

LOBOS XV - 2019

# CASO CLINICO

**Dr. Sebastián Díaz Duba**

Departamento de Hepatología y Unidad de Trasplante Hepático  
Hospital de Clínicas  
Facultad de Ciencias Médicas – UNA

Asunción - Paraguay



# Presentación del Caso

• **Sexo:** Femenino

**Edad:** 23 años

• **Motivo de Consulta:** **ICTERICIA**

**AEA:** La paciente se presenta con cuadro de casi 1 mes de evolución de ictericia progresiva, prurito, náuseas con vómitos, coluria y acolia. Niega dolor y/o distensión abdominal, niega fiebre, niega otros síntomas acompañantes.

# Presentación del Caso

## ***DATOS DE VALOR:***

- Niega episodios similares anteriores.
- Niega antecedentes quirúrgicos.
- Niega transfusiones previas.
- Niega consumos de sustancias o drogas endovenosas.
- Posee pareja sexual estable.
- Niega consumo de alcohol.
- No posee patologías autoinmunes conocidas.
- Niega antecedentes familiares de relevancia.
- Es madre de 1 hija de 5 años (parto vaginal)

## ***INTERESANTE:***

Antecedente de 4 meses atrás en el que presentó amaurosis unilateral derecha, por la que fue diagnosticada de **Toxoplasmosis Ocular.**

Había iniciado tratamiento con *Pirimetamina, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Ácido Folínico y Prednisona* por 40 días.

# Examen Físico

- ✓ **Abdomen:** Blando, depresible, no doloroso, no se palpan visceromegalias, se auscultan RHA positivos.
- ✓ **Piel y anexos:** **Ictericia (++)**, lesiones de rascado en todo el cuerpo, principalmente en brazos y piernas.
- ✓ **SNC:** Vigil, lenguaje conservado. Glasgow 15/15. Pares craneales conservados. No signos meníngeos ni de HTE. No signos de encefalopatía.

# Pruebas de Laboratorio

<b>AST</b>	<b>67 UI/L (x1)</b>	VN: 10-42 UI/L
<b>ALT</b>	<b>65 UI/L (x1)</b>	VN: 10-40 UI/L
<b>FAL</b>	<b>398 UI/L (x4)</b>	VN: 32-92 UI/L
<b>GGT</b>	<b>94 UI/L (x2)</b>	VN: 7- 36 UI/L
<b>Bilirrubina T</b>	<b>35,7 mg/dL</b>	VN: 0.1 -1 mg/dL
<b>Bilirrubina D</b>	<b>28,1 mg/dL</b>	VN: 0 -0,2 mg/dL
<b>Albúmina</b>	3,5 g/dL	VN: 3.5-5 g/dL
<b>Proteínas totales</b>	7,4 g/dL	VN: 6.4- 8.3 g/dL
<b>TP (Actividad)</b>	100%	VN: 70 -100%
<b>TTPA</b>	27 s	VN: 23-32 s

***Y AHORA???***

# Pruebas de Laboratorio

		CONSULTA	
AST		<b>67 (x1)</b>	VN: 10-42 UI/L
ALT		<b>65 (x1)</b>	VN: 10-40 UI/L
FAL		<b>398 (x4)</b>	VN: 32-92 UI/L
GGT		<b>94 (x2)</b>	VN: 7- 36 UI/L
Bilirrubina T		<b>35,7</b>	VN: 0.1 -1 mg/dL
Bilirrubina D		<b>28,1</b>	VN: 0 -0,2 mg/dL
Albúmina		<b>3,5</b>	VN: 3.5-5 g/dL
Proteínas totales		<b>7,4</b>	VN: 6.4- 8.3 g/dL
TP (Actividad)		<b>100%</b>	VN: 70 -100%

# Estudios de Imágenes

## ***Eco Abdominal:***

- La paciente ya poseía 3 estudios ecográficos previos del mismo mes **TODOS NORMALES.**

## ***Nueva Eco Doppler Abdominal:***

- Estudio estrictamente normal, sin signos de hepatopatía crónica, sin dilatación de vías biliares intra ni extrahepáticas, sin signos de hipertensión portal. **TODO NORMAL.**



# Otras pruebas de Laboratorio

<b>Serologías</b>	VIH (-) VHC (-) HBsAg (-) VDRL (-) Anti VHA IgM (-) Anti VHE IgM (-) CMV IgM (-) EBV IgM (-) Toxo IgM (-) HSV 1 y 2 IgM(-)
<b>Autoanticuerpos</b>	ANA (-) AMA (-) ASMA (-) anti-LKM (-)
<b>Dosaje de Alfa 1 Antitripsina</b>	Normal
<b>Proteinograma Electroforético</b>	Normal (no hay hipergammaglobulinemia)
<b>Ceruloplasmina</b>	Normal
<b>Ferritina</b>	<b>1278</b> (10 – 158 mg/ml)
<b>% Saturación de Transferrina</b>	43% (20 – 55%)
<b>Orina</b>	Niveles de Cobre normales

***SEGUIMOS???***

# Biopsia Hepática (14/12/2016)

## ***Microscopía:***

- No especifica el número de espacios porta.
- Inflamación portal y periportal sin hepatitis de interfase.
- Infiltrado linfocitario, que no forman folículos, no se observan plasmocitos. Se agregan neutrófilos.
- No se observan puentes. No necrosis. No granulomas. No siderosis.
- Numerosos tapones biliares los cuales son canalículos dilatados por acumulo y precipitación del pigmento biliar, con hepatocitos alrededor con apariencia pseudoglandular.
- Inflamación Grado A1 y Fibrosis Estadio Fo.

## ***CONCLUYE:***

- **Parénquima hepático con colestasis intracanalicular con formación de tapones biliares y transformación hepatocitaria pseudo acinar.**

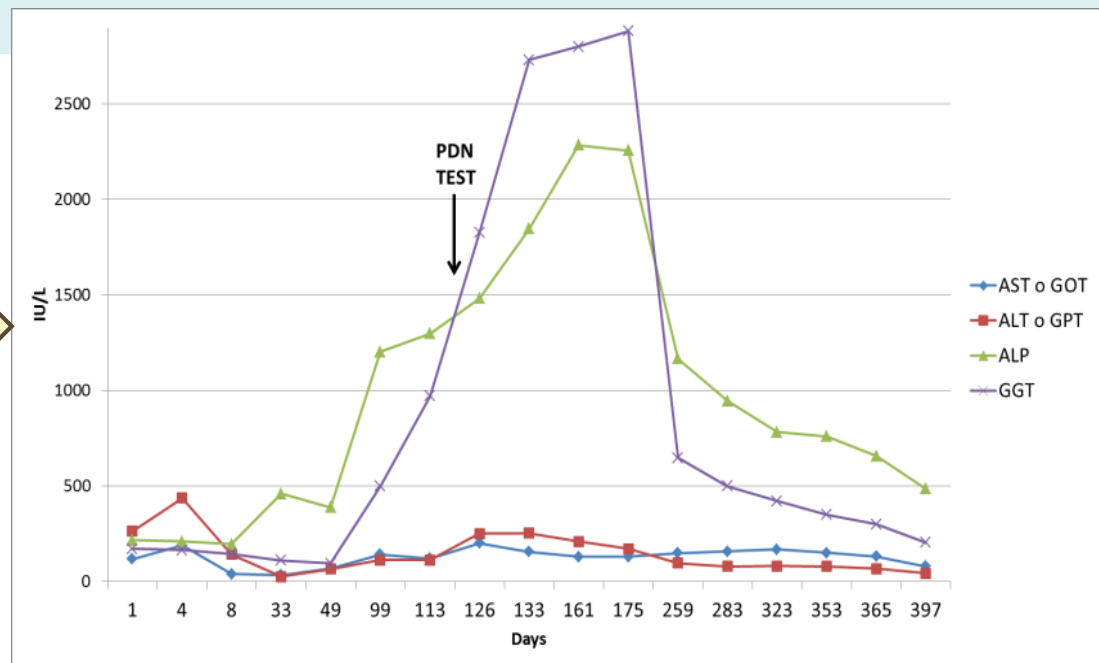
# Tratamiento

- **Terapia inicial: Colestiramina** 4 sobres/día.
- Ya con el resultado de la Biopsia se agregó **Acido Ursodesoxicólico** 900 mg/día.
- El prurito continuó a pesar del tratamiento con Colestiramina y Ácido Ursodesoxicólico.
- Este último **se suspendió** debido a 2 semanas de diarrea incoercible.

# Evolución

- Dos meses después, la paciente mencionó un empeoramiento del prurito, lo que generó la sospecha de una **colangitis de las vías biliares pequeñas**.
- Se usó 50 mg de **Prednisona** como **prueba terapéutica**. Los síntomas mejoran pero los valores hepáticos de laboratorio no.

**Curva de Enzimas Hepáticas**  
(incluye prueba terapéutica con Prednisona)



# Más estudios de Imágenes

***Colangio RMN (13/02/2017):***

***Se solicita el estudio para descartar CEP.***

- Colédoco y vías biliares intrahepáticas de calibre normal, sin imágenes de litiasis.
- Vesícula contraída, mal visualizada.
- Hígado del tamaño al límite de lo normal, con morfología normal, sin anomalía de intensidad de señal focal.
- Resto todo normal.
- ***Conclusión del Estudio → TODO NORMAL.***

# Evolución

- Después de **6 meses** de prednisona y fracaso del tratamiento con colestiramina y ácido ursodesoxicólico, la paciente **es derivada** a la unidad de trasplante hepático.
- Al ingreso a **LA UNIDAD DE TRASPLANTE (junio/2017)**, se hace una reevaluación completa de la paciente que en ese momento se encontraba con **MELD 19** (a expensas de la BT).

# Algo no andaba bien...

- Tras la ***evaluación clínica y laboratorial*** mensual: se observa al examen físico un progresivo ***aumento*** del reborde hepático y de la punta del bazo a la palpación, así como una progresiva ***disminución*** de la ictericia (coherente con un descenso de la BT). Por lo que solicitan algunos estudios complementarios...



# Más estudios de Imágenes

## **TC Abdominal con Contraste (20/06/17):**

- Hepatomegalia severa (21 cm). ***RESTO NORMAL.***


## **Eco Doppler Abdominal (20/07/17):**

- Hepatomegalia (18 cm), Esplenomegalia (15 cm).  
Incipientes varices esplenorreñales , sin ascitis.
- ***Cambios sugerentes de HTP?***

## **EDA y COLONO (10/08/17):**

- Sin varices esofágicas ni gástricas. ***RESTO NORMAL.***

## La ULTIMA TABLA de Laboratorio

	Ago/2017	Set/2017	Oct/2017	Nov/2017	
AST	<b>167 (x5)</b>	<b>150(x4)</b>	<b>131 (x4)</b>	<b>79 (x2)</b>	VN: 10-32 UI/L
ALT	<b>81 (x2)</b>	<b>79 (x2)</b>	<b>67 (x2)</b>	<b>42 (x1)</b>	VN: 10-31 UI/L
FAL	<b>783 (x5)</b>	<b>759 (x5)</b>	<b>658 (x4)</b>	<b>485 (x3)</b>	VN: < 150 UI/L
GGT	<b>421 (x13)</b>	<b>300 (x9)</b>	<b>289 (x9)</b>	<b>205 (x6)</b>	VN: 7- 32 UI/L
Bilirrubina T	<b>13,2</b>	<b>6,67</b>	<b>5,09</b>	<b>2,53</b>	VN: 0.1 -1 mg/dL
Creatinina	<b>0.57</b>	<b>0,52</b>	<b>0,54</b>	<b>0,51</b>	
INR	<b>1,05</b>	<b>0,96</b>	<b>0,97</b>	<b>1,01</b>	
<b>MELD</b>	<b>17</b>	<b>14</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	

# 2da Biopsia Hepática (10/11/2017)

## ***Microscopía:***

- Se ven 15 espacios porta y 3 venas centrales.
- Los espacios porta están ensanchados, de contorno irregular, y algunos se unen entre sí.
- Se ven hepatocitos atrapados por tejido fibroso periportal así como marcada proliferación de ductulos biliares en la interfase con el parénquima.
- NO SE VEN DUCTOS BILIARES en los espacios porta. Se nota colangiolitis neutrofílica.
- Hepatocitos con colestasis periportal leve con degeneración plumosa ocasional, dispuestos en forma de acinos o apariencia pseudoglandular.
- Leve infiltrado de linfocitos, neutrófilos, escasos eosinófilos. NO HAY NODULOS DE REGENERACIÓN.

## ***CONCLUYE:***

- **Pérdida de Ductos Biliares Intrahepáticos de etiología a determinar, mínimamente activa (Grado 1/4) con fibrosis en puente (Estadio 3/4).**

2A

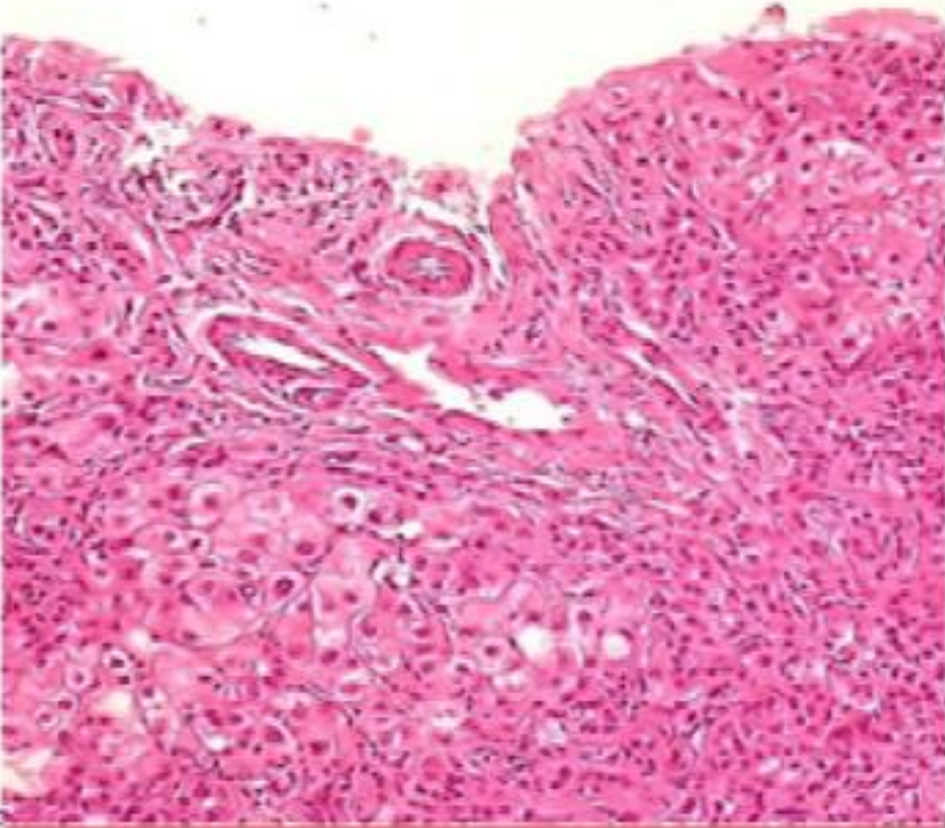


Figure 2 (A) Portal space without bile duct (h&e).

2B

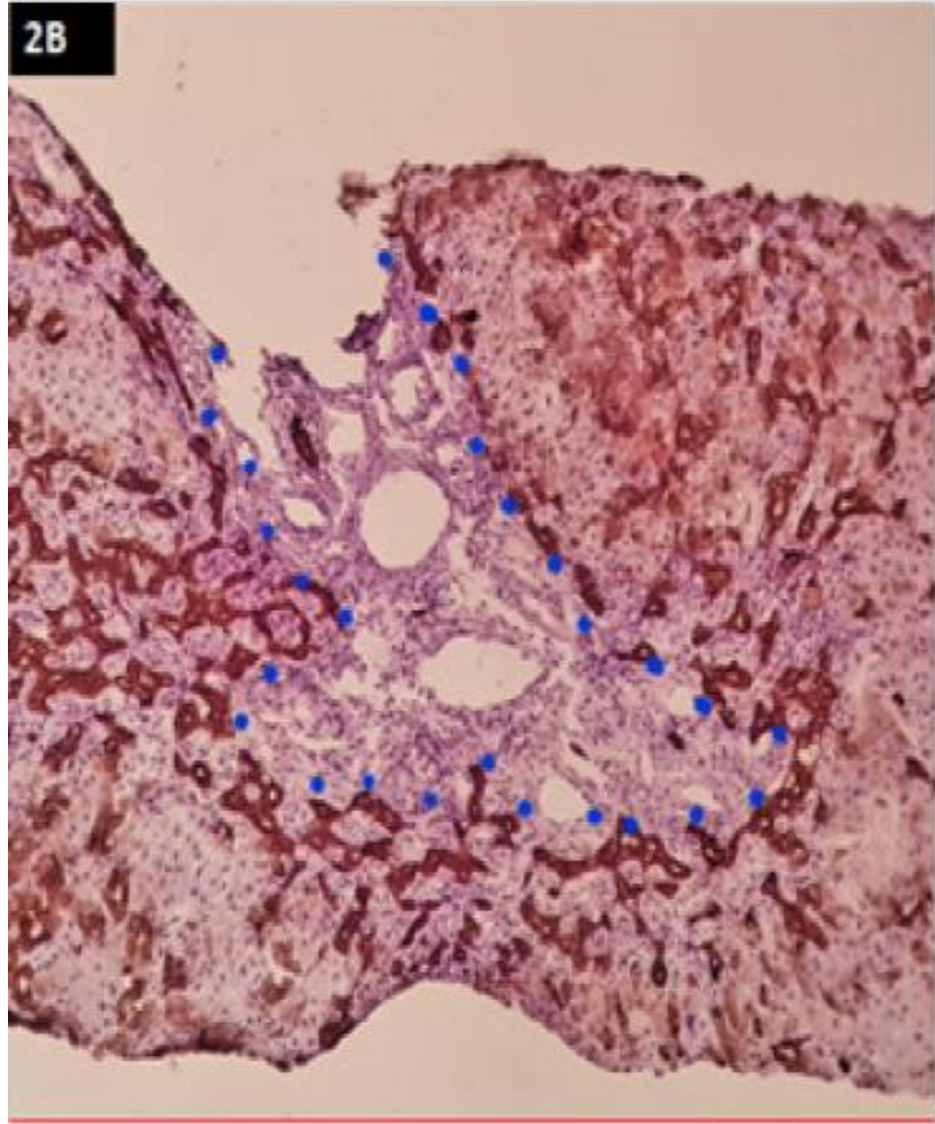


Figure 2 (B) Portal Space (Dotted Line) with ductular proliferation and absence of bile ducts (ck7).

# Finalmente...

Después de todo 1 año de estudios y evolución se concluye que la paciente presentó un caso de **Hepatotoxicidad (DILI)** con un patrón principalmente colestásico que se conoce como **VANISHING BILE DUCT SINDROME (VBDS)** desencadenado por su tratamiento con Pirimetamina + TMP/SMX.

# De qué estamos hablando?

## Recuperación ductular en el síndrome de los conductillos biliares evanescentes en paciente con linfoma de Hodgkin

A. Córdoba Iturriagagoitia<sup>a</sup>, M. Iñarrairaegui Bastarrica<sup>b</sup>, E. Pérez de Equiza<sup>c</sup>, J.M. Zozaya Urmeneta<sup>b</sup>, J.M. Martínez-Peñuela<sup>a</sup> y R. Beloqui Pérez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

<sup>b</sup>Servicio de Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

<sup>c</sup>Servicio de Hematología. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

Gastroenterol Hepatol. 2005;28(5):275-8

Clinical Case Report

Medicine<sup>®</sup>

OPEN

## Acute vanishing bile duct syndrome after therapy with cephalosporin, metronidazole, and clotrimazole

### A case report

Zonghao Zhao, MD<sup>a</sup>, Lei Bao, MD, PhD<sup>a</sup>, Xiaolan Yu, MD<sup>b</sup>, Chuanlong Zhu, MD, PhD<sup>c</sup>, Jing Xu, MD<sup>a</sup>, Yu Wang, MD<sup>a</sup>, Ming Yin, MD<sup>d</sup>, Yi Li, MD<sup>a,\*</sup>, Wenting Li, MD, PhD<sup>a,\*</sup>

Zhao et al. Medicine (2017) 96:36



# De qué estamos hablando?

- El ***síndrome de desaparición de las vías biliares (VBDS)*** se refiere al grupo de trastornos adquiridos asociados con la destrucción progresiva y la desaparición de las vías biliares intrahepáticas y, en última instancia: la colestasis.
- Esta es una vía patológica común final, resultante de ***múltiples etiologías*** que incluyen trastornos autoinmunes, medicamentos, anomalías genéticas, enfermedades infecciosas y trastornos neoplásicos.

# Y las drogas implicadas?

- La **pirimetamina** es uno de los antagonistas del ácido fólico que se usa para tratar la toxoplasmosis. Se une a los mismos objetivos enzimáticos que los fármacos **trimetoprim y sulfametoxazol**: dihidrofolato reductasa y dihidropteroato sintetasa, respectivamente.
- El **TMP-SMZ** se ha clasificado entre las 5 a 10 causas principales de insuficiencia hepática fulminante idiosincrática inducida por fármacos. Sin embargo, la mayoría de los casos se resuelven rápidamente, generalmente dentro de 2 a 4 semanas a menos que la colestasis sea grave.



# En nuestra paciente:

- Los ***dos medicamentos utilizados*** como tratamiento para esta paciente en particular se han clasificado previamente como dañinos para el hepatotóxicos.
- Las características clínicas de la lesión de los conductos biliares pequeños inducida por toxinas o fármacos generalmente incluyen ***una fase aguda de hepatocolangiolitis*** de gravedad muy variable seguida, en una minoría de los casos, ***de colestasis***, también de gravedad y duración variables .

# Finalmente...

- La **colestasis prolongada** generalmente desaparece después de 6 meses, pero puede persistir durante varios años.
- La **fibrosis** puede progresar ocasionalmente a **cirrosis biliar**, y de manera similar a este caso, puede ser resistente al tratamiento médico y necesita un trasplante hepático.
- Nuestra paciente sigue evolucionando lentamente hacia una **hepatopatía con hipertensión portal**, actualmente con poca colestasis pero ya con extensa fibrosis, en seguimiento constante por el equipo de trasplante.