

Evolución de la hepatitis crónica B y C en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratada con inmunosupresores y antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF)

Outcome of chronic hepatitis B and c in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive drugs and anti-TNF agents

En los últimos 10 años, el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha caracterizado por el creciente uso de inmunosupresores y por el advenimiento de las terapias biológicas, empleándolos con más frecuencia y de manera más temprana en el curso de la enfermedad. Sin embargo, su potencial efecto perjudicial, administrados solos o en combinación, sobre el resultado de la infección por VHC/VHB nunca se ha evaluado de forma sistemática en pacientes con EII. Presentamos nuestra experiencia con una serie de casos.

Detectamos cinco pacientes, 3 hombres y 2 mujeres, con edad media de 36 años. Todos tenían enfermedad de Crohn, 3 de localización ileal, uno cólica y otro ileocólica; 3 de patrón inflamatorio, uno estenosante y otro fistulizante. En todos los pacientes se realizó serología viral VHB y VHC, con cargas virales en los casos en los que procedía, antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor y anti-TNF, y continuaron las revisiones de su hepatopatía de forma paralela a la de su EII. En 2 se detectaron anticuerpos anti-VHC, teniendo uno de ellos carga viral positiva (1.660.000 UI/ml) previa al inicio del tratamiento con azatioprina (100 mg/día) e infliximab que se ha mantenido en rango similar en el año que lleva de tratamiento hasta el momento de este estudio; y otro paciente con anticuerpos anti-VHC con carga viral negativa mantenida, incluso tras iniciar tratamiento con azatioprina (75 mg/día). En ambos las transaminasas se han mantenido normales y permanecen sin tratamiento antiviral. Los otros 3 pacientes presentaban infección VHB con serología: HBsAg positivo y Ac anti-HBc positivos, de ellos, uno inició tratamiento con azatioprina (100 mg/día) y posteriormente asoció infliximab durante 36 semanas, siendo la viremia inferior al límite de detección tanto antes como después de iniciar el tratamiento, las transaminasas se mantuvieron normales y no se prescribió profilaxis antiviral debido a que el tratamiento se realizó hace más de 8 años y no estaba establecida en ese tiempo la necesidad de la misma en pacientes portadores. En otro se inició tratamiento con azatioprina (50 mg/día) más lamivudina como profilaxis antiviral siendo la viremia indetectable hasta pasados 3 años de tratamiento, tras lo cual presentó viremia positiva (1.188 UI/ml) por lo que se cambió lamivudina por adefovir negativizándose de nuevo el ADN-VHB. A continuación hubo que asociar adalimumab al tratamiento y de nuevo presentó carga viral VHB positiva pero por debajo de 1.000 UI/ml por lo que no se modificó el tratamiento antiviral; mantuvo durante toda la evolución las transaminasas normales, y hasta la actualidad mantiene el mismo tratamiento para la enfermedad de Crohn llevando hasta el momento 3 años con anti-TNF. En el tercer caso el paciente presentaba viremia positiva (596 UI/ml) y transaminasas normales antes del inicio de tratamiento con azatioprina

(100 mg/día), por lo se asoció profilaxis con tenofovir consiguiendo la negativización del ADN-VHB, que se ha mantenido hasta la actualidad. No observamos ninguna complicación derivada de la reactivación viral ni del tratamiento, así como tampoco al introducir la medicación inmunosupresora ni anti-TNF, tanto en la fase de inducción como en el tratamiento de mantenimiento con esta terapia.

La hepatitis viral es una infección muy común: más de 350 millones de personas en todo el mundo tienen hepatitis crónica por VHB y más de 250 millones por VHC¹. La prevalencia entre los pacientes con EII es similar a la de la población general^{1,2}.

En la literatura publicada con pacientes trasplantados, y en pacientes hematológicos que han recibido tratamiento quimioterápico, es conocido que el tratamiento inmunosupresor influye en el curso de la hepatitis crónica B y C, pudiendo producir una disfunción hepática, incluida la hepatitis fulminante por reactivación o mayor replicación, que supone una complicación frecuente en estos pacientes^{3,4}. El impacto del tratamiento inmunosupresor en pacientes con EII es desconocido. La frecuencia y la gravedad de la disfunción del hígado parece ser más importante en VHB que en VHC⁵. Sin embargo, el tratamiento con inmunosupresores se ha asociado con una progresión más rápida a la cirrosis hepática en los pacientes infectados por el VHC. La reactivación de la infección por el VHB en relación con infliximab en la EII ha sido publicada en un número de casos y puede ser grave si no se administra el tratamiento profiláctico⁶⁻¹⁰. Por el contrario, las terapias anti-TNF no parecen tener ningún efecto adverso sobre la infección por el VHC o incluso pueden mejorar a corto plazo la respuesta virológica a tratamientos específicos. No obstante, no existe ningún consenso sobre asociación de EII y la infección por VHB o VHC.

En nuestra experiencia, no hemos tenido complicaciones derivadas del tratamiento con inmunosupresores y anti-TNF en pacientes con infección por VHB o VHC, teniendo presente una adecuada profilaxis y tratamiento antiviral, y seguimiento. Es fundamental establecer protocolos para el diagnóstico, realizando una serología viral que incluya tanto VHB como VHC en todos los pacientes al diagnóstico de EII y esquemas establecidos de vacunación frente a VHB en aquellos pacientes que lo precisen. Del mismo modo, destacar la importancia de la existencia de unas guías de profilaxis y tratamiento en estos pacientes, siendo en la actualidad tenofovir y entecavir los fármacos antivirales de elección para la profilaxis de VHB, especialmente en casos de inmunosupresión prolongada, ya que tienen menos tasas de resistencias que lamivudina.

Bibliografía

1. Hou JK, Velayos F, Terrault N, Mahadevan U. Viral hepatitis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:925-32.
2. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. review article: prevention and management of hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:619-33.
3. Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev*. 2008;22:117-26.
4. Ivantes CA, Amarante H, Ioshii SO, Pasquini R. Hepatitis C virus in long-term bone marrow transplant survivors. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:1181-5.

5. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut*. 2010;59:1340–6.
6. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut*. 2004;53:1363–5.
7. Del Valle García-Sánchez M, Gómez-Camacho F, Poyato-González A, Iglesias-Flores EM, de Dios-Vega JF, Sancho-Zapatero R, et al. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:701–2.
8. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol*. 2006;12:974–6.
9. Madonia S, Orlando A, Scimeca D, Olivo M, Rossi F, Cottone M. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:508–9.
10. Esteve M, Loras C, González-Huix F. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patient. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1450–1.

Cristina González-Artacho *, María José Rodríguez Sicilia, Carlos Alegría-Motte y María Gómez García

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crisglart@gmail.com

(C. González-Artacho).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.07.008>

Agensis of the gallbladder: A case report

La agenesia de la vesícula biliar: reporte de un caso

Developmental abnormalities of the gallbladder are relatively rare. Although often asymptomatic, agenesis of the gallbladder can present symptoms, such as dyspepsia, abdominal pain, nausea and vomiting, intolerance to fatty foods, and so on. It has been reported to be associated with gastrointestinal, cardiovascular, genitourinary, and skeletal malformations.

We report a case of a patient who was a candidate for cholecystectomy for suspected sclerotic and atrophic gallbladder. During laparoscopy it was diagnosed as hypoplasia/agenesis of the gallbladder.

Isolated agenesis of the gallbladder is a rare congenital anomaly that results from failure of the cystic bud to develop *in utero*. Since its first description by Lemery in 1701, a number of cases have been published, with a reported incidence of 0.01–0.06%.¹

Combined with the rarity of the condition, the diagnosis is infrequently made preoperatively, and so the patient undergoes unnecessary operative intervention. Intraoperatively, the risk of iatrogenic injury is higher, and so the associated morbidity of the procedure is greater.²

Case presentation

A 53-year-old woman presented us with a history of dyspeptic syndrome, right upper quadrant abdominal pain, and a history of fatty food intolerance. She denied febrile episodes, and physical examination was unremarkable. On ultrasound examination, performed in another institution, the gallbladder was not visualized, but strong echoes with acoustic shadowing were seen, suggesting a contracted gallbladder or a gallbladder scleroatrophy with possible presence of microlithiasis. The laboratory tests carried out were all normal. The patient was sent to operating room to undergo cholecystectomy.

At laparoscopy, a small fibrous remnant was seen in the gallbladder fossa (Fig. 1), but the gallbladder could not be

found despite an extensive search of all possible ectopic sites. Small fibrous remnant was resected and common bile duct properly identified.

Post-operatively, she made an uneventful recovery, and remains symptom free.

Discussion

The liver, gallbladder, and biliary system begin to develop early in the fourth week of intrauterine life as a ventral outgrowth from the caudal part of the foregut. This hepatic diverticulum divides into two parts as it grows, one representing the primordium of the liver, and the other, the primordium of the gallbladder and cystic duct. By the seventh week, from the pars cystic, a vacuole and a stalk had developed, which respectively represent the gallbladder and the cystic duct. In the first stage, the gallbladder is a hollow organ, even if the proliferation of its epithelium determines a phase in which its cavity is temporarily canceled; subsequently, through the vacuolation of

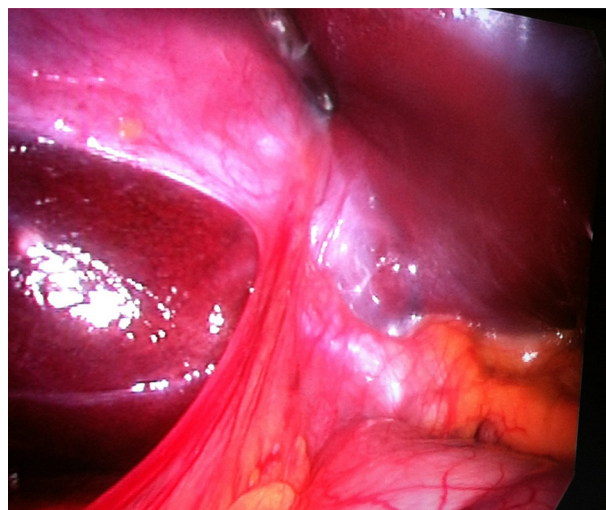


Figure 1 Small fibrous remnant was seen in the gallbladder fossa.