



# Contenido destacado del mes de mayo 2022

Caso clínico: colestasis a estudio. Importancia del diagnóstico diferencial

Jesús Santa Bárbara Ruiz, Jose M Pinazo Bandera, Aida Ortega Alonso  
UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Victoria.



# CASO CLÍNICO

Acude a Urgencias:

- Varón 34 años
- 3-4 días de astenia y malestar general, ictericia, coluria y acolia.
- No dolor abdominal, asocia náuseas.
- No fiebre/sensación distérmica.
- No semiología de otro tipo (cardíaca, respiratoria, urinaria, etc.)

Siguiente

## **PREGUNTA 1. ¿Qué es lo primero que debemos hacer?**

- a) Solicitud de ecografía abdomen por la sospecha de coledocolitiasis
- b) Realizar anamnesis detallada y exploración física
- c) Solicitud de analítica sangre completa y serología viral
- d) Cursar ingreso hospitalario para estudio

¡Respuesta correcta!

a) Solicitud de ecografía abdomen por la sospecha de coledocolitiasis

**b) Realizar anamnesis detallada y exploración física**

c) Solicitud de analítica sangre completa y serología viral

d) Cursar ingreso hospitalario para estudio

Siguiente

Respuesta incorrecta

**Inténtelo de nuevo**

# CASO CLÍNICO. ANAMNESIS

## ANTECEDENTES PERSONALES

- NAMC
- No hábitos tóxicos.
- Sin FRCV.
- No intervenciones quirúrgicas previas.
- No sigue tratamiento farmacológico habitualmente.

## Además...

- No viajes recientes al extranjero.
- No tatuajes.
- No ha recibido transfusiones de hemoderivados.
- No ingesta de carne de caza ni setas silvestres.
- No conductas sexuales de riesgo.
- No ha iniciado tratamientos farmacológicos, productos de herboristería ni de culturismo.

# CASO CLÍNICO. EXPLORACIÓN FÍSICA

Buen estado general.

Consciente, orientado y colaborador.

Normotenso y normofrecuente.

ACR: tonos rítmicos sin extratonos. MVC sin ruidos sobreañadidos.

Eupneico.

Afebril.

Ictericia mucocutánea franca.

Sin estigmas de enoismo (telangiectasias, eritema palmar, circulación colateral).

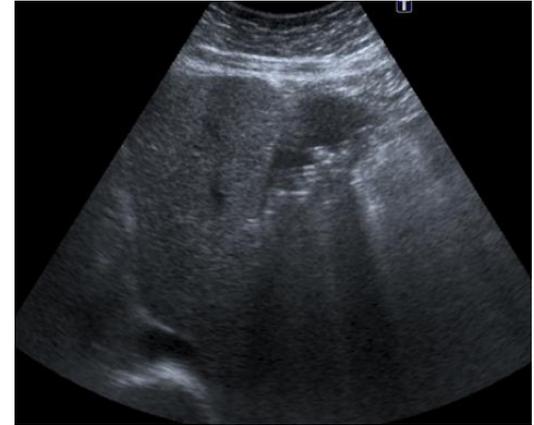
Abdomen blando, no doloroso a la palpación, sin datos de ascitis.

Miembros inferiores: sin edema ni datos de TVP.

# CASO CLÍNICO. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

## ANALÍTICA SANGRE URGENTE

Hemograma y coagulación sin alteraciones. **Glucosa 151 mg/dl**, urea 22 mg/dl, creatinina 0.69 mg/dl, FG >90, iones en rango, LDH 248 UI/l, Colesterol 203 mg/dl, TG 229 mg/dl, **AST 111 UI/L**, **ALT 309 UI/L**, **GGT 375 UI/L**, **FAS 269 UI/L**, BT 11.99 mg/dl, BD 9.10 mg/dl.



## ECOGRAFÍA ABDOMEN

Hígado de ecogenicidad homogénea, sin LOEs. Vesícula con microlitiasis en su interior, con pared de grosor normal y sin dilatación de vía biliar intra ni extrahepática.

Siguiente

## **PREGUNTA 2.** Ante los hallazgos en las pruebas complementarias, ¿cuál sería la actitud a seguir?

- a) Ingreso en planta y solicitud de CPRE por la alta sospecha de coledocolitiasis
- b) Alta a domicilio con solicitud únicamente de serología viral (impresiona hepatitis aguda E)
- c) Alta a domicilio con solicitud de estudio hepático completo y Colangiorrsonancia
- d) Derivación para ingreso en un centro con Unidad de trasplante hepático ya que presenta criterios de gravedad

## ¡Respuesta correcta!

- a) Ingreso en planta y solicitud de CPRE por la alta sospecha de coledocolitiasis
- b) Alta a domicilio con solicitud únicamente de serología viral (impresiona hepatitis aguda E)
- c) Alta a domicilio con solicitud de estudio hepático completo y Colangiorresonancia**
- d) Derivación para ingreso en un centro con Unidad de trasplante hepático ya que presenta criterios de gravedad

Siguiente

Respuesta incorrecta

**Inténtelo de nuevo**

# CASO CLÍNICO

Ante el buen estado general del paciente, se decide **completar el estudio hepático de manera ambulatoria** en nuestras consultas:

- **ColangioRM.**
- Serología de virus **hepatotropos** (VHA, VHE, VHB, VHC) y otros virus (EBV, CMV, VHS I y II) junto a otros patógenos menos frecuentes (Rickettsias, Leptospira, Coxiella, etc).
- **Autoinmunidad:** ANA, ANCA, antiLKM, anti
- Perfil **ferrocínético, ceruloplasmina, cobre y porfirinas** en orina.

# CASO CLÍNICO

Durante la realización del estudio, ante la **ictericia en ascenso y la aparición de prurito** se decide ingreso hospitalario para control sintomático y completar estudio.

# CASO CLÍNICO. PRUEBAS DURANTE EL INGRESO

- **ANALÍTICA:** gluc 238, urea 36, creat 0.77 con FG>90, AST 42, ALT 80, BT 22.50 BD 17.86 (en ascenso). Hemograma y coagulación sin alteraciones. HbA1c 5, *IgA-M-G* normales, *ferritina* 463.2, PT 6.50, *A1AT* 167, *Ceruloplasmina* 32, TSH normal, insulina 2.8, Ac antitransglutaminasa 0.30.

- **SEROLOGÍA DE VIRUS HEPATOTROPOS:** HIV neg, VHA IgM/IgG negativo, HBsAg neg, Ac antiHBc neg, Ac antiHBs positivo, AntiVHC y carga viral VHC negativas. *IgG VHE* positivo, *IgM* y *PCR VHE* negativas.

- **ColangioRM:** sin hallazgos.

- **Cobre y porfirinas en orina:** negativas.

- **OTRAS SEROLOGÍAS:** Rosa de bengala negativo, VHS I IgG + IgM neg, VHS II IgG/M neg, VHZ IgG+ IgM neg, Rickettsia IgG/IgM neg, Leptospira IgG/M neg, Coxiella burneti IgG IgM neg, leishmania IgG/M negativa, triple vírica IgG positiva, Chlamidia trachomatis IgG+, Borrelia burgdorferi IgG/M negativo.

Además es diagnosticado de **Diabetes Mellitus** de novo, completando el estudio con:

- **RM pancreática.**
- **Elastasa fecal.**
- **Péptido C y autinmunidad de DM.**

Siguiente

### **PREGUNTA 3.** Tras los resultados del estudio, ¿qué haría a continuación?

- a) Ante la normalidad del estudio el paciente solo requiere controles analíticos periódicos hasta comprobar normalización
- b) Indicaría corticoides iv ante la sospecha de hepatitis autoinmune
- c) Solicitud de ecoendoscopia para descartar coledocolitiasis
- d) Ante la normalidad del estudio y el empeoramiento progresivo del perfil hepático habría que plantear solicitar una biopsia hepática

## ¡Respuesta correcta!

- a) Ante la normalidad del estudio el paciente solo requiere controles analíticos periódicos hasta comprobar normalización
- b) Indicaría corticoides iv ante la sospecha de hepatitis autoinmune
- c) Solicitud de ecoendoscopia para descartar coledocolitiasis
- d) Ante la normalidad del estudio y el empeoramiento progresivo del perfil hepático habría que plantear solicitar una biopsia hepática**

Respuesta incorrecta

**Inténtelo de nuevo**

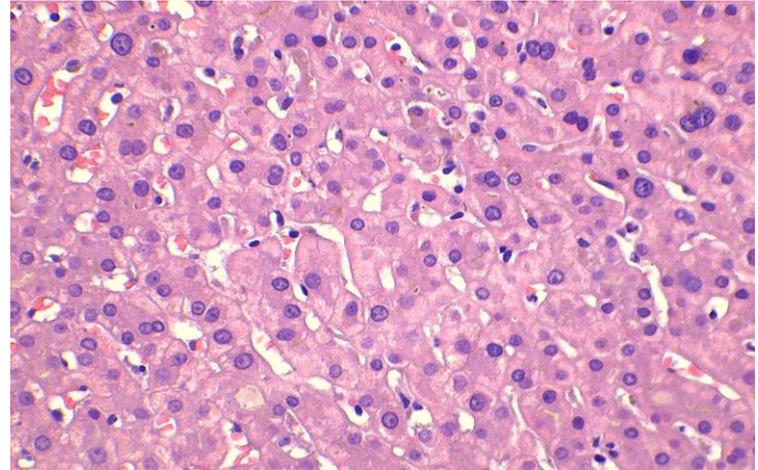
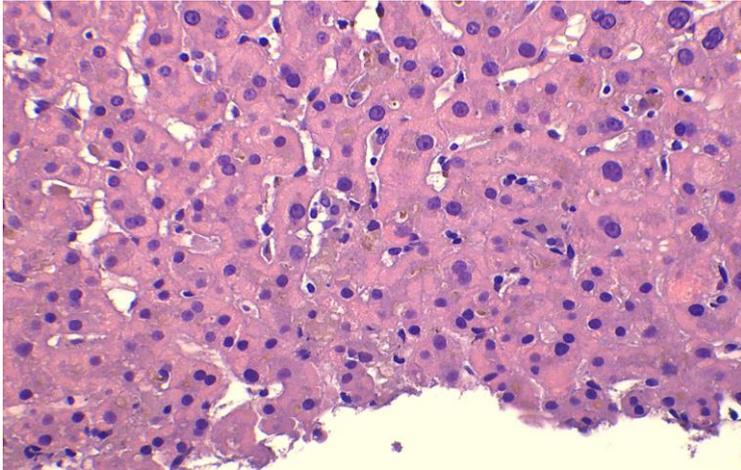
# CASO CLÍNICO

Se llevó a cabo **biopsia hepática percutánea ecoguiada** durante el ingreso.....

Siguiente

# CASO CLÍNICO

**INFORME:** PARÉNQUIMA HEPÁTICO CON SIGNOS DE **COLESTASIS** SIN EVIDENCIA DE INFLAMACIÓN CRÓNICA NI AGUDA. AUSENCIA DE FIBROSIS.



*Imágenes cedidas por Dra. Cid Mañas. UGC Anatomía Patológica del Hospital Virgen de la Victoria (Málaga)*

**Siguiente**

**PREGUNTA 4.** Ante la normalidad de la biopsia (sin datos de hepatitis aguda ni reacción ductular) solo mostrando colestasis ¿Cuál sería la siguiente aproximación diagnóstica?

- a) Dado colestasis en la biopsia, etiquetaría de una CEP de pequeño ducto e iniciaría estudio pre-trasplante
  
- b) Dado claros datos de enfermedad hepática autoinmune, iniciaría corticoides a dosis de 1mg/kg de peso intravenoso
  
- c) Dado claros datos de enfermedad hepática autoinmune, iniciaría corticoides a dosis de 1mg/kg de peso oral
  
- d) Dado edad del paciente, colelitiasis y enfermedad extrahepática (Diabetes), barajaría la opción de colestasis genética y solicitaría estudio genético

# ¡Respuesta correcta!

- a) Dado colestasis en la biopsia, etiquetaría de una CEP de pequeño ducto e iniciaría estudio pre-trasplante
- b) Dado claros datos de enfermedad hepática autoinmune, iniciaría corticoides a dosis de 1mg/kg de peso intravenoso
- c) Dado claros datos de enfermedad hepática autoinmune, iniciaría corticoides a dosis de 1mg/kg de peso oral
- d) Dado edad del paciente, colelitiasis y enfermedad extrahepática (Diabetes), barajaría la opción de colestasis genética y solicitaría estudio genético**

Siguiente

Respuesta incorrecta

**Inténtelo de nuevo**

A continuación, **un poco de teoría** acerca de las colestasis genéticas autosómicas recesivas (diagnóstico diferencial entre **colestasis progresiva familia intrahepática y colestasis benigna recurrente intrahepática**) que fueron las entidades que nosotros sospechamos en este momento.....

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Progressive Familiar Intrahepatic Cholestasis (PFIC)			Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis (BRIC)
PFIC Tipo I (Enf. de Byler)	PFIC Tipo II (S <sup>o</sup> de Byler)	PFIC Tipo III	BRIC
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mutación en FIC1 (Gen ATP8B1).</li><li>• ↑ FA ↓ GGT</li><li>• Colestasis recurrente → Permanente → Fallo hepático</li><li>• <b>Afectación extrahepática</b> (pancreatitis, diarrea...).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mutación en BSEP (Gen ABCB11).</li><li>• ↑ FA ↓ GGT</li><li>• <b>Cirrosis</b> en la primera década de la vida.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mutación en MDR3 (Gen ABCB4)</li><li>• ↑ FA ↓ GGT</li><li>• Evolución a <b>cirrosis con HTP</b> (característico).</li></ul>	<p><b>Tipo I</b> Mutación en FIC 1 (Gen ATP8B1) ↑ FA ↓ GGT Colestasis recurrente leve. <b>NO</b> progresión a cirrosis <b>Afectación extrahepática</b> (diabetes mellitus, pancreatitis, litiasis renal).</p> <p><b>Tipo II</b> Mutación BSEP (Gen ABCB11) ↑ FA ↓ GGT Colestasis recurrente leve. <b>Sin</b> afectación extrahepática.</p>

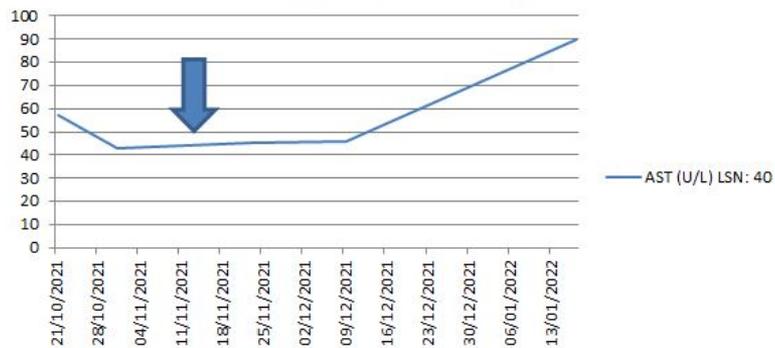
Siguiente

# CASO CLÍNICO

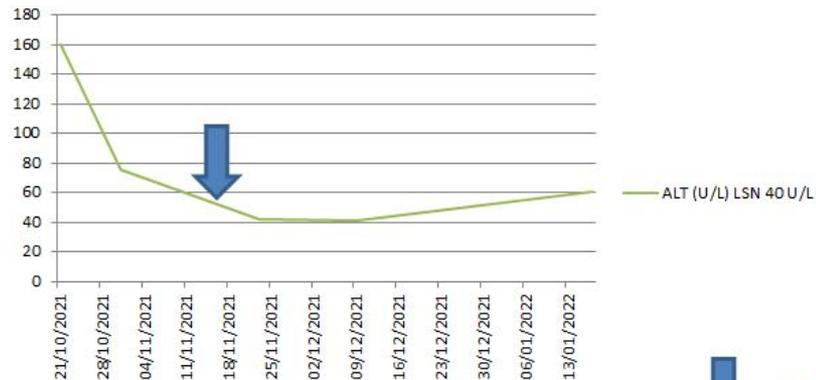
Al alta, y dada sospecha clínica:

- Inició tratamiento con **Ácido Ursodesoxicólico, Colestiramina** (suspendida por reacción paradójica con acentuación del prurito) y posteriormente **rifampicina**.
- **Se solicita estudio genético de colestasis intrahepáticas benignas.**

**AST (U/L) LSN: 40 U/L**

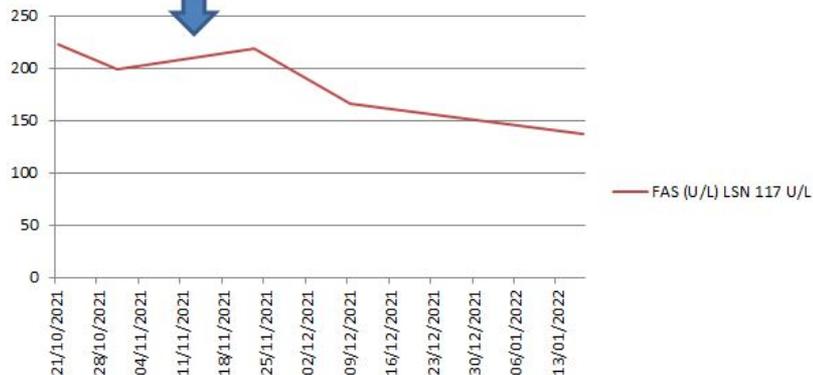


**ALT (U/L) LSN 40 U/L**

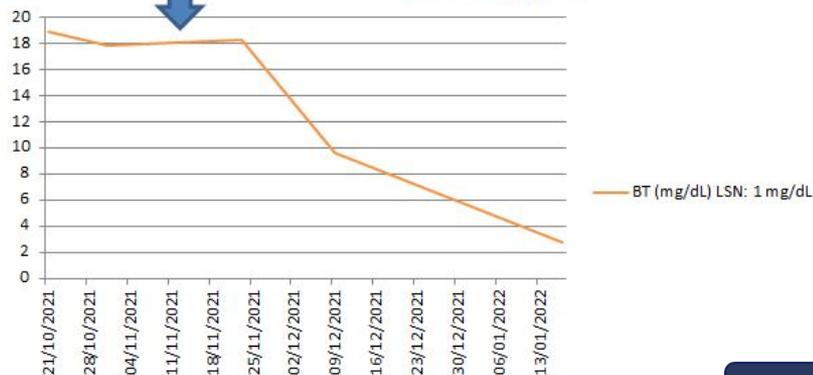


## CASO CLÍNICO

**FAS (U/L) LSN 117 U/L**



**BT (mg/dL) LSN: 1 mg/dL**



Inicio AUDC

Siguiente

# CASO CLÍNICO

## INFORME DE GENÉTICA

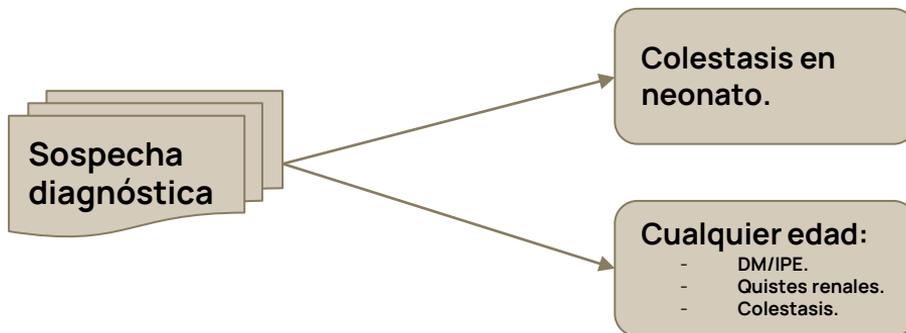
Delección Chr17:345267536104885 (incluyendo un déficit de expresión de 19 genes) del gen HNF1B.

Siguiente

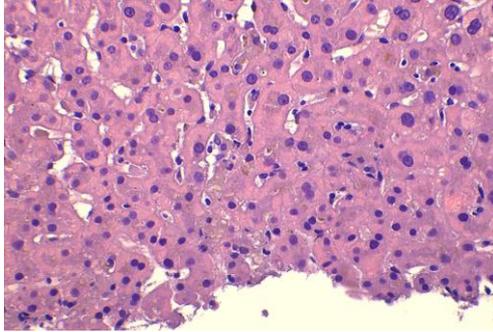
# MUTACIÓN/DELECIÓN DEL GEN HNF1B.

## ¿Qué son los HNFs?

- Hepatocyte nuclear factor.
- **Reguladores de la transcripción** genética en el **hepatocito** y las **células epiteliales de la vía biliar** (desarrollo embrionario y fetal y vida adulta). Clave en su supervivencia posnatal, su función y regeneración.
- También expresado en: **riñones, tracto urogenital y células beta pancreáticas.**
- Expresión clínica:
  - Fenotipos **hepáticos**: alteración hepática no colestásica → colestasis en edad adulta → colestasis neonatal (+ grave)
  - **Quistes renales**
  - **Diabetes Mellitus tipo MODY 5.**
- También conocido como **síndrome RCAD** (Renal Cysts And Diabetes).



# MUTACIÓN/DELECIÓN DEL GEN HNF1B.



## Hepáticas:

- Colestasis.



## Pancreáticas:

- Diabetes Mellitus debut en edad adulta (MODY 5).
- Insuficiencia pancreática exocrina



## Renales:

- Quistes renales.

**PREGUNTA 5.** Una vez conocido el diagnóstico infrecuente de colestasis asociada al déficit del gen HNF1B (por delección Cr 17), ¿Cuál de las siguientes recomendaciones NO llevaría a cabo?

- a) Derivaría a Endocrinología para manejo de la diabetes tipo MODY
- b) Derivaría a Genética Médica para estudio del caso y recomendación acerca de estudio de familiares
- c) Valoraría alta de consulta de Hepatología, manteniendo AUDC de por vida y evitando ambiente estresante
- d) Seguimiento estrecho del paciente en Consultas de Hepatología

# ¡Respuesta correcta!

- a) Derivaría a Endocrinología para manejo de la diabetes tipo MODY
- b) Derivaría a Genética Médica para estudio del caso y recomendación acerca de estudio de familiares
- c) Valoraría alta de consulta de Hepatología, manteniendo AUDC de por vida y evitando ambiente estresante**
- d) Seguimiento estrecho del paciente en Consultas de Hepatología

Siguiente

Respuesta incorrecta

**Inténtelo de nuevo**

# CASO CLÍNICO. EN LA ACTUALIDAD...

- Es derivado a **Endocrinología y Nutrición** por DM tipo MODY 5 (atrofia de cola de páncreas en RM pancreática).
- Es derivado a **Genética** (estudio de DM monogénica y amplia estudio a familiares de 1º grado).
- Diagnóstico de **Insuficiencia Pancreática Exocrina (IPE)**.
- En tratamiento con: **Ácido Ursodesoxicólico** 500mg/8 horas y **Kreon** (50.000 U con comidas principales y 25.000 con snacks).
- **Normalización** de cifras de **bilirrubina**.
- **Asintomático**.
- Revisiones trimestrales



Siguiente

# CONCLUSIONES

- Ante un cuadro de **colestasis** es **fundamental** el papel de la **anamnesis** (claves tanto clínica como antecedentes epidemiológicos).
- Descartar **en primer lugar** etiologías **más frecuentes** (obstrucción biliar, hepatitis viral/alcohólica/autoinmune) para continuar con otras menos comunes (déficit de alfa-1-antitripsina, Wilson, hemocromatosis...).
- Si las pruebas complementarias no fueran concluyentes, el papel de la **biopsia hepática** puede ser clave.
- Tener presentes las causas de colestasis congénita (PFIC y BRIC) y valorar el **estudio genético**.
- **Déficit de HNF1B**: colestasis neonatal o cualquier edad de la vida con colestasis, quistes renales y DM/IPE.

# BIBLIOGRAFÍA



- Min Ji Sohn, Min Hyung Woo, Moon-Woo Seong, et al. Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis Type 2 in Siblings with Novel ABCB11 Mutations. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(2):201-206
- Eric Arthur Lorio, David Valdez, Nain Alkhouri, et al. Cholestasis in Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis 2. *ACG Case Rep J.* 2020; 7:e00412
- B. Strubbe, A Geerts, H Van Vlierberghe. Progressive familial intrahepatic cholestasis and benign recurrent intrahepatic cholestasis: a review. *Acta gastroenterol, belg.* 2012;75:405-410
- Radana Kotalova, Petra Dusatkova, Ondrej Cinek, et al. Hepatic phenotypes of HNF1B gene mutations: A case of neonatal cholestasis requiring portoenterostomy and literatura review. *World J Gastroenterol.* 2015;21:2550-2557



# Ha finalizado el caso clínico

Caso clínico: colestasis a estudio. Importancia del diagnóstico diferencial

Jesús Santa Bárbara Ruiz, Jose M Pinazo Bandera, Aida Ortega Alonso  
UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Victoria.