



## CARTAS CIENTÍFICAS

## Colestasis intrahepática. A veces puede ser benigna y recurrente



### Intrahepatic cholestasis, sometimes benign recurrent

Se presenta un caso de colestasis hepática en edad pediátrica de presentación atípica. Varón de cinco años previamente sano, de etnia gitana, que acude a Urgencias por aparición de prurito generalizado e ictericia de cuatro días de evolución, junto con acolia y coluria. Destaca antecedente de varicela hacía 10 días. No existen episodios previos similares personales ni familiares, así como enfermedades previas ni intervenciones quirúrgicas.

A la exploración física destaca ictericia cutánea y conjuntival, así como lesiones en fase de resolución de varicela. El resto de la exploración física se encuentra dentro de la normalidad.

Dada la sintomatología se realiza en Urgencias analítica sanguínea donde se objetiva patrón colestásico con bilirrubina total de 8,63 mg/dL (normal 0,3-1,2 mg/dL), bilirrubina directa de 5,61 mg/dL (normal 0-0,2 mg/dL), fosfatasa alcalina 739 U/L (normal 42-362 U/L), GGT 20 U/L (normal 3-22 U/L), GOT 71 U/L (normal 0-50 U/L), GPT 101 U/L (normal 0-50 U/L), LDH 268 U/L (normal 0-248 U/L). Se realiza estudio de hemograma, hemostasia, función pancreática y renal con resultado normal, así como extracción de serologías. El paciente se deriva a consultas de digestivo infantil y se solicita una ecografía hepatobiliar donde se encuentra leve hepatomegalia difusa, con ecorrelingencia dentro de la normalidad, sin lesiones focales, siendo el resto de la exploración ecográfica abdominal normal.

Se pauta tratamiento con ácido ursodeoxicólico y resino-colestiramina. Ante el patrón bioquímico de colestasis y la normalidad de las cifras de GGT se solicita estudio genético para colestasis familiar tipo 1. Progresivamente se objetiva mejoría de la sintomatología con normalización de parámetros colestásicos de forma completa en menos de seis semanas, por lo que no se realizan más estudios complementarios por el momento.

El estudio genético muestra una mutación patogénica en p.Thr456Met en la posición 1.367 del exón 12 del gen ATP8B1, y una variante de significado clínico incierto, probablemente patológica, p.Asn1029Lys en la posición 3.087 del exón 24 del gen ATP8B1, ambas presentes en heterocigosis. Estas mutaciones son diagnósticas de colestasis intrahepática benigna recurrente (CIBR), que es una causa atípica de colestasis.

Fue descrita por primera vez en 1959 por Summerskill et al.<sup>1</sup>, se caracteriza por episodios autolimitados y recurrentes de prurito e ictericia graves que pueden durar desde semanas a varios meses, desencadenada en algunas ocasiones por infecciones virales. La duración promedio es de alrededor de tres meses por cada episodio, pudiendo permanecer asintomáticos durante periodos muy variables, desde meses hasta años<sup>2</sup>.

Su prevalencia exacta sigue siendo desconocida, pero la incidencia estimada es de aproximadamente 1 de cada 50.000 a 100.000 personas en todo el mundo<sup>3</sup>. Es una enfermedad autosómica recesiva con penetrancia incompleta, de la cual se han descrito dos formas. La CIBR tipo 1 es secundaria a una mutación en el gen ATP8B1, localizado en el cromosoma 18 (18q21-q22), la cual coincide con el resultado genético del paciente que se presenta. Este gen pertenece a la familia de genes ATP (*ATPase superfamily*), y codifica una proteína transportadora (aminofosfolípido transferasa) que participa en la translocación de aminofosfolípidos a nivel del hepatocito y contribuye a mantener un equilibrio adecuado de ácidos biliares en la bilis. Su defecto produce una disminución de la secreción de las sales biliares.

La CIBR tipo 2 está causada por una mutación en el gen ABCB11, localizado en el cromosoma 2 (2q24), que pertenece a la familia de genes ABC (*ATPBinding cassette transporters*) y ATP (*ATPase superfamily*). Este gen codifica una proteína exportadora de sales biliares (*Bile Salt Export Pump*, *BSEP*) que moviliza las sales biliares de los hepatocitos.

A diferencia de la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP-1), cuyo gen alterado es el mismo que en la colestasis intrahepática benigna recurrente, la penetrancia es variable. Se presenta en la primera década de la vida, en pacientes con desarrollo psicomotor y ponderoestatural normal, y su evolución natural suele ser benigna, sin progresión a fibrosis o insuficiencia hepática, ni afectación sistémica. La fisiopatología de esta entidad no está clara, y a día de hoy se desconocen los mecanismos fisiopatológicos, aunque se han descrito algunos desencadenantes como las infecciones virales<sup>4</sup>.

Durante el estudio de estos pacientes se deben incluir estudios serológicos para excluir causas de hepatitis virales agudas y crónicas, así como la suspensión de medicamentos que pudieran causar colestasis. Es necesario también la realización de estudios de imagen para excluir patologías biliares obstructivas. En adolescentes o adultos, la colangiografía retrógrada endoscópica se puede utilizar para excluir colangitis esclerosante u otras causas de alteraciones del árbol biliar. La biopsia hepática en la bibliografía revisada muestra una colestasis centrolobulillar sin lesiones hepá-

ticas, aunque pueden observarse en ocasiones infiltrados inflamatorios. En nuestro paciente no se realizó biopsia ya que en pocas semanas mejoraron las alteraciones analíticas.

Actualmente, no existe tratamiento específico para prevenir o reducir la duración y severidad de los episodios. El tratamiento está basado en el alivio de la sintomatología, hasta que se resuelva de forma espontánea el episodio. Se han utilizado la colestiramina y el ácido ursodeoxicólico en el tratamiento de estos pacientes para el alivio de la sintomatología con buena respuesta<sup>5</sup>. Nuestro paciente no ha vuelto a presentar nuevos episodios de colestasis en los dos años siguientes a su diagnóstico.

## Bibliografía

1. Summerskill WH, Wlashe JM. Benign recurrent intrahepatic «obstructive» jaundice. *Lancet*. 1959;2:686–90.
2. Van der Woerd WL, Van Mil SW, Stapelbroek JM, Klomp LW, van de Graaf SF, Houwen RH. Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:541–53.
3. Piazzolla M, Castellaneta N, Novelli A, Agolini E, Cocciadiferro D, Resta L, et al. Nonsense variant of *ATP8B1* gene in heterozygosis

and benign recurrent intrahepatic cholestasis: a case report and review of literature. *World J Hepatol*. 2020;12:64–71.

4. Luketic VA, Shiffman ML. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2004;8:133–49.
5. Nicolás I, Pons JA, Vargas A, Gallardo F, Albaladejo A, Nicolás JM. El tratamiento con ácido ursodexosólico parece acortar el período de colestasis en dos pacientes con colestasis intrahepática benigna. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:421–3.

Ruth García-Romero<sup>a,\*</sup>, Laura Morlan-Herrador<sup>a</sup>, Ignacio Ros-Arnal<sup>a</sup>, María Dolores Miramar<sup>b</sup> y Cristina Molera-Busons<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Servicio de Genética, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ruthgarciaromero@yahoo.es](mailto:ruthgarciaromero@yahoo.es) (R. García-Romero).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.10.015>

0210-5705/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Infección recurrente por *Clostridium difficile* tratada con bezlotoxumab en un paciente trasplantado hepático



### Recurrent *Clostridium difficile* infection treated with bezlotoxumab in a liver transplant patient

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es la principal causa de diarrea nosocomial y cada vez es más frecuente como causa de diarrea comunitaria<sup>1</sup>. Tiene un amplio espectro clínico, y algunos pacientes, con determinados factores de riesgo desarrollan infecciones recurrentes (ICDr). Entre estos factores encontramos: edad avanzada, inmunosupresión, enfermedad renal crónica, uso concomitante de antibióticos, de inhibidores de la bomba de protones (IBP), episodios previos de ICD y presencia de cepas hipervirulentas como la del ribotipo 027 o 244<sup>1,2</sup>.

El tratamiento de la ICD se basa en el uso de antibióticos como vancomicina, fidaxomicina o metronidazol, este último ya considerado inferior en cuanto a eficacia<sup>1</sup>. También tiene un importante papel el trasplante de microbiota fecal (TMF)<sup>3,4</sup>, reduciendo en un 85-95% las recurrencias. Una nueva línea en la prevención de las mismas son los anticuerpos monoclonales, como el bezlotoxumab, dirigido contra la toxina B del microorganismo, bloqueando su acción y disminuyendo el daño a nivel intestinal<sup>5</sup>.

Se presenta el caso de un varón de 62 años, con antecedentes médicos de: hipertensión arterial; esófago de Barrett; trasplante hepático en 2005 por cirrosis hepá-

tica (por virus de la hepatitis C y alcohol), con recidiva de la hepatitis C sobre el injerto en 2006 (recibiendo tratamiento con antivirales de acción directa en 2015, obteniendo respuesta viral sostenida), presentando en 2016 datos de fibrosis avanzada (12,5 Kpa en elastografía, F3 según escala METAVIR), pero con parámetros de normofunción hepática del injerto; osteoporosis; enfermedad renal crónica multifactorial (estadio G3a según guías KDIGO); y 2 episodios de hemorragia cerebral intraparenquimatosa en 2016 y 2017, con epilepsia vascular secundaria, requiriendo ingreso hospitalario prolongado, incluyendo estancia en la UCI. Seguía tratamiento habitual con: mofetilato de mofetilo (500 mg/8 h), prednisona (5 mg/24 h), levetiracetam, pantoprazol y calcio oral.

En mayo de 2017, en los últimos meses de ingreso por hemorragia cerebral, el paciente presentó un primer episodio de ICD, sin criterios de gravedad, que fue tratado con una pauta habitual de vancomicina oral (125 mg/6 h/durante 10 días), con resolución del cuadro. Dos semanas después, presentó la primera recurrencia de ICD, tratándose nuevamente con vancomicina, con pauta descendente al alta. En octubre de 2017, se produjo segunda recurrencia, administrándose fidaxomicina 200 mg/12 h/durante 10 días, con evolución favorable. Tres meses más tarde aconteció la tercera recurrencia y tras tratamiento con vancomicina, se realizó un primer TMF. A pesar de este procedimiento, en febrero y abril de 2018 se produjeron nuevas recurrencias, y se decidió realizar un segundo TMF. En los meses posteriores, el paciente ingresó por nuevos episodios, tratados con vancomicina. En marzo de 2019, ante la octava recurrencia, se decidió la administración de bezlotoxumab durante el curso del tratamiento con vancomicina. La administra-