

Figure 2 Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Plain abdominal radiograph before contrast injection showing pneumobilia and air route from gallbladder to duodenum topography, suggestive of biliary enteric fistula (image a). A 14 mm dilated CBD filled with multiple gallstones, a scleroatrophic gallbladder with cholelithiasis and a patent cystic duct (image b and c). Cholecystoduodenal fistula was confirmed after contrast injection (image c).

Bouveret's syndrome is defined as gastric outlet obstruction secondary to an impacted gallstone in the duodenum or pylorus, which enter into the bowel through a biliary enteric fistula. Endoscopy made the diagnosis in nearly all cases, identifying the obstructing gallstone in 69%. Endoscopic treatment should be considered a first-line option, because of low morbidity and negligible mortality.⁴ Fistula repair is considered unnecessary due to spontaneous closure, especially when the cystic duct is patent.⁵

Bibliografía

1. Clavien PA, Richon J, Burgan S, Rohner A. Gallstone ileus. *Br J Surg.* 1990;77:737-42.
2. Bouveret L. Stenose du pylore adherent a la vesicule. *Rev Med (Paris).* 1896;16:1-16.

3. Langhorst J, Schumacher B, Deselaers T, Neuhaus H. Successful endoscopic therapy of a gastric outlet obstruction due to a gallstone with intracorporeal laser lithotripsy: A case of Bouveret's syndrome. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:209-13.
4. Mitchell S, Cappell, Davis Michael. Characterization of Bouveret's syndrome: a comprehensive review of 128 cases. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2139-46.
5. Reisner RM, Cohen JR. Gallstone ileus: a review of 1001 reported cases. *Am Surg.* 1994;60:441.

Nuno Veloso*, João Dinis Silva, Sara Pires, Rogério Godinho, Isabel Medeiros, Lurdes Gonçalves, Celeste Viveiros

Department of Gastroenterology, Hospital Espírito Santo de Évora, Évora, Portugal

* Corresponding author.

E-mail address: nuno.veloso@hotmail.com (N. Veloso).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.05.004>

Comienzo de hepatitis aguda grave autoinmune refractaria a tratamiento convencional, rescatada con infliximab



Onset of severe acute autoimmune hepatitis refractory to conventional treatment, rescued with infliximab

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad cuya etiología es desconocida. Su diagnóstico se basa en la conjunción de parámetros clínicos, analíticos e histológicos aplicándose para ello un *Score* internacional (*Score* simplificado de la IAHG) que permite establecer el diagnóstico como probable o definitivo. El tratamiento clásico se basa en prednisona y azatioprina, consiguiéndose remisión mantenida en más del 75% de los casos. En los casos en los que no se consigue dicha remisión, el pronóstico empeora sustancialmente. Por este motivo, es necesario establecer nuevas pautas de tratamiento de rescate para los pacientes que no responden al tratamiento habitual. Presentamos el caso de una paciente con hepatitis autoinmune que comienza de forma grave, tratada con infliximab de forma satisfactoria.

Caso clínico

Mujer de 36 años, con antecedentes personales de hipotiroidismo primario a tratamiento sustitutivo, laparotomía exploradora hacía 3 años por dificultades para quedarse embarazada y embarazo a término hacía 2 meses. Es remitida por su médico de atención primaria al servicio de urgencias por hallazgo analítico de hiperbilirrubinemia e hipertransaminasemia (bilirrubina total 8,6 mg/dl, fracción directa 7 mg/dl, AST 1.085 U/l, ALT 1.746 U/L, GGT 261 U/l, FA 397 U/l), tras 10 días de clínica seudogripal y 48 h de ictericia y coluria. No había tomado ningún otro tratamiento, no había realizado viajes en los meses previos, requerido transfusiones de hemoderivados ni tenía ningún tatuaje o *piercing*. Asimismo, no refería hábitos tóxicos y bebía agua embotellada. A su llegada a urgencias, la paciente se encontraba afebril y estable hemodinámicamente, presentando una exploración física y neurológica normal salvo por ictericia mucocutánea, prurito y malestar general. Ingresa en el servicio de aparato digestivo con la hipótesis diagnóstica de hepatitis aguda de etiología indeterminada. En la analítica realizada al ingreso se detecta empeoramiento franco de la función hepatocelular en forma de coagulopatía (INR: 1,56), hipoalbuminemia (2,8 g/dl), incremento de la hiperbilirrubini-

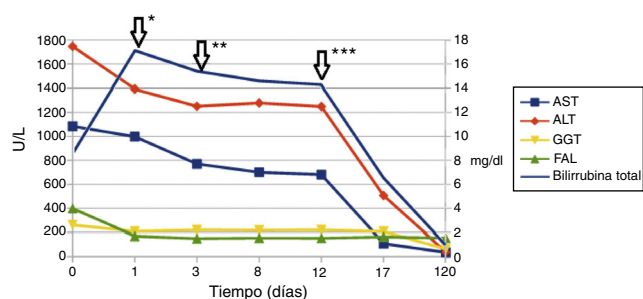


Figura 1 Evolución analítica durante el episodio y tras los ajustes terapéuticos. En el eje Y izquierdo: niveles de transaminasas y enzimas de colestasis. En eje Y derecho: niveles de bilirrubina. Flechas: *: momento de ingreso hospitalario; **: inicio de corticoterapia iv y ***: inicio de infliximab.

nemia (17 mg/dl) e hipertransaminasemia (AST 998 U/L, ALT 1.398 U/L, GGT 208 U/L y FAL 170 U/L).

Se realiza estudio etiológico (ecografía abdominal, serología de virus hepatotropos, estudio de metabolismo férrico, cobre, alfa-1-antitripsina, estudio inmunológico) detectándose como únicas anomalías la presencia de hipergammaglobulinemia (1,4 g/dl) y positividad para anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso (títulos de 1/80 ambos). Se realizó biopsia hepática percutánea urgente que fue informada como compatible con hepatitis autoinmune. Con estos datos se calculó un *Score* simplificado de hepatitis autoinmune de 7 (diagnóstico definitivo). Durante estos días la paciente presenta astenia y malestar general, con tendencia a la hipotensión, pero sin desarrollar encefalopatía.

Tras el inicio de tratamiento intravenoso con 1 mg/kg/día de prednisona presenta estabilización de la función hepática sin clara mejoría clínica. Después de aumentar la dosis a 100 mg/día (1,5 mg/kg) y administración de vitamina K presenta mejoría de la coagulopatía e hipoalbuminemia, persistiendo hiperbilirrubinemia e hipertransaminasemia. Por ello, tras 9 días de tratamiento (12 días de ingreso), se inicia tratamiento con infliximab, a dosis ajustada por peso (5 mg/kg). Tras la primera dosis, a los 5 días el patrón analítico había mejorado considerablemente (bilirrubina 6,6 mg/dl, AST 109 U/L, ALT 505 U/L, GGT 207 U/L y FAL 164 U/L), la paciente se encontraba asintomática, por lo que se decidió dar el alta hospitalaria con seguimiento estrecho en consultas externas. Tres meses después del alta, tras recibir únicamente 2 dosis de infliximab, y manteniéndose con prednisona 10 mg/día y azatioprina 150 mg/día, se ha conseguido remisión bioquímica completa (fig. 1), habiendo presentado como única incidencia un episodio febril de probable origen respiratorio que ha respondido adecuadamente a tratamiento antibiótico.

Discusión

La HAI es una entidad de etiología desconocida, cuya prevalencia en Europa es de aproximadamente de 10-15 casos/100.000 habitantes, siendo más frecuente en mujeres, existiendo un pico de incidencia en la infancia y otro en torno a los 40 años, si bien puede presentarse a cualquier edad¹. Se diagnostica por alteración de las transaminasas, hipergammaglobulinemia, seropositividad para

determinados autoanticuerpos y datos histológicos compatibles con origen autoinmune, aplicando para ello el *Score* simplificado de la IAIGH, de forma que si la puntuación es igual o mayor de 6 es probable y si es igual o mayor de 7 es definitivo². La base del tratamiento actual son los corticosteroides (prednisona) asociando o no azatioprina desde el inicio, consiguiéndose, en pacientes no cirróticos, la remisión bioquímica en más del 77% de los pacientes tras 6 meses de tratamiento. Se ha demostrado que la evolución a largo plazo de los pacientes que alcanzan remisión bioquímica es equivalente a la de la población general³, por lo que conseguirla es un objetivo clave en esta enfermedad.

Aproximadamente el 5% de los pacientes presentan intolerancia o reacciones adversas a este tratamiento, y el 10-15% no responden de forma satisfactoria, por lo que en estos pacientes es necesario disponer de otras opciones terapéuticas. Se han probado numerosos fármacos, como son la budesonida, micofenolato de mofetilo (MMF), 6-tioguanina, ciclosporina A, o tacrolimus, pero los datos son escasos y discordantes, por lo que no permiten establecer una pauta clara de rescate⁴.

En el año 2001, se trató al primer paciente con HAI refractaria con infliximab⁵, un anticuerpo recombinante quimérico humano que actúa contra el factor de necrosis tumoral (TNF) y promueve la apoptosis de linfocitos activados, utilizado ampliamente en otras enfermedades de origen autoinmune (psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn) consiguiéndose una respuesta óptima. Recientemente⁴ se ha publicado la mayor serie de casos hasta la fecha, recogiendo la experiencia en 11 casos de tratamiento con infliximab de HAI, refractaria a tratamiento convencional, consiguiendo remisión a largo plazo (hasta 10 años) en el 55% (6 pacientes). No obstante, se han comunicado efectos adversos importantes al tratamiento, sobre todo de origen infeccioso (p. ej., neumonías, infecciones del tracto urinario, recidivas de virus herpes), que se han puesto en relación con el hecho de ser pacientes con tratamientos inmunosupresores previos y en muchos casos (7 pacientes) con cirrosis hepática establecida. Ninguno de los pacientes tratados presentaba una HAI aguda grave en el momento en que se inició el tratamiento.

Es fundamental destacar la existencia de casos de hepatotoxicidad relacionada con infliximab⁶, y más concretamente con el desarrollo de la HAI *de novo* tras emplearlo en pacientes sin hepatopatía previa (como en el caso de enfermedad de Crohn⁷). También se ha comunicado un caso de hepatocarcinoma en paciente sin hepatopatía previa a tratamiento con infliximab por enfermedad de Crohn⁸, si bien este es un dato aislado que hay que tomar con cautela.

Nuestro caso supone la primera comunicación de HAI aguda grave tratada con infliximab, y aporta una evidencia más a la todavía escasa literatura publicada al respecto de la utilidad de este tratamiento en casos de respuesta insuficiente al tratamiento convencional.

Bibliografía

1. Francque S, Vonghia L, Ramon A, Michielsen P. Epidemiology and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepat Med.* 2012;4:1-10.
2. Heenes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al., International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified

- criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169–76.
3. Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegard C, Hellweg S, Muller S, Lohse AW. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;52:2247–8.
 4. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegard C, Glaubke C, Pannicke N, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2013;58:529–34.
 5. Weiler-Normann C, Wiegard C, Schramm C, Lohse AW. A case of difficult-to treat autoimmune hepatitis successfully managed by TNF-alpha blockade. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2877–8.
 6. Khokhar OS, Lewis JH. Hepatotoxicity of agents used in the management of inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2010;28:508–18.
 7. Cravo M, Silva R, Serrano M. Autoimmune hepatitis induced by infliximab in a patient with Crohn' disease with no relapse after switching to adalimumab. *BioDrugs*. 2010;24 Suppl 1: S25–7.
 8. Chen SC, Cummings OW, Hartley MP, Filomena CA, Cho WK. Hepatocellular carcinoma occurring in a patient with Crohn's disease treated with both azathioprine and infliximab. *Dig Dis Sci*. 2006;51:952–5.
- Nicolau Vallejo Senra *, Javier Fernández Castroagudín, Esther Molina Pérez y J. Enrique Domínguez-Muñoz
- Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: nicolau.vallejo@hotmail.com
(N. Vallejo Senra).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.02.012>