

Eduardo Reyna-Villasmil*, Duly Torres-Cepeda
y María Labarca-Acosta

Servicio de Ginecología, Hospital Central «Dr.
Urquinaona», Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com
(E. Reyna-Villasmil).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.06.003>

Pancreatitis aguda secundaria a déficit parcial de multidrug resistance 3 p-glycoprotein



Acute pancreatitis secondary to partial multidrug resistance 3 p-glycoprotein deficit

Cada vez atendemos más pacientes jóvenes con dolor abdominal y parámetros analíticos de colestasis. No es infrecuente que tras realizar despistaje de enfermedad infecciosa, metabólica autoinmune y exámenes radiológicos no se objetive una causa concluyente.

A continuación presentamos el caso de un paciente de 18 años que presentó cuadros de pancreatitis aguda y colestasis en relación con déficit parcial de *Multidrug resistance 3 p-glycoprotein* (MDR-3), queriendo hacer hincapié en una enfermedad emergente en la literatura en los últimos 10 años, pero sin casos comunicados en nuestro país.

Se trata de un varón de 18 años sin antecedentes personales de interés. Abuelo materno fallecido por neoplasia de páncreas. Madre colecistectomizada por colecistitis aguda a los 30 años.

Ingresó por dolor en epigastrio, de inicio brusco, con irradiación lumbar. Refería haber presentado episodios similares de menor intensidad durante el último año.

La analítica en urgencias mostraba colestasis (BRB 5,79 [directa 2,22; indirecta 3,57], AST 318, ALT 671, FA 261 y GGT 347) e hiperamilasemia (1.763 UI). Los parámetros de hemograma y coagulación, reactantes de fase aguda, perfil lipídico, tiroideo y férrico no mostraban alteraciones. La ecografía abdominal en urgencias mostró parénquima hepático sin alteraciones, con vesícula biliar alitiásica sin signos inflamatorios, con vía biliar intra y extrahepática de calibre y ecogenicidad normales.

El cuadro fue interpretado como pancreatitis aguda leve alitiásica y recibió alta hospitalaria a las 72 h.

Antes de ser reevaluado en consulta, reingresa por nuevo episodio de dolor abdominal, con elevación de patrón colestásico sin hiperamilasemia. Se realizaron pruebas de autoinmunidad e inmunoglobulinas, así como serologías de virus hepatotrofos, siendo negativas. Se solicitó nueva ecografía abdominal, sin hallazgos, y colangio-RMN, que mostró dilataciones segmentarias distales de la vía biliar intrahepática, con captación de contraste en segmentos V, VI y VIII, con parénquima hepático y pancreático de morfología e intensidad normal. Vesícula alitiásica sin signos inflamatorios, con vía biliar extrahepática de calibre e intensidad normal.

Tras recibir alta hospitalaria tras 7 días, fue programado para ultrasonografía endoscópica (USE).

Sin embargo, pocos días después acudió su madre a consulta para mostrar informes clínicos de 2 primas

maternas de primer grado recientemente introducidas en lista de espera de trasplante por cirrosis hepática secundaria a colestasis familiar intrahepática tipo 3, por déficit completo de MDR-3 secundario a mutación de ABCB4 en homocigosis.

En consecuencia, dados los antecedentes familiares, se solicitó test genético para gen ABCB4 en sangre periférica, realizándose aislamiento de DNA de linfocitos, y posterior secuenciación del exón 4 del gen ABCB4 y las zonas intrónicas adyacentes. Como resultado, se evidenció una mutación en heterocigosis en el nucleótido 202, que supone la sustitución de la glicina 68 por arginina, compatible con déficit parcial de MDR3.

En ese momento se inició tratamiento con ácido ursodeoxicólico (UDCA) 12 mg/kg/día, con normalización de los parámetros analíticos salvo la bilirrubina, que se mantiene desde entonces y hasta la actualidad (seguimiento de un año) fluctuante, con ascensos a expensas de BRB indirecta, en probable relación con síndrome de Gilbert. No ha presentado nuevos episodios de dolor abdominal. Ante el riesgo de estos pacientes de desarrollar fibrosis por colestasis crónica, se realizó elastografía hepática con resultado de 5.5 kPa (F0-F1). Dada la mejoría, se pospuso realización de USE. De momento, no se han realizado estudios genéticos en familiares de primer grado.

Durante los últimos años se han publicado diversos casos clínicos y estudios que hacen hincapié sobre el papel de diversos trastornos hereditarios que afectan a proteínas transportadoras de membrana en los síndromes colestásicos.

MDR-3 es una proteína que ha sido aislada en la membrana canalicular del hepatocito, que actúa como una bomba dependiente de ATP liberando a los conductillos biliares fosfatidilcolina, que permite formar junto con el colesterol y los ácidos biliares micelas mixtas¹.

Se ha identificado el gen ABCB4 (7q21) como el responsable de su síntesis, habiéndose descrito más de 60 mutaciones distintas², presentándose tanto en homocigosis como heterocigosis, y desembocando en proteínas truncadas (*nonsense mutation*), subdesarrolladas o disfuncionales (*missense mutation*) que determinarán la gravedad del déficit³.

En casos de déficit de MDR-3, se ha evidenciado un aumento en la toxicidad de la bilis sobre los colangiocitos, así como una incidencia aumentada de formación de cálculos, tanto a nivel de vesícula como en la vía biliar intra y extrahepática⁴. Actualmente se ha relacionado este déficit con los siguientes síndromes: colestasis progresiva familiar tipo 3, *low-phospholipid-associated cholelithiasis* (LPAC), colestasis gestacional intrahepática, colestasis neonatal transitoria, hepatopatía inducida por fármacos, así como fibrosis y cirrosis en el adulto⁵.

En el caso de nuestro paciente, se encuadró dentro del síndrome LPAC, al cumplir 2 de criterios definidos de los

siguientes: 1) aparición de síntomas antes de los 40 años; 2) colestasis crónica leve; 3) focos hiperecogénicos intrahepáticos, barro biliar o microlitiasis; 4) baja concentración de fosfolípidos en bilis, y 5) reaparición de síntomas biliares tras colecistectomía^{6,7}. Una vez confirmada la mutación, el hecho de haber presentado cólicos biliares complicados y colestasis crónica leve nos inclina a pensar que se trate de un paciente heterocigoto compuesto, desembocando en la síntesis de una proteína MDR-3 subdesarrollada o disfuncionante, pero no truncada.

Es importante valorar esta posibilidad etiológica en pacientes jóvenes que presentan cólicos biliares de repetición. En primer lugar, por existir test genéticos que permiten confirmar el diagnóstico y evitar pruebas invasivas con riesgos asociados. En segundo lugar por ser una entidad con un alto índice de respuesta a UDCA³, un fármaco económico y bien tolerado. En tercer lugar, porque pueden presentarse complicaciones en su evolución, en forma de cólicos biliares complicados o fibrosis progresiva⁵. Y, por último, dado su carácter genético, para el despistaje en familiares de primer y segundo grado que presenten clínica compatible².

Bibliografía

1. Eferink RP, Tytgat GN. Hepatic canalicular membrane 1: The role of MDR2 P-glycoprotein in hepatobiliary lipid transport. *FASEB J*. 1997;11:19–28.
2. Poupon R, Rosmorduc O, Boëlle PY, Chrétien Y, Corpechot C, Chazouillères O, et al. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: A study of 156 consecutive patients. *Hepatology*. 2013;58:1105–10.
3. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36 Suppl 1:S26–35.
4. Strubbe B, Geerts A, van Vlierberghe H, Colle I. Progressive familial intrahepatic cholestasis and benign recurrent intrahepatic cholestasis: A review. *Acta Gastroenterol Belg*. 2012;75:75–80.
5. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: Pathophysiology and clinical aspects. *Semin Liver Dis*. 2010;30:134–46.
6. Poupon R, Arrive L, Rosmorduc O. The cholangiographic features of severe forms of ABCB4/MDR3 deficiency-associated cholangiopathy in adults. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010;34:380–7.
7. Wang D, Afdhal N. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal Liver Disease. Feldman & Friedman & Brandt. Volume 2. Sección IX. Liver Chapter 65, p. 1100-1133.

Héctor Miguel Marcos Prieto, Daniel Pérez Corte, M. Concepción Piñero Pérez*, María Cristina Revilla Morato, Ana María Mora Soler, Rosa Virgina Acosta Materán, Andrea Jiménez Jurado, Valeria Calabuig Mazzola y Antonio Rodríguez Pérez

Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Hospital Clínico, Salamanca, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: conxipi@hotmail.com (M.C. Piñero Pérez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.06.002>

Obstrucción intestinal por metástasis de cáncer de pulmón



Metastatic intestinal obstruction secondary to a primary lung tumour

Las neoplasias localizadas en el intestino delgado son muy infrecuentes, representan del 1 al 6% de todos los tumores gastrointestinales. Entre un 1-4% corresponden a tumores metastásicos, y el origen más frecuente son el melanoma maligno, el cáncer de pulmón y el cáncer de colon¹.

La afectación metastásica del intestino delgado es poco frecuente desde el punto de vista clínico, pero no tanto desde el punto de vista histopatológico, con una incidencia del 2-14% según las series autopsicas².

La manifestación clínica de las metástasis intestinales es debida generalmente a una complicación de las mismas, como son la perforación, la obstrucción o el sangrado activo³. La presencia de estas determina un peor pronóstico de la enfermedad de base y requiere un tratamiento quirúrgico urgente.

Presentamos 2 casos de pacientes con carcinoma primitivo de pulmón que presentaron obstrucción intestinal por metástasis.

El primer caso, un varón de 78 años, fumador de 40 paquetes/año, fue diagnosticado de carcinoma epidermoide

de pulmón T2aN0M1 (hepática), y tratado con quimiorradioterapia. Nueve meses más tarde, acudió a urgencias por cuadro de obstrucción intestinal. La radiografía de abdomen y el TC informaron de dilatación de asas hasta yeyuno medio con cambio de calibre secundario a brida o hernia interna. Se intervino hallando obstrucción por tumoración estenosante en yeyuno. Se realizó resección completa y anastomosis. La anatomía patológica informó de metástasis de carcinoma epidermoide. El paciente fue alta al 8.º día del postoperatorio. Continuó tratamiento con quimioterapia, siendo éxitus por progresión de la enfermedad 20 meses tras la cirugía.

El segundo caso, un varón de 49 años, fumador de 20 paquetes/año, acudió a urgencias por dolor abdominal. Se realizó TC abdominal (fig. 1) que demostró una masa en fosa ilíaca derecha con signos de necrosis y adenopatías regionales. Con sospecha de neoplasia de ciego, se realizó colonoscopia sin evidencia de lesiones. En la radiografía de tórax realizada para estudio preoperatorio se halló una imagen nodular mal definida en lóbulo superior derecho (fig. 2A). Se realizó TC de tórax y broncoscopia para completar el estudio, demostrando la existencia de una masa en lóbulo superior derecho con adenopatías hiliares derechas (fig. 2B). La biopsia de las lesiones pulmonar y abdominal informó de carcinoma microcítico de pulmón. Con diagnóstico de carcinoma microcítico de pulmón estadio IV, el paciente inició tratamiento con quimioterapia según esquema cisplatino-etopósido. Tras recibir el primer ciclo,