

(GC, GB, VV), final approval of the submitted manuscript (all authors).

Bibliografía

1. Jakate S, Demeo M, John R, Tobin M, Keshavarzian A. Mastocytic enterocolitis: increased mucosal mast cells in chronic intractable diarrhea. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:362–7.
2. Wood JD. Enteric neuroimmunophysiology and pathophysiology. *Gastroenterology.* 2004;127:635–57.
3. Yen EF, Pardi DS. Review article: microscopic colitis-lymphocytic, collagenous and 'mast cell' colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:21–32.
4. Akhavein MA, Patel NR, Muniyappa PK, Glover SC. Allergic mastocytic gastroenteritis and colitis: an unexplained etiology in chronic abdominal pain and gastrointestinal dysmotility. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:950582.
5. Ramsay DB, Stephen S, Borum M, Voltaggio L, Doman DB. Mast cells in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;6.
6. Bassotti G, Villanacci V, Nascimbeni R, Cadei M, Manenti S, Sabatino G, et al. Colonic mast cells in controls and slow transit constipation patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:92–9.
7. Bassotti G, Villanacci V, Nascimbeni R, Antonelli E, Cadei M, Manenti S, et al. The role of colonic mast cells and myenteric plexitis in patients with diverticular disease. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:267–72.
8. Sethi A, Jain D, Roland BC, Kinzel J, Gibson J, Schrader R, et al. Performing colonic mast cell counts in patients with chronic diarrhea of unknown etiology has limited diagnostic use. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139:225–32.
9. Dhawan A, Seemayer TA, Pinsinski C, Gross TG, Shaw BW Jr, Mack DR. Posttransplant eosinophilic gastroenteritis in children. *Liver Transpl Surg.* 1997;3:591–3.
10. Akhavein AM, Patel NR, Muniyappa PK, Glover SC. Allergic mastocytic gastroenteritis and colitis: an unexplained etiology in chronic abdominal pain and gastrointestinal dysmotility. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:950582.
11. Theoharides TC. Mast cells in irritable bowel syndrome and ulcerative colitis: function not numbers is what makes all the difference. *Dig Dis Sci.* 2014;59:897–8.
12. Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol Res.* 2006;34:97–115.

Annalisa Capannolo^{a,*}, Angelo Viscido^a, Laura Sollima^b, Alessandro Marinucci^b, Gino Coletti^b, Annalisa Pasetti^a, Giuseppe Frieri^a, Gabrio Bassotti^c, Vincenzo Villanacci^d, Giovanni Latella^a

^a Gastroenterology Unit, Department of Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy

^b Pathology Unit, San Salvatore Hospital, L'Aquila, Italy

^c Gastroenterology Section, Department of Medicine, University of Perugia Medical School, Perugia, Italy

^d Institute of Pathology, Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy

* Corresponding author.

E-mail address: annalisacap@tiscali.it (A. Capannolo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.05.005>
0210-5705/

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

Reactivación del virus de la hepatitis B tras el cese de la profilaxis con entecavir en un paciente con leucemia linfoblástica tipo Burkitt tratado con rituximab



Hepatitis B virus reactivation after cessation of prophylaxis with entecavir in a patient with Burkitt type acute lymphoblastic leukaemia treated with rituximab

La reactivación de la infección del virus de la hepatitis B (VHB) se ha descrito en pacientes portadores inactivos del virus (50%) y, raramente, en pacientes con una infección del VHB resuelta (6–10%). Se considera reactivación la detección de una elevación del ADN-VHB en un paciente previamente negativo con elevación de ALT¹.

La gravedad de la reactivación del VHB va desde una elevación asintomática y transitoria de las transaminasas hasta un fallo hepático fulminante. La mortalidad asociada a la reactivación varía entre un 5–40%².

En los sujetos portadores inactivos del VHB, la reactivación viral suele producirse en situaciones que conllevan

una inmunosupresión muy importante del paciente, como es el tratamiento antineoplásico o inmunosupresor. Por otro lado, en los pacientes con infección VHB pasada o resuelta se ha descrito la persistencia de trazas de virus en suero, años después de la curación de la infección, pudiéndose romper el equilibrio virus-huésped en situaciones de inmunosupresión^{3,4}. En estos casos se observa la reaparición del HBsAg y la detección de ADN VHB.

El riesgo de reactivación depende de varios factores como son el estado de la infección previa (HBeAg positivo, carga viral basal elevada, niveles de ALT previos a iniciar tratamiento inmunosupresor), el tipo de enfermedad (mayor riesgo en trasplante de progenitores hematopoyéticos), el tipo de tratamiento inmunosupresor (rituximab, corticoides, anti-TNF) y los factores del paciente (sexo masculino o edad joven)⁵.

Se describe el caso de un paciente diagnosticado de leucemia aguda linfoblástica (LAL) tipo Burkitt, que recibió tratamiento con rituximab, y presentó una reactivación del VHB tras el cese de la profilaxis con entecavir.

Varón de 42 años, afecto de LAL. En el momento del diagnóstico se detectó HBsAg positivo, HBeAg negativo, HBeAc positivo y ADN-VHB 372 UI/ml, se consideró portador inactivo, por lo que se inició profilaxis para la reactivación del VHB con entecavir 0,5 mg/día.

Se inició tratamiento antineoplásico con rituximab, ciclofosfamida, citarabina, metotrexato, dexametasona, ifosfamida, vincristina y etopósido. (en total 8 dosis de rituximab), consiguiéndose la resolución completa de la enfermedad hematológica. Se realizaron controles de la carga viral semestralmente. A los 36 meses de finalizar la quimioterapia, tras 2 cargas virales consecutivas negativas, y una función hepática estrictamente normal, se decidió retirar el tratamiento con entecavir. Cinco meses después el paciente ingresó por dolor abdominal e ictericia. En la analítica destacaba: tasa de protrombina (TP) del 47%, bilirrubina 10,35 mg/día, ALT 3.768 U/L, AST 999 U/L, FA 128 U/L, GGT 174 U/L y albúmina 34,8 g/L. La tomografía abdominal descartó dilatación de la vía biliar, presencia de lesiones ocupantes de espacio y trombosis de la vena porta. La biopsia hepática mostró cambios compatibles con hepatitis aguda con moderada inflamación y necrosis periportal, lobular y central, pero no se observó fibrosis.

El estudio serológico demostró una reactivación del VHB (HBsAg e IgM-HBcAg positivo y ADN-VHB 10.080 U/ml). Se inició tratamiento con entecavir 0,5 mg/día, con lo que presentó una evolución clínica y analítica favorable, siendo la función hepática en el momento del alta: TP 94%, bilirrubina 2,85 mg/dl, ALT 540 U/L. Posteriormente, el paciente continuó con el tratamiento antiviral, consiguiéndose niveles de ADN-VHB indetectables y negativización de HBsAg a los 5 meses del episodio de la reactivación.

Las guías actuales recomiendan que los pacientes con HBsAg positivos o HBsAg negativo, pero con ADN-VHB positivo, que son candidatos a quimioterapia y terapia inmunosupresora deben recibir un tratamiento preventivo con análogos de nucleótidos (AN) (con independencia de los niveles de ADN-VHB), que debe iniciarse al menos una semana antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor y mantener durante al menos 12 meses después del cese de las mismas, o bien durante un tiempo indefinido, dependiendo de la situación basal de la infección por VHB⁶.

Actualmente se considera como primera opción de tratamiento los AN de alta potencia antiviral y barrera genética como son entecavir y tenofovir. Distintos trabajos han demostrado que estos fármacos disminuyen significativamente el riesgo de reactivación del VHB⁷.

En cambio, los pacientes con HBsAg negativo, antiHBc positivo con un ADN-VHB en suero indetectable que, reciben quimioterapia y/o inmunosupresión deben ser objeto de seguimiento estrecho mediante determinaciones de ALT y ADN-VHB, y deben ser tratados con un AN ante la confirmación de una reactivación del VHB. Así mismo, algunos expertos recomiendan iniciar también profilaxis con AN en todos los pacientes HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos que son tratados con rituximab, trasplantes de médula ósea o de células madre⁵.

En nuestro paciente, a pesar de cumplir con las pautas marcadas por las guías, a los 4 meses de retirarse la profilaxis, presentó una reactivación espontánea del VHB, en forma de hepatitis aguda.

Hasta la publicación de las primeras guías clínicas sobre profilaxis con AN en pacientes con riesgo de

reactivación (EASL y AASLD 2009^{8,9}), múltiples han sido los casos publicados de reactivación del VHB con el tratamiento inmunosupresor. Además, en el año 2005 se reportaron 2 casos de hepatitis B fulminante al retirarse la profilaxis con lamivudina tras un trasplante de células madre¹⁰. Nuestro caso reafirma el riesgo de reactivación del VHB tras el cese de la profilaxis, y resalta la necesidad de individualizar el tratamiento profiláctico según los factores de riesgo del paciente.

Bibliografía

1. Markovic S, Drozina G, Vovk M, Fidler-Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:2925-30.
2. Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: Report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991;100:182-8.
3. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology*. 2003;37:1172-9.
4. Muñoz Bertrán E, Pérez Ceballos E, Gómez Espín R, Ortega González I. Reactivación de la hepatitis B en un paciente HBsAg negativo/antiHBc positivo con linfoma B que recibió quimioterapia con rituximab. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:377-81.
5. Cobeta García JC, Medrano M. Reactivación de hepatitis B en un paciente con espondiloartritis tras suspender metotrexato y eficacia del tratamiento con antivirales en asociación con adalimumab. *Reumatol Clin*. 2011;7:200-2.
6. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57:167-85.
7. Buti M, García Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapia JM, Suárez E, et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:522.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50:227-42.
9. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology*. 2009;50:661-2.
10. Lin PC, Poh SB, Lee MY, Hsiao LT, Chen PM, Chiou TJ. Fatal fulminant hepatitis B after withdrawal of prophylactic lamivudine in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Int J Hematol*. 2005;81:349-51.

Alba Juan Juan*, Noemi Caballero de García,
Helena Masnou Ridaura, Marga Sala Llinas,
M. Rosa Morillas y Ramon Planas Vila

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alba.jj14@gmail.com (A. Juan Juan).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.08.005>

0210-5705/

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.