

UNA OPORTUNIDAD AL RITUXIMAB EN EL SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO DE COLANGITIS BILIAR PRIMARIA Y HEPATITIS AUTOINMUNE

A chance for Rituximab in Primary Biliary Cholangitis–Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome

Pereira Martínez J, Ruiz Sánchez A, Herrería Fernández I, Sousa Martín JM

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

Resumen

La hepatitis autoinmune (HAI) y la colangitis biliar primaria (CBP) pueden coexistir en forma de síndrome de solapamiento, siendo en ocasiones difícil su diagnóstico y tratamiento. En este caso clínico exponemos un paciente con síndrome de solapamiento HAI-CBP refractario a tratamientos inmunosupresores habituales y con comportamiento corticodependiente. Se administró rituximab como terapia de rescate y se logró una normalización analítica. Se apoya con este caso el potencial papel de rituximab como terapia en casos de refractariedad a tratamientos inmunosupresores habituales.

Palabras clave: síndrome de solapamiento, rituximab.

Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) and primary biliary cholangitis (PBC) may coexist as an overlap syndrome, which

can be challenging to diagnose and manage. In this case report, we describe a patient with AIH–PBC overlap syndrome refractory to conventional immunosuppressive therapy and with steroid-dependent disease. Rituximab was administered as rescue therapy, achieving biochemical normalization. This case supports the potential role of rituximab as a therapeutic option in patients refractory to standard immunosuppressive treatments.

Keywords: overlap syndrome, rituximab.

Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) y la colangitis biliar primaria (CBP) son enfermedades de origen autoinmune poco frecuentes¹. En los casos en que ambas entidades coinciden en un mismo paciente se denomina síndrome de solapamiento HAI-CBP². Su presentación clínica es variable, siendo en

Juan Pereira Martínez
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
juanbelmez1@gmail.com

Pereira Martínez J, Ruiz Sánchez A, Herrería Fernández I, Sousa Martín JM. Una oportunidad al Ritumab en el síndrome de solapamiento de colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune. RAPD 2026;49(1):33-35. DOI: 10.37352/2026491.5

CASO CLÍNICO

ocasiones el diagnóstico difícil, usándose habitualmente los criterios de París²³. El tratamiento se basa en inmunosupresores en el caso de HAI y ácido ursodesoxicólico para CBP⁴. Generalmente la inmensa mayoría de los pacientes con síndrome de solapamiento HAI-CBP suelen responder adecuadamente al tratamiento con inmunosupresores y ácido ursodeoxicólico⁵. No obstante, no es despreciable el porcentaje de pacientes en los que el tratamiento estándar puede ser infausto, de hasta 40% en pacientes con cirrosis y un 27% en pacientes que no la tienen⁶⁻⁷. Hay diversos fármacos utilizados en los casos de fallo terapéutico, entre los que destaca micofenolato de mofetilo, inhibidores de la calcineurina y fármacos biológicos (como rituximab o infliximab).

Caso clínico

Varón de 57 años diagnosticado en 1992 de CBP por biopsia hepática tras estudio por alteración colestásica persistente con anticuerpos antimitocondriales negativos, iniciándose tratamiento con ácido ursodesoxicólico con adecuada respuesta inicial.

En 1998 presentó una crisis hepatocelular severa con elevación marcada de transaminasas y positividad para anticuerpos anti-LKM, estableciéndose el diagnóstico de síndrome de solapamiento HAI-CBP. En el año 2000 se inició tratamiento con azatioprina, que fue suspendido de forma inmediata por reacción de hipersensibilidad.

La evolución posterior estuvo marcada por actividad inflamatoria persistente, progresando a cirrosis hepática en 2011. Se inició entonces micofenolato mofetilo como alternativa inmunosupresora, alcanzando una respuesta parcial pero sin normalización completa de transaminasas, desarrollando corticodependencia.

Desde 2020 el paciente presentó múltiples reagudizaciones hepatocelulares que requirieron incrementos repetidos de la dosis de prednisona. Entre finales de 2022 y principios de 2023 persistía actividad inflamatoria significativa a pesar de mantener 15 mg diarios de prednisona.

Ante el fracaso de la inmunosupresión convencional y la corticodependencia mantenida, en marzo de 2023 se administraron dos dosis de Rituximab como tratamiento alternativo al habitual. En los meses posteriores se objetivó normalización progresiva de los parámetros bioquímicos hepáticos, manteniéndose la respuesta a medio plazo y permitiendo la reducción de la dosis de corticoides.

Discusión

Hay escasa evidencia publicada sobre el uso de rituximab en el síndrome de solapamiento HAI-CBP, aunque algunos estudios sugieren su utilidad en enfermedad refractaria a terapia inmunosupresora convencional⁸⁻⁹. Su principal mecanismo consiste en la depleción de linfocitos B CD20+, lo que conduce a reducción de células productoras de autoanticuerpos y a una modulación de la activación inmunitaria dependiente de células B⁹. En el contexto de enfermedades inmunomediadas como el síndrome de solapamiento HAI-CBP, los linfocitos B desempeñan un papel relevante no solo como productores de autoanticuerpos (anti-LKM, AMA), sino también como células presentadoras de antígeno y moduladoras de la respuesta T autorreactiva¹⁰⁻¹¹. En nuestro paciente el uso de rituximab consiguió reducir el número de crisis hepatocelulares así como la dosis de corticoides (Tabla 1, Figura 1).

Una forma de monitorizar la eficacia del rituximab es mediante la cuantificación de linfocitos CD19. El marcador CD19 es una proteína de membrana presente en prácticamente todos los linfocitos B desde el estadio pre-B hasta el maduro (excepto células plasmáticas terminales)¹². La depleción de linfocitos CD19+ refleja la actividad biológica del fármaco y su reaparición puede preceder a la recaída clínica¹³. En el caso de nuestro paciente se monitorizaron los niveles de linfocitos CD19 varios meses tras la administración de rituximab, siendo estos indetectables.

En conclusión, a pesar de que la evidencia es limitada, el uso del rituximab puede ser una alternativa eficaz en pacientes con síndrome de solapamiento HAI-CBP refractario

Dosis de prednisona	Fecha	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	FA (U/L)
15 mg	2023	107	226	106	73
7.5 mg	2024	38	47	46	68
5 mg	2025	31	39	36	66

Tabla 1. Evolución de bioquímica hepática y biliar, pre y post administración de rituximab. A la izquierda, dosis de corticoides en el momento de la medición analítica.

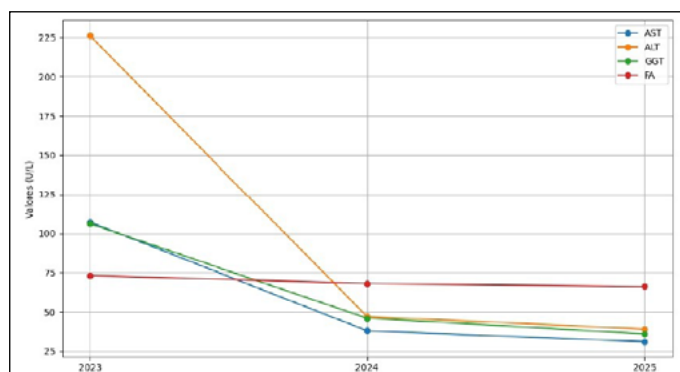


Figura 1. Evolución analítica de bioquímica hepatobiliar.

a tratamiento estándar, al actuar mediante la depleción de linfocitos B y la modulación de la respuesta autoinmune. En el caso de nuestro paciente, su uso permitió reducir las crisis hepatocelulares y la dosis de corticoides, con adecuada respuesta clínico- analítica así como biológica, objetivada por la depleción mantenida de linfocitos CD19+.

Bibliografía

- Engel B, Taubert R, Jaeckel E, Manns MP. The future of autoimmune liver diseases - Understanding pathogenesis and improving morbidity and mortality. *Liver Int.* 2020 Feb;40 Suppl 1:149-153. doi: 10.1111/liv.14378. PMID: 32077605.
- Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology.* 1998 Aug;28(2):296-301. doi: 10.1002/hep.510280203. PMID: 9695990.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009 Aug;51(2):237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19501929.
- Freedman BL, Danford CJ, Patwardhan V, Bonder A. Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 May 13;9(5):1449. doi: 10.3390/jcm9051449. PMID: 32414025; PMCID: PMC7291241.
- Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol.* 2006 Feb;44(2):400-6. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.017. Epub 2005 Nov 15. PMID: 16356577.
- Ozaslan E, Efe C, Heurgué-Berlot A, Kav T, Masi C, Purnak T, Muratori L, Ustündag Y, Bresson-Hadni S, Thiéfin G, Schiano TD, Wahlin S, Muratori P. Factors associated with response to therapy and outcome

of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 May;12(5):863-9. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.021. Epub 2013 Sep 26. PMID: 24076417.

7. Fan X, Zhu Y, Men R, Wen M, Shen Y, Lu C, Yang L. Efficacy and Safety of Immunosuppressive Therapy for PBC-AIH Overlap Syndrome Accompanied by Decompensated Cirrhosis: A Real-World Study. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Aug 2;2018:1965492. doi: 10.1155/2018/1965492. PMID: 30155449; PMCID: PMC6098853.

8. Than NN, Hodson J, Schmidt-Martin D, Taubert R, Wawman RE, Botter M, Gautam N, Bock K, Jones R, Appanna GD, Godkin A, Montano-Loza AJ, Lammert F, Schramm C, Manns MP, Swain M, Burak KW, Adams DH, Hirschfield GM, Oo YH. Efficacy of rituximab in difficult-to-manage autoimmune hepatitis: Results from the International Autoimmune Hepatitis Group. *JHEP Rep.* 2019 Nov 5;1(6):437-445. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.10.005. PMID: 32039395; PMCID: PMC7005655.

9. Appanna GD, Pembroke TPI, Miners KL, Price DA, Gallimore AM, Ladell K, Godkin AJ. Rituximab depletion of intrahepatic B cells to control refractory hepatic autoimmune overlap syndrome. *QJM.* 2019 Oct 1;112(10):793-795. doi: 10.1093/qjmed/hcz161. PMID: 31243454; PMCID: PMC6783609.

10. Taylor SA, Assis DN, Mack CL. The Contribution of B Cells in Autoimmune Liver Diseases. *Semin Liver Dis.* 2019 Nov;39(4):422-431. doi: 10.1055/s-0039-1688751. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31226726; PMCID: PMC6800599

11. Cargill T, Culver EL. The Role of B Cells and B Cell Therapies in Immune-Mediated Liver Diseases. *Front Immunol.* 2021 Apr 14;12:661196. doi: 10.3389/fimmu.2021.661196. PMID: 33936097; PMCID: PMC8079753.

12. Delage L, Manzoni D, Quinquenet C, Fontaine J, Maarek A, Chabane K, Mosnier I, Hayette S, Callet-Bauchu E, Grange B, Plesa A, Sujobert P. Molecular analysis of a CD19-negative diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2019 Mar;104(3):e114-e116. doi: 10.3324/haematol.2018.203521. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30545922; PMCID: PMC6395315.

13. Trouvin AP, Jacquot S, Grigioni S, Curis E, Dedreux I, Roucheux A, Boulard H, Vittecoq O, Le Loët X, Boyer O, Goëb V. Usefulness of monitoring of B cell depletion in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients in order to predict clinical relapse: a prospective observational study. *Clin Exp Immunol.* 2015 Apr;180(1):11-8. doi: 10.1111/cei.12481. PMID: 25370437; PMCID: PMC4367089.