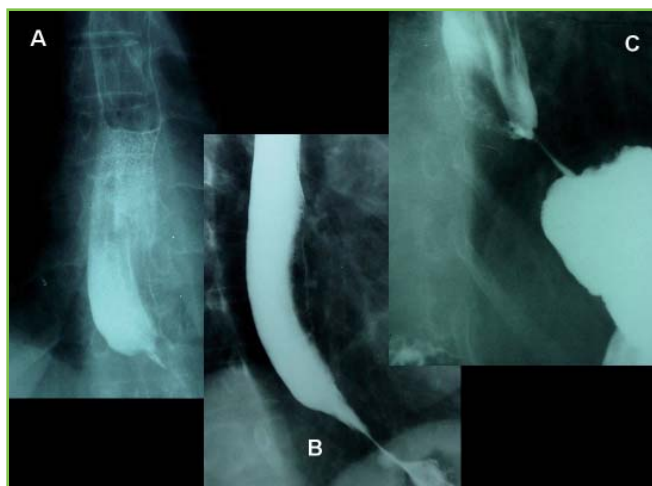


Figura 2

En el tercio inferior esofágico había una moderada dilatación (A), terminando en forma de pico con imagen de nivel del bario (B,C).

izquierdas e intercavaoárticas. El bazo y el páncreas eran normales. La biopsia de las adenopatías abdominales fueron informadas como: Ganglios del tronco celíaco (mayor 2.5 cm): Linfadenitis reactiva con hiperplasia folicular e histiocitosis sinusal. Ganglio paraaórtico (1 cm): Linfadenitis reactiva intensa con marcada histiocitosis sinusal.

1992. En esta ocasión la paciente ingresa por dolor precordial opresivo irradiado a cuello, espalda y miembro superior izquierdo (MSI), que duró una media hora. Desde hacía 2-3 meses tenía episodios similares. La exploración solo demostró mínimos crepitantes basales. La CPK era normal, y en el ECG se observaban T negativas en D3, plana en AVF, T negativas en V3 y V4, planas en V6. La ergometría graduada fue negativa y la Rx de Tórax mostraba aumento de densidad en base izquierda. Se estableció el diagnóstico de dolor torácico por posible espasmo esofágico.

1992-1993. Durante esta fase la paciente tenía disfagia intermitente a sólidos, que mejoraba con procinéticos. En una endoscopia oral no había hallazgos significativos y en un estudio gastroduodenal baritado se comprobó buena motilidad, con menor distensibilidad de esófago distal, mínima dilatación del esófago torácico, con nivel hidroaéreo del bario (**Figura 4**).

Así pues en el periodo comprendido entre 1981 y 1993 la paciente había tenido una clínica caracterizada por disfagia y algún dolor torácico, que se había atribuido a un Trastorno Motor Esofágico mal definido, que es el único diagnóstico que se había establecido hasta el momento.

- Eosinofilia (9.5%, 900/cc).
- Discreta colestasis anictérica GGT 110 U/l (<89).
- Infiltrado pulmonar basal izquierdo (**Figura 1**).
- Hepatomegalia



Figura 3

En una TAC en 1991 se apreciaban imágenes compatibles con adenopatías celíacas.

- Adenopatías abdominales con una anatomía patológica no diagnóstica (Hiperplasia Folicular, Histiocitosis Sinusal intensa).

1994-1997. A partir de 1994 la disfagia mejora ostensiblemente, pero durante el trienio 1994-1997 aparecen otros trastornos:

- Prurito.
- Sequedad de boca e irritación en ojos (Dacrolux).
- Febrícula, astenia, pérdida de peso.
- Adenopatías periféricas (laterocervicales derecha, axilares izquierdas e inguinales).
- Hepatomegalia.
- Eosinofilia marcada (1785-2387/cc, 21%-31%) y VSG de 56-75 mm/h.

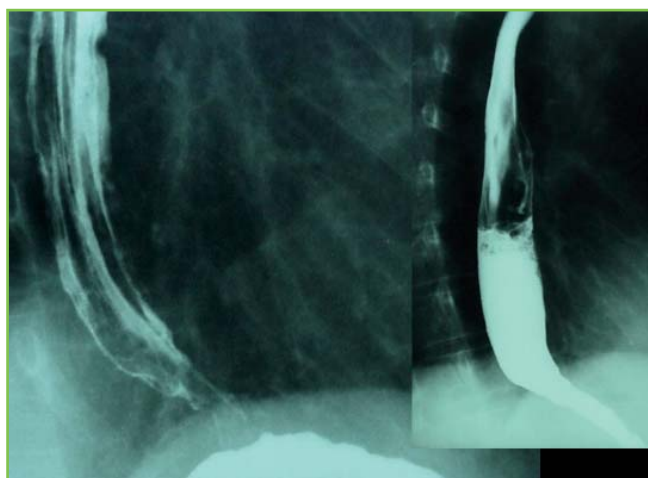


Figura 4

En 1992 se observaba una menor contractilidad de esófago distal, con moderada dilatación del esófago torácico y nivel hidroaéreo del bario.

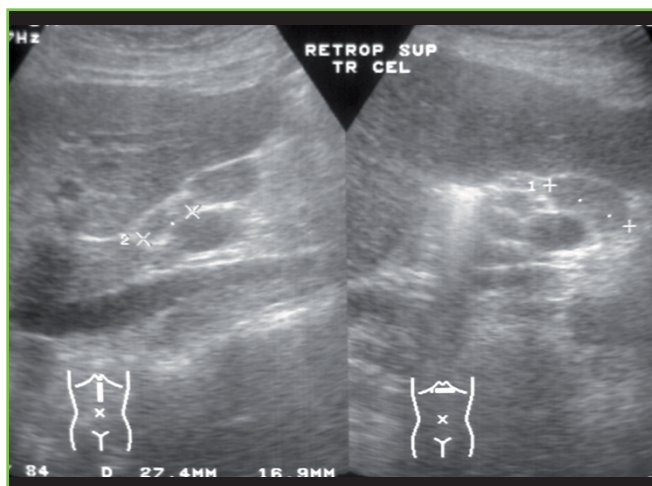


Figura 5

Adenopatías perihepáticas visibles en una ecografía abdominal en 1994.

- Elevación de las enzimas de Colestasis (GGT 268-335 U/l) y fosfatasa alcalina (1016-1528 U/l) con GOT/GPT y bilirrubina total normales.

- Hipergammaglobulinemia (gammaglobulinas 29%), Gammapatía policlonal (IgG 2756 mg/dl, IgA 811 mg/dl e IgM 794 mg/dl). El AMA era negativo y los ANA alternaban en su positividad y negatividad. Serología de virus B y C negativa. VIH negativo

- En la ecografía abdominal se seguían observando las adenopatías ya mencionadas (**Figura 5**). En la Rx de tórax se apreciaba un infiltrado pulmonar basal bilateral (**Figura 6**) y en una TAC de tórax se observaban adenopatías axilares bilaterales y mediastínicas, en el espacio retrocavo, pretraqueal, precarinal y subcarinal. En la base pulmonar izquierda se apreciaba una lesión infiltrativa pulmonar, consolidación parenquimatosa e imágenes nodulares tenues adyacentes a la misma (**Figura 7**).



Figura 7

En esta misma fecha de 2005 la TAC torácica confirmaba la persistencia del infiltrado pulmonar basal bilateral.

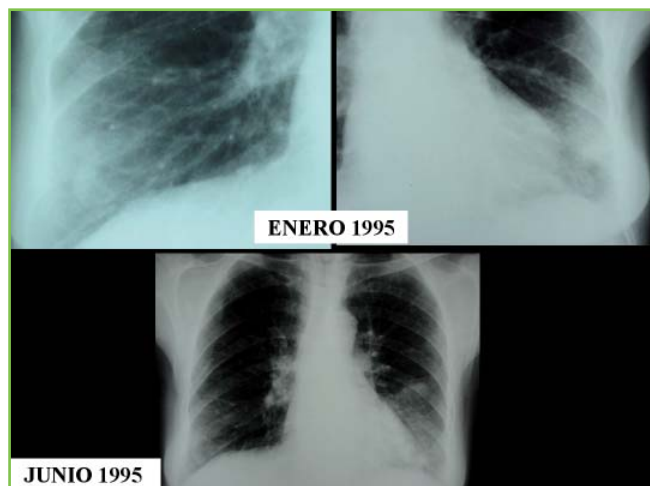


Figura 6

En las Rx de tórax de 2005 (Enero y Junio) se seguía apreciando un infiltrado pulmonar basal bilateral.

La biopsia de ganglio axilar (3cm) demostraba una linfadenitis crónica granulomatosa y epitelioides no necrotizante y granulomas epitelioides pequeños y coalescentes sin necrosis. La inmunoperoxidasa para toxoplasma era positiva, pero en el fondo de ojos no se demostraba corioretinitis; la serología de Toxoplasma (Elisa IgG) era positivo (>492 UI/ml), pero los anticuerpos IgM eran negativos. El Mantoux era positivo (15 mm). La paciente inició tratamiento con tuberculostáticos (10-95 a 4-96), sin cambios ostensibles y posteriormente corticoides (60 a 10 mg/día) (4-96 a 6-97), periodo durante el cual desaparecieron los síntomas generales y las adenopatías.

Durante el periodo 1995-1997 se mantienen la Eosinofilia (16%-44%, 1328-6394/cc), la Colestasis (fosfatasa alcalina 835 y 1016 U/l, GGT 179 y 333 U/l), el aumento de la VSG y la hiperglobulinemia (IgG 2015-2897, IgA 712-844, IgM 639-893 mg/dl). En 1996-1997 se detectan ANA + (1/320 Y 1/80), patrón moteado. Los antiDNA, antiSM, antiRNP, antiSSb (LA), antiSSa (RO) son negativos. C3 y C4 normales.

En 1997 la paciente ingresa por una hemorragia digestiva y en la endoscopia se observa una ESOFAGITIS PEPTICA GRADO III.

1998. La paciente tiene un cuadro clínico multiforme y dado que los estudios previos no habían permitido configurar un diagnóstico, decidimos centrarnos en la COLESTASIS ANICTERICA, para construir un diagnóstico unitario. Se decidió realizar una biopsia hepática en 1998, en el que el tejido hepático mostraba un ensanchamiento portal importante por un denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, con aislados eosinófilos, que rebasaba la interfase parénquima-estroma. El infiltrado mostraba tendencia a disponerse alrededor de conductillos biliares con destrucción focal de los mismos y sustitución por un epitelio regenerativo. Focalmente el infiltrado se acompañaba de histiocitos, adoptando cierto aspecto granulomatoso. Se observaba dilatación sinusoidal focal. Estos hallazgos eran compatibles con el diagnóstico de COLANGITIS CRÓNICA NO SUPURATIVA o CIRROSIS BILIAR

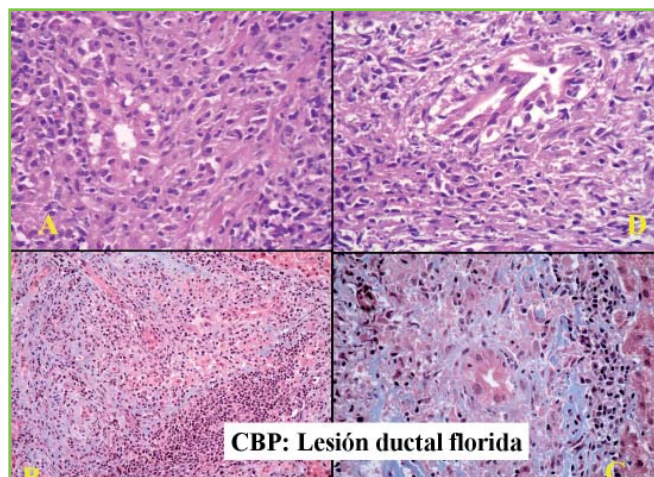


Figura 8

Biopsia hepática practicada en 1998, el tejido hepático mostraba un ensanchamiento portal importante por un denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario (A), con aislados eosinófilos, que rebasaba la interfase parénquima-estroma (B,C). El infiltrado mostraba tendencia a disponerse alrededor de conductillos biliares con destrucción focal de los mismos (D) y sustitución por un epitelio regenerativo. Focalmente el infiltrado se acompañaba de histiocitos, adoptando cierto aspecto granulomatoso.

PRIMARIA AMA negativa, en estadio de lesión ductal florida (II) (Figura 8).

1998-2001. En 1998 se comienza tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUDC), que se mantuvo hasta 2001, con lo que los enzimas de colestasis mejoraron progresivamente y la eosinofilia mejoró, pero no desapareció.

En este periodo se realiza una gammagrafía de parótidas (Tc-99) en el que se confirma un severo déficit de captación y excreción.

En el estudio inmunológico encontramos los siguientes parámetros:

POSITIVOS

Anticuerpos antiPDH (Piruvato Deshidrogenasa, Western Blot)

Anticuerpos antiSP-100 (72 unidades).

Antinuclares (IFI) (1/320), patrón moteado.

Nuclear dots (Hep2) 1/320. Poro Nuclear negativo

NEGATIVOS

Anti DNA nativo/ Anticentrómero/ Anti ENA/ AMA/ Antimúsculo liso/ Anti KLM.

Los niveles de la enzima convertasa de la angiotensina (ECA) no estaban elevados (2 U/L, N:8-52 U/L). El metabolismo del calcio era normal (Ca total, PTH intacta Normales. Osteocalcina baja, 25-OH y 1.25-OH Vit D en los

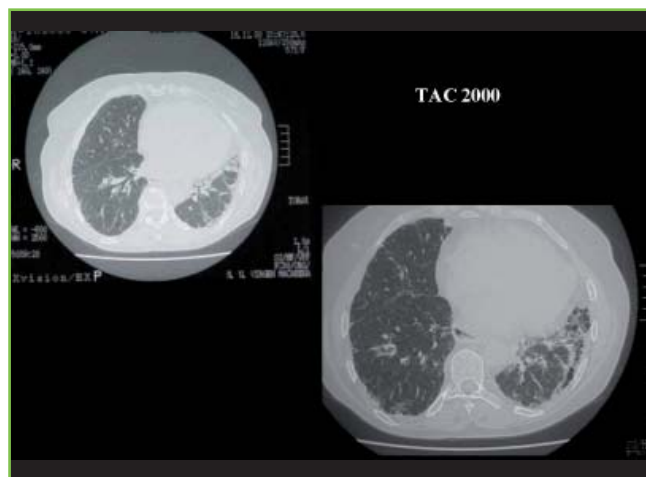


Figura 9

En una TAC de alta resolución se apreciaba en 2000 una afectación intersticial con predominio del patrón septal, más marcada en el lóbulo superior derecho y medio, donde existía una pérdida de volumen y en la llingula y el lóbulo inferior izquierdo, con marcada pérdida de volumen en esta localización con áreas de fibrosis y panalización. Estos hallazgos eran compatibles con neumopatía intersticial con panalización en ambas bases pulmonares.

límites inferiores. Fosfatasa alcalina ósea venosa en el límite superior).

En una TAC de alta resolución se apreciaba una afectación intersticial con predominio del patrón septal, más marcada en el lóbulo superior derecho y medio, donde existía una pérdida de volumen y en la llingula y el lóbulo inferior izquierdo, con marcada pérdida de volumen en esta localización con áreas de fibrosis y panalización. Se observaban algunas adenopatías de pequeño tamaño en mediastino. Estos hallazgos eran compatibles con neumopatía intersticial con panalización en ambas bases pulmonares (Figura 9). En las pruebas de función respiratorias había una afectación severa con patrón mixto.

En este periodo la paciente tuvo dos ingresos: en 2000 por una neumonía y en 2001 por una plaquetopenia severa (3000 plaquetas/cc). En ese momento la enferma tomaba: Diclofenaco, Cinitaprida, Loracepan, Extracto de Meliloto, Castaño de Indias, Paracetamol y Omeprazol. En un frotis de sangre periférica la serie roja era normal, se apreciaban 880 eosinófilos/cc. La médula ósea era normocelular, con representación de las tres series y presencia de elementos maduros. Había hiperplasia megacariocítica con presencia de formas inmaduras, cociente eritromieloide 1.7/1; la serie eritroide era hiperplásica. La serie mieloides estaba representada en todos sus estadios madurativos. Los linfocitos maduros representaban un 17% de la celularidad medular. Se estableció un tratamiento con corticoides (Abril de 1996-Marzo de 1997) con normalización de las plaquetas y descenso de la eosinofilia.

Así pues estamos ante un cuadro clínico muy complejo, en el que se habían ido integrando los siguientes síntomas y síndromes:

1981

- TRASTORNO MOTOR ESOFÁGICO, poco definido.

1981-2001

- COLANGITIS CRÓNICA NO SUPURATIVA PDH +, CBP.
- CUADRO GENERAL, PRURITO, SEQUEDAD DE BOCA Y OJOS.
- VSG ELEVADA e HIPERGAMMAGLOBULINEMIA POLICLONAL.
- EOSINOFILIA.
- TROMBOPENIA SEVERA.
- ADENOPATIAS MÚLTIPLES SIN SIGNOS DE MALIGNIDAD
- SÍNDROME DE SJÖGREN
- NEUMOPATIA CRÓNICA INTERSTICIAL

Siguiendo la línea de discurso diagnóstico, pensamos que nuestro núcleo esencial es la afectación hepática. Los cambios de la biopsia definen una colangitis crónica no supurativa. En nuestra paciente los AMA mediante IFI eran negativos, pero los antiPDH por western-blot eran positivos, confirmando la idea de que muchos casos de CBP-AMA negativos son debidos a una menor sensibilidad de la técnica para detectar los anticuerpos antimitocondriales¹. En esa misma línea va el hallazgo de anticuerpos antinucleares antiSP-100 y antiGP200, que se observaba en un 49% de los pacientes con colangitis autoinmune AMA-negativos, cifra superponible a la observada en pacientes con CBP clásica AMA positivo².

Por tanto nuestra paciente tiene una CBP y debemos plantearnos las siguientes cuestiones:

- ¿No hay otra alternativa al diagnóstico de CBP?
- El diagnóstico de CBP-AMA negativa justifica todos los hallazgos o ¿Hay algún otro proceso asociado?

¿HAY OTRA ALTERNATIVA DIAGNÓSTICA?

Respecto a este punto debemos de tener en cuenta a los FÁRMACOS, que pueden inducir daño ductular crónico. Pero de los que tomaba la paciente solo consideraremos los AINES, que comenzó a tomarlos cuando ya estaba establecido el cuadro clínico de colestasis. Podría también considerarse la SARCOIDOSIS, que cursa con ductopenia, enfermedad pulmonar, síndrome seco y adenopatías, como nuestra paciente. Incluso ambas enfermedades-sarcoidosis y CBP pueden asociarse³. Pero no aceptamos la sarcoidosis como enfermedad fundamental en esta paciente, dada la positividad

de los anti-PDH y la ausencia de alteraciones de la ECA, el Mantoux positivo, la calcemia normal y la falta de hallazgos morfológicos de sarcoidosis en las biopsias ganglionares.

EL DIAGNOSTICO DE CBP NOS PARECE EL PROBLEMA BASICO EN ESTA PACIENTE, PERO ¿JUSTIFICA TODOS LOS HALLAZGOS CLINICOS?

- Síndrome seco: Con arreglo a los criterios del Grupo Europeo⁴, para establecer el diagnóstico de Síndrome de Sjögren debe haberse demostrado uno de los dos criterios mayores, xerostomía o xeroftalmía, que en nuestra paciente se cumplían los dos. Junto a ello deben demostrarse dos de los 4 criterios menores: biopsia patológica de las glándulas salivares, afectación objetiva de la secreción lacrimal, afectación objetiva de la secreción salival y positividad de autoanticuerpos. Los dos últimos criterios estaban presentes en nuestro caso. Por tanto tenemos que admitir que nuestra paciente tenía una CBP con un SÍNDROME DE SJÖGREN secundario.

- Trombopenia y Eosinofilia: La plaquetopenia de origen inmune está descrita en la CBP, como una asociación rara, habiéndose publicado 13 casos antes de ahora; un paciente adicional desarrolló un síndrome de Evans⁵⁻¹⁶. Solo en un caso la plaquetopenia se asoció a eosinofilia periférica como en nuestra paciente⁹. La plaquetopenia en estos enfermos se puede deber a la coexistencia de un hiperesplenismo, pero la ausencia de hipertensión portal significativa y la respuesta a los corticoides, que se observó en nuestra paciente y en los 7 pacientes publicados en los que se contiene esta información, sugiere más una etiología autoinmune. La base fisiopatológica es la homología parcial de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa y el antígeno M2 mitocondrial. De hecho, en los pacientes recogidos en la literatura, en los que se investigaron los anticuerpos antiplaquetas, estos estaban elevados, aunque este hallazgo no se asocia en muchos pacientes necesariamente a plaquetopenia. En nuestro caso no podemos descartar que la plaquetopenia se deba al tratamiento con diclofenaco¹⁷.

En relación con la asociación CBP-eosinofilia algunos estudios han demostrado un aumento significativo de eosinófilos en los espacios porta y la presencia de gránulos de proteína eosinofílica en la vecindad de los conductillos biliares lesionados^{18, 19}. Este hecho era significativamente más frecuente en los pacientes con CBP, que con otras hepatopatías crónicas.

Por otra parte hay algunas series en las que se observa una eosinofilia relativa o absoluta, de una intensidad variable, hasta en un 39% de los pacientes, especialmente en las primeras fases de la enfermedad²⁰⁻²². En estos estudios la eosinofilia mejoraba con el tratamiento con AUDC y en otros casos era un hallazgo transitorio, que remitía sin tratamiento. Junto a estas series hay muy pocas comunicaciones posteriores en las que se publican 7 casos aislados de hipereosinofilia en sangre periférica²³⁻²⁶, que avalan que una eosinofilia severa periférica se puede asociar excepcionalmente a la CBP.

- Adenopatías, síndrome general, hipergammaglobulinemia: La presencia de adenopatías

Tabla 1

Hepatitis C	42%
Hepatitis B	21%
C.Biliar Primaria	86%
Hepatitis Autoinmune	40%
Alcoholica-NASH	10%-0%
Hemocromatosis	0%
Tamaño	1.8 cm (0.8-4 cm)
Número	2.3 (1-4)
V. Porta	71.6%
Tronco Celíaco	16.4%
Peripancreaticas	6.4%
V Mesenterica Superior	3.1%

Soresi M, et al. Clinical Radology, 8:372,2003

abdominales en diversas enfermedades hepáticas puede ser un hallazgo incidental²⁷, cuya prevalencia varía según la edad del paciente y la etiología de la enfermedad hepática²⁸, pero las que con más frecuencia se asocian a adenopatías son las enfermedades hepáticas con fondo inmune y especialmente la CBP (**Tabla 1**). No hay mucha información en la bibliografía médica sobre la presencia de adenopatías extraabdominales, ni sobre las características anatopatológicas de estas en la CBP, que, tal como observamos en nuestra paciente, son en general inespecíficas.

Sin embargo un dato a tener en cuenta es la presencia de síntomas generales e hiperglobulinemia en esta paciente. La toxoplasmosis quedó descartada por la serología IgM negativa. El tratamiento tuberculostático, que seguramente se instituyó empíricamente, basándose en la presencia de fiebre y la existencia de lesiones pulmonares, no modificó la situación clínica. Quizás deberíamos pensar, en el diagnóstico diferencial, en la Enfermedad de Rosai-Dorfman, que se caracteriza por adenopatías importantes, afectación visceral, síndrome general, aumento de la VSG e hipergammaglobulinemia policlonal. Anatomopatológicamente se observa histiocitosis sinusal intensa, que tenía nuestra paciente, y emperipolesis. A veces responde al tratamiento con corticoides²⁹. Los patólogos nos dirán algo respecto a esta posibilidad diagnóstica, que no nos parece muy probable.

De cualquier forma la CBP, aunque suele tener un curso asintomático, u oligosintomático, en estadios avanzados, o en formas muy activas, pueden dar síntomas generales, incluso puede ser causa de fiebre de origen desconocido³⁰. Por otra parte la CBP se asocia a hiperglobulinemia, especialmente IgM, pero una paciente, como la aquí discutida, con una gran actividad inflamatoria e inmunológica no es extraño que desarrolle una hipergammaglobulinemia policlonal. Además,

debemos tener en cuenta que la presencia de síndrome de Sjögren se asocia en un 10%-15% de los casos a fiebre, adenopatías y/o eosinofilia^{31, 32}. De este modo entendemos la asociación de todos estos hallazgos en nuestra enferma.

Trastorno Motor Esofágico: La paciente bajo discusión tuvo disfagia, conocida desde 1980 y que persistía en los primeros años 90 como disfagia intermitente a sólidos. A partir de 1995 la disfagia mejora y comienzan otros problemas clínicos de reflujo gastroesofágico (RGE). De hecho en 1997 ingresó por una hemorragia digestiva por esofagitis de reflujo severa, a pesar de tomar un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, desde 1996, hasta el final de su evolución. Parece por tanto que en este caso hay una clara patología esofagogástrica, que se comporta primero por disfagia y después por reflujo, al contrario de lo que habitualmente vemos en el RGE (pirosis-disfagia). En 1981 se le practicó una miotomía y cirugía antireflujo, basándose en algunos rasgos radiológicos, aunque nunca se le realizó un estudio funcional, que demostrara la existencia de una achalasia del cardias.

La patología esofágica en la CBP no ha sido extensamente estudiada durante muchos años, aunque ha motivado publicaciones aisladas en pacientes en los que la enfermedad hepática se asociaba a esclerosis sistémica, o síndrome CREST. No obstante se ha establecido la hipótesis de que la xerostomía puede facilitar la presencia de disfagia, especialmente disfagia alta y a sólidos³³. Por otra parte esta misma alteración puede disminuir el aclaramiento del ácido gástrico y favorecer el reflujo. Otro estudio se ha centrado en las características manométricas del esófago de pacientes con CBP, segregados en tres grupos, CBP asociada a esclerodermia, CBP asociada a síndrome de Sjögren y no asociada a ninguna de estas dos entidades. Así se demostró que en los dos primeros grupos existía un descenso de la presión en el esfínter esofágico inferior y en la presión media distal; estas alteraciones no se traducían en alteraciones radiológicas muy evidentes. Los cambios manométricos eran más acusados en los pacientes con esclerodermia, que en los pacientes con síndrome de Sjögren, sin esclerodermia. Pero en cualquier caso estas alteraciones no se observaron en los pacientes que solo tenían CBP³⁴. Por tanto creemos que en el caso que discutimos están justificados los síntomas de disfagia y posteriormente de RGE.

2001-2004

Durante ese periodo de tiempo la paciente sufre un DETERIORO DE LOS PROBLEMAS PULMONARES, con numerosos ingresos hospitalarios por tos, fiebre, disnea de creciente intensidad, necesidad de oxígeno domiciliario, edemas, hipoxia e hipercapnia. En las Rx simples y en las TAC de tórax se apreciaba una mayor intensidad en las lesiones pulmonares intersticiales bilaterales (**Figura 10**).

A partir de Enero de 2003 la paciente desarrolla una ictericia extrahepática, que comienza con un incremento de la fosfatasa alcalina y la GGT y una hiperglucemia severa. En Abril de ese año el CA 19-9 estaba elevado (1967 U/ml, N:2-37 U/ml), con bilirrubina total normal. En Junio de

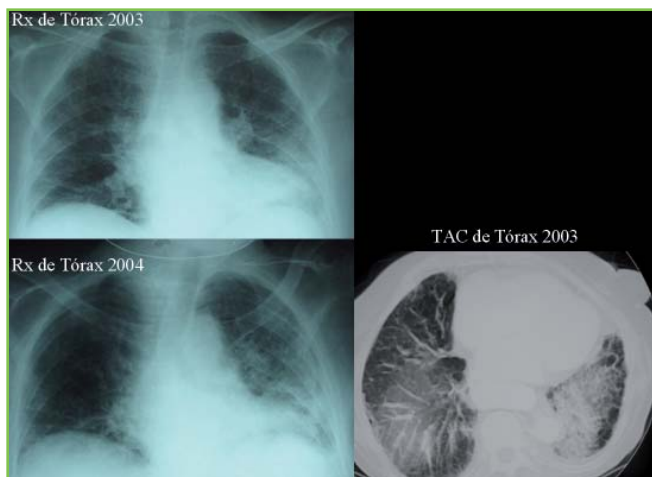


Figura 10

Durante el periodo 2001-2004 la paciente sufre un empeoramiento progresivo de la sintomatología respiratoria, que se correlacionaba con el agravamiento de las lesiones radiológicas demostradas en las Rx de tórax y TAC torácica practicadas en 2003 y 2004.

2003 ingresa por ictericia y fiebre, se observa colestasis severa (bilirrubina total 25 mg/dl y directa 24 mg/dl) y en la ecografía abdominal se observa dilatación de vías biliares y una masa en la zona distal del colédoco (**Figuras 11 y 12**). En la TAC y la RNM abdominal destacaba un agrandamiento a nivel de la cabeza de páncreas (**Figura 12 C**). Se Realizó una ecoendoscopia (**Figura 12 D**), durante la cual se tomó citología de dicha lesión pancreática. En la ERCP se demostró una estenosis filiforme a nivel del colédoco intrapancreático con gran dilatación por encima de la estenosis; se colocó una prótesis en el colédoco (**Figura 13**). A pesar de ello, 8 meses después, en Febrero de 2004 la paciente ingresa por un cuadro respiratorio infeccioso y fallece por insuficiencia respiratoria.

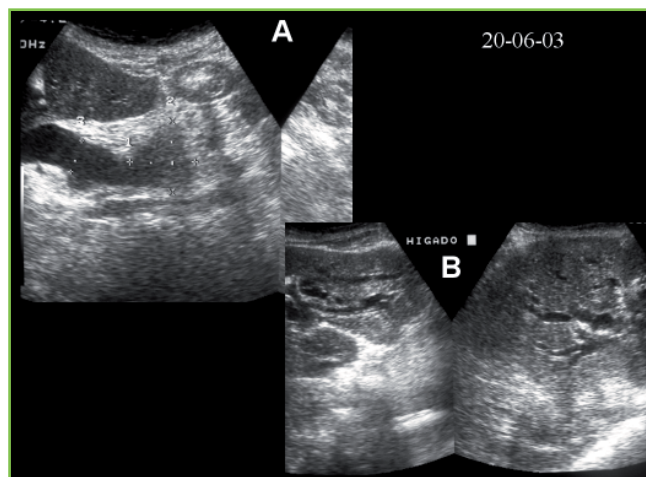


Figura 11

En la ecografía realizada en Junio de 2003 se veía dilatación de las vías biliares extrahepáticas y una masa a nivel de la cabeza pancreática (A), igualmente se confirmaba la dilatación de las vías biliares intrahepáticas (B).

Así pues tenemos que considerar dos aspectos finales: la presencia de una patología pulmonar bilateral, de tipo intersticial y de relevancia clínica creciente a lo largo de la evolución y la presencia de una ictericia obstructiva.

La frecuencia de manifestaciones pleuropulmonares en la CBP no está muy documentada en la literatura médica. Un estudio reciente³⁵ demuestra que 15.7% de los pacientes con CBP tienen una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y el 53% de ellos tienen síntomas respiratorios como disnea y tos y el 88% de los casos tienen deterioro de la difusión o cambios restrictivos ventilatorios. Por otra parte, otro estudio³⁶ demuestra claramente que la tasa de EPI es significativamente

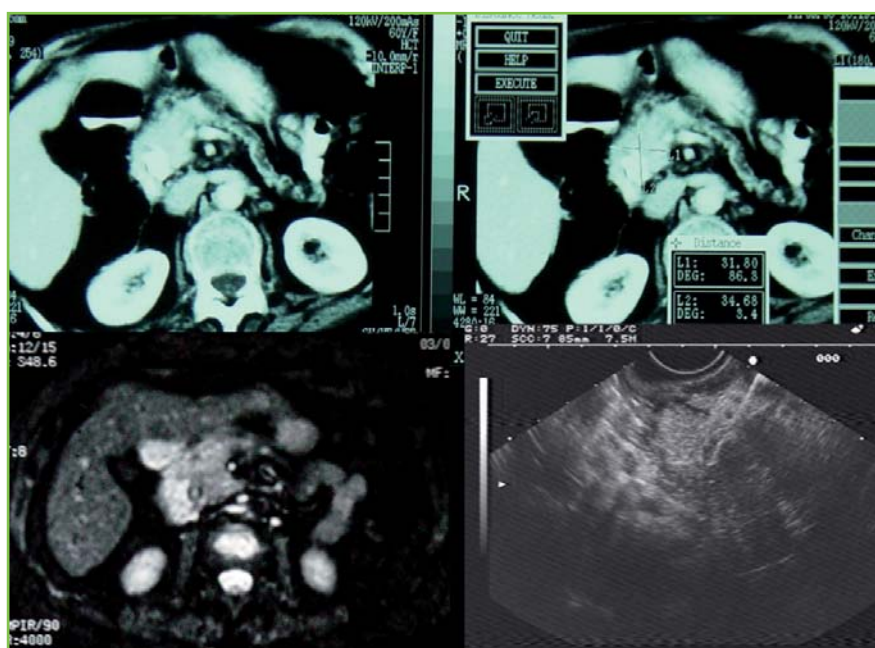


Figura 12

La TAC (A) y la resonancia magnética (B,C) confirmaban la existencia de una masa a nivel de la cabeza pancreática, igualmente se confirmaba la dilatación de las vías biliares intrahepáticas (B).



Figura 13

En estas imágenes de TAC se observa la correcta colocación de la prótesis en colédoco, atravesando la masa pancreática y la desaparición de la dilatación biliar.

mayor en los pacientes en los que la CBP se asocia a síndrome de Sjögren (21.7%), que en los que no existe esa asociación (1.6%). Por ello podemos afirmar que en nuestra paciente con síndrome de Sjögren la enfermedad hepática se asociaba a una EPI. En la literatura no hay tampoco mucha información sobre la naturaleza de las lesiones pulmonares, pero en los casos clínicos publicados se han descrito casos de neumonías linfocitarias intersticiales, granulomatosis necrotizantes sarcoideas, alveolitis fibrosante difusa, fibrosis pulmonar, síndrome de hipertensión pulmonar y otras formas intersticiales de neumopatías³⁷⁻⁴¹. No podemos olvidar el papel que en los últimos años se le está asignando al RGE en el desarrollo de EPI y si esta circunstancia jugó un papel en el desarrollo de la enfermedad pulmonar y la muerte en nuestra paciente⁴²⁻⁴³.

La paciente siguió un curso caracterizado por un deterioro progresivo, desnutrición, infecciones bacterianas y fúngicas y falleció en Febrero de 2004 con un cuadro sistémico, fiebre, alteraciones del sensorio, e insuficiencia respiratoria severa. En el último año se desarrolló un proceso oncológico en la cabeza de páncreas. No hay, hasta ahora, estudios que refrenden de modo incontrovertible una mayor prevalencia de neoplasias extrabiliares en la CBP, por tanto el diagnóstico debería incluir, la pancreatitis autoinmune y los tumores linfoides y no linfoides del páncreas. El desarrollo de diabetes y la elevación del CA 19.9 nos induce a pensar que se trata de un adenocarcinoma pancreático, aunque la citología obtenida durante le ecoendoscopia no lo confirmó.

Diagnóstico Anatomopatológico (Dr. García Escudero)

Se trataba de una paciente de la que constaban en nuestro Departamento varios estudios previos al éxitus. Los primeros correspondían a biopsias ganglionares con cambios reactivos inespecíficos, que aunque no permitían un diagnóstico etiológico concreto, descartaban algunas de las posibilidades diagnósticas barajadas clínicamente en su momento (neoplasia primaria, secundaria, TBC, otras granulomatosis). En una de ellas se sugirió la posibilidad de que se tratara de una toxoplasmosis, que quedó descartada clínicamente.

Posteriormente, en 1998, se realizó una biopsia hepática (**Figura 8**) que mostró un cuadro inflamatorio con infiltrado portal mononuclear con escasos eosinófilos y tendencia focal a rebasar la lámina limitante. Dicho infiltrado con frecuencia afectaba al epitelio biliar induciendo en el mismo cambios regenerativos. No se observaron granulomas. Este cuadro histológico es el propio de los estadios iniciales de la cirrosis biliar primaria (lesión ductal florida) y en conjunción con datos clínicos y serológicos permitió la realización de este diagnóstico.

El planteamiento del que partíamos antes de realizar la autopsia (**Figura 14**) fue el siguiente: mujer con cuadro autoinmune diagnosticado, que además presentaba un cuadro pulmonar crónico, agudizado en su último ingreso, y con patología biliopancreática no bien caracterizada (sin diagnóstico anatomopatológico) que precisó de prótesis biliar.

PLANTEAMIENTO INICIAL DE AUTOPSIA

Cuadro Autoinmune: Cirrosis Biliar Primaria
Síndrome de Sjögren.

Cuadro Pulmonar +/- crónico agudizado. (Exitus)

Cuadro biliopancreático (prótesis).

Figura 14

Diagrama que representa el planteamiento del que partíamos al hacer la necropsia, en una mujer con cuadro autoinmune diagnosticado, que además presentaba un cuadro pulmonar crónico, agudizado en su último ingreso, y con patología biliopancreática no bien caracterizada (sin diagnóstico anatomopatológico) que precisó de prótesis biliar.

A la apertura del abdomen se evidenció un hígado con múltiples adherencias a epiplón y estómago (**Figura 15**), con predilección por el lecho biliar, en parte debido al antecedente quirúrgico (colecistectomía) y en parte al cuadro pancreático que comentaremos posteriormente. Macroscópicamente se advertían tractos fibrosos capsulares y borde discretamente abollonado con mínima tendencia a la nodularidad (**Figura 16**). Al corte, sin embargo, no se observa la nodulación difusa característica de la cirrosis.

Histológicamente, se observaba (de forma más evidente con el tricrómico) (**Figura 17**) que existía una expansión fibrosa portal con puentes y septos fibrosos incompletos que en la mayoría de las veces no llegaban a delimitar nódulos



Figura 16

Macroscópicamente se advertían tractos fibrosos capsulares y borde hepático discretamente abollonado, sin formar la nodulación completa difusa característica de la cirrosis.

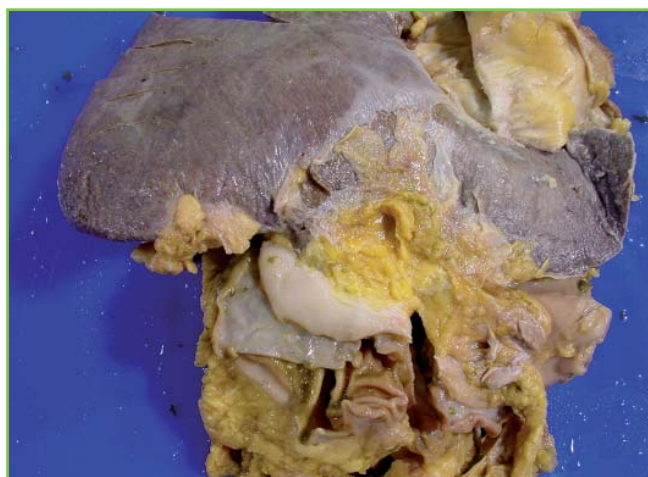


Figura 15

A la apertura del abdomen se evidenció un hígado con múltiples adherencias a epiplón y estómago y especialmente al lecho biliar, por el antecedente quirúrgico (colecistectomía) y por el cuadro pancreático que desarrolló la paciente.

regenerativos completos. Sólo muy focalmente se apreciaba la existencia de nódulos parenquimatosos completos. En los espacios porta se observaba fibrosis con infiltrado inflamatorio crónico discreto, con escasa tendencia a rebasar la lámina limitante y con ocasionales imágenes de "daño" al epitelio biliar de conductos de mediano calibre. En suma, tenemos un cuadro histológico característico de CBP estadio III (precirrótico) con escasos signos de actividad actual.

Un segundo cuadro histológico identificable en el hígado es de tipo obstructivo (**Figura 18**) y se manifestaba por conductos dilatados de grueso calibre con contenido biliar y presencia de escasos trombos biliares intracanaliculares. Adicionalmente se apreciaba una congestión pasiva pericentral

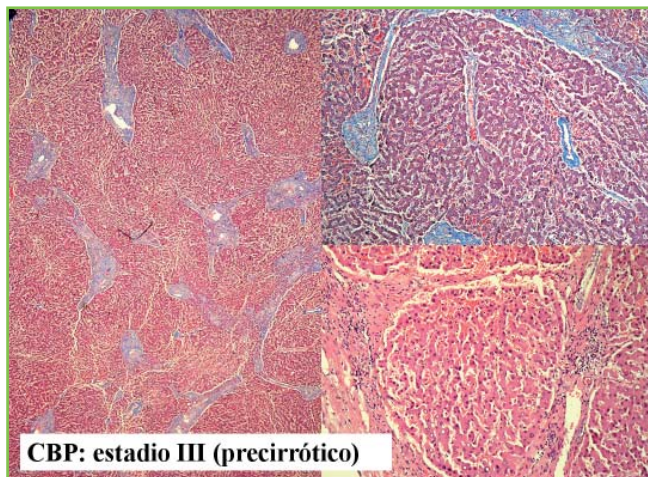


Figura 17

En el hígado se observaba una expansión fibrosa portal con puentes y septos fibrosos incompletos que sólo muy focalmente formaban nódulos parenquimatosos completos. En los espacios porta se observaba fibrosis con infiltrado inflamatorio crónico discreto, con escasa tendencia a rebasar la lámina limitante y con ocasionales imágenes de "daño" al epitelio biliar de conductos de mediano calibre. En suma, tenemos un cuadro histológico característico de CBP estadio III (precirrótico) con escasos signos de actividad actual.

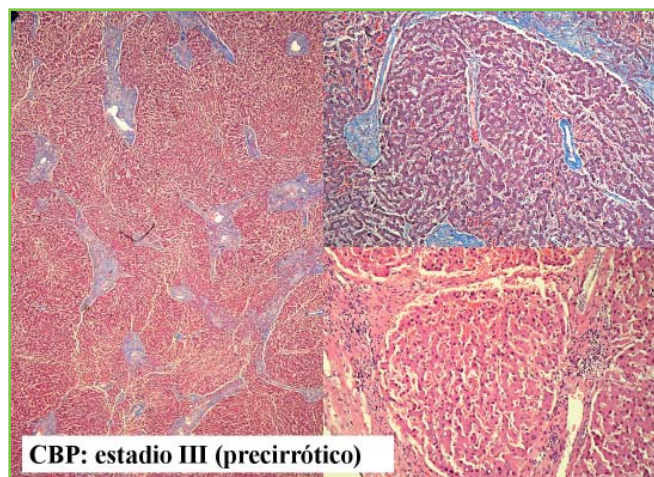


Figura 18

En el hígado se observaban cambios de tipo obstructivo, con conductos dilatados de grueso calibre con contenido biliar y presencia de escasos trombos biliares intracanaliculares. Además se apreciaba una congestión pasiva pericentral en relación, probablemente, con un cuadro séptico.

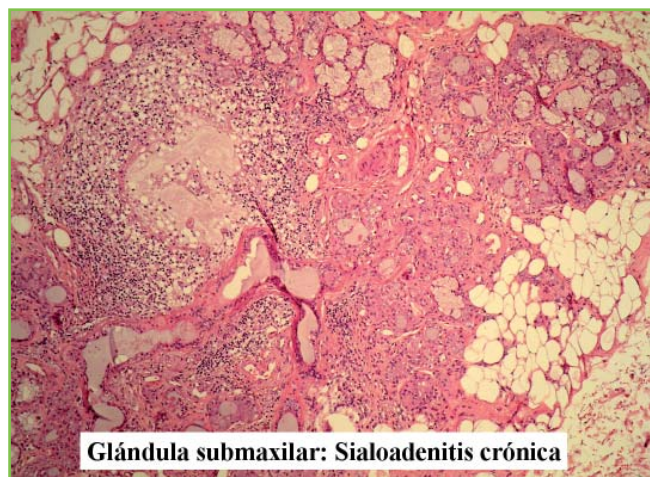


Figura 19

En la glándula submaxilar se observaba una sialoadenitis crónica con pérdida de acinos y atrofia, como expresión del Síndrome de Sjögren.



Figura 20

Los pulmones eran de pequeño tamaño y mostraban cierto aspecto retraído.

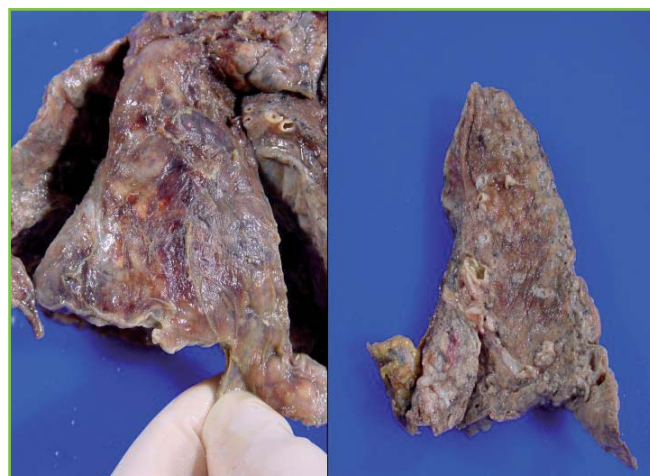


Figura 21

En ambos lóbulos inferiores, se apreciaba una hepatización franca rojiza con punteado blanquecino, que corresponde a focos de neumonía intraalveolar convencional.

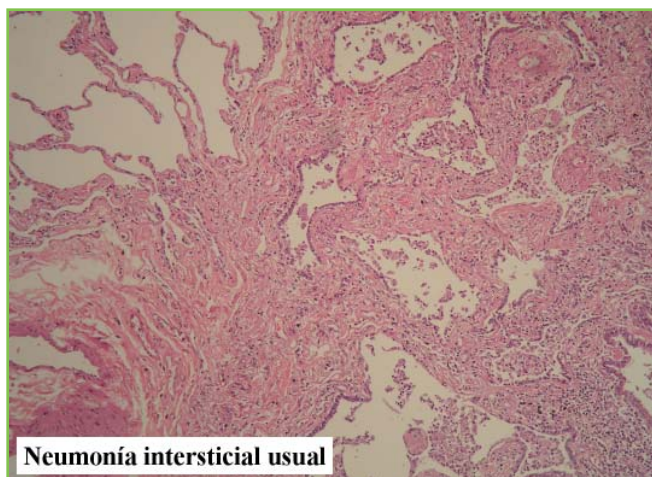
en relación, probablemente, con un cuadro séptico.

Dentro del cuadro autoinmune, y como expresión del Síndrome de Sjögren, se observaba una sialoadenitis crónica en glándula submaxilar con pérdida de acinos y atrofia (imagen de la glándula submaxilar, **Figura 19**).

Los Pulmones (**Figura 20**) eran de pequeño tamaño y mostraban cierto aspecto retraído (imagen del izquierdo y derecho.) En ambos lóbulos inferiores (**Figura 21**), se apreciaba una hepatización franca rojiza con punteado blanquecino, que corresponde a focos de neumonía intraalveolar convencional. Histológicamente se observa una fibrosis pulmonar intersticial de predominio subpleural, parcheada y de intensidad variable, oscilando entre un engrosamiento simple de tabiques, hasta zonas con afectación severa con desestructuración completa del parénquima, fibrosis

intensa, pérdida de espacios aéreos y bronquiolización de espacios aéreos terminales, acompañado de cierto infiltrado inflamatorio crónico (**Figura 22**) conformando el cuadro histológico de una neumonía intersticial usual. Adicionalmente (**Figura 23**) se comprobó el cuadro inflamatorio agudo con alveolos repletos de neutrófilos y material fibrinoso. Asimismo se apreciaron ocasionales bronquiectasias abscesificadas. En relación con el proceso inflamatorio agudo y probablemente con el crónico también, se observaron signos de aspiración de contenido alimentario (material extraño de tipo vegetal y presencia de células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño) (**Figura 23**).

El esófago (**Figura 24**) mostraba una dilatación de su tercio distal en relación con la cirugía previa y llamaba la atención una denudación mucosa muy extensa con tinción biliar y ocasionales islotes blanquecinos de epitelio escamoso



Neumonía intersticial usual

Figura 22

Histológicamente se observaba una fibrosis pulmonar intersticial de predominio subpleural, parcheada y de intensidad variable, oscilando entre un engrosamiento simple de tabiques, hasta zonas con afectación severa con desestructuración completa del parénquima, fibrosis intensa, pérdida de espacios aéreos y bronquiolización de espacios aéreos terminales, acompañado de cierto infiltrado inflamatorio crónico conformando el cuadro histológico de una neumonía intersticial usual.

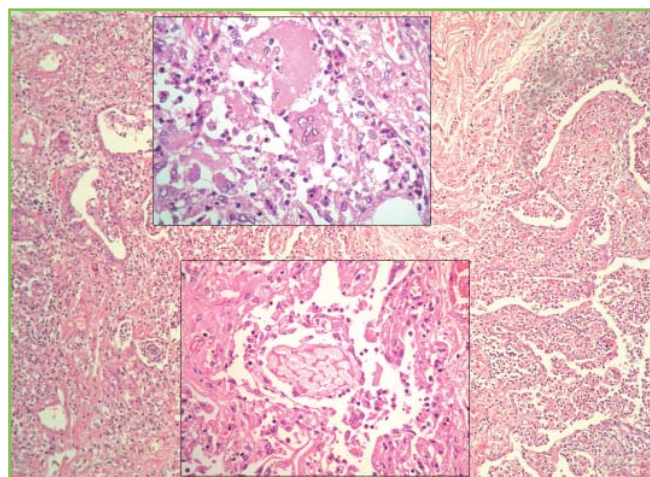


Figura 23

Adicionalmente existía un cuadro inflamatorio agudo con alvéolos repletos de neutrófilos y material fibrinoso y ocasionales bronquiectasias abscesificadas. En relación con el proceso inflamatorio agudo y probablemente con el crónico también, se observaron signos de aspiración de contenido alimentario (material extraño de tipo vegetal y presencia de células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño).



Figura 24

El esófago mostraba una dilatación de su tercio distal en relación con la cirugía previa y llamaba la atención una denudación mucosa muy extensa con tinción biliar y ocasionales islotes blanquecinos de epitelio escamoso preservado.

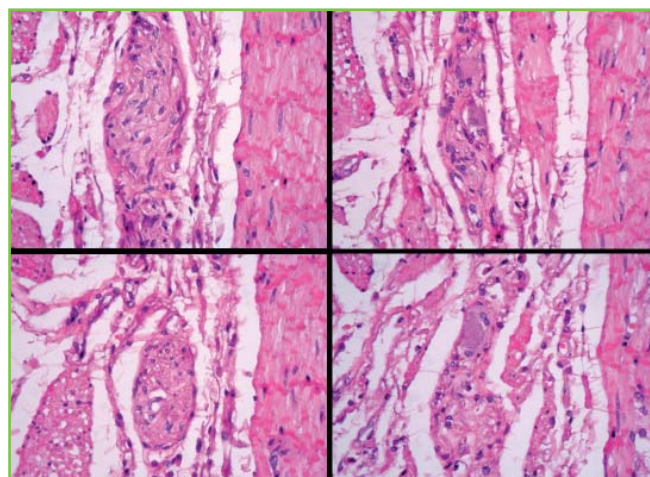


Figura 25

También se evidenció una disminución o ausencia (según territorios) de células ganglionares en los plexos mientéricos.

preservado. Se evidenció una disminución o ausencia (según territorios) de células ganglionares en los plexos mientéricos (Figura 25). Ello podría estar en concordancia con el diagnóstico de achalasia, pero no podemos afirmar este diagnóstico basándose en un estudio de manometría in vivo.

Al examen macroscópico del páncreas se observó que la cabeza mostraba un llamativo aumento de su consistencia con pérdida de su patrón lobulillar y sustitución a expensas de un tejido tumoral con tendencia a infiltrar por contigüidad tejidos blandos adyacentes (Figura 26), pared gástrica y duodenal e hígado (Figura 27). Existía una PRÓTESIS BILIAR implantada en el colédoco desde la luz duodenal hasta los conductos hepáticos (Figura 28). Aproximándonos a la zona

de la papila (Figura 29), comprobamos la permeabilidad de la prótesis, manifestada por la tinción biliar de la mucosa (duodenal, gástrica, esofágica), la cual no obstante, se encuentra englobada en su extremo distal por un tejido de aspecto tumoral procedente del páncreas que no la obstruye pero la fija firmemente en su ubicación. Histológicamente el tumor corresponde a un adenocarcinoma ductal convencional (Figura 30), con áreas intraductales y áreas invasivas en el seno de un estroma desmoplásico, con desaparición de acinos pancreáticos. El tumor invade vasos sanguíneos, linfáticos y espacios perineurales, y metastatiza en escasos ganglios linfáticos peripancreáticos. El bazo, de aspecto congestivo, mostraba periesplenitis fibrosa y adherencias a diafragma.



Figura 26

En la cabeza del páncreas se observó un aumento de su consistencia un tejido tumoral con tendencia a infiltrar por contigüidad tejidos blandos adyacentes.

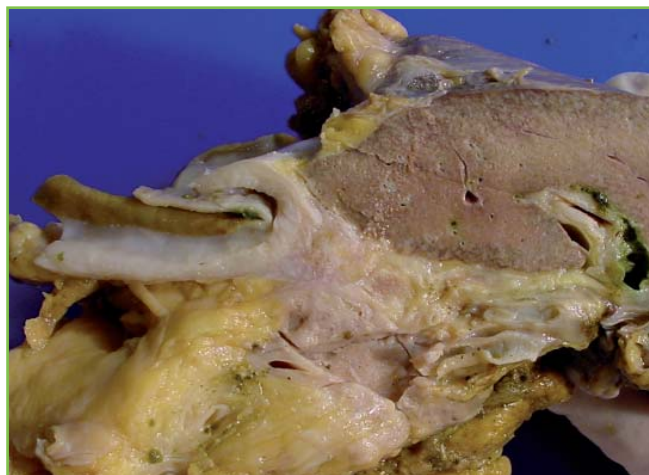


Figura 27

El tumor pancreático infiltraba la pared gástrica y duodenal e hígado.

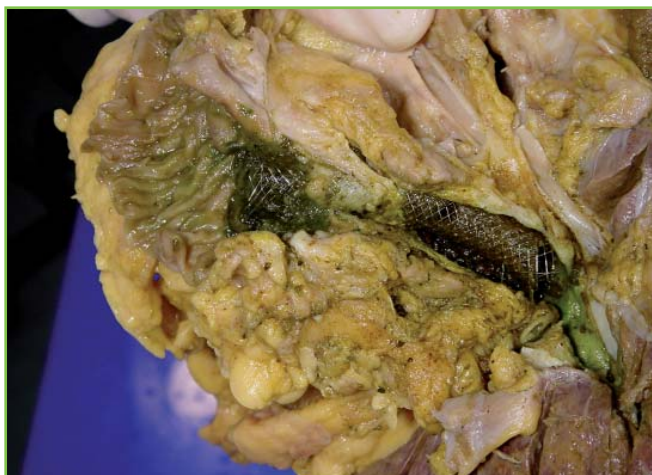


Figura 28

Existía una prótesis biliar en el colédoco desde la luz duodenal hasta los conductos hepáticos.



Figura 29

Aproximándonos a la zona de la papila, comprobamos la permeabilidad de la prótesis, aunque se encontraba englobada en su extremo distal por un tejido de aspecto tumoral procedente del páncreas que no la obstruía.

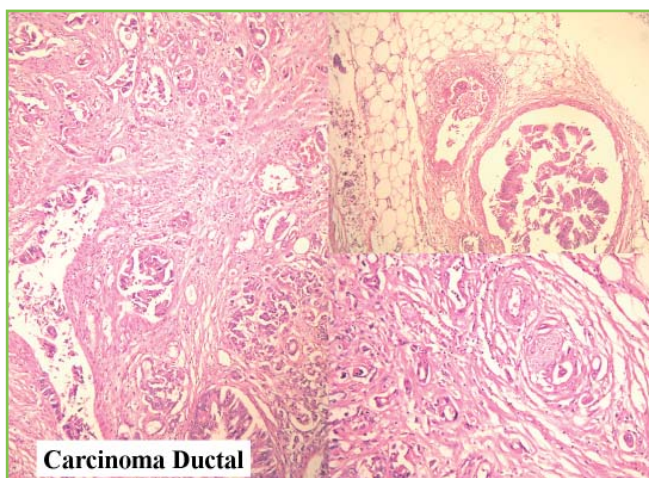


Figura 30

Histológicamente el tumor corresponde a un adenocarcinoma ductal convencional, con áreas intraductales y áreas invasivas en el seno de un estroma desmoplásico, con desaparición de acinos pancreáticos.

Tabla 2. Diagnóstico final.

NECROPSIA

- * Cirrosis biliar primaria en estadio III. Sialoadenitis crónica (Síndrome de Sjögren)
- * Carcinoma ductal de cabeza de páncreas en estadio III que infiltra colédoco (prótesis biliar permeable), estómago, duodeno e hígado, y metastatiza en ganglios peripancreáticos
- * Esofagitis péptica grave.
- * Fibrosis pulmonar (NIU) y signos de aspiración
- * Neumonía basal bilateral. Bronconeumonía

CLÍNICOS

- * Trastorno esofágico motor no tipificado
- * Eosinofilia periférica. Trombopenia severa.

Los principales diagnósticos anatomopatológicos y clínicos quedan resumidos en la **Tabla 2**.

Existe una clara evidencia en la literatura médica acerca de la naturaleza inflamatoria y posiblemente autoinmune de la acalasia y, de algún modo, pudiera hallarse en relación con cierta "diátesis autoinmune" de nuestra paciente⁴⁴⁻⁴⁶.

De las principales series de casos que estudian la asociación entre CBP y cáncer se desprende un cierto incremento de la incidencia de tumores en estos pacientes. No obstante, éstos se restringen básicamente al área hepatobiliar por lo que en este caso no podemos afirmar una relación causal entre estas dos enfermedades (CBP y carcinoma de páncreas).

Finalmente, la fibrosis pulmonar puede hallarse en relación con la enfermedad autoinmune. Sin embargo, la CBP se describe raramente en asociación a fibrosis pulmonar. Por el contrario, la presencia de reflujo gastroesofágico intenso y signos aspirativos, puede hallarse en el origen tanto de la fibrosis pulmonar como de la neumonía basal y de hecho existen cada vez más artículos que relacionan la ERGE con cuadros fibrosantes pulmonares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muratori P, Muratori L, Gershwin ME, Czaja AJ, Pappas G, Maccariello S, et al. 'True' antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis, low sensitivity of the routine assays, or both? *Clin Exp Immunol* 2004; 135:154-8.
2. Romero-Gómez M, Wichmann I, Crespo J, Parés A, Rodrigo L, Alvarez A, et al. Serum immunological profile in patients with chronic autoimmune cholestasis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2150-7.

3. Hughes P, McGavin CR. Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis with co-existing myositis. *Thorax*. 1997; 52:201-2.
4. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554-8.
5. Toyoda M, Yokomori H, Kaneko F, Yoshida H, Hoshi K, Takeuchi H, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome concomitant with systemic sclerosis, immune thrombocytopenic purpura. *Intern Med* 2009; 48:2019-23.
6. Toshikuni N, Yamato R, Kobashi H, Nishino K, Inada N, Sakanoue R, et al. Association of primary biliary cirrhosis with idiopathic thrombocytopenic purpura. *World J Gastroenterol* 2008; 14:2451-3.
7. Azad A, Berera V, Jayarajan J, Lim K. Evans syndrome and primary biliary cirrhosis. *Int J Lab Hematol* 2007; 29:145-8.
8. Arakawa Y, Amaki S, Miyakawa H, Sakai T, Gotou I, Tanaka N, et al. PBC-AIH overlap syndrome with concomitant ITP and Hashimoto's disease with positivity for anti-centromere antibody. *J Gastroenterol* 2004; 39:490-5.
9. Takahashi T, Saitoh T, Imai K. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicated with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2001; 36:214-5.
10. Leleu X, Chevalier J, Mahieu M, Rose C. Primary biliary cirrhosis revealed by autoimmune thrombopenic purpura. *Presse Med* 1998; 27:1897-8.
11. Fickert P, Trauner M, Sill H, Hinterleitner TA, Stauber RE. Successful steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura after orthotopic liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1985-6.
12. Shishido S, Irisawa A, Saito A. Primary biliary cirrhosis (PBC) associated with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Hepatol Jpn* 1998; 39:551-5.
13. Yoshida EM, Mandl LA, Erb SR, Buckley AB, Scudamore CH, Buskard NA. Idiopathic thrombocytopenic purpura in a liver transplant recipient with previous primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24:274-5.
14. Mizukami Y, Ohhira M, Matsumoto A, Murazumi Y, Murazumi K, Ohta H, et al. Primary biliary cirrhosis associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol* 1996; 31:284-8.
15. Wallerstedt S, Westin J, Hansson G. Primary biliary cirrhosis presenting as idiopathic thrombocytopenic purpura with deterioration after splenectomy. *J Intern Med* 1989; 225:279-83.
16. Chazot C, Vital Durand D, Sibille M, Levrat R. Primary biliary cirrhosis and idiopathic thrombopenic purpura. A new association. *Rev Med Interne* 1983; 4:173-5.
17. Bassendine MF, Collins JD, Stephenson J, Saunders P, James OF. Platelet associated immunoglobulins in primary biliary cirrhosis: a cause of thrombocytopenia?. *Gut* 1985; 26:1074-9.
18. Terasaki S, Nakanuma Y, Yamazaki M, Unoura M. Eosinophilic infiltration of the liver in primary biliary cirrhosis: a morphological study. *Hepatology* 1993; 17:206-12.
19. Nakamura A, Yamazaki K, Suzuki K, Sato S. Increased portal tract infiltration of mast cells and eosinophils in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2245-9.
20. Yamazaki K, Suzuki K, Nakamura A, Sato S, Lindor KD, Batts KP, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits eosinophil degranulation in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30:71-78.
21. Yamazaki K, Nakadate I, Suzuki K, Sato S, Masuda T. Eosinophilia in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1996 Mar; 91(3):516-22.

22. Wirth HP, Heer P, Bertschinger P, Meyenberger C, Ammann R, Altorfer J. Transient eosinophilia in primary biliary cirrhosis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1993 Dec 4; 123(48):2278-83.
23. Tsemlis NE, Savopoulos CG, Kaiafa GD, Giannoulis KE, Vretou EE, Hatzitolios AI, et al. Primary biliary cirrhosis presenting with isolated eosinophilia. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:334-5.
24. Iñarreta A, Fernández J, Castiella A. Primary biliary cirrhosis and eosinophilia: regression after treatment with ursodeoxycholic acid. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29:60-1.
25. Zachou K, Rigopoulou E, Liaskos C, Patsiaoura K, Makri E, et al. Primary biliary cirrhosis presented as peripheral eosinophilia in asymptomatic women with or without elevated alkaline phosphatase. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16:425-8.
26. Takahashi H, Fuse I, Abe T, Yoshino N, Aizawa Y. Acquired factor V inhibitor complicated by Hashimoto's thyroiditis, primary biliary cirrhosis and membranous nephropathy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003 Jan; 14(1):87-93.
27. Jimenez-Saenz M, Maldonado-Perez B, Romero-Vázquez J, Herrerias-Gutierrez JM. Intra-abdominal lymphadenopathy and acute hepatitis A in an adult patient: a anecdotal radiological finding. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:119-20.
28. Soresi M, Bonfissuto G, Magliarisi C, Riili A, Terranova A, Di Giovanni G, et al. Ultrasound detection of abdominal lymph nodes in chronic liver diseases. A retrospective analysis. *Clin Radiol.* 2003 May; 58(5):372-7.
29. Kara IO, Ergin M, Sahin B, Inal S, Tasova Y. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman's disease) previously misdiagnosed as Toxoplasma Lymphadenitis. *Leuk Lymphoma.* 2004; 45:1037-41.
30. Winter RJ. Primary biliary cirrhosis presenting as pyrexia of unknown origin. *J R Soc Med* 1983; 76:705-6.
31. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren Syndrome, Clinical and Immunologic Disease Patterns in a Cohort of 400 Patients. *Medicine* 2002; 81:270-280.
32. Ramos-Casals M, Rosas J, García-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren Syndrome. Hematologic Patterns of Disease Expression. *Medicine* 2002; 81:281-92.
33. Mang FW, Michieletti P, O'Rourke K, Cauch-Dudek K, Diamant BAN, Bookman A. et al. Primary biliary cirrhosis, Sicca Complex, and Dysphagia. *Dysphagia* 1977; 12:167-70.
34. Pares A, Grande L, Bruix J, Pera C, Rodes J. Esophageal dysfunction in primary biliary cirrhosis *J Hepatol* 1988; 7:362-7.
35. Shen M, Zhang F, Zhang X. Primary biliary cirrhosis complicated with interstitial lung disease. A prospective study in 178 patients. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:676-9.
36. Liu B, Zhang FC, Zhang ZL, Zhang E, Gao LX. Interstitial lung disease and Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? *Clin Rheumatol* 2008; 27:1299-1306.
37. Hamada M, Tokumoto Y, Furukawa S, Minami H, Hiasa Y, Michitaka K, et al. Hepatopulmonary syndrome in a patient with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2004; 43:458-60.
38. Harada M, Hashimoto O, Kumemura H, Taniguchi E, Shiratsuchi M, Harada R, et al. Case report. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis treated with prednisolone. *Hepatol Res* (2002), 23:301-5.
39. Hiraoka A, Kojima N, Yamauchi Y, Ninomiya T, Masumoto T, Michitaka K, et al. An autopsy case of primary biliary cirrhosis with severe interstitial pneumonia. *Intern Med.* 2001; 40:1104-8.
40. Frechen D, Cornelissen C, Schreiner K, Jäkel J, Krüger S. Pulmonary necrotizing sarcoid granulomatosis in a patient with primary biliary cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135:1733-6.
41. Altımbas A, Arik G, Kalyoncu U, Akdoğan A, Karada O, Kisacik B, et al. Successful treatment of primary Sjögren's syndrome complicated with primary biliary cirrhosis and lung involvement. *Turk J Gastroenterol* 2010; 21: 60-2.
42. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40:241-9.
43. Raghu G. The role of gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:60S-64S.
44. Raymond L, Lach B, Shamji FM. Inflammatory aetiology of primary oesophageal achalasia: an immunohistochemical and ultrastructural study of Auerbach's plexus. *Histopathology* 1999; 35:445-453.
45. Clark SB, Rice TW, Tubbs RR, Richter JE, Goldblum JR. The nature of the myenteric infiltrate in achalasia. An immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1153-8.
46. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Apoptosis and autoimmunity as proposed pathogenic links between helicobacter pylori infection and idiopathic achalasia. *Medical Hypotheses* 2004; 63:624-629.